

Steffen Brufladt

---

Effekt av seks dager faste på  $VO_{2maks}$  og  
substratvalg under arbeid på submaksimal  
og maksimal belastning

---

Masteroppgave i idrettsvitenskap  
Seksjon for fysisk prestasjonsevne  
Norges idrettshøgskole, 2018



## Sammendrag

**Innledning:** Enkelte grupper må prestere på et høyt fysisk nivå ved samtidig vektreduksjon og/eller gjennomføring av faste. Faste fører til fysiologiske adaptasjoner for å spare muskelmassen, men få studier har sett på effekt av langtidsfaste og utholdenhetsprestasjon og substratvalg under submaksimalt og maksimalt arbeid. Derfor ble vår studie gjennomført for å undersøke følgende problemstillinger; 1) undersøke effekt av seks dager faste på  $VO_{2maks}$ , 2) Undersøke hvordan seks dager faste påvirker substratvalg under submaksimalt og maksimalt arbeid.

**Metode:** 13 personer gjennomførte syv dager sammenhengende faste. Det ble gjennomført pretesting før fasten startet og posttesting mot slutten av fasten. Fysiske tester, hvilemetabolisme, oral glukosetoleransetest og kroppssammensetning ble målt og testet pre og under fasten. Blodprøver, urin og vekt ble målt hver morgen. I tillegg ble vevsglukosen måt kontinuerlig gjennom hele fasten.

**Resultater:**  $VO_{2maks}$  var signifikant redusert fra  $3768 \pm 217$  til  $3267 \pm 212$  mL · min<sup>-1</sup> ( $p < 0,01$ ). Absolutt belastning for maksimal fettoksidasjon økte signifikant fra  $93 \pm 6,4$  til  $108 \pm 6,23$  W ( $p < 0,01$ ), mens den maksimale fettoksideringen økte signifikant fra  $0,44 \pm 0,04$  til  $0,73 \pm 0,04$  g · min<sup>-1</sup> ( $p < 0,01$ ).

**Konklusjon:**  $VO_{2maks}$  var redusert etter seks dager faste til tross for økt evne til å oksidere fett. Økt evne til å oksidere fett ser ut til å skyldes redusert PDH aktivitet, mens redusert  $VO_{2maks}$  mest sannsynlig skyldes dehydrering.

# Innhold

<b>Sammendrag .....</b>	<b>3</b>
<b>Innhold.....</b>	<b>4</b>
<b>Forord .....</b>	<b>6</b>
<b>1.0 Innledning .....</b>	<b>7</b>
1.1 Problemstilling .....	8
<b>2.0 Teori.....</b>	<b>9</b>
2.1 Energiforbruk og energiunderskudd.....	9
2.2 Energilager .....	10
2.3 Fastens fysiologi .....	12
2.4 Tap av masse ved faste .....	16
2.5 Tap av prestasjon ved faste .....	17
2.5.1 Faktorer som begrenser $VO_{2maks}$ .....	19
2.6 Energisubstrat under arbeid .....	22
2.6.1 Fett som energisubstrat .....	25
2.6.2 Karbohydrat som energisubstrat .....	28
<b>3.0 Metode .....</b>	<b>31</b>
3.1 Utvalg.....	31
3.2 Eksperimentelt design .....	31
3.3 Tilvenningstester .....	34
3.4 Fettoksidasjonstest.....	35
3.5 DEXA .....	36
3.6 RMR .....	37
3.7 Måling av $O_2$ , $CO_2$ og RER ved sykkeltest .....	37
3.8 Kognitiv funksjon.....	38
3.9 Biologisk materiale .....	38
3.9.1 Blodprøver.....	38
3.9.2 Biopsier.....	38
3.9.3 Laktatprøver .....	39
3.9.4 Nitrogenbalanse .....	39
3.10 OGTT .....	40
3.11 VAS.....	40
3.12 Aktivitets- og glukosemåler .....	40
3.13 Statistikk .....	41
<b>4.0 Resultater .....</b>	<b>41</b>
4.1 Kroppssammensetning og hvilemetabolisme .....	41
4.2 Fysiske tester.....	45
4.2.1 $VO_{2maks}$ .....	45
4.2.3 Fettoksideringstest .....	46
4.3 Energisubstrat under arbeid .....	49
4.4 Glukose, FFA og hormoner.....	50
<b>5.0 Diskusjon .....</b>	<b>53</b>
5.1 Kroppssammensetning og hvilemetabolisme .....	53
5.2 Fysiske tester.....	56

5.2.1	Maksimalt arbeid .....	56
5.2.2	Submaksimalt arbeid .....	59
<b>5.3</b>	<b>Energisubstrat i hvile og under arbeid.....</b>	<b>61</b>
<b>5.4</b>	<b>Begrensninger med studien .....</b>	<b>63</b>
<b>5.5</b>	<b>Praktisk betydning og videre forskning .....</b>	<b>63</b>
<b>5.6</b>	<b>Oppsummering og konklusjon .....</b>	<b>64</b>
<b>6.0</b>	<b>Referanser .....</b>	<b>65</b>
	<b>Tabelloversikt.....</b>	<b>78</b>
	<b>Figuroversikt .....</b>	<b>79</b>
	<b>Forkortelser .....</b>	<b>81</b>
	<b>Vedlegg .....</b>	<b>82</b>
	<b>Vedlegg 1: Samtykkeskjema .....</b>	<b>82</b>
	<b>Vedlegg 2: Oversikt over blodprøver .....</b>	<b>88</b>
	<b>Vedlegg 3: VAS .....</b>	<b>88</b>
	<b>Vedlegg 4: Helsekjema.....</b>	<b>91</b>
	<b>Vedlegg 5: Rekrutteringsplakat .....</b>	<b>92</b>

## Forord

Først og fremst en stor takk til veileder Jørgen Jensen for tett oppfølging og god hjelp gjennom hele prosessen. Døren din har alltid stått åpen, og dine faglige innspill har vært til stor hjelp.

Takk til biveileder Egil Johansen for god hjelp under prosjekt. Ditt gode humør smittet over på en ellers sliten masterstudent under datainnsamlingen.

Marte Valde har bidratt sterkt til at generell labdrift har fungert og at vi fikk venefflon og blodprøvetagning til å fungere.

Kristoffer og Anders Kolnes har stilt opp tidlig om morgenen for å hjelpe til med biopsier. Ditta Valsdottir har stilt om og hjulpet med blodprøver i helger. Uten dere ville ikke kvaliteten på studien vært like god.

En ekstra takk til medstudent Emelie Nilsen som har vært medansvarlig for gjennomføringen av studien. Uten deg ville ikke studien blitt gjennomført.

Til slutt en stor takk til alle forsøkspersoner som frivillig har gjennomført syv sammenhengende dager uten mat. Deres dedikasjon og vilje til å yte maksimalt på alle tester til tross for tidlig oppmøte før arbeidsdagen deres startet har vært svært imponerende.

Steffen Brufladt

Oslo, mai 2018

## 1.0 Innledning

Mange idretter setter krav til lav kroppsvekt for at utøverne skal prestere på høyest mulig nivå. I tillegg blir ofte kontaktdretter delt inn i vektklasser, der utøverne som regel må kutte mye vekt før konkurranse for å nå ønsket vektklasse. Ved dårlig planlegging av vektreduksjonen kreves det at utøverne må kutte ekstremt mye vekt på kort tid for å få lov til å konkurrere (Gutierrez, Gonzalez-Gross, Delgado, & Castillo, 2001). I tillegg til aktive utøvere ønsker en stor andel av befolkningen å bruke vektreduksjon for å oppnå bedre helse. I moderne tid er det utviklet flere ulike metoder for å oppnå vektreduksjon. Eksempler på dietter som er blitt ekstremt populære er 5:2-dietten, periodisk faste og vannfaste. Felles for de ovennevnte diettene er at de innebærer perioder med faste. Det blir også mer og mer vanlig med eliteutøvere med muslimsk bakgrunn. Under Ramadan faster muslimer når solen er oppe, og gjennomfører i så måte periodisk faste under hele Ramadan. Faste brukes også aktivt ved militære feltøvelser. Soldatene må ofte gjennom perioder på flere dager uten matinntak, samtidig som de utøver stort energiforbruk (Maughan, Fallah, & Coyle, 2010). Det vil derfor være av stor interesse for flere ulike grupper å se hvordan faste påvirker fysisk prestasjonsevne.

Studier har vist at størrelsen på hvilemetabolismen (RMR) er avhengig av kroppsstørrelse og muskelmasse ettersom det er vist korrelasjon mellom både kroppsstørrelse og RMR, og muskelmasse og RMR (Cunningham, 1991; Henry, 2005; Zurlo, Larson, Bogardus, & Ravussin, 1990). Siden det er stor enighet om at faste vil redusere både kroppsvekt og muskelmasse burde derfor RMR i teorien bli redusert ved faste, men studier som er gjort viser sprikende funn. Noen har funnet reduksjon i RMR etter faste (Benedict et al., 1915; Consolazio et al., 1967b) mens andre ikke har funnet forskjell (Cahill et al., 1966; Elia, Lammert, Zed, & Neale, 1984; Van, Schwarz, & Der Kinderen, 1964). RMR står for 60-75% av daglig energiforbruk for normale personer (Poehlman, 1989), og størrelsen på RMR vil derfor i stor grad være bestemmende for vekttapet under faste. Det er gjort mange studier som undersøker langtidsfaste (> 4 dager) og vektreduksjon på overvektige personer (Bloom, 1959; Drenick, Swendseid, Bland, & Tuttle, 1964; MacCuish, Munro, & Duncan, 1968; Runcie & Thomson, 1970; Stewart & Fleming, 1973; Thomson, Runcie, & Miller, 1966), men langt færre har sett

på normalvektige personer (Benedict et al., 1915; Consolazio, Matoush, Johnson, Nelson, & Krzywicki, 1967a). Det vil derfor være svært interessant å se på effekt av langtidsfaste på vektreduksjon på normalvektige personer.

Flere studier har funnet redusert tid til utmattelse ved sykling på moderat til høy intensitet etter 24 timer faste (Gleeson, Greenhaff, & Maughan, 1988; Loy et al., 1986; Maughan & Gleeson, 1988; Nieman, Carlson, Brandstater, Naegel, & Blankenship, 1987; Zinker, Britz, & Brooks, 1990), men en studie som gjennomførte faste i 3 1/2 dager fant ingen forskjell i prestasjon (Knapik, Jones, Meredith, & Evans, 1987). Det er gjennomført få studier som ser på effekt av lagtidsfaste på utholdenhetsprestasjon. De to studiene som har undersøkt utholdenhetsprestasjon etter langtidsfaste fant redusert  $VO_{2maks}$ , men ingen forskjell når det ble tatt høyde for kroppsvekt (Consolazio et al., 1967b; Henschel, Taylor, & Keys, 1954).

Evne til å oksidere fett blir sett på som viktig for å prestere bra i utholdenhetsidretter. Studier har vist at faste fører til økt evne til å oksidere fett (Andersson Hall, Edin, Pedersen, & Madsen, 2016; Cahill, 2006). For å arbeide på høy intensitet krever kroppen at det er tilgang på karbohydrater (Achten, Gleeson, & Jeukendrup, 2002). Derfor vil det være interessant å se hvordan faste påvirker  $VO_{2maks}$  og substratvalg under arbeid på ulike intensiteter.

## 1.1 Problemstilling

Hensikten med studien var todelt.

1) Undersøke effekt av seks dager faste på  $VO_{2maks}$ .

2) Undersøke effekt av seks dager faste på substratvalg under submaksimalt og maksimalt arbeid.



## 2.0 Teori

### 2.1 Energiforbruk og energiunderskudd

Mange idretter setter krav til lav kroppsvekt hos utøvere for å prestere på høyest mulig nivå. I tillegg blir kontaktsidretter som for eksempel boksing, bryting og vektløftning delt inn i vektklasser, hvor utøverne ønsker å konkurrere i lavest mulig vektklasse. I enkelte tilfeller kreves det at utøverne må redusere kroppsvekten mye på kort tid for å komme innenfor vektkravet til sin klasse (Gutierrez et al., 2001). I tillegg til aktive utøvere ønsker en stor andel av befolkningen å bruke vektreduksjon for å oppnå bedre helse.

Det er forholdet mellom energiinntak og energiforbruk som bestemmer kroppsvekt, forutsatt at væskebalansen opprettholdes. Dersom energiinntaket over tid er mindre enn energiforbruket vil det føre til nedgang i vekt. Vektnedgangen vil komme av redusert fettmengde og/eller redusert muskelmasse (Hall, 2008). For å oppnå energiunderskudd kreves det at energiinntaket reduseres, at energiforbruket økes eller en kombinasjon av begge. For mange kan det oppleves som anstrengende å øke energiforbruket. Redusert energiinntak vil derfor være viktig for vektnedgang, og det er utviklet flere metoder som tar utgangspunkt i et redusert energiinntak, ofte sammen med noe økt energiforbruk. Metodene som er utviklet har i nyere tid blitt ekstremt populære (eks 5:2-dietten, periodisk faste, vannfaste). Felles for de ovennevnte metodene er at de innebærer perioder med faste. I moderne tid er det også blitt flere og flere idrettsutøvere på elitenivå med muslimsk bakgrunn. Under Ramadan avstår muslimer fra mat og drikke så lenge solen står oppe, og gjennomfører i så måte periodisk faste. Også i militær sammenheng gjennomføres perioder med faste. Ved feltøvelser må soldatene gjennom et ekstremt stort energiunderskudd. Ofte må soldater gjennom lengre perioder med faste samtidig som de utøver et stort energiforbruk, det vil derfor være av stor interesse å vite mer om hvordan faste påvirker fysisk prestasjonsevne (Maughan et al., 2010).

Hvilemetabolismen (RMR) for normalvektige mennesker er på omtrent  $1500 \text{ kcal} \cdot \text{dag}^{-1}$  (Astrup et al., 1999; Henry, 2005). RMR står for den største delen av daglig energiforbruk (60-75%) for et menneske, og blir bestemt av alder, kjønn, kroppsstørrelse- og komposisjon, kroppstemperatur og tidligere trening (Poehlman,

1989). Hvilemetabolismen blir definert som den miste mengde energi som kreves for å opprettholde kroppens metabolske prosesser (Poehlman, 1989). Studier har vist at energiforbruket i hvile korrelerer lineært med kroppsstørrelse hos mennesker (Henry, 2005). Muskelmasse er en viktig bestemmende faktor for den totale hvilemetabolismen, selv om skjelettmuskulatur i hvile har lav metabolsk kostnad (Cunningham, 1991). I hvile har skjelettmuskulatur et oksygenopptak per gram på bare 2,5% av hjerte og nyrer. Muskelmasse er i hovedsak bestemmende for RMR ettersom skjelettmuskulatur utgjør så mye som 40-50% av den totale kroppsvekten for normale individer (Cunningham, 1991; Zurlo et al., 1990). Ved økende kroppsmasse øker også størrelsen på energikrevende organer som for eksempel hjerte, hjernen, nyrer, lunger og lever (Holliday, Potter, Jarrah, & Bearg, 1967; Kumar, Liestol, Loberg, Reims, & Maehlen, 2014). I tillegg til kroppsstørrelse er tyroideahormonene sett på som en svært viktig regulator for RMR (Poehlman, 1989). Det er usikkert hvordan faste påvirker RMR. Av studier som er gjort er det funnet både reduksjon (Benedict et al., 1915; Consolazio et al., 1967b) og ingen forskjell (Cahill et al., 1966; Elia et al., 1984; Van et al., 1964) i RMR etter en periode med faste.

I tillegg til energiforbruk i hvile vil termisk effekt ved matinntak (TEM) og termisk effekt ved aktivitet (TEA) bestemme totalt energiforbruk. TEM (ca 10% av totalt energiforbruk), er den energien som kreves for å metabolisere og lagre energien i mat, og blir definert som økt energiforbruk over RMR etter matinntak. TEA (15-30% av totalt energiforbruk) blir definert som energiforbruk som kommer i tillegg til RMR og TEM. TEA er den største variabelen mellom individer ettersom det innebærer trening, og ulikt aktivitetsnivå mellom individer spiller en stor rolle for det totale energiforbruket (Heydenreich, Kayser, Schutz, & Melzer, 2017; Poehlman, 1989).

## 2.2 Energilager

Mennesker lagrer energi i form av fett, karbohydrat og proteiner. For normalvektige vil fettlagrene (triglycerol) ha den høyeste mengde energi som kan frigjøres. Fett har en energitetthet på  $9 \text{ kcal} \cdot \text{g}^{-1}$  (Lee, Mottillo, & Granneman, 2014). På grunn av den høye energitettheten til fett kreves det en stor mengde energiforbruk for å bli kvitt fettmasse. For å forbrenne 2 kg fett kreves det et energiunderskudd på omtrent 2500 kcal per dag i syv dager. I praksis vil det tilsvare omtrent en uke uten næringsinntak med normalt

aktivitetsnivå. Fett gir i praksis  $8 \text{ kcal} \cdot \text{gram}^{-1}$  som er lagret i kroppen. Grunnen er at kapillærer og proteiner tar opp noe plass i fettvevet (Flatt, 1995).

Skjelettmuskulaturen inneholder også en stor mengde energi som kan frigjøres (Elia, 2000). Proteiner har en energitetthet på  $4 \text{ kcal} \cdot \text{g}^{-1}$ , men ikke alle proteiner kan omdannes til sukker. Det kreves 1,75 gram proteiner for å danne 1 gram glukose, i tillegg består muskelmasse av omtrent 20% proteiner og nesten 80% vann (Rowe, Macedo, Visentainer, Souza, & Matsushita, 1999). Proteiner har en bestemt funksjon i kroppen og lagres ikke ved overskudd. Å bruke proteiner i kroppen som energisubstrat under faste vil derfor føre til stort tap av masse og tap av prestasjon og funksjon i vitale organer.

Karbohydrater lagres i kroppen som glykogen, i tillegg er det alltid en mengde fritt glukose i plasma. Energitettheten til karbohydrater er på  $4 \text{ kcal} \cdot \text{g}^{-1}$ . Glykogen lagres i lever og i skjelettmuskulatur. Hos en normalvektig person lagres omtrent 100 gram glykogen i lever, og 500 gram i skjelettmuskulatur. Glykogen inneholder derfor begrenset med energi som er tilgjengelig for oksidering (Jensen, Rustad, Kolnes, & Lai, 2011). Et gram glykogen binder opp minimum tre gram vann, og vil derfor føre til hurtig tap av masse når det brukes som energisubstrat (Fernandez-Elias, Ortega, Nelson, & Mora-Rodriguez, 2015). Glykogen vil derfor bare gi  $1 \text{ kcal} \cdot \text{gram}^{-1}$  som er lagret når vann blir tatt med i beregningen (Flatt, 1995).

For en gjennomsnittsperson som veier 65 kg er det omtrent 12 gram fritt glukose, 600 gram glykogen, 15 kg triglycerol og 12,5 kg protein som er tilgjengelig til oksidering og energiforbruk. Omregnet til energi vil det gi 48 kcal, 2400 kcal, 135 000 kcal og 50 000 kcal for henholdsvis fritt glukose, glykogen, fett og protein. Dette tilsvarer en teoretisk overlevelse på 30 min for glukose, 24 timer for glykogen, 55 dager for fett og 21 dager for protein (Frayn, 2009). Raten på tap av kroppsmasse er avhengig av hvilke vev som bidrar til å dekke energiforbruket. Som tommelfingerregel regnes det at det kreves et energiunderskudd på 7716 kcal for å redusere kroppsvekten med 1 kg (Hall, 2008).

For normalvektige mennesker inntreffer død etter et tap på omlag 50% av kroppsmassen som følge av faste. Hos overvektige individer er det rapportert om vekttnedgang på opptil 65-80% ved langvarig faste (Elia, 2000). Overvektige overlever faste lengre enn

normalvektige på grunn av større energilagere, i hovedsak som følge av mye større mengde energi lagret som fettvev (Elia, Stubbs, & Henry, 1999).

	Lean subject	Obese subject
<b>Initial</b>		
Body weight (kg)	70	140
Fat (kg)	9.0	61.5
Protein (kg)	12.2	15.7
Glycogen (kg)	0.3	0.4
<b>Loss during starvation</b>		
Weight (% of initial)	38.0	69.0
Weight (kg)	26.6	96.6
Fat (kg)†	8.0	61.5
Protein (kg)‡	4.6	8.1
Glycogen (kg)	0.3	0.4
<b>Available energy (kcal) during starvation</b>		
Fat	75,200 (77.6%)	568,700 (93.8%)
Protein	20,400 (21.1%)	36,000 (5.9%)
Glycogen	<u>1,260</u> (1.3%)	<u>1,680</u> (0.3%)
<b>Total</b>	<b>98,860 (100.0%)</b>	<b>606,380 (100.0%)</b>
Mean daily total energy expenditure (kcal/day)§	1500	2260
Survival time (days)	65	270

**Figur 2.1:** Viser teoretisk mengde lagret energi og estimert overlevelse for normalvektig og overvektige personer ved faste (Elia et al., 1999).

Basert på tidligere arbeid estimerte Elia et al. (1999) med at fett står for den største delen av energiforbruket under faste til død. Det ble estimert med at oksidering av proteiner vil stå for mesteparten av det resterende energiforbruket. Basert på estimatet til Elia et al. (1999) kan det se ut til at størrelsen på de ulike energilagrene er bestemmende for hvor stor andel av de ulike lagrene som blir brukt til energi. Fett vil for eksempel stå for en større andel av energiforbruket hos overvektige ettersom overvektige har mer fett tilgjengelig for oksidering. Hos mennesker er det rapportert faste i 382 dager. Mannen som gjennomførte fasten ble observert på sykehus under perioden, ingen bivirkninger ble observert (Stewart & Fleming, 1973). I andre tilfeller er det rapportert om faste opp til 249 dager uten negative effekter (Thomson et al., 1966).

### 2.3 Fastens fysiologi

Sult er en hendelse som fører til reduksjon i funksjon og prestasjon hos vitale organer (Secor & Carey, 2016). Sult kommer som regel som et resultat av lang sammenhengende faste. Kriterier for sult er; økt aktivitet, overgang i substratoksidering fra lipider til aminosyrer, hurtig økning i tap av kroppsmasse og/eller økt nitrogenutskillelse i urin (Secor & Carey, 2016). Det er derfor viktig å skille mellom sult og faste. Faste har vært en naturlig komponent av mange organismers tilstedeværelse, og fører til adaptasjoner av oppførsel, morfologiske-, metabolske- og fysiologiske parameter som er med på å redusere metabolsk energikostnad og opprettholde homeostasen. Fasting kan defineres som fravær av næringsinntak i en begrenset periode (Maughan et al., 2010). Energibehovet under faste vil dekkes fra frigjøring av lagrede energisubstrater (Secor & Carey, 2016). Mengde og kvalitet av lagrede energisubstrater og fysiologiske mekanismer som bestemmer hvor effektivt disse energisubstratene kan brukes, bestemmer hvor lenge et individ kan overleve faste (Secor & Carey, 2016).

Faste kan deles inn i tre faser; 1) den postabsorptive fasten, 2) den glukoneogenetiske fasen og 3) den adapterte fasen. Den første fasen av faste kalles for den postabsorptive fasen. Den postabsorptive fasen starter når alle næringsstoffene som er inntatt i et måltid er absorbert i tynntarmen (Maughan et al., 2010). Den postabsorptive fasen starter mellom 3-8 timer etter siste måltid, og er avhengig av størrelse og komposisjon på måltidet som blir inntatt. Den tidlige fasen av faste varer i omlag 24 timer etter at siste måltid er inntatt, i denne perioden tilvenner kroppen seg til fravær av næring som normalt sett ville vært der (Maughan et al., 2010). I den første fasen av faste holdes blodglukosekonsentrasjonen tilnærmet konstant. Blodglukosekonsentrasjonen vedlikeholdes på grunn av leverglykogen som hele tiden blir hydrolysert og sluppet ut som glukose i blodsirkulasjonen (Cahill, 2006). Etter 24 timer er leveren så og si tømt for glykogen (Cahill, 1983). Skjelettmuskulaturen har ikke mulighet til å frigi glukose til blodsirkulasjonen slik som leveren ettersom skjelettmuskulaturen mangler glukose-6-fosfatase (van Schaftingen & Gerin, 2002). Gjennom glykolysen kan skjelettmuskulaturen danne glykogen om til pyruvat, og videre til laktat som kan gå ut i blodstrømmen. Etterhvert som glykogen brytes ned i leveren vil glukoneogenesen gradvis øke slik at hjernen og andre vev som krever glukose som energisubstrat får tilgang til glukose. Glukoneogenesen er dannelsen av glukose fra andre stoffer enn

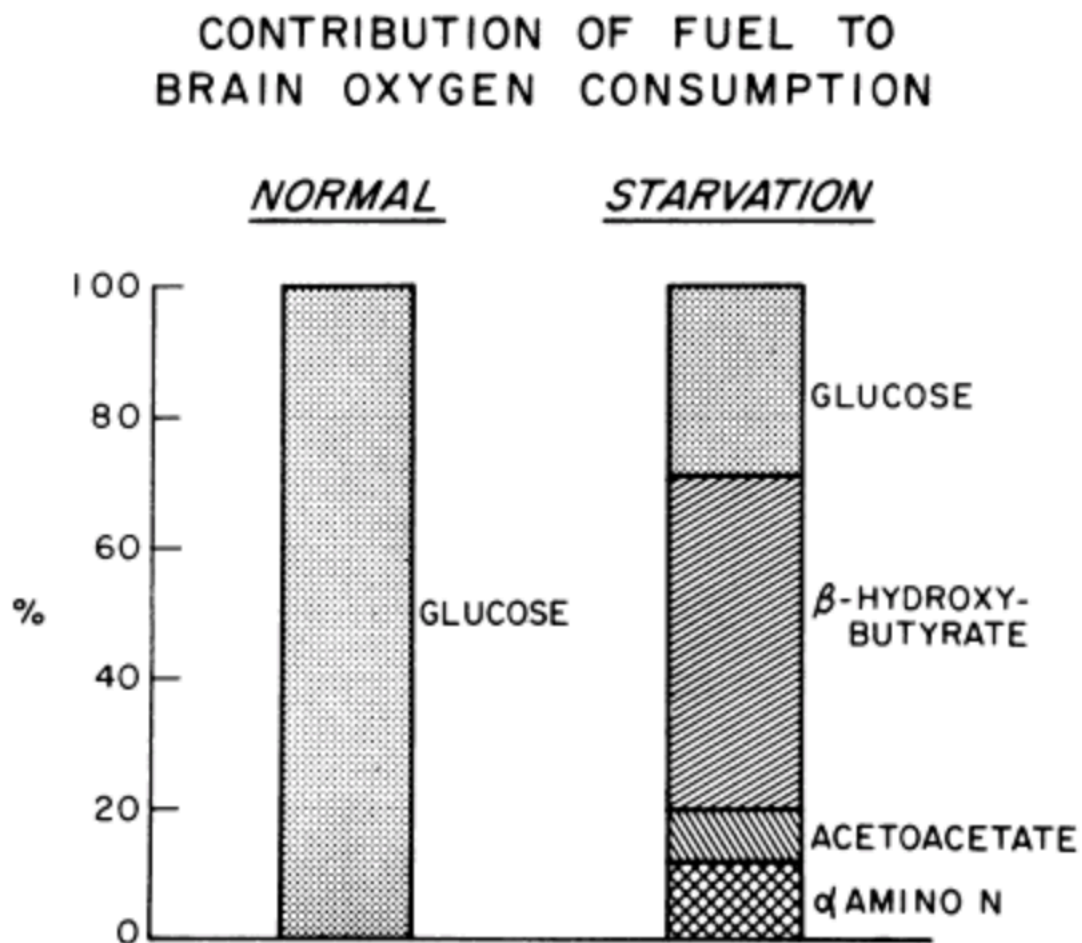
karbohydrater. Etter omlag 16 timer med faste vil glukoneogenesisen være økt nok til å være den viktigste bidragsyteren for å danne glukose (Ruderman, 1975).

Den andre fasen av faste kalles for den glukoneogenetiske fasen. Den glukoneogenetiske fasen starter når glukoneogenesisen er den største bidragsyteren til å danne glukose. Tilgang på substrat til glukoneogenesisen vil i denne perioden øke gradvis (Cahill, 1983, 2006). De første dagene under faste synker insulinkonsentrasjon i serum (Owen, Felig, Morgan, Wahren, & Cahill, 1969). Insulin er et hormon som stimulerer til glykogen- og lipidsyntese, og inhiberer lipolyse og glukoneogenese. Redusert insulinkonsentrasjon kan gi økt lipolyse og proteolyse i skjelettmuskulatur og videre føre til utslipp av aminosyrer (Wilcox, 2005). Aminosyrene, spesielt alanin, vil være et viktig substrat for glukoneogenesisen i den glukoneogenetiske fasen av fasten (Cahill, 2006). Selv om insulin er et anabolt hormon og mest sannsynlig er en viktig regulator under faste skjer det en reduksjon i tap av kroppsmasse og muskelmasse på et tidspunkt i fasten som kommer senere enn reduksjon av insulinkonsentrasjonen (Cahill, 2006). I tillegg til aminosyrer vil glycerol, som blir brutt ned fra triglycerol fra fettvevet, være et viktig substrat i glukoneogenesisen under faste (Cahill & Owen, 1968).

Nitrogenutskillelse i urinen brukes som mål på proteinnedbrytning. Det er estimert med at et gram nitrogen i urinen tilsvarer proteinnedbrytning på 6,25 gram (Frayn, 1983). Nitrogenutskillelsen reduseres gradvis under faste. I en studie på 11 overvektige personer som fastet i 5-6 uker falt total nitrogenutskillelse fra 16 gram  $\cdot$  dag<sup>-1</sup> i starten av fasten til 4,4 gram  $\cdot$  dag<sup>-1</sup> de siste tre dagene av fasten (Owen et al., 1969). I en annen studie ble det målt nitrogenutskillelse på 9 gram  $\cdot$  dag<sup>-1</sup> i starten av fasten. Etter en måned med faste sank nitrogenutskillelsen til 4 gram  $\cdot$  dag<sup>-1</sup> (Drenick et al., 1964). Ved utgangspunkt i aminosyre-nitrogen konstanten på 6,25 tilsvarer det et proteintap på henholdsvis 56 gram  $\cdot$  dag<sup>-1</sup> og 25 gram  $\cdot$  dag<sup>-1</sup>. Lignende resultater er også funnet i andre studier (Ashley & Whyte, 1961; Knapik et al., 1991).

Ettersom inntaket av nitrogen er lik null under faste antyder dette at det skjer adaptasjoner som reduserer proteindegradering. Dersom hjernens krav til glukose skal dekkes utelukkende fra aminosyrer gjennom glukoneogenesisen må en gjennomsnittsperson ha absolutt minimum katabolisme på 150 gram protein per dag. 150 gram proteiner tilsvarer omtrent 20 gram  $\cdot$  dag<sup>-1</sup> nitrogen i urinen (Cahill & Owen,

1968). Grunnen til at det etter noen uker med fasting er det observert  $3-6 \text{ gram} \cdot \text{dag}^{-1}$  nitrogen i urinen skyldes i hovedsak at hjernen tar i bruk ketonlegemer i stedet for glukose som energisubstrat (Cahill & Owen, 1968; Owen et al., 1967). Ketonlegemene acetoacetat og  $\beta$ -hydroxybuturat dannes i leveren fra fettsyrer som kommer fettvevet. Overgang i substratoksidering fra glukose til ketonlegemer i hjernen under faste vil derfor redusere kroppens glukoseforbruk og spare muskelproteiner (Cahill & Owen, 1968). I tillegg er det foreslått at ketonlegemer kan ha en bremsende effekt på proteinnedbrytning (Cahill & Owen, 1968). Den glukoneogenetiske fasen av faste regnes som avsluttet når nitrogenutskillelsen i urinen stabiliserer seg. Den adapterte fasen av faste varer helt til energilagrene begynner å gå tomme, og kroppen går over i fasen som kalles sult.



**Figur 2.2:** Viser hjernens energisubstrat under normale forhold og under faste. Under normale forhold vil hjernen utelukkende bruke glukose som energisubstrat. Under faste vil hjernen i hovedsak bruke ketonlegemer (Cahill & Owen, 1968).

Hos mennesker er det observert at insulinkonsentrasjonen faller etterhvert som fasten vedvarer (Vendelbo et al., 2014). Det er også vist at glukagonkonsentrasjonen øker under faste hos dyr og mennesker (Frayn, 2009; Secor & Carey, 2016). Økt sekresjon av glukagon fører til økt glykogenolyse og glukoneogenese, som i igjen bidrar til å øke blodsukkeret (Brockman, 1978). Insulin/glukagon ratioen faller betraktelig under faste, noe som stimulerer til oksidering av fett og karbohydrat (Cahill, 1970; Frayn, 2009). Faste fører til redusert insulinutskillelse og økt utskillelse av veksthormon (GH), kortisol, glukagon og katekolaminer (Cahill, 1970; Ho et al., 1988). I tillegg vil faste føre til reduksjon i tyroideahormonene  $T_3$  og  $T_4$ , som er sett på som viktige regulatorer for å redusere metabolsk aktivitet og senke raten på energiforbruk under faste (Frayn, 2009; Secor & Carey, 2016). Det er tidligere foreslått at GH kan spille en viktig rolle for å bevare proteiner under faste på grunn av hormonets anabolske effekt (Ho et al., 1988). Økt sekresjon av GH fører til økt lipolyse (Nellemann et al., 2014) og utslipp av FFA og glycerol fra fettvevet, og dannelse av ketonlegemer i lever (Moller et al., 1990b). De ovennevnte faktorene promoterer til økt fettoksidering (Hansen et al., 2002; Moller, Jorgensen, Alberti, Flyvbjerg, & Schmitz, 1990a). GH fører også til insulinresistens i lever og muskulatur, og er derfor svært viktig for å spare proteiner gjennom redusert glukoseopptak i skjelettmuskulatur (Moller, Butler, Antsiferov, & Alberti, 1989; Rabinowitz, Klassen, & Zierler, 1965; Rizza, Mandarino, & Gerich, 1982).

Kort oppsummert vil noen av de viktigste metabolske adaptasjonene som skjer under faste være at; 1) ketogenesen øker og hjernen tar i bruk ketonlegemer som substrat, dette fører til at behovet for glukoseproduksjon reduseres, 2) glukoneogenesen blir stimulert slik at substrater som for eksempel laktat blir effektivt resirkulert og 3) lipolysen øker, som et resultat av økt lipolyse vil mengden glycerol i plasma øke, og glycerol blir et viktig substrat glukoneogenesen.

## 2.4 Tap av masse ved faste

Vektnedgang er godt dokumentert ved faste (Johnstone, 2015). En gruppe pasienter gikk i gjennomsnitt ned 12,1 kg etter å ha fastet i snitt 24,6 dager (MacCuish et al., 1968). Det mest ekstreme tilfellet av faste hos et menneske ble gjort på en 27 år gammel mann



som veide 207 kg ved starten av fasten og 82 kg etter fasten var gjennomført. Fastens varighet var på 382 sammenhengende dager, men det ble gitt noe næring i form av ni glukosetoleransetester i løpet av fasten. I tillegg ble det gitt vitaminer og mineraler (Stewart & Fleming, 1973). Forsøkspersonen (FP) i den ovennevnte studien reduserte kroppsvekten med 125 kg totalt. Ved utgangspunkt i at det kreves 8 kcal for å forbrenne 1 gram fett har FP i studien hatt et totalt energiunderskudd på 1 000 000 kcal over 382 dager. Det tilsvarer omtrent  $2600 \text{ kcal} \cdot \text{dag}^{-1}$ , som er i tråd med daglig energiforbruk som er funnet i tidligere studier (Ravussin, Lillioja, Anderson, Christin, & Bogardus, 1986). I en annen studie ble det gjennomført faste i 25-249 dager på 13 pasienter. Det ble rapportert om stort vekttap den første uken (7,7 kg) hvorpå vekttapet ble mindre uke for uke etterhvert som fasten fortsatte. En pasient som fastet i 236 dager opplevde total vektnedgang på 44 kg (Thomson et al., 1966). I en større studie som innebar faste i 14 dager på 46 pasienter ble det rapportert om gjennomsnittlig vektnedgang på 7,82 kg den første uken (Gilliland, 1968). Lignende resultater er også funnet i andre studier (Bloom, 1959; Drenick et al., 1964; Garnett, Barnard, Ford, Goodbody, & Woodehouse, 1969; Runcie & Thomson, 1970).

En del av vektnedgangen under faste skyldes mest sannsynlig tap av salter og vann. En studie viste negativ væskebalanse gjennom ti dagers faste. Det ble observert negativ væskebalanse hver dag, selv om væsketapet avtok mot slutten av fasten. Væskebalanse ble målt ved oppsamling av all urin, målinger av svetteutskillelse og kontroll over væskeinntak (Consolazio et al., 1967a). Samme studie viste totalt tap av kroppsmasse på 7,27 kg etter ti dager med faste. Etter fire dager med normalt næringsinntak var 4,97 kg tilbake, noe som resulterte i et totalt vekttap på 2,3 kg (Consolazio et al., 1967a). En annen studie som gjennomførte faste i 4 1/2 dager viste at tap av kroppsvæske stod for 27% av total vektnedgang. Utgangsvekten var tilbake til normalen etter 3-5 dager med vanlig næringsinntak (Henschel et al., 1954). Det er vist redusert tap av kroppsmasse når det blir gitt vann og salter under faste (Campbell, Wickert, Magner, & Shumak, 1994).

## 2.5 Tap av prestasjon ved faste

Hos rotter er det vist forbedring i tid til utmattelse etter faste (Dohm, Tapscott, Barakat, & Kasperek, 1983). Hos mennesker er det gjort begrenset med studier som ser på effekt

av langtids faste på aerob prestasjon. To studier har målt maksimalt oksygenopptak etter henholdsvis syv og fem dager med faste (Consolazio et al., 1967b; Henschel et al., 1954). Begge studier fant redusert absolutt oksygenopptak ( $O_2 \cdot \text{min}^{-1}$ ) under makstest, men ingen av studiene fant endring i oksygenopptak under makstest når det ble tatt hensyn til kroppsvekt (Consolazio et al., 1967b; Henschel et al., 1954). Henschel et al. (1954) forklarte redusert prestasjon med dehydrering.

En studie som fastet folk i 3 1/2 dager gjennomførte sykling på 45% av  $VO_{2\text{maks}}$  til utmattelse (Knapik et al., 1987). De fant ingen endring i  $VO_2$ ,  $V_e$  eller opplevd anstrengelse sammenlignet med 14 timer faste. Det ble funnet økning i hjertefrekvens under arbeid, men ikke hvile. Det ble konkludert med at 3 1/2 dager faste ikke påvirker prestasjon så lenge det gjennomføres lite fysisk aktivitet i fasteperioden (Knapik et al., 1987). En annen studie som undersøkte effekt av 36 timer faste på  $VO_{2\text{maks}}$  fant heller ingen endring (Boone & Boone, 1995).

En studie fra 1988 fant redusert tid til utmattelse ved sykling på 100% av  $VO_{2\text{maks}}$  etter 24 timer faste sammenlignet med faste over natten (Gleeson et al., 1988). Reduksjon i prestasjon ble forklart med økte nivåer av bikarbonat og  $PCO_2$ , i tillegg til overflod av baser. Frie fettsyrer,  $\beta$ -hydroxybutyrat og glycerol var også økt etter 24 timer faste (Gleeson et al., 1988). Lignende resultater ble funnet ved sykling til utmattelse på 86 og 79% av  $VO_{2\text{maks}}$  (Loy et al., 1986). En annen studie forklarte redusert tid til utmattelse etter 36 timer faste med sentral tretthet (Maughan & Gleeson, 1988). Ingen FP i studien var hypoglykemiske under test, men sentral tretthet ble forklart ved at BCAA i plasma var lavere etter 36 timer enn ved 12 timer (Maughan & Gleeson, 1988). Studiene som finner redusert tid til utmattelse etter faste støttes av (Nieman et al., 1987; Zinker et al., 1990). Dohm et al. (1986) fant ingen endring i tid til utmattelse etter 23 timer faste (Dohm, Beeker, Israel, & Tapscott, 1986).

Glukosemetabolismen ble undersøkt etter 60 timer faste i en studie fra 1983. Glukosekonsentrasjonen i arterielt blod var redusert etter 60 timer faste sammenliknet med faste over natten. Blodglukosen økte under trening etter 60 timer faste, og ble forklart med redusert perifert glukoseopptak (Bjorkman & Eriksson, 1983).

Generelt er det observert økt hjertefrekvensen under arbeid hos mennesker under faste (Avakian, Horvath, & McCafferty, 1987; Dohm et al., 1986; Knapik et al., 1987; Nieman et al., 1987). Økt hjertefrekvens er assosiert med økt følelse av opplevd anstrengelse på samme belastning, redusert tid til utmattelse, redusert respiratorisk utveklingskoeffisient (RER) og økt laktatkonsentrasjon under faste (Avakian et al., 1987; Elia et al., 1984; Nieman et al., 1987). Det ser ut til at arbeidsøkonomi på sykkel er uforandret etter faste (Dohm et al., 1986), men det er rapportert om redusert arbeidsøkonomi ved løp (Nieman et al., 1987).

RER går ned under submaksimalt og maksimalt arbeid under faste, noe som antyder at mer fett blir brukt som energisubstrat under arbeid. Nivå av frie fettsyrer i plasma er høyere under faste sammenliknet med den postabsorptive fasen under maksimalt arbeid. Glycerol er også høyere under faste (Aragon-Vargas, 1993; Boone & Boone, 1995). Blodglukose er lavere under faste (Avakian et al., 1987; Bjorkman & Eriksson, 1983; Dohm et al., 1986; Elia et al., 1984; Galbo et al., 1981; Knapik et al., 1988; Zinker et al., 1990), men det ser ikke ut til å være forskjell i muskelglykogen (Knapik et al., 1988; Loy et al., 1986; Nieman et al., 1987). Laktat ser ut til å være økt etter faste sammenliknet med den post-absorptive fasen (Avakian et al., 1987; Bjorkman & Eriksson, 1983; Dohm et al., 1986; Galbo et al., 1981; Knapik et al., 1988; Nieman et al., 1987). En nylig metaanalyse viste bedre utholdenhetsprestasjon i form av tid til utmattelse etter matinntak sammenliknet med faste i opp til 24 timer. Bedring i tid til utmattelse etter matinntak var linket til økt konsentrasjon av lever- og muskelglykogen (Aird, Davies, & Carson, 2018).

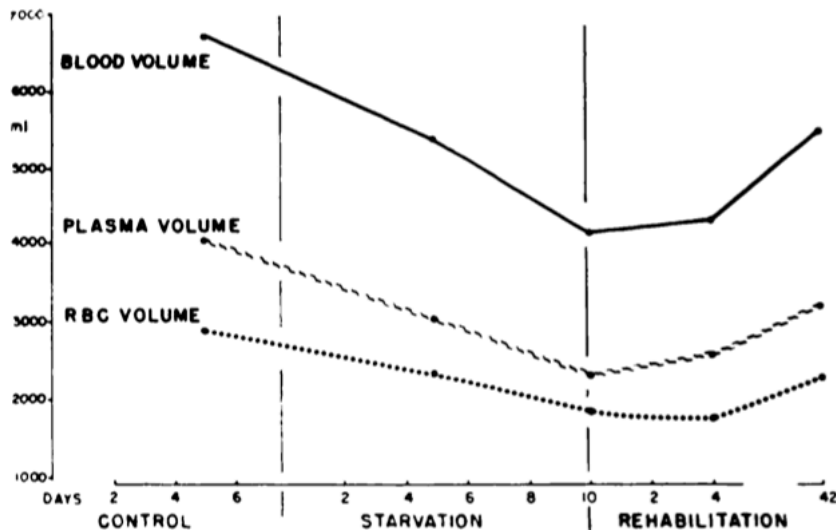
Kort oppsummert ser det ut til at faste fører til en overgang i substratoksidering fra karbohydrater til fett. I tillegg ser det ut til at prestasjon i form av tid til utmattelse blir redusert, og at  $VO_{2maks}$  blir redusert ved faste som varer i over 4 dager.

### 2.5.1 Faktorer som begrenser $VO_{2maks}$

$VO_{2maks}$  er en begrensende faktor for utholdenhetsprestasjon.  $VO_{2maks}$  defineres som den høyeste raten kroppen er i stand til å ta opp og forbruke oksygen under hardt arbeid (Bassett & Howley, 2000).

For folk flest vil lungene fint klare å mette blodet med oksygen så lenge men trener ved havnivå. En studie gjennomførte to  $VO_{2maks}$ -tester på godt trente og normaltrente individer. En av  $VO_{2maks}$ -testene ble gjennomført ved å puste normal luft (21%  $O_2$ ) mens den andre testen ble gjennomført ved å puste oksygenberiket luft (26%  $O_2$ ) (Powers, Lawler, Dempsey, Dodd, & Landry, 1989). Gruppen med godt trente økte  $VO_{2maks}$  fra 70,1 til 74,7  $mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$  og økte metning av arterielt blod med oksygen fra 90,6% til 95,9% når det ble gitt oksygenberiket luft. For gruppen med normaltrente var det ingen endring i verken  $VO_{2maks}$  eller metning av arterielt blod når det ble gitt oksygenberiket luft sammenlignet med vanlig luft (Powers et al., 1989). Hos eliteutøvere er det rapportert om et slagvolum på 40  $L \cdot min^{-1}$ , mens normaltrente har et slagvolum på ca 25  $L \cdot min^{-1}$  (Bassett & Howley, 2000). Økningen i slagvolum øker hastigheten på blodflyt gjennom lungene, og vil derfor gi mindre tid for oksygen til å diffundere over i blodet (Dempsey, Hanson, & Henderson, 1984). Lungene kan derfor være en begrensning for godt trente, men lungene er lite adaptive til trening (Dempsey 1986). Det er vist en tendens til dårligere lungefunksjon etter ti dager faste ved redusert forsert vitalkapasitet og redusert maksimal pustekapasitet (Consolazio et al., 1967b). En studie har vist gradvis dårligere ventilering ved kaloriunderskudd (Keys et al., 1950).

Oksygeninnholdet i arterielt blod til arbeidende muskulatur er på omtrent 200  $mL \cdot L^{-1}$  og på omtrent 20-30  $mL \cdot L^{-1}$  i venøst blod ved maksimalt arbeid. Dette antyder at det er lite ekstra oksygen å hente ut i muskulaturen, derfor må tilgang på blod være en begrensende faktor for  $VO_{2maks}$  (Bassett & Howley, 2000). Studier har vist at økning i  $VO_{2maks}$  etter en periode med trening i hovedsak kom fra økning i minuttvolum (Ekblom, Astrand, Saltin, Stenberg, & Wallstrom, 1968; Saltin et al., 1968). Det er estimert med at 70-85% av begrensningen til  $VO_{2maks}$  kommer fra begrensninger i maksimalt slagvolum (Cerretelli & E. Di Prampero, 2011). Det er sammenheng mellom slagvolum og blodvolum (Bighamian & Hahn, 2014). Faste kan føre til dehydrering og reduksjon i blodvolum (Consolazio et al., 1967a; Henschel et al., 1954). I studien til Consolazio et al. (1967) var blodvolum fra 6,266 til 4,128 L etter ti dager faste. Plasmavolum var redusert fra 3,844 til 2,300 L og volum av røde blodceller redusert fra 2,422 til 1,828 L (Consolazio et al., 1967a).



**Figur 2.3:** Viser endring i blodvolum, plasmavolum og volum av røde blodceller under faste og etter normalt næringsinntak. Etter ti dager faste var det signifikant reduksjon i blodvolum, plasmavolum og volum av røde blodceller. Reduksjonen ble forklart med dehydrering (Consolazio et al., 1967a).

Oksygen blir fraktet med hemoglobin i de røde blodcellene i blodet. Hvert gram hemoglobin kan frakte 1,34 ml O<sub>2</sub>. Derfor vil økt mengde hemoglobinkonsentrasjon ved et gitt slagvolum føre til økte transport av oksygen (Gledhill, 1985). Ved å redusere hemoglobinkonsentrasjonen med et gitt blodvolum vil VO<sub>2maks</sub> reduseres (Calbet, Lundby, Koskolou, & Boushel, 2006). I motsatt tilfelle er det også vist at å øke hemoglobinkonsentrasjonen fører til en økning i VO<sub>2maks</sub> (Ekblom, Goldberg, & Gullbring, 1972; Ekblom, Wilson, & Astrand, 1976; Gledhill, 1982, 1985). Hemoglobin er vist å være redusert etter en periode med periodisk faste (Farshidfar et al., 2006).

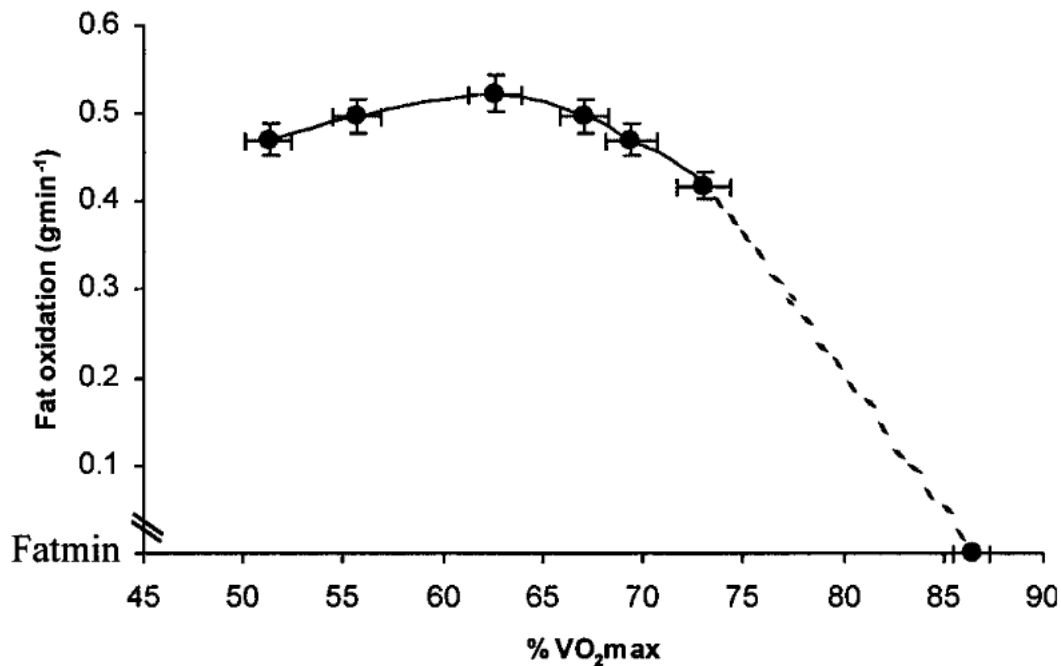
Økning i mengde aerobe enzym i skjelettmuskulatur ser ut til å kunne øke utholdenhetsprestasjon, men den økte prestasjonen skjer ikke gjennom økt VO<sub>2maks</sub> (Bassett & Howley, 2000). Det er vist at personer med tilnærmet identisk VO<sub>2maks</sub> kan ha svært ulik mengde aerobe enzymer (Hollozy, 1973; Holloszy & Coyle, 1984). En studie fant stor økning i aerobe enzymer etter en treningsperiode på 38 uker, men ingen endring i VO<sub>2maks</sub> (Orlander, Kiessling, Karlsson, & Ekblom, 1977). Kapillærtetthet i muskulaturen øker som følge av en treningsperiode (Ingjer, 1979). Økt kapillærtetthet fører til økt tid for diffusjon av O<sub>2</sub> i skjelettmuskulatur gjennom redusert hastighet på blodet når det passerer mitokondriene (Bassett & Howley, 2000). Økning i kapillærtetthet kan derfor gi noe økt A-VO<sub>2</sub>-differanse som er vist å forklare noe av

økningen i  $VO_{2maks}$  etter en periode med trening (Saltin et al., 1968). Ingen studier har etter det jeg har funnet undersøkt effekt av faste på kapillærtetthet.

Kort oppsummert ser det ser ut til at langtidsfaste kan føre til reduksjon i utholdenhetsprestasjon gjennom redusert  $VO_{2maks}$ . Reduksjon i  $VO_{2maks}$  ved faste ser ut til å skje gjennom redusert blodvolum som følge av dehydrering og redusert evne til å transportere oksygen i blodet.

## 2.6 Energisubstrat under arbeid

I hvile og under vedvarende fysisk aktivitet er fett og karbohydrater de viktigste substratene til å drive aerob ATP syntese (van Loon, Greenhaff, Constantin-Teodosiu, Saris, & Wagenmakers, 2001). Treningsstatus, diett, intensitet, lengde på arbeidet som utføres og intracellulært og ekstracellulært metabolsk miljø bestemmer det relative bidraget fra henholdsvis fett og karbohydrater (Achten & Jeukendrup, 2003; Jeukendrup, 2002; Romijn et al., 1993; Spriet, 2014). I hvile, spesielt etter en periode med faste, er fettsyrer det foretrukne valget som energisubstrat i skjelettmuskulaturen. Ved trening på lav intensitet øker metabolismen, og fettoksidering øker i takt med økende intensitet opp til en gitt belastning eller intensitet (Jeukendrup, 2002). Tilgjengelighet av substrat er en viktig faktor som bestemmer fettoksidering. Det er vist at fettoksidering øker når tilgjengeligheten av fettsyrer øker (Costill et al., 1977; Dyck et al., 1996; Dyck, Putman, Heigenhauser, Hultman, & Spriet, 1993; Odland, Heigenhauser, Wong, Hollidge-Horvat, & Spriet, 1998; Romijn, Coyle, Sidossis, Zhang, & Wolfe, 1995; Vukovich et al., 1993). Oksidering av karbohydrater øker i takt med aerobt arbeid, mens oksidering av fett når en maksverdi på omtrent 65% av  $VO_{2maks}$  før den synker. Ved en intensitet på omtrent 80% av  $VO_{2maks}$  skjer det en drastisk reduksjon i fettoksidering (Achten et al., 2002). Ved intensiteter opp til 65% av  $VO_{2maks}$  vil frie fettsyrer i plasma stå for mesteparten av energibidraget, mens glykogen i skjelettmuskulatur vil stå for mesteparten av energibidraget ved intensiteter over 65% av  $VO_{2maks}$  (Romijn et al., 1993), men det er rapportert om store individuelle forskjeller.



**Figur 2.4:** Viser endring i fettoksidering under arbeid. Fettoksidering øker i takt med intensitet opp til omtrent 65% av  $VO_{2maks}$  før den synker i takt med økende intensitet (Achten & Jeukendrup, 2003).

Etter faste over natten dekkes en stor andel av energikravet av oksidering av fettsyrer fra fettvev. Lipolyse i fettvevet blir i stor grad bestemt av hormoner. Adrenalin stimulerer til lipolyse, mens insulin inhiberer lipolyse. Ved faste, eller når en treningsøkt blir initiert, øker lipolysen i fettvev. Ved trening på moderat intensitet øker utskillelsen av fettsyrer fra fettvev omtrent tredobbel (Wolfe, Klein, Carraro, & Weber, 1990). Økningen skyldes i hovedsak økt  $\beta$ -adrenergisk stimuli. I tillegg blir blodsirkulasjon til fettvev omtrent doblet, og reestrisering av fettsyrer bli halvert (McMurray & Hackney, 2005; Romijn et al., 1993; Wolfe et al., 1990).

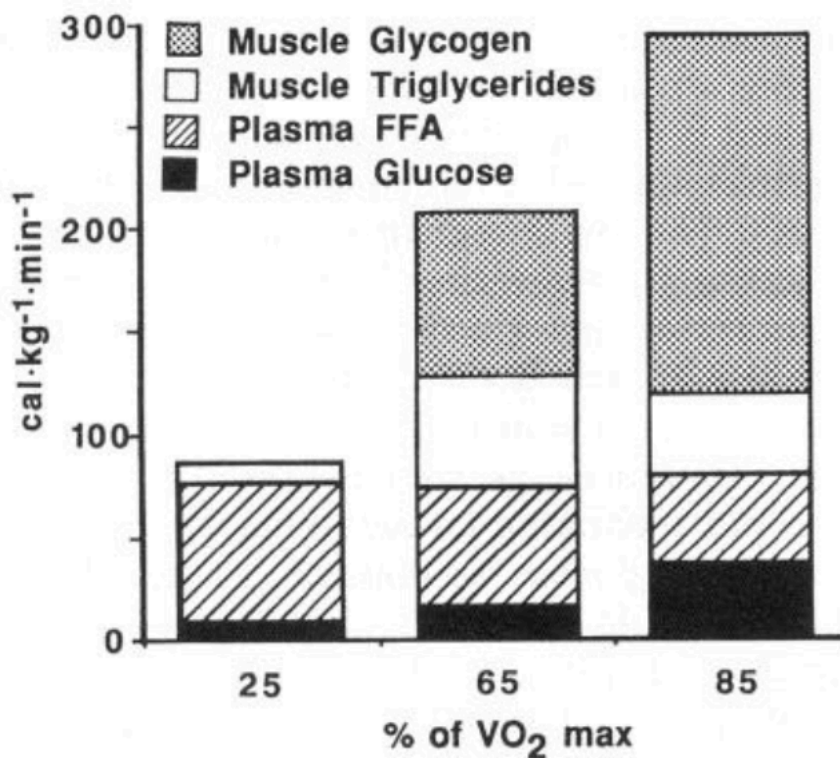
Skjelettmuskulaturen får en drastisk økning i blodtilgang. Alle disse faktorene gir en økning av fettsyrer som blir tilgjengelig for oksidering i skjelettmuskulatur. Under de første 15 min av en treningsøkt vil som regel konsentrasjon av fettsyrer i plasma bli noe redusert. Dette skyldes at opptaket av fettsyrer i skjelettmuskulatur overgår frigjøring av fettsyrer fra fettvev. Etter en stund vil frigjøring av fettsyrer fra fettvev overgå opptak fra skjelettmuskulaturen, og konsentrasjonen av fettsyrer i plasma øker.

Konsentrasjonen av fettsyrer i plasma blir bestemt av treningsintensitet og lengde på treningen (Jeukendrup, 2002). Under moderat intensitet kan konsentrasjonen av fettsyrer i plasma nå 1 mM, mens under høy intensitet kan økningen være fraværende

(Jeukendrup, 2002). Etter en natts faste ligger konsentrasjon av fettsyrer på omtrent 0,5-0,6 mM (Perseghin, Caumo, Caloni, Testolin, & Luzi, 2001).

En studie fra 1993 viste at lipolysen øker fra hvile til 25% av  $VO_{2maks}$ , og fra 25- til 65% av  $VO_{2maks}$ . Det var ingen videre økning fra 65- til 85% av  $VO_{2maks}$  (Romijn et al., 1993). Samme studie viste at på 25% av  $VO_{2maks}$  vil fettsyrer stå for mesteparten av energibidraget, og at triglycerol i plasma spiller en liten rolle for å dekke energibehovet. Ved 65% av  $VO_{2maks}$  økte bidraget fra triglycerol i skjelettmuskulatur signifikant og stod for 50% av energibidraget fra fett, mens bidraget fra frie fettsyrer i plasma var det samme som ved 25% av  $VO_{2maks}$  (Romijn et al., 1993). Til tross for at lipolysen fortsatt er høy ved 85% av  $VO_{2maks}$  synker fettoksidasjon. Det er spekulert om dette skyldes redusert blodtilgang til fettvevet som følge av vasokonstriksjon, som vil gi redusert fjerning av fettsyrer fra fettvevet (Jeukendrup, 2002; Rosell & Belfrage, 1979). Det er også blitt spekulert i at reduksjonen i fettoksidasjon skyldes akkumulering av laktat eller ved økt reestrisering av fettsyrer (Boyd, Giamber, Mager, & Lebovitz, 1974). Akkumulering av laktat aktiverer GPR81 reseptoren som inhiberer lipolyse i fettceller (Wanders, Graff, & Judd, 2012). En studie som infuserte enten laktat eller salin viste at akkumulering av laktat ikke reduserer fettoksidasjon (Trudeau et al., 1999).





**Figur 2.5:** Substratvalg på ulike intensiteter. FFA er det viktigste energisubstratet på 25% av  $VO_{2maks}$ . Ved 65% av  $VO_{2maks}$  får triglyserol en viktigere rolle og står for omtrent 50% av energibidraget fra fett. Ved 85% av  $VO_{2maks}$  er blodglukose og muskelglykogen de viktigste energisubstratene (Romijn et al., 1993).

### 2.6.1 Fett som energisubstrat

I 1963 ble glukose-fettsyre syklusen (Randlesyklusen) foreslått for å forklare regulering mellom fett- og karbohydratmetabolismen. Syklusen bygger på at økt mengde tilgjengelige fettsyrer vil gi økning i fettmetabolisme og inhibere karbohydratmetabolismen. Fettsyrene blir brutt ned til acetyl-CoA i mitokondriene gjennom  $\beta$ -oksidasjon. I korte trekk går teorien ut på at akkumulering av acetyl-CoA (eller økt acetyl-CoA/CoA ratio) vil føre til inhibering av pyruvat dehydrogenase (PDH). PDH er et viktig enzym som regulerer konvertering av pyruvat fra glykolysen til acetyl-CoA, som kan gå inn i sitronsyresyklusen og bli oksidert for energiproduksjon (Høglid, 2017). Derfor vil inhibering av PDH føre til økt fettoksidasjon på bekostning av karbohydratoksidasjon. I tillegg til inhibering av PDH vil økning av acetyl-CoA føre til akkumulering av citrat i muskulaturen, som igjen vil inhibere fosfofruktokinase (PFK) som er et begrensende enzym i glykolysen. Dette vil igjen føre til akkumulering av glukose-6-fosfatase (G6P) som vil redusere hexokinase (HK) aktivitet og forhindre

opptak av glukose til muskulaturen. Sluttproduktet av disse mekanismene skal i teorien gi redusert oksidering av karbohydrater og økt oksidering av fett ved økt tilgjengelighet av fettsyrer (Randle, Garland, Hales, & Newsholme, 1963).

Odland et al. (1998) undersøkte metabolismen ved å øke tilgjengeligheten av fettsyrer ved å infusere triglycerol og heparin på lav og moderat intensitet (40 og 65% av  $VO_{2maks}$ ). Opptaket av frie fettsyrer økte fra 0,05 til 0,23  $mM \cdot min^{-1}$  etter 70 min på sykkel, mens glykogenolysen ble redusert med 23%. Den økte tilgjengeligheten av fettsyrer hadde ingen påvirkning på glukoseopptak i muskulatur, det ble derfor konkludert med at reguleringen av fettoksidering må skje gjennom glykogenfosforylase, som bryter ned glykogen, eller gjennom PDH (Odland et al., 1998). PDH kinase, som fosforylerer og deaktiverer PDH, blir inhibert av pyruvat og aktivert av høy verdier av ATP, Acetyl-CoA og NADH i hvile (Pettit, Pelley, & Reed, 1975; Pilegaard & Neuffer, 2004). I studien til Odland et al. (1998) var konsentrasjonen av acetyl-CoA og ATP lik ved høy og lav konsentrasjon av fettsyrer i plasma, selv om den aktive formen av PDH var lavere når konsentrasjon av fettsyrer var økt (Odland et al., 1998). Det ble derfor foreslått at reguleringen må skje via glykogenfosforylase.  $Ca^{2+}$  er den viktigste regulatoren for PDH fosfatase, som aktiverer PDH gjennom defosforylering (Pettit et al., 1975). Selv om  $Ca^{2+}$  er en viktig regulator for PDH sin aktive form ser det ikke ut til at  $Ca^{2+}$  er en viktig regulator under trening ettersom  $Ca^{2+}$  vil være økt uavhengig av tilgangen på fettsyrer i plasma (Jeukendrup, 2002). Det er foreslått at redusert pyruvatkonsentrasjon og økt konsentrasjon av NADH, samtidig som det er høy tilgjengelighet av fettsyrer kan gi en redusert aktivitet av PDH (Spriet, 1998).

Dyck et al. (1993) undersøkte effekt av infusjon av intralipid på metabolismen på 85% av  $VO_{2maks}$ . Etter 15 min på sykkel ble det rapportert om 45% reduksjon i glykogenolysen ved økt konsentrasjon av fettsyrer i plasma som følge av infusjon av intralipid. Citrat og acetyl-CoA var ikke endret, noe som tilsier at reguleringen skjer gjennom fosforylering av glykogenfosforylase. Det ble også vist reduksjon i intramuskulært fritt  $P_i$  og redusert akkumulering av AMP når det ble infusert intralipid (Dyck et al., 1993). Fritt  $P_i$  og AMP fungerer som stimulatorer for glykogenfosforylase, og kan derfor til dels forklare redusert nedbrytning av muskelglykogen (Dyck et al., 1996; Dyck et al., 1993).

Romijn et al. (1995) undersøkte substratmetabolismen på høy intensitet (85% av  $VO_{2maks}$ ) på godt trente syklister. Tilgjengeligheten av fettsyrer ble økt ved infusjon av lipid og heparin, men det ble bare funnet en liten økning i fettoksidasjon. Økningen i fettoksidasjon var mindre enn det man fant på moderate intensiteter (Romijn et al., 1995). Under høy intensitet kan vasokonstriksjon av blodårer føre til mindre blodsirkulasjon til fettvev, og dermed redusere tilgang på fettsyrer (Rosell & Belfrage, 1979). Redusert tilgang på fettsyrer kan forklare noe av grunnen til redusert fettoksidasjon på høye intensiteter, men regulering av andre mekanismer må være tilstede for å gi en fullverdig forklaring.

Det finnes argumenter for at lange fettsyrer (LCFA) ikke i like stor grad som medium lange fettsyrer (MCFA) blir oksidert ved høy intensitet. MCFA er ikke i like stor grad begrenset av transportproteiner som LCFA (Sidossis, Gastaldelli, Klein, & Wolfe, 1997).

FABPpm er et transportprotein for fettsyrer over sarkolemma, og det er vist positiv korrelasjon mellom FABPpm og opptak av LCFA (Luiken, Turcotte, & Bonen, 1999). Ved faste av rotter er det funnet økt ekspresjon av FABPpm i rød skjelettmuskulatur (Turcotte, Srivastava, & Chiasson, 1997). Senere er det også vist at faste fører til økt mRNA av FABPpm hos mennesker (Høglid, 2017). Carnitin palmitoyl transferase I (CPT-I) ser ut til å være en begrensende faktor for transport av fettsyrer over til mitokondriene, og kan derfor være en begrensende faktor for fettoksidering. Selv om det ser ut til at korte fettsyrer (SCFA) og MCFA til en viss grad kan diffundere fritt over membranen til mitokondriene tror man at disse fettsyrene bare utgjør en liten andel av den totale fettoksideringen. LCFA, som er avhengig av transportproteiner, ser ut til å utgjøre mesteparten av fettoksideringen (Jeukendrup, 2002; Spriet, 2014). Ved faste øker mRNA nivå av CPT-I, og det er funnet 200% økning av palmitat (LCFA) ved faste (Høglid, 2017). Funnene til Sidossis et al. (1997) viser derfor at regulering av CPT-I i stor grad kan forklare hvorfor fettoksideringen reduseres ved en gitt intensitet (Sidossis et al., 1997). Nyere studier har derimot vist at CPT-I komplekset er mer avansert enn først antatt. Det er blant annet vist at fettoksidering i en isolert mitokondrie kan øke uten endring i CPT-I aktivitet (Koves et al., 2005).

Kort oppsummert ser det ut til at endring i substratmetabolismen under arbeid skjer gjennom mekanismer som ikke kan forklares fullstendig av Randlesyklusen. Tilgang til substrat, gjennom økt lipolyse, spiller en viktig rolle for fettoksidering selv om det ikke kan forklare alt. Mekanismer i skjelettmuskulatur kan påvirke fettoksidering, og det ser ut til at mekanismer i skjelettmuskulatur får en viktigere rolle ved høy intensitet. Faste inhiberer PDH aktivitet og kan derfor påvirke substratmetabolismen (Cahill, 2006; Høglid, 2017; Pilegaard & Neufer, 2004; Spriet et al., 2004; Sugden & Holness, 2003). I tillegg fører faste til økning i CPT-I, FABPpm og LCFA som er trodd å være regulatorer for fettoksidasjon, selv om mekanismen bak foreløpig er ukjent (Høglid, 2017).

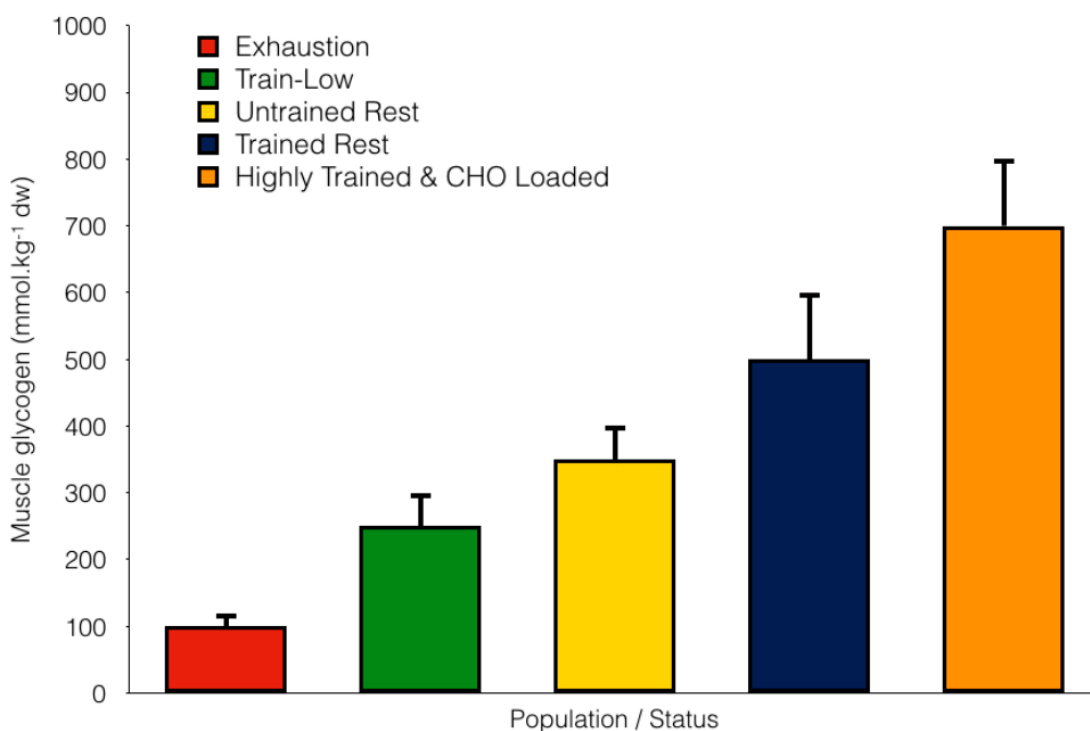
## 2.6.2 Karbohydrat som energisubstrat

Allerede på 1920-tallet ble det gjort studier som undersøkte effekt av karbohydrat (CHO) som energikilde under trening. Det ble funnet tidlig utvikling av tretthet i en gruppe som fikk lav CHO diett sammenlignet med en gruppe som fikk høy CHO diett (Krogh & Lindhard, 1920). En annen studie fra samme tidsepoke fant at utøvere som nettopp hadde fullført Boston maraton var hypoglykemiske (blodsukker  $< 4$  mM), og foreslo derfor at lav tilgang på CHO kan ha en sammenheng med tretthet (Levine, Gordon, & L. Derick, 1924). Flere studier fra 1960 tallet viste glykogen spiller en viktig rolle for prestasjon. En økning fra 24 til 54% av  $VO_{2maks}$  økte oksidering av glykogen i arbeidende muskulatur fra  $0,31$  til  $0,83$  gram  $\cdot 100$  gram muskel $^{-1} \cdot time^{-1}$ . Når belastningen ble økt til 78% av  $VO_{2maks}$  økte oksideringen av glykogen til  $1,56$  gram  $\cdot 100$  gram muskel $^{-1} \cdot time^{-1}$ . Det ble foreslått at evne til å jobbe sammenhengende på høy intensitet i stor grad blir bestemt av mengde glykogen tilgjengelig i arbeidende skjelettmuskulatur (Hermansen, Hultman, & Saltin, 1967). Lignende resultater ble funnet i en studie fra 1971. Glykogeninnholdet i skjelettmuskulaturen ble redusert fra  $11,7$  til  $0,3$  gram  $\cdot kg$  muskel $^{-1}$  etter sykling til utmattelse. Det ble gitt en diett uten karbohydrater før samme test ble utført dagen etter. Evne til å arbeid over tid ble redusert til tross for arbeid på lavere belastning (Pernow & Saltin, 1971). Ikke alle studier finner sammenheng mellom glykogen og prestasjon. En studie ga fettrik eller CHO rik diett til syklister i 6 dager. Gruppen som fikk fettrik diett økte fettoksideringen og sparte glykogeninnholdet i muskulaturen. Til tross for glykogensparende effekt var det ingen forskjell i prestasjon på tid til utmattelse ( $7$  kJ  $\cdot kg^{-1}$ ) etter 2 timer på 70% av

$VO_{2\text{maks}}$  (Burke et al., 2000). Ved sykling til utmattelse er det observert mindre reduksjon av glykogen etter faste enn ved vanlig næringsinntak, noe som kan antyde en glykogensparende effekt (Nieman et al., 1987).

En nordisk forskergruppe fant på 1960 tallet at man kan oppnå superkompensasjon av glykogeninnhold i skjelettmuskulaturen. Ved trening til utmattelse, etterfulgt av en diett rik på CHO, følger en superkompensasjon som gir høyere verdier av glykogen i skjelettmuskulaturen enn ved normale forhold (Bergstrom, Hermansen, Hultman, & Saltin, 1967; Bergstrom & Hultman, 1966). Det er i dag akseptert at trente individer kan øke glykogeninnholdet i både type I og II fibre etter 24-48 timer med økt CHO inntak (Hearris, Hammond, Fell, & Morton, 2018).

Ved varighet under 5 min ser det ikke ut til at økt mengde glykogen øker prestasjon. Ved varighet mellom 60-90 min ser det heller ikke ut til å gi bedret prestasjon ved å øke mengde glykogen i muskulatur ved start. Dersom det er over 90 min med utholdenhetsarbeid kan økt mengde glykogen ved start utsette tretthet med 20%. Ved denne typen aktivitet sammenfaller som regel tretthet med kritisk lave verdier av glykogen ( $25 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$  våt vekt). Dette antyder også at energibehovet ved tretthet ikke kan dekkes av oksidering av glukose i plasma (Hawley, Schabort, Noakes, & Dennis, 1997).



**Figur 2.6:** Viser glykogeninnhold i skjelettmuskulatur i ulike grupper ved ulike forhold (Hearris et al., 2018).

Det er vist at inntak av CHO før og under trening også kan øke prestasjon. Ved tempo sykling etter 90 min på 70% av  $VO_{2max}$  presterte gruppen som fikk 150 gram CHO bedre enn gruppen som fikk 75 gram CHO før testen. Begge gruppene som fikk CHO presterte bedre enn gruppen som ikke fikk mat (Sherman, Peden, & Wright, 1991). Økningen i prestasjon ble assosiert med økt blodsukker mot slutten av økten. Glukoseproduksjon fra lever og opptak og oksidering av glukose i skjelettmuskulatur er viktig når glykogenkonsentrasjonen i muskulaturen faller (Sherman et al., 1991). Samme forskergruppe fant også at ekstra inntak av CHO under aktivitet i tillegg til inntak før aktivitet kan øke prestasjon ytterligere (Wright, Sherman, & Dernbach, 1991).

Glykogen ser ut til å være viktig for å unngå tretthet, glykogensparing må derfor være viktig under faste for å unngå tretthet. I tillegg kreves glykogen som energisubstrat for å arbeide på høy intensitet (Romijn et al., 1993). Redusert RER arbeid under faste antyder redusert karbohydratoksidering, og derfor glykogensparende effekt av faste.

## 3.0 Metode

### 3.1 Utvalg

FP ble rekruttert gjennom Norges Idrettshøgskole sine hjemmesider (nih.no) og ved opphengte plakater i lokalområdet (vedlegg 5). Som inklusjonskriterier krevdes det at FP var mellom 18-45 år, fettprosent på minimum 12, at de hadde noe treningserfaring og at de var psykisk og fysisk friske. FP ble ekskludert fra studien dersom de hadde sykdommer som for eksempel hjerte- og karsykdom, diabetes eller andre sykdommer som kan påvirke metabolismen. Personer som brukte medisiner, røyk eller snus ble også ekskludert fra studien. 14 personer ble rekruttert til studien. Alle FP innfridde inklusjonskriteriene for å delta i studien. En FP trakk seg underveis i fasten av personlige årsaker. Et detaljert infoskriv ble utdelt før testingen startet. FP ga skriftlig samtykke til å delta i studien (vedlegg 1). I tillegg fylte FP ut et helseskjema (vedlegg 3). Prosjektet ble godkjent fra Lokal Etisk Komite ved Norges Idrettshøgskole og ble gjennomført i henhold til Helsinkedeklarasjonen ("[The Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA). Ethical principles of medical research involving human subjects]," 2014).

**Tabell 3.1:** Alder, antropometriske data,  $VO_{2maks}$  og  $W_{maks}$ .

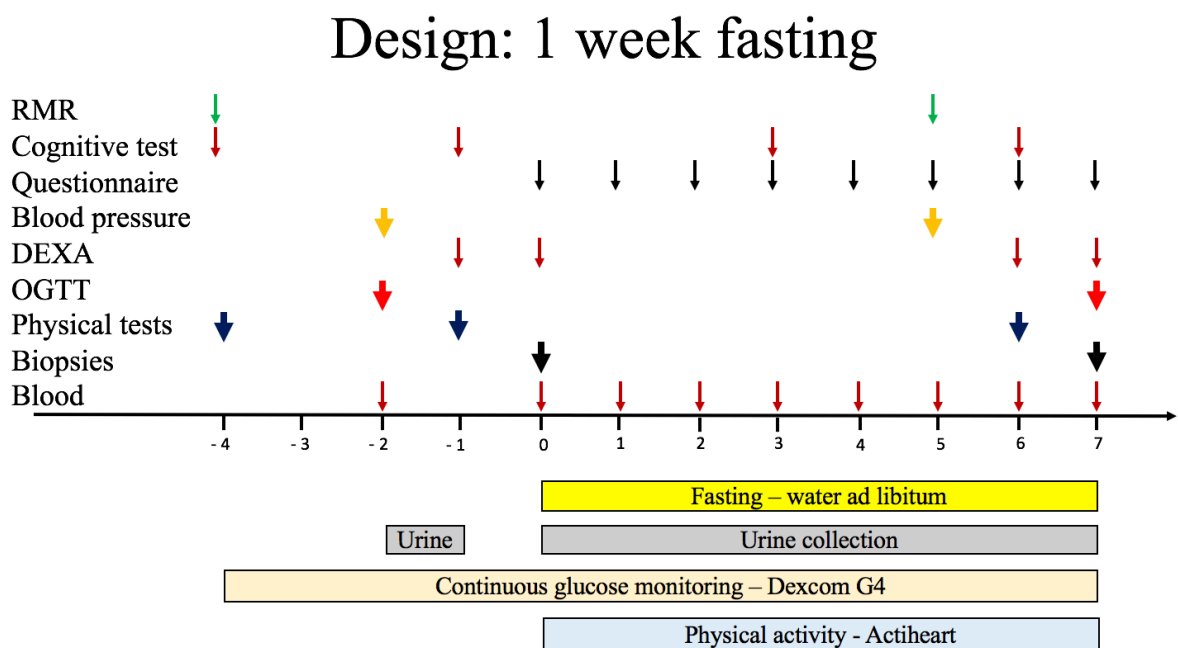
	<b>Menn og kvinner</b>	<b>Menn (n=7)</b>	<b>Kvinner (n=6)</b>
Alder (år)	29,7 ± 1,7	31,0 ± 1,6	28,1 ± 2,9
Høyde (cm)	177 ± 3	184 ± 3	169 ± 2
Vekt (kg)	79,4 ± 5,0	92,1 ± 5,2	64,5 ± 2,3
Fettprosent (%)	24,3 ± 1,9	22,9 ± 2,2	26,1 ± 3,0
$VO_{2maks}$ (L · min <sup>-1</sup> )	3,8 ± 1,9	4,3 ± 0,2	3,1 ± 0,2
$W_{maks}$ (Watt)	304 ± 15	339 ± 13	263 ± 19

*Data er oppgitt som gjennomsnitt ± SEM.*

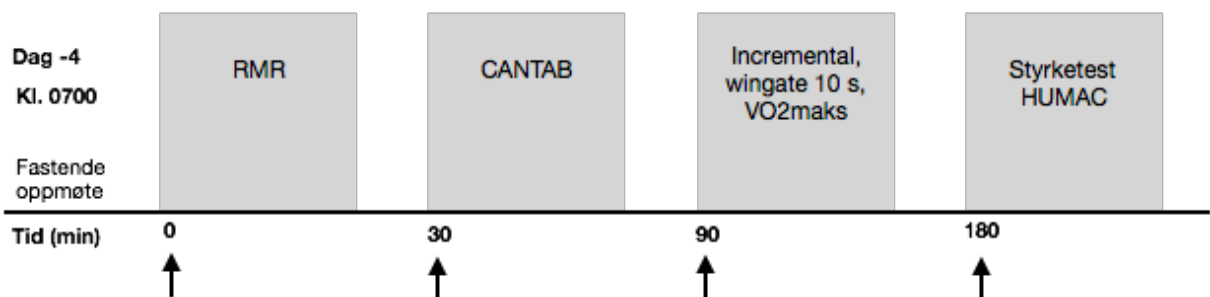
### 3.2 Eksperimentelt design

FP gjennomførte syv dager med sammenhengende faste, bare vanninntak var tillatt. Det ble gjennomført tilvenningstester (dag -4) og pretester (dag -4 – 0) før fasten startet. Mot slutten av fasten ble det gjennomført posttester (dag 5-7). Etter 72 timer faste ble

det gjennomført en ekstra test av kognitiv funksjon. Under fasten møtte FP hver morgen mellom 07:00 og 09:00 for blodprøvetagning og innlevering av urin. I tillegg ble FP bedt om å fylle ut et spørreskjema (VAS), og vekt ble målt hver morgen ved bruk av Seca 877 (Seca, Hammer Steindamm 3-25, Hamburg, Tyskland). FP måtte også gå med en aktivitetsmåler (Actiheart, Cambridge Neurotechnology Ltd, Papworth, UK) en sammenhengende uke før fasten, og under hele fasteperioden. Videre måtte FP gå med en kontinuerlig glukosemåler gjennom fasteperioden (Dexcom G4 Platinum, Dexcom, Inc., San Diego, CA).



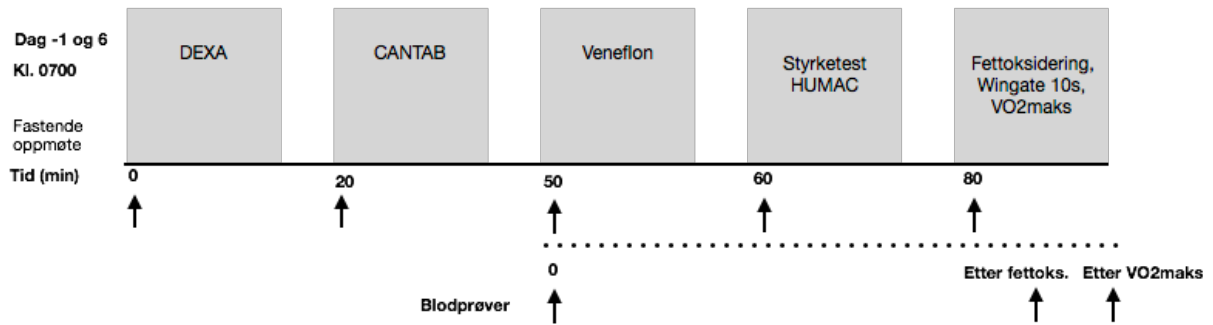
**Figur 3.1:** Oversikt over testene som ble gjennomført. Totalt krevde studien 10 dager med oppmøte. To av FP fikk montert på glukosemåler på dag -2.



**Figur 3.2:** Skjematisk oversikt over tilvenningsdag og pretest for hvilemetabolisme og kognitiv funksjon for en typisk FP.

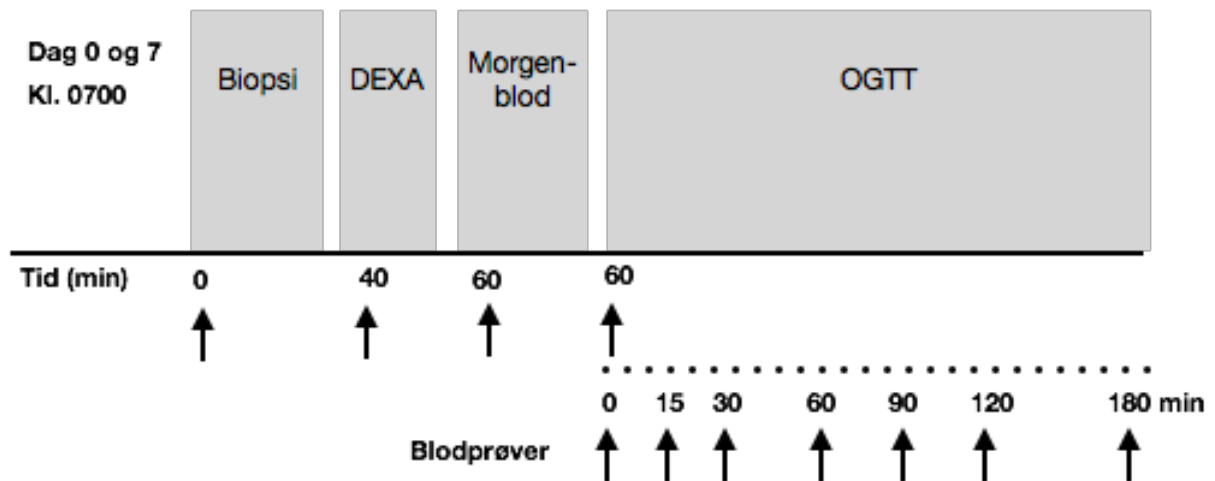


Fire dager før fasten startet ble det gjennomført pretest av hvilemetabolisme, blodtrykk og første test av kognitiv funksjon. Etter pretestene ble det gjennomført incremental-, Wingate 10s- og  $VO_{2maks}$ -test på sykkel, samt test av styrke i dynamometer. To dager senere møtte FP for blodprøvetagning og oral glukosetoleransetest (OGTT).



**Figur 3.3:** Skjematisk oversikt over pretest 2 og posttest 2 for en typisk FP. Totalt fire FP gjennomførte test av kognitiv funksjon etter biopsier på dag 0 og 7.

Dagen før fasten startet ble det gjennomført ny test av kognitiv funksjon og DEXA-scan før de fysiske testene. De fysiske testene som ble gjennomført var fettoksidasjon, Wingate 10s og  $VO_{2maks}$  i tillegg til styrketest i dynamometer. Blodprøver ble tatt ut før de fysiske testene og umiddelbart etter fullført fettoksidasjonstest og  $VO_{2maks}$ -test. Testdagen var lik før og etter fasten (dag -1 og 6).



**Figur 3.4:** Skjematisk oversikt over posttest 3. OGTT ble gjennomført på egen dag under pretesting. Totalt fire FP gjennomførte DEXA etter 120 min under OGTT på posttest.

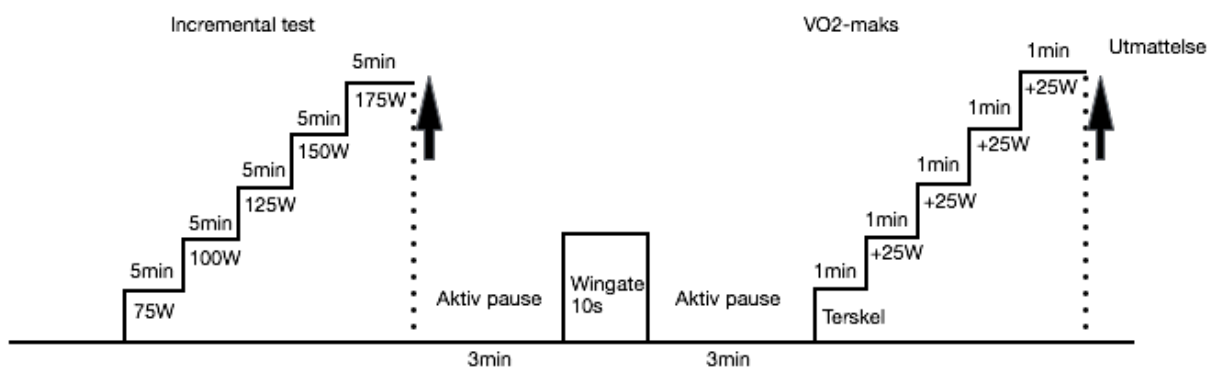
På den siste dagen av pretesting ble det gjennomført ny DEXA-scan og nye blodprøver, i tillegg til fett- og muskelbiopsier. Etter biopsier fikk FP utdelt sitt siste måltid før fasten startet. Når fasten ble avsluttet ble det gjennomført OGTT etter biopsier og DEXA-scan. OGTT markerte slutten på fasten. FP fikk spise normalt igjen etter fullført OGTT.

### 3.3 Tilvenningstester

Tilvenningstester ble gjennomført i sittende posisjon på ergometersykkel (Lode Excalibur Sport, Groningen, Nederland). FP fikk valget mellom å bruke egne sykkelsko eller låne fra Norges Idrettshøgskole. Sitteinnstillinger og skostørrelse ble notert og gjenbrukt på alle fremtidige sykkeltester. FP startet på 75, 100 eller 125 W, avhengig av treningsstatus. Testen ble gjennomført som en trappetrinnstest med gradvis økende belastning. FP syklet i fem minutter på hver belastning, hvorpå belastningen ble økt med 25 W. Totalt ble det gjennomført fire ulike belastninger. FP ble instruert til å holde en kadens på 80, visualisert på en liten skjerm forrest på sykkelen. Etter 2,5 min på hver belastning startet målinger av  $VO_2$  og  $CO_2$  (beskrevet senere). Målinger av  $VO_2$  og  $VCO_2$  ble avsluttet når neste belastning startet. Det ble tatt laktatprøver ved fingerstikk etter 4 min på hver belastning (beskrevet senere). Hjerterefrekvens ble målt under hele testen ved bruk av Polar RS800CX (Polar Electro Oy, Kempele, Finland) som mottok signaler fra en sender (Polar Wearlink, Polar Electro Oy, Kempele, Finland) som var festet til et brystbelte (Soft Strap, Polar Electro Oy, Kempele, Finland). Pulskløkkene har en nøyaktighet på  $\pm 1\%$  (Laukkanen & Virtanen, 1998). Basert på forholdet mellom  $O_2$ -opptak og belastning på incremental- og  $VO_{2maks}$ -test ble det brukt lineær regresjonsanalyse til å estimere belastning til fettoksidasjonstesten (beskrevet senere).

Etter incrementaltest fulgte 3 min aktiv restitusjon før Wingate 10s ble gjennomført. Torque factor på  $0.8 \cdot kg^{-1}$  ble brukt, og FP ble instruert til å bli sittende og holde hendene i bukken gjennom testen. FP fikk nedtelling siste 3 s før testen startet, og de siste 3 s av testen for å sikre maksimal innsats gjennom hele testen. Verbal oppmuntring ble brukt for å sikre at FP trådte med maksimal kraft gjennom hele perioden. Etter Wingate 10s fulgte ny periode med aktiv restitusjon på 3 min etterfulgt av  $VO_{2maks}$ -test.

VO<sub>2maks</sub>-testen ble gjennomført som trappetrinnstest med 25 W økning hvert 60 s til utmattelse. Startbelastning til VO<sub>2maks</sub>-testen ble satt til siste belastning under terskel, funnet ved incrementaltest. Terskel ble definert som økning på minimum 1,25 mM laktat i blodet fra forrige belastning. Det ble brukt selvvalgt tråkkfrekvens, men testen ble avsluttet dersom FP ikke var i stand til å opprettholde en tråkkfrekvens på over 60 RPM. Hjerterefrekvens (Polar RS800CX, Polar Electro Oy, Kempele, Finland) og belastning ble observert og notert gjennom hele testen. Måling av oksygenopptak og utslipp av karbondioksid ble målt gjennom hele testen. VO<sub>2maks</sub> ble satt som snittet av de to høyeste målingene.



**Figur 3.5:** Skjematisk oversikt over sykkeltester under tilvenningsdag.

Etter sykkeltester ble det gjennomført test av maksimal isometrisk- og isokinetisk kraftutvikling i knestrekkerne (m. Quadriceps femoris) ved bruk av dynamometer (Humac Norm, HUMAC2009, CMSi Medical Solutions, Stoughton, MA, USA). Data fra styrketestene vil ikke brukes i denne oppgaven og metoden vil derfor ikke beskrives videre i detalj.

### 3.4 Fettoksidasjonstest

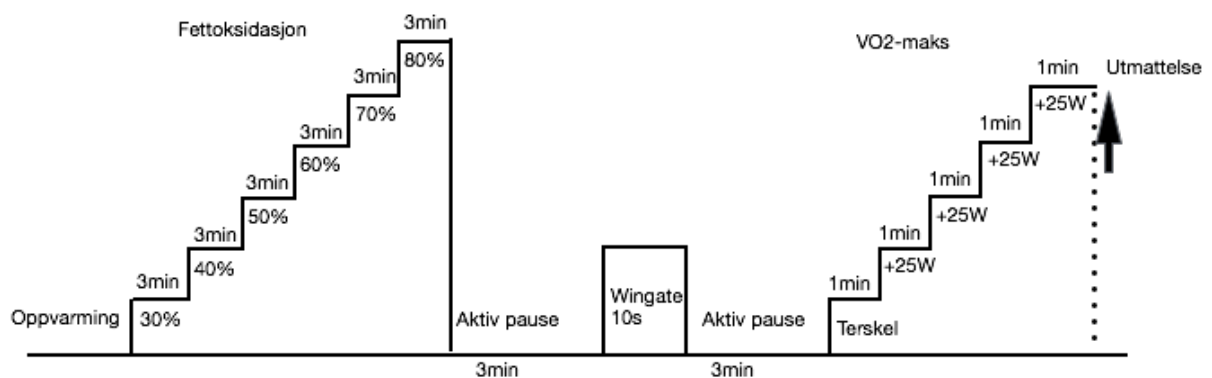
Fettoksidasjonstest ble gjennomført i sittende posisjon på ergometersykkel (Lode Excalibur Sport, Groningen, Nederland). Som oppvarming syklet forsøkspersonene i 5 min på 25% av VO<sub>2maks</sub>, funnet under tilvenningstestene. Deretter fulgte økning i belastning hvert 3 min tilsvarende 30, 40, 50, 60, 70 og 80% av belastning på VO<sub>2maks</sub>. VO<sub>2</sub> og VCO<sub>2</sub> ble målt kontinuerlig gjennom hele testen og snittet av de siste 60 s ble

brukt til å estimere fettoksidasjon (Andersson Hall et al., 2016). FP ble bedt om å holde en tråkkfrekvens på 80 RPM. Fettoksidasjon ble estimert ved bruk av følgende ligning:

$$\text{Fettoksidasjon (gram} \cdot \text{min}^{-1}) = 1.69 * \text{VO}_2 (\text{L} \cdot \text{min}^{-1}) - 1.69 * \text{VCO}_2 (\text{L} \cdot \text{min}^{-1})$$

(Frayn, 1983).

Hjertefrekvens (Polar RS800CX, Polar Electro Oy, Kempele, Finland) ble målt gjennom hele testen. Etter 2 minutter på hver belastning ble det tatt laktatprøve ved fingerstikk, og FP ble spurt om opplevd anstrengelse ved bruk av Borg skala (Borg, 1973). Etter fettoksidasjonstesten fulgte 3 min aktiv restitusjon på selvvalgt belastning. Deretter ble det gjennomført Wingate 10s, etterfulgt av en ny aktiv restitusjonsperiode på 3 min. Testen ble avsluttet med  $\text{VO}_{2\text{maks}}$  som beskrevet under tilvenningstester. Rett etter fettoksidasjons- og  $\text{VO}_{2\text{maks}}$ -test var avsluttet ble det tatt blodprøver fra innsatt venefflon (beskrevet senere).



**Figur 3.6:** Skjematisk oversikt over sykkeltest pre og post.

### 3.5 DEXA

Kroppssammensetning ble målt to ganger før og to ganger mot slutten av intervensjonen ved en DXA type Lunar Prodigy densiometer (Prodigy Advance PA+302147, Lunar, San Fransisco, CA, USA). FP ble bedt om å ligge på ryggen med hendene langs siden og litt ut fra kroppen. Hendene ble lagt i posisjon som tilsvarer 45 graders supinasjon. Det ble brukt remmer rundt knær og føtter for å sikre en avslappet innover rotasjon av

beina. FP ble instruert til å møte opp fastende til skanningen. DEXA er tidligere validert som mål på kroppssammensetning (Prior et al., 1997).

### 3.6 RMR

FP møtte opp fastende og ble bedt om å ligge på ryggen i avslappende posisjon i 20 minutter. V2 maske (Hans Rudolph Instr., USA) ble brukt til å måle  $VO_2$  og  $VCO_2$  gjennom hele testen ved bruk Oxycon Pro (Jager Instr; Hoechberg, Tyskland). Snittet av de siste 5 min ble brukt til å estimere hvilemetabolismen. Hjerterefrekvens ble målt under hele testen ved bruk av (WelchAllyn Spot Vital Signs LXi 0297, Skeneateles Falls, NY, USA). Hvilemetabolismen ble beregnet ved følgende ligning:

$$\text{RMR (kcal}\cdot\text{dag}^{-1}) = 3,941 * \text{VO}_2 (\text{L}\cdot\text{dag}^{-1}) + 1,106 * \text{VCO}_2 (\text{L}\cdot\text{dag}^{-1}) - 2.17 * \text{urinnitrogen (g}\cdot\text{dag}^{-1}) \text{ (Weir, 1949).}$$

Etter fullført test av hvilemetabolisme ble det innhentet laktatprøve ved bruk av fingerstikk Blodtrykk ble målt etter laktatprøve ved bruk av (WelchAllyn Spot Vital Signs LXi 0297, Skeneateles Falls, NY, USA).

### 3.7 Måling av $O_2$ , $CO_2$ og RER ved sykkeltest

Det ble benyttet munnstykke (Hans Rudolph Instr., USA) under målinger av  $O_2$ ,  $CO_2$  og RER under sykkeltestene. Ekspirert luft ble ledet inn i et automatisk ergospirometrisystem som måler  $O_2$  og  $CO_2$  hvert 5 ms (Oxycon Pro Jager Instr; Hoechberg, Tyskland). 25 mL av blandet ekspirasjonsluft ble analysert for  $O_2$  og  $CO_2$  i miksekammeret. Det er oppgitt en måleusikkerhet på 0,04 og 0,01% for henholdsvis  $O_2$  og  $CO_2$ -analysatorene fra leverandøren (Erich Jager GmbH, Hoechberg, Tyskland). Til å kalibrere volummålingene av luftstrømturbinen (Triple V, Erich Jaeger GmbH, Hoechberg, Tyskland) før hver test ble det brukt en 3 L volumpumpe (Calibration Syringe, series 5530, Hans Rudolph Instr; MO, USA). Gassanalysator ble kalibrert ved hjelp av en kalibreringsgass (6,0%  $CO_2$  og 15%  $O_2$ , og nitrogen som restgass; Riessner-Gase GmbH, Liechtenfels, Tyskland).

### 3.8 Kognitiv funksjon

Kognitiv funksjon brukes ikke i denne oppgaven og vil derfor ikke beskrives i detalj. Det ble gjennomført test av kognitiv funksjon to ganger før fasten, etter 72 timer og på slutten av fasten. Testen ble gjennomført på iPad Air (Apple Inc, Cupertino, CA, USA) ved programvaren CANTAB (Cambridge Cognition, Cambridge, UK).

### 3.9 Biologisk materiale

#### 3.9.1 Blodprøver

Blodprøvene ble analysert av andre institusjoner, protokoll for analyse beskrives derfor ikke.

FP møtte opp hver morgen mellom klokken 07:00-09:00 for blodprøvetagning. Totalt ble det innhentet 21 mL blod på hver morgenprøve. På dag 0, 3 og 7 av fasten ble det innhentet ytterlige 5 mL som ble innsendt til Fürst for analyse. Dagene hvor det ble gjennomført OGTT ble det tatt ytterlige 55 mL blod fordelt på 3 timer. Under sykkeltestene ble det også tatt 48 mL blod fordelt på omtrent 45 min. Blodprøvene under OGTT og fysisk test ble innhentet ved bruk av veneflon (BD Veneflon™ Pro, Helsingborg, Sverige). En treveisventil (BD Connecta™, Helsingborg, Sverige) ble festet til veneflonet. Etter hver blodprøve ble veneflonet skylt med saltvannsløsning (NaCl 0,9%, B. Braun Melsungen AG, Tyskland). Morgenprøvene ble innhentet ved sprøyter. Det ble innhentet blod i serum-, heparin-, EDTA- og EDTA-rør med 60 µL tilsatt AEBSF. I alikvotene for EDTA-rør med tilsatt AEBSF ble det også tilsatt 100 µL HCL. Serumrør ble oppbevart 30-40 min i romtemperatur før de ble sentrifugert. De øvrige rørene ble sentrifugert rett etter prøvetagning. Alle prøver ble sentrifugert på 3500 RPM og 4 grader C i 10 min. Etter sentrifugering ble blodprøvene pipettert over på eppendorfrør (1,5 mL) ved bruk av pipette (100-1000 µL), og satt direkte på tørris før prøvene ble oppbevart i frys som holdt -80 grader C inntil videre analyse.

#### 3.9.2 Biopsier

Analyser for glykogen i muskulatur ble ikke klar i tide til oppgaven skulle leveres og forklares derfor ikke.

Muskelbiopsi ble tatt fra m. Vastus Lateralis og fettbiopsi (ikke beskrevet videre) ble tatt i subkutant fettvev i mageregion. Biopsier ble tatt ved bruk av Bergstrøm-nål. Omtrent 150 mg muskel ble tatt ut. En bit på omtrent 1 mm<sup>2</sup> ble kuttet av for elektronmikroskopianalyse (ikke beskrevet videre). Muskelbiopsi ble rensset i saltvannsløsning (0,9M) og bindevev og blod ble skjært bort. Biopsi ble deretter flyttet over på eppendorfrør og lagt i flytende nitrogen. Biopsier ble fryst på -80 graden C inntil videre analyse.

### 3.9.3 Laktatprøver

Fingeren ble først vasket med sterilt vann og tørket av før engangsnål (Accu-Check, Safe-T-Pro Plus; Mannheim, Tyskland) ble brukt til å penetrere huden på fingertuppen. Blod ble deretter samlet opp på et kapillærrør (55 mikroliter, Radiometer, København, Danmark) og plassert i et eppendorfrør som var forhåndsfylt med hemolyseløsning. Røret ble forsiktig ristet for å sikre at blodet blandet seg med hemolyseløsningen. Til slutt ble løsningen plassert på laktatanalysator (1500 Sport, YSI Inc., Yellow Springs Instr; Ohio, USA) for analyse. Det er en måleusikkerhet på  $\pm 2\%$  for laktatverdier mellom 0-5 mM og  $\pm 3\%$  for laktatverdier mellom 5-15 mM. Laktatanalysatoren ble kalibrert med en standard løsning på 5 mM (YSI 2327 Standard L-Lactate 5.0 mM, YSI Incorporated Yellow Springs Instruments Company, Ohio, USA) og 15 mM før hver test.

### 3.9.4 Nitrogenbalanse

All urin ble samlet inn under fasteperioden. Det ble også samlet inn urin over en periode på 24 timer før fasten startet. Urin ble levert mellom klokken 08:00 og 09:00 hver dag, og det ble gitt ut nye beholdere. Urin ble samlet i beholdere som kunne holde 2 L væske. Hver dunk ble veid før all oppsamlet urin ble blandet i en større beholder. Deretter ble massetettheten målt for å regne ut totalt urinvolum, gitt ved følgende likning:

$$\text{Volum (mL)} = \text{Vekt (g)} \cdot \text{massetetthet (mg} \cdot \text{mL}^{-1})$$

Det ble pipettert urin over på 3 eppendorfrør rør på 1 mL og et rør på 13 mL. Urinprøvene ble fryst på -20 grader C og sendt bort for videre analyser. Videre ble nitrogenutskillelsen i urinen brukt til å estimere tap av protein under fasten. Tap av protein ble funnet ved følgende ligning:

$$\text{Proteintap} \cdot \text{dag}^{-1}(\text{g}) = \text{Nitrogenutskillelse} \cdot \text{dag}^{-1}(\text{g}) \cdot \text{Aminosyre-nitrogen konstant (6,25)}.$$

Muskelmasse består av omtrent 20% proteiner og 80% vann (Rowe et al., 1999). Estimert tap av muskelmasse ble derfor funnet ved følgende ligning:

$$\text{Muskelmasse} \cdot \text{dag}^{-1}(\text{g}) = \text{Proteintap} \cdot \text{dag}^{-1}(\text{g}) \cdot C (5)$$

\*C = konstant.

### 3.10 OGTT

FP møtte opp fastende og ble bedt om å spise et normalt måltid kvelden før pretest. Hver enkelt FP fikk utlevert en drikk som inneholdt 75 gram glukose og 3 dL vann. Det ble tatt ut blod før drikken ble inntatt, og etter henholdsvis 15, 30, 60, 90, 120, og 180 minutter etter drikken var inntatt. Se vedlegg 2 for oversikt over mengde blod som ble tatt ut. Etter prøvene var tatt fulgte normal protokoll for behandling av blodprøver som beskrevet tidligere.

### 3.11 VAS

Data fra VAS brukes ikke i denne oppgaven og metoden vil derfor ikke beskrives i detalj. VAS (vedlegg 3) ble brukt for å kartlegge sultfølelse hos forsøkspersonene ved bruk av ulike spørsmål. Hver enkelt strek ble satt til 10 cm for kvantifisering av data.

### 3.12 Aktivitets- og glukosemåler

Data fra aktivitetsmålere brukes ikke i denne oppgaven og metoden beskrives derfor ikke i detalj. FP gikk med aktivitetsmålere (Actiheart, Cambridge Neurotechnology Ltd, Papworth, UK) i en sammenhengende uke før fasten startet og under fasteperioden.



Glukosemåler (Dexcom G4 Platinum, Dexcom Inc., San Diego, CA, USA) ble satt på FP etter tilvenningstester og pretester av hvilemetabolisme, kognitiv funksjon og blodtrykk var gjennomført. Glukosemåleren satt deretter på kontinuerlig frem til fasten var over. Apparatet måler glukosekonsentrasjon i fettvevet hvert 5 min. Glukosemåleren ble brukt til å forsikre oss om at FP ikke inntok karbohydrater under fasteuken, i tillegg til å gi data på glukosekonsentrasjon.

### 3.13 Statistikk

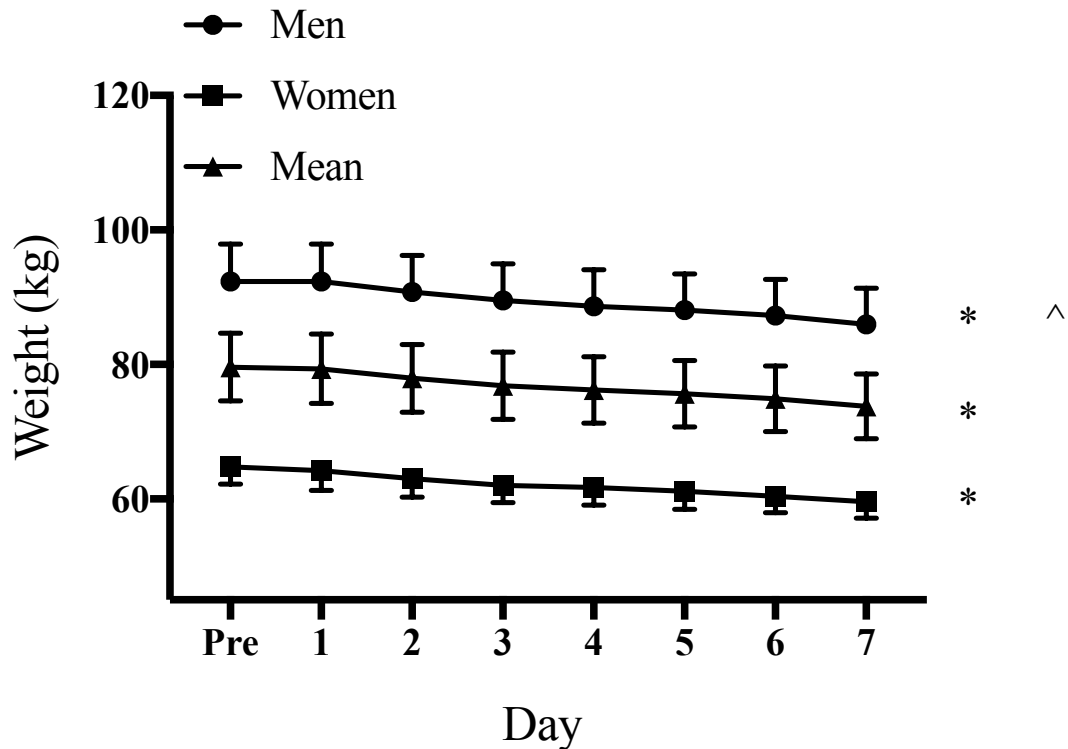
Graphpad prism 7 ble brukt til å analysere datamaterialet og lage grafer. For endringer pre til post ble det benyttet paret t-test. For repeterte målinger ble det benyttet analyse for varians (ANOVA), og Least significant difference (LSD) ble brukt som post hoc test for å analysere forskjell mellom grupper. Pearson's R ble brukt for å sjekke korrelasjoner. Incremental areal under kurve (iAUC) ble kalkulert med Microsoft Excel 2016 ved bruk av trapezoidal metode. Alle data i oppgaven presenteres som gjennomsnitt  $\pm$  standardfeil (SEM). Signifikansnivå ble satt til  $p \leq 0,05$ .

## 4.0 Resultater

Alle data blir fremstilt som en gruppe med mindre annet er beskrevet.

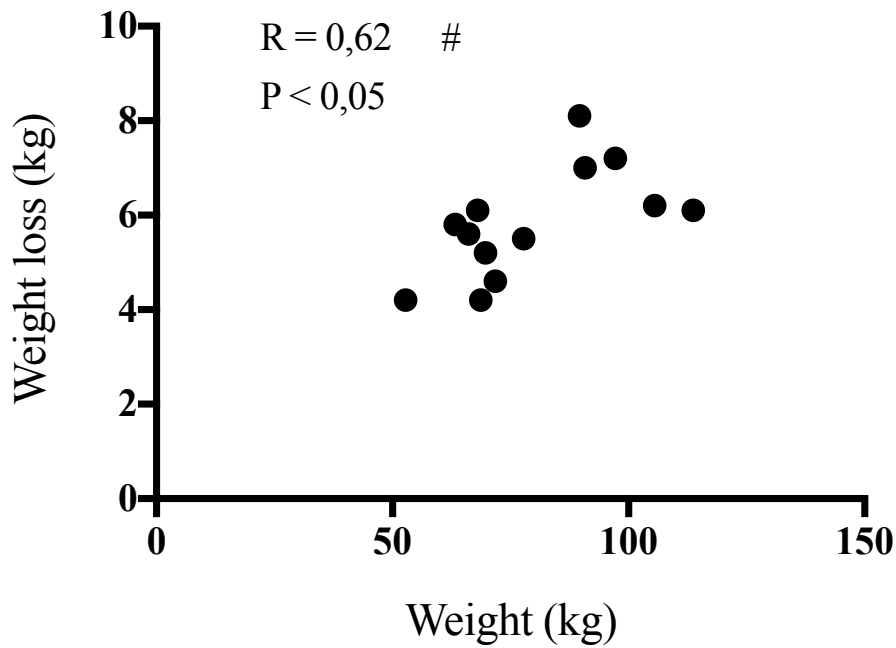
### 4.1 Kroppssammensetning og hvilemetabolisme

Kroppsvekten falt hver dag gjennom fasten. Det var signifikant reduksjon fra  $79,7 \pm 5,0$  kg til  $74,5 \pm 4,9$  kg etter fasten sammenlignet med før fasten ( $p < 0,05$ ). Menn var signifikant tyngre enn kvinner ved starten av fasten ( $p < 0,05$ ) (figur 4.1).

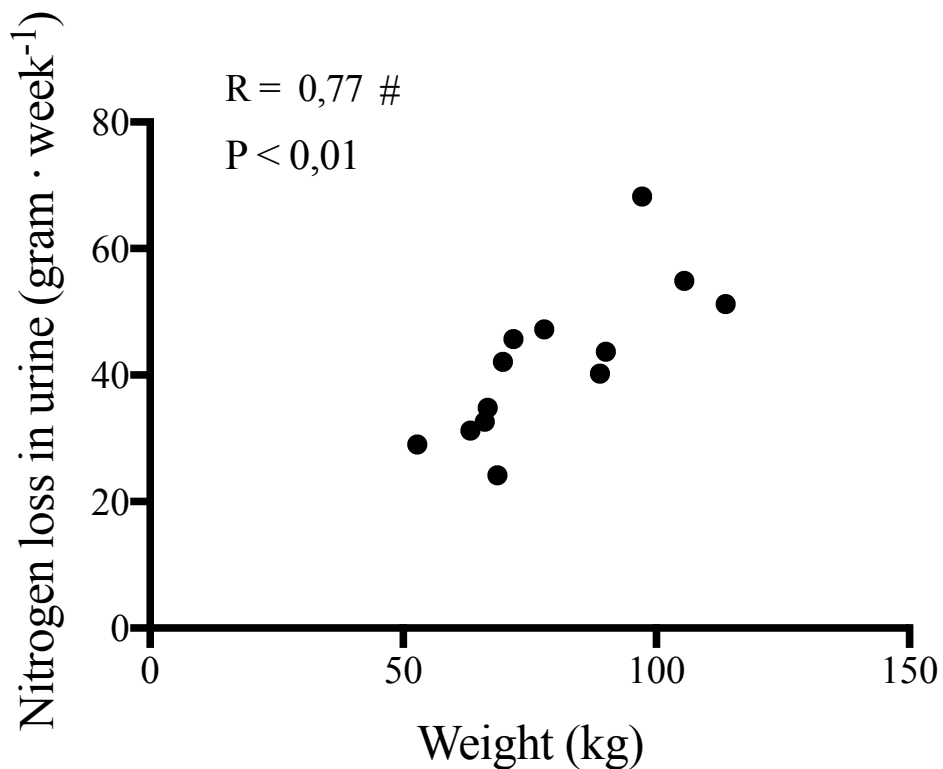


**Figur 4.1:** Viser kroppsvekt for menn, kvinner og hele gruppen samlet gjennom hele fasteperioden. \*signifikant lavere enn pre. ^signifikant tyngre enn kvinner. n=13.

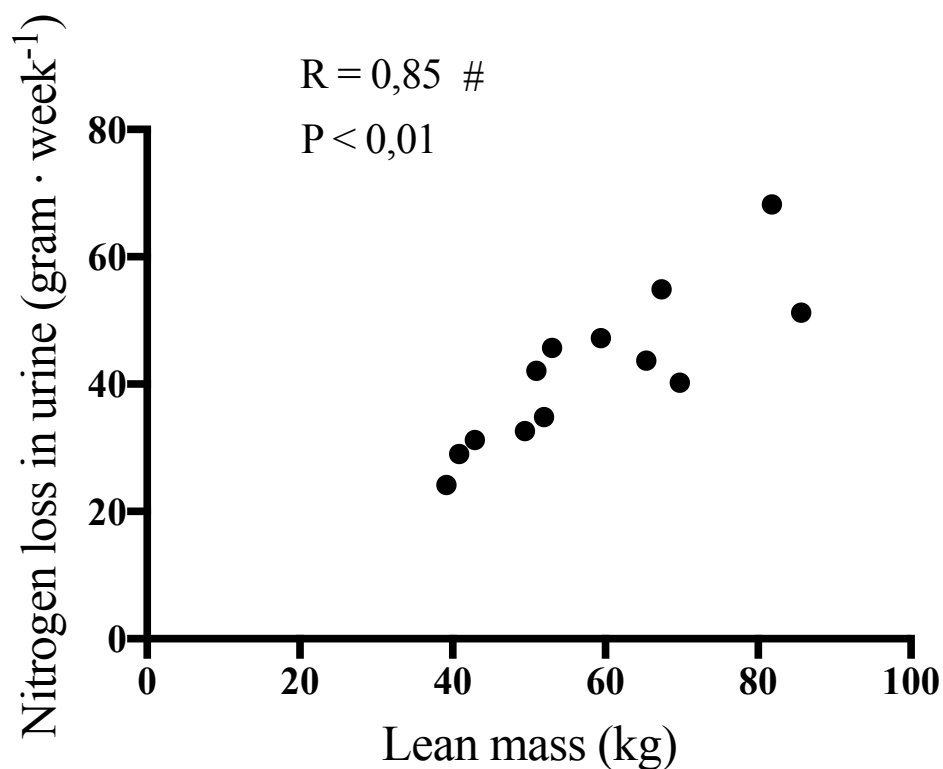
Det var signifikant korrelasjon mellom tap av kroppsvekt og vekt før fasten ( $R = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ) (figur 4.2). I tillegg var det signifikant korrelasjon mellom vekt før fasten og nitrogenutskillelse i urin ( $R = 0,77$ ,  $p < 0,01$ ) (figur 4.3). Lean mass var også korrelert med nitrogenutskillelse i urin ( $R = 0,85$ ,  $p < 0,01$ ) (figur 4.4).



**Figur 4.2:** viser korrelasjon mellom vekten før fasten og vekttapet etter fasten. #signifikant korrelasjon.  $n=13$ .



**Figur 4.3:** Korrelasjon mellom vekt før fasten og nitrogenutskillelse i urin gjennom hele fasteperioden. #signifikant korrelasjon.  $n=13$ .



**Figur 4.4:** Korrelasjon mellom lean mass før fasten og nitrogenutskillelse i urin gjennom hele fasteperioden. #signifikant korrelasjon.  $n=13$ .

Det var ingen endring i RMR etter fasten ( $p > 0,05$ ). Laktat i hvile økte signifikant fra  $1,13 \pm 0,08$  til  $1,43 \pm 0,10$  mM ( $p < 0,05$ ) (tabell 4.1).

**Tabell 4.1:** RMR og RER under RMR i tillegg til hvilelaktat før og etter fasten.

	Pre	Post
RMR (kcal · dag <sup>-1</sup> )	$1925 \pm 126$	$1982 \pm 140$
RER (VCO <sub>2</sub> · O <sub>2</sub> <sup>-1</sup> )	$0,86 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,01$
Hvilelaktat (mM)	$1,13 \pm 0,08$	$1,43 \pm 0,10$

$n=13$

FP skilte ut  $42 \pm 3$  gram nitrogen i urinen gjennom hele fasteperioden, tilsvarende et tap av proteiner på  $262 \pm 21$  gram og  $1310 \pm 104$  gram muskelmasse. Analyser av DEXA-scan viste tap av henholdsvis fett- og beinmasse på  $1378 \pm 122$  og  $13 \pm 11$  gram (tabell 4.2). Kvinner hadde signifikant lavere nitrogenutskillelse enn menn ( $p < 0,05$ ).

**Tabell 4.2:** Viser gjennomsnittlig vektnedgang, reduksjon i fettvev, beinmasse, muskelmasse og vekttap som ikke kan forklares gjennom hele fasteperioden.

<b>Total vektnedgang (g)</b>	5308 ± 332
<b>Reduksjon fettvev (g)</b>	1378 ± 122
<b>Reduksjon beinmasse (g)</b>	13 ± 11
<b>Reduksjon muskelmasse (g)</b>	1310 ± 104
<b>Vekttap som ikke kan forklares (g)</b>	2606 ± 267

n=13

## 4.2 Fysiske tester

### 4.2.1 VO<sub>2maks</sub>

VO<sub>2maks</sub> ble i snitt redusert fra 3768 ± 217 til 3267 ± 212 mL · min<sup>-1</sup> etter fasten (p < 0,01) (tabell 4.3). VO<sub>2maks</sub> ble også signifikant redusert når det ble justert for kroppsvekt (O<sub>2</sub> · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup>) og lean mass (O<sub>2</sub> · kg lean mass<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup>) (p < 0,01). Det var ingen signifikant korrelasjon mellom reduksjon av VO<sub>2maks</sub> og tap av kroppsmasse (p > 0,05), reduksjon i VO<sub>2maks</sub> var derfor større enn tapet av kroppsmasse skulle tilsi. Maksimal belastning nådd under VO<sub>2maks</sub>-testen falt signifikant fra 303 ± 16 til 256 ± 14 W (p < 0,01) (tabell 4.3). Maksimal hjerterefrekvens som ble oppnådd under VO<sub>2maks</sub>-testen ble redusert fra 186 ± 3 slag · min<sup>-1</sup> til 181 ± 2 slag · min<sup>-1</sup> (p < 0,01) (tabell 4.3), og RER ved utmattelse endret seg signifikant fra 1,12 ± 0,01 til 0,93 ± 0,02 VCO<sub>2</sub> · VO<sub>2</sub><sup>-1</sup> etter fasten sammenliknet med før fasten (p < 0,01) (tabell 4.3). Det var ingen endring i laktat etter utmattelse (tabell 4.3). Det var signifikant forskjell i endring i laktat ved utmattelse mellom menn og kvinner (p < 0,05), men ingen forskjell fra pre til post for hverken menn eller kvinner (p > 0,05).

**Tabell 4.3:**  $VO_{2maks}$ ,  $VO_{2maks}$  ( $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ),  $VO_{2maks}$  ( $mL \cdot kg \text{ lean mass}^{-1} \cdot min^{-1}$ ), RPE, hjertefrekvens,  $W$  og RER, ved utmattelse etter  $VO_{2maks}$ -test før og etter fasten.

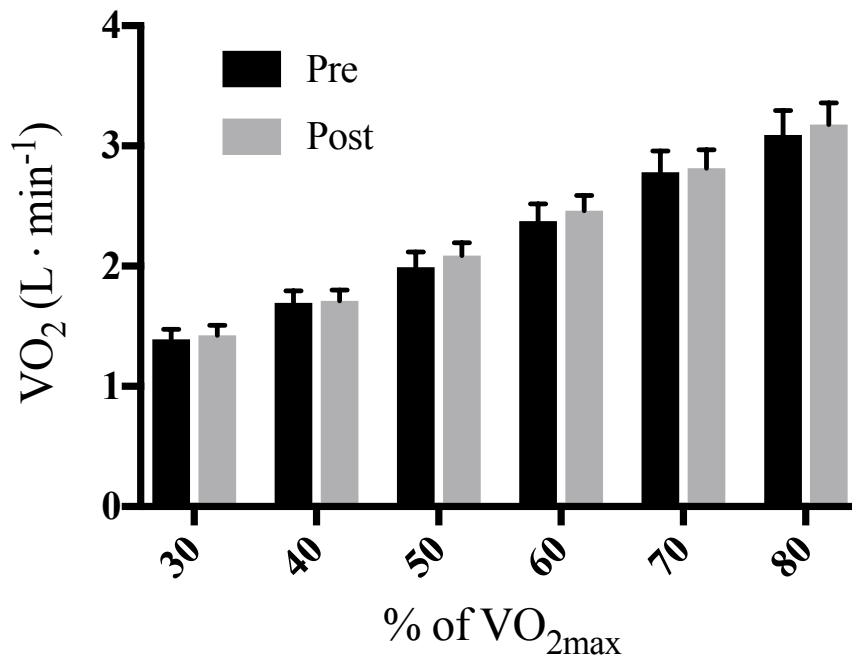
	Pre	Post
$VO_{2maks}$ ( $mL \cdot min^{-1}$ )	3768 ± 217	3267 ± 212*
$VO_{2maks}$ ( $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ )	47,9 ± 1,9	44,4 ± 1,9*
$VO_{2maks}$ ( $mL \cdot kg^{-1} \text{ lean mass} \cdot min^{-1}$ )	65,5 ± 1,9	61,3 ± 2,0*
Laktat (mM)	11,1 ± 0,6	10,6 ± 0,8
Belastning (Watt)	304 ± 15	256 ± 14*
RER ( $VCO_2 \cdot VO_2^{-1}$ )	1,12 ± 0,01	0,93 ± 0,02*
RPE (borg skala)	19,2 ± 0,3	19,5 ± 0,2
Hjertefrekvens ( $slag \cdot min^{-1}$ )	186 ± 3	181 ± 2*

Data oppgitt som gjennomsnitt ± SEM. \* signifikant fra pre ( $p < 0,01$ ). n=13.

Det var ingen signifikant forskjell i økning av oksygenopptak (fra  $0,94 \pm 0,19$  til  $1,31 \pm 0,21$   $mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ ) på siste økning i belastning under  $VO_{2maks}$ -testen.

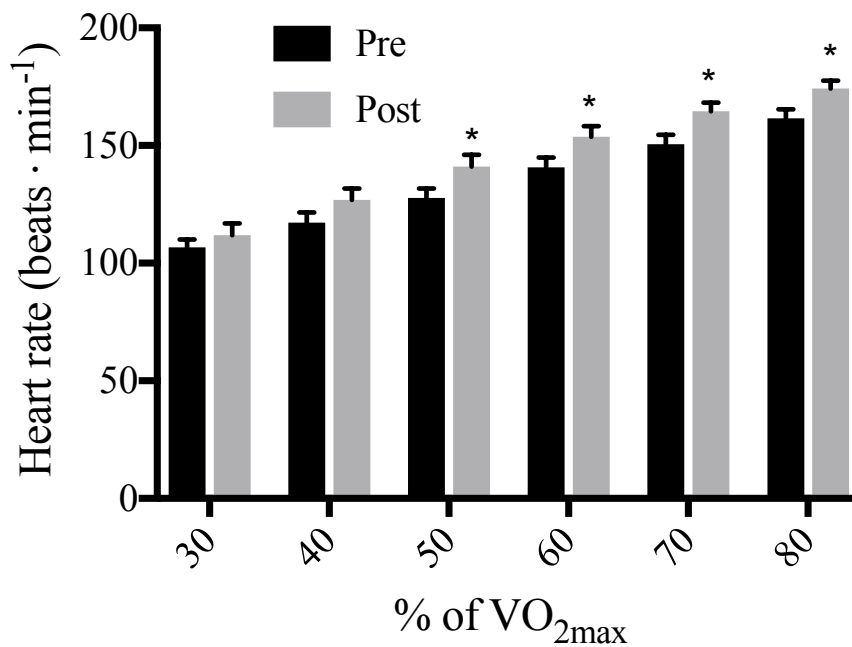
#### 4.2.3 Fettoksideringstest

To av FP klarte ikke å gjennomføre fettoksidasjonstesten etter fasten som følge av tidlig utmattelse. Disse FP er derfor ikke tatt med i analyser eller fremstilling av resultater av fettoksidasjonstesten. Det var ingen endring i  $VO_2$  på de ulike belastning under fettoksideringstesten ( $p > 0,05$ ) (figur 4.5).



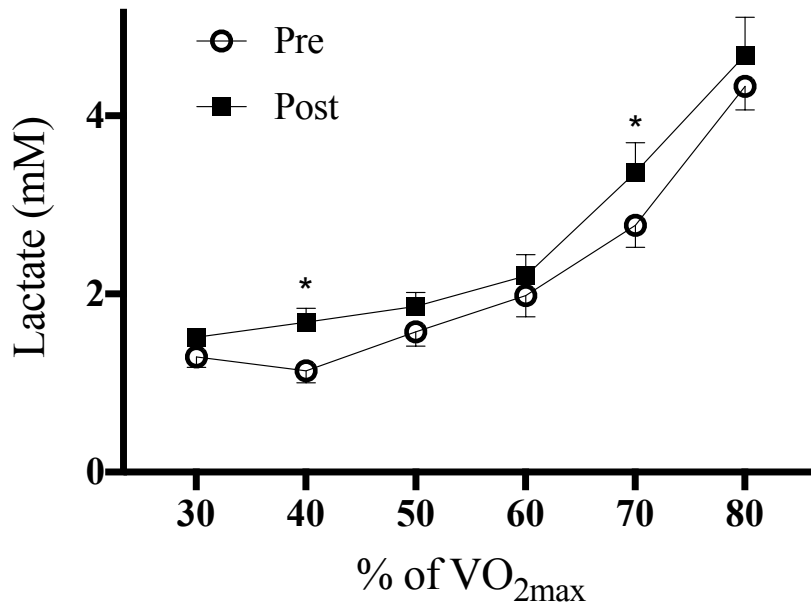
**Figur 4.5:** Oksygenopptak på de ulike belastningene under fettoksideringstesten.  $n=11$ .

Hjertefrekvens var signifikant høyere under faste enn før faste på 50, 60, 70 og 80% av VO<sub>2maks</sub> (figur 4.6).



**Figur 4.6:** HF på de ulike belastningene under fettoksideringstesten. \*signifikant fra pre.  $n=11$ .

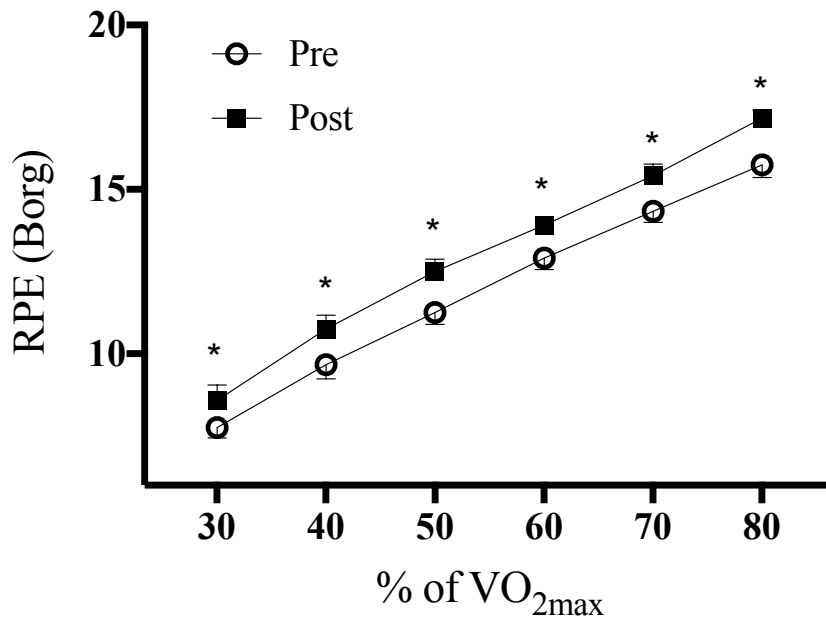
Laktat økte signifikant under fasten sammenlignet med før fasten på 40% (fra  $1,14 \pm 0,14 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  til  $1,69 \pm 0,15 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $p < 0,05$ ) og 70% (fra  $2,77 \pm 0,25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  til  $3,36 \pm 0,34 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $p < 0,05$ ) av  $\text{VO}_{2\text{maks}}$ , mens det var ingen endring på henholdsvis 30, 50, 60 og 80% av  $\text{VO}_{2\text{maks}}$  (figur 4.7). Det var tendens til økt laktat på 80% av  $\text{VO}_{2\text{maks}}$  ( $p = 0,055$ ).



**Figur 4.7:** Laktatkonsentrasjon i blod ved de ulike belastningene under fettoksideringstesten. \*signifikant fra pre.  $n=11$ .

RPE økte signifikant på alle belastninger etter fasten sammenlignet med før fasten ( $p < 0,05$ ) (figur 4.8).

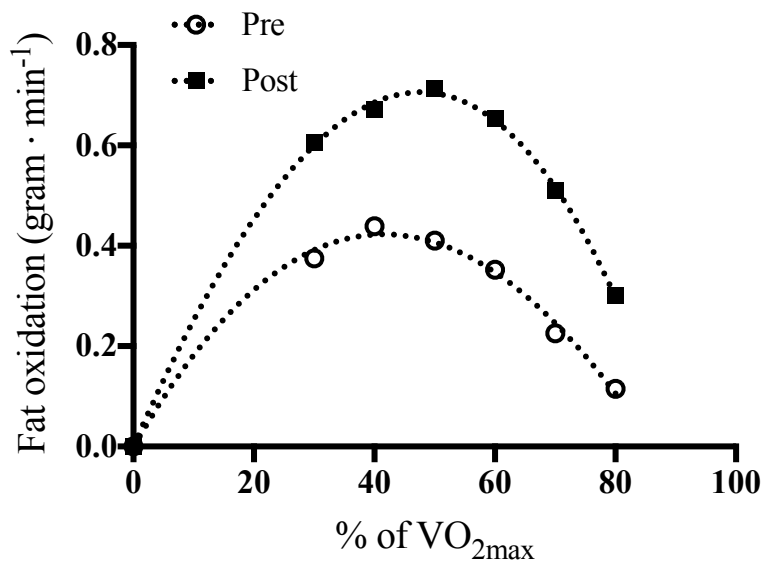




**Figur 4.8:** RPE på de ulike belastningene under fettoksideringstesten. \*signifikant fra pre. n=11.

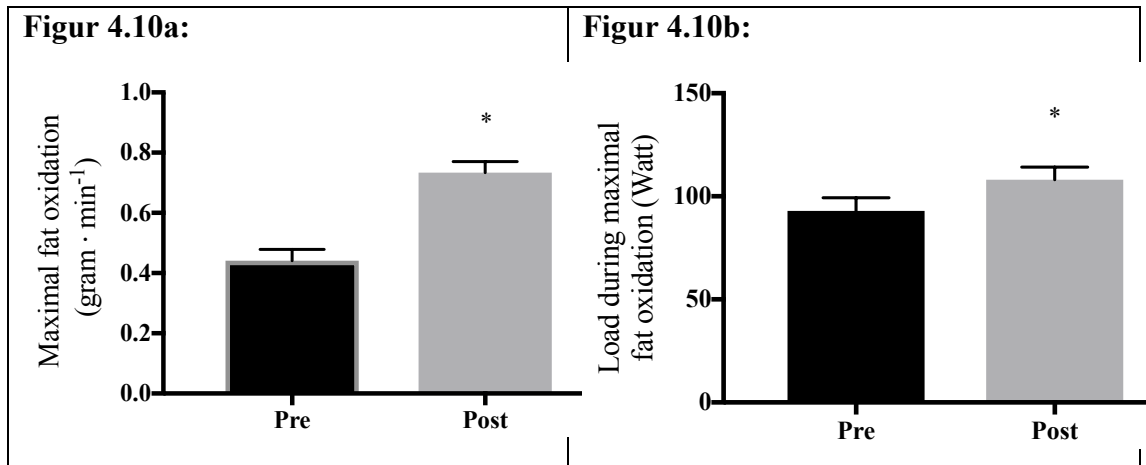
#### 4.3 Energisubstrat under arbeid

Fettoksidasjon var høyere på alle belastninger etter fasten sammenliknet med før fasten (figur 4.9).



**Figur 4.9:** Illustrerer gjennomsnittlig trendlinje for fettoksidasjon før og etter fasten for alle FP som fullførte minst fem av seks belastninger. n=12.

Maksimal fettoksidering økte signifikant fra  $0,44 \pm 0,04$  til  $0,73 \pm 0,04 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$  etter fasten ( $p < 0,01$ ) (figur 4.10a). I tillegg økte den absolutte belastningen for maksimal fettoksidering signifikant etter fasten sammenlignet med før fasten fra  $93 \pm 6,4$  til  $108 \pm 6,23 \text{ W}$  ( $p < 0,01$ ) (figur 4.10b).



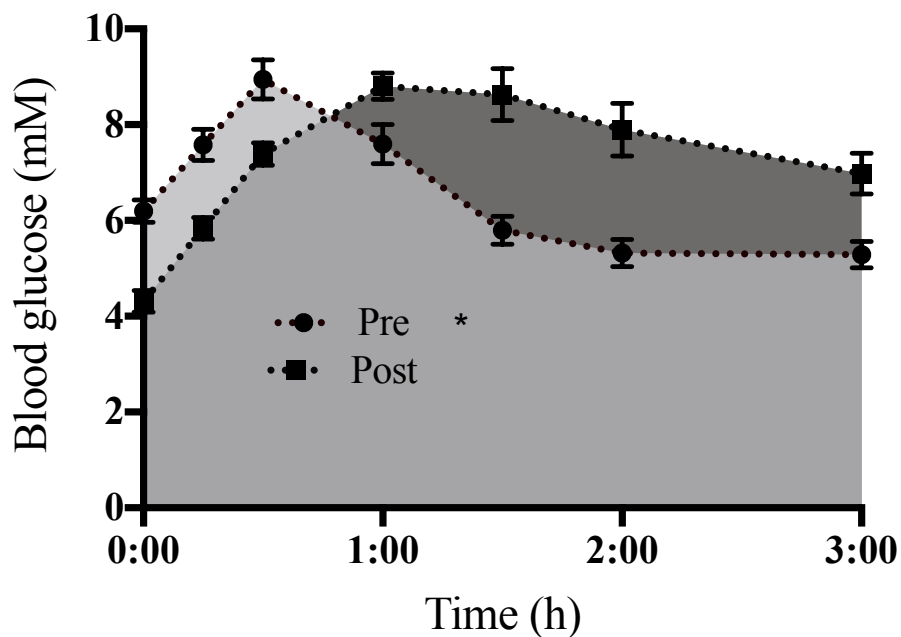
**Figur 4.10a:** viser endring i maksimal fettoksidering før og etter fasten.

**Figur 4.10b:** viser endring i absolutt belastning for maksimal fettoksidering før og etter fasten.

\*signifikant høyere enn pre ( $p < 0,01$ ).  $n=12$ .

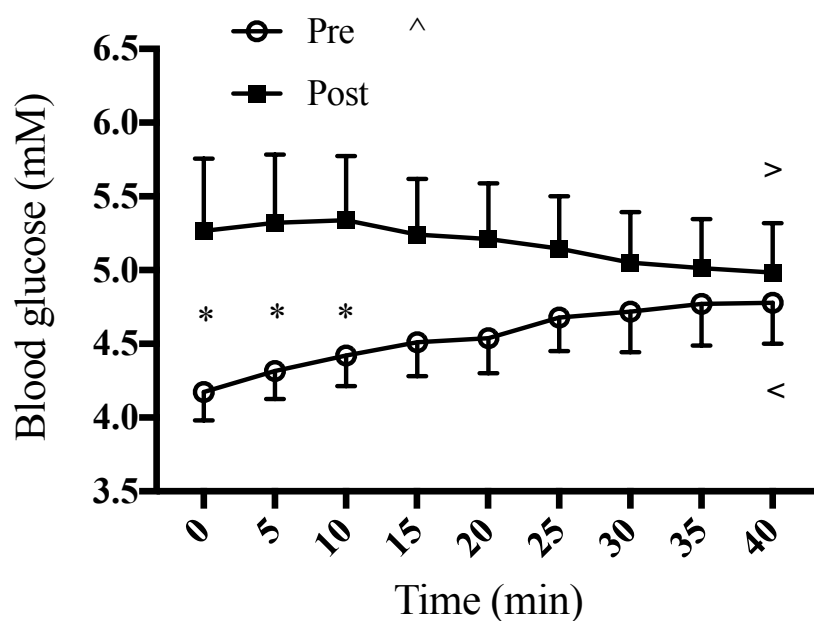
#### 4.4 Glukose, FFA og hormoner

Glukosetoleransen var signifikant dårligere etter fasten (figur 4.12). iAUC under OGTT økte fra  $0,18 \pm 0,1$  til  $3,2 \pm 0,1 \text{ mM} \cdot \text{min}^{-1}$  etter fasten ( $p < 0,05$ ).



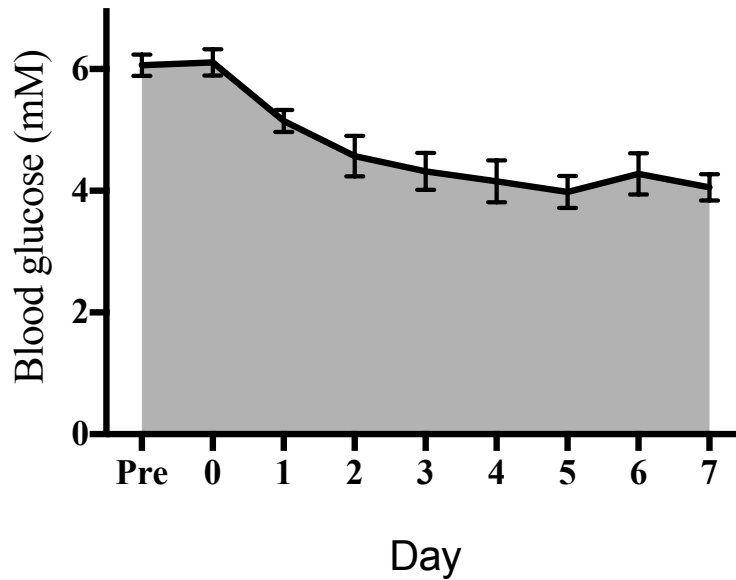
**Figur 4.11:** Glukosekonsentrasjon (målt ved fingerstikk) under OGTT. Målinger tatt før, etter 15, 30, 60, 90, 120 og 180 min etter inntak av 75 g glukose. \*signifikant høyere iAUC enn pre. n=13.

Ved start av sykkeltesten var vevsglukosen signifikant lavere etter fasten sammenliknet med før ( $p < 0,05$ ). Under pretest var vevsglukosen signifikant lavere etter sykkeltest enn før ( $p < 0,05$ ), men under posttest var vevsglukosen signifikant høyere etter test sammenliknet med før test ( $p < 0,05$ ) (figur 4.13).



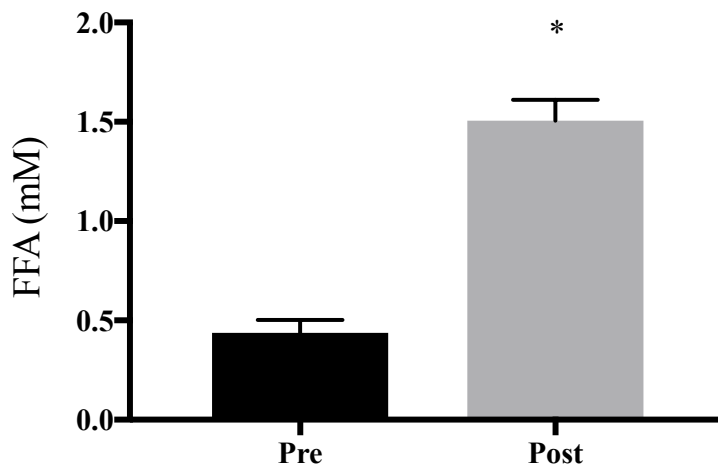
**Figur 4.12:** Glukosekonsentrasjon (målt ved Dexcom G4) under sykkeltest før og etter fasten. \*signifikant fra pre. >signifikant lavere enn null min. <signifikant høyere enn ti min. ^signifikant interaksjon pre til post. n=9.

Glukosekonsentrasjonen falt hver dag fra pre verdi til og med dag 5 av fasten. På dag seks av fasten (sykkeltester) økte glukosekonsentrasjonen før den falt igjen på dag 7 (figur 4.14).



**Figur 4.13:** Glukosekonsentrasjon (målt ved Dexcom G4) hver dag gjennom fasten.  $n=12$ .

FFA økte fra  $0,44 \pm 0,07$  til  $1,51 \pm 0,11$  mM under fasten.



**Figur 4.14:** FFA før og etter fasten.

C-peptid var signifikant redusert fra  $442 \pm 58$  til  $167 \pm 18$  pmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup> etter fasten sammenliknet med før ( $p < 0,05$ ) (tabell 4.4). Fritt T<sub>4</sub> og T<sub>3</sub> i serum var også signifikant redusert etter fasten ( $p < 0,05$ ) (tabell 4.4). Det var ingen endring i kortisol ( $p > 0,05$ ).

**Tabell 4.4:** Blodkonsentrasjon av C-peptid, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, og kortisol før og etter fasten.

	Pre	Post
<b>C-peptid serum (pmol · L<sup>-1</sup>)</b>	442 ± 58	167 ± 18*
<b>Fritt T<sub>4</sub> serum (pmol · L<sup>-1</sup>)</b>	17,2 ± 0,7	16,0 ± 0,8*
<b>Fritt T<sub>3</sub> serum (pmol · L<sup>-1</sup>)</b>	5,4 ± 0,2	2,7 ± 0,2*
<b>Kortisol serum</b>	501 ± 48	498 ± 56

n=12

## 5.0 Diskusjon

Målet med denne studien var todelt. Det første formålet var å undersøke effekt av seks dager faste på VO<sub>2maks</sub>. Data viste at VO<sub>2maks</sub> synker etter seks dager faste. Det andre formålet med studien var å undersøke substratvalg under arbeid på submaksimal og maksimal belastning etter seks dager faste. Data viste at fett står for en større andel av energibidraget etter faste på submaksimale og maksimale belastninger.

### 5.1 Kroppssammensetning og hvilemetabolisme

Kroppsvekten ble redusert med 5,3 kg etter syv dager faste ( $p < 0,05$ ) (figur 4.1). Vekt tapet var noe mindre i vår studie sammenlignet med tidligere studier som har studert vekt etter tilsvarende periode med faste (Ashley & Whyte, 1961; Bloom, 1959; Thomson et al., 1966). I vår studie var FP normalvektige, mens tidligere studier som regel har fastet overvektige personer. Thomson et al. (1966) fant tap av kroppsmasse på omtrent 7 kg etter syv dager faste på 13 overvektige pasienter, både kvinner og menn.

FP mistet i vår studie i snitt 1378 gram fett, tilsvarende energiforbruk på 12402. I tillegg ble tap av muskelmasse estimert til å være 1310 gram. Ved å ta høyde for vanninnhold i muskulatur (Rowe et al., 1999) vil tap av proteiner derfor tilsvare energiforbruk på minimum 1048 kcal. Ved utgangspunkt i at lever inneholder ca 100 gram glykogen som kan oksideres vil det tilsvare et energiforbruk på 400 kcal (Fernandez-Elias et al., 2015; Flatt, 1995; Jensen et al., 2011). Totalt gir det et energiforbruk på minimum 13850 kcal gjennom hele perioden, tilsvarende til 1978 kcal · dag<sup>-1</sup>. Det er viktig å merke seg at dette er minimumsestimater. Nitrogenutskillelse i urin er et minimum av proteintap, og tar ikke tap av proteiner i blant annet svette, døde hudceller og negler med i

beregningen (Tarnopolsky, MacDougall, & Atkinson, 1988). Eventuelt tap av glykogen i skjelettmuskulatur er ikke tatt med i beregningen. I tillegg er leverglykogen estimert fra tidligere studier.

Som vist i figur 4.2 var det signifikant korrelasjon mellom utgangsvekt og vekttap gjennom fasten ( $R = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ). Lignende resultater og korrelasjon ble funnet i studien til Thomson et al. (1966). Lavere vekt ved starten av fasten kan derfor forklare hvorfor vi fant mindre vektnedgang enn tidligere studier.

Det var korrelasjon mellom utgangsvekt og nitrogenutskillelse i urin ( $R = 0,77$ ,  $p < 0,05$ ) i studien vår, noe som tilsier at personer med stor masse mister mer proteiner enn personer med liten masse (figur 4.3). Det var også korrelasjon mellom lean mass ved start av fasten og nitrogenutskillelse. Data fra studien vår kan derfor tyde på at personer med mye masse og muskelmasse mister mer proteiner enn personer med liten masse. Elia et al. (1999) sine estimater på vekttap av ulike vev antyder at størrelsen på de ulike energilagrene i stor grad er bestemmende for hvor mye tap av masse som er forventet i de ulike vevene. I studien til Elia et al. (1999) er data på normalvektige bare hentet inn på en enkelt FP som gjennomførte fasten i 1915, det kan derfor spekuleres om data er representative for en større gruppe. Kvinner hadde i vår studie signifikant lavere nitrogenutskillelse enn menn ( $p < 0,05$ ). Kvinner hadde også signifikant lavere kroppsvekt enn menn ( $p < 0,05$ ). Lavere nitrogenutskillelse hos kvinner skyldes derfor mest sannsynlig lavere kroppsvekt.

Vektnedgangen i vår studie var omtrent lik fra dag til dag, mens tidligere studier har rapportert om størst vekttap de første dagene av faste (Ashley & Whyte, 1961; Bloom, 1959). I studien til Bloom (1959) og Ashley & Whyte (1961) ble det observert stor vektnedgang de første dagene av fasten, før vekttapet avtok utover i fasten. Stort vekttap de første dagene av faste har tidligere blitt forklart med større utskillelse av nitrogen i urin de første dagene, og påfølgende reduksjon av nitrogenutskillelse. Redusert nitrogenutskillelse vil bety redusert tap av proteiner utover i fasten, og kan derfor forklare gradvis reduksjon av vekttap (Cahill, 1976). I vår studie ble det funnet gradvis reduksjon i nitrogenutskillelse, men reduksjonen i nitrogenutskillelse var mindre de første dagene i vår studie enn tidligere studier, og kan derfor forklare hvorfor vi ikke fant lignende tap av kroppsvekt som tidligere studier (Cahill, 2006). Consolazio et al.

(1967) foreslo også at dehydrering kan være en mulig forklaring for hurtig vekttap det første dagene av faste.

Av totalt 5308 gram vektreduksjon i studien vår skyltes reduksjon i fettvev og beinvev henholdsvis 1378 og 13 gram (tabell 4.2). Tap av proteiner ble kalkulert til minimum 1310 gram (se kapittel 3.9.4). Resterende vekttap på 2606 gram skyldes derfor mest sannsynlig tap av salter, sukker, væske og tarminnhold. Det kan derfor tenkes at dehydrering stod for en vesentlig del av den totale vektnevdgangen. Tidligere studier har også vist at dehydrering forekommer i forbindelse med faste (Campbell et al., 1994; Consolazio et al., 1967a; Henschel et al., 1954). FP bestemte selv hvor mye væske som skulle inntas i vår studie. Stor variasjon i urinutskillelse antyder at enkelte FP har fått i seg for lite væske. En FP hadde totalt 7,09 L urinutskillelse gjennom hele perioden, mens en annen FP hadde totalt 35,25 L urinutskillelse. Consolazio et al. (1967) fant lignende resultater for vektnevdgang for normalvektige personer som vi fant. Etter ti dager sammenhengende faste var vektnevdgangen på 7,27 kg. Etter fire dager med vanlig næringsinntak var det totale vekttapet på 2,3 kg (Consolazio et al., 1967a). Den hurtige vektøkningen ble i stor grad forklart med at FP var dehydrert under faste. Alt væskeinntak i studien ble registrert, i tillegg ble all urin samlet inn, og svette og væsketap ved ventilering ble enten målt eller kalkulert to ganger daglig for å kontrollere væskebalansen. I snitt ble det funnet negativ væskebalanse på  $650 \text{ gram} \cdot \text{dag}^{-1}$ , hvorpå væsketapet var størst de første dagene (Consolazio et al., 1967a).

Ettersom det tidligere er vist korrelasjon mellom kroppsvekt og RMR burde reduksjonen i kroppsmasse i teorien også føre til redusert RMR (Henry, 2005). Det finnes også teorier som sier et metabolismens energiforbruk går ned ved faste (Secor & Carey, 2016), noe som burde tale for redusert RMR etter syv dager faste. Blant annet så blir  $T_4$  og  $T_3$  sett på som viktige regulatorer for RMR (Poehlman, 1989). Det var ingen endring i RMR ( $p > 0,05$ ) selv om det var signifikant reduksjon av både kroppsvekt ( $p < 0,05$ ) og konsentrasjon av både  $T_4$  ( $p < 0,05$ ) og  $T_3$  ( $p < 0,01$ ). Tidligere studier har vist ulike resultater på RMR etter faste. Noen har funnet redusert (Benedict et al., 1915; Consolazio et al., 1967b) RMR mens andre ikke har funnet endring (Cahill et al., 1966; Elia et al., 1984; Van et al., 1964). Basert på resultatene i vår studie, og sprikende funn i litteraturen kan det derfor tenkes at regulering av RMR skjer gjennom andre mekanismer enn det som tidligere er forslått. En mulig forklaring for at RMR

oppretholdes til tross for tap av muskelmasse kan være at størrelsen og energikravet til organer opprettholdes. Holliday et al. (1967) har estimert med at hjerne, hjertet, lunger, nyrer og lever står for 79% av total RMR (Holliday et al., 1967). Organvekt er ikke målt i denne studien, og så vidt meg bekjent er det heller ingen andre studier som har undersøkt organvekt etter faste. Videre diskusjon blir derfor bare spekulasjon. En mulig forklaring for at vi ikke fant endring i RMR kan være vanskeligheter med målemetoden. Det kan være vanskelig å nå steady state av oksygenopptak på 20 min. Ubehag med masken som samler opp oksygen kan også gi variasjon og usikkerhet i målingene. FP fikk beskjed om å bruke minst mulig energi på reisen til lab før test. Noe aktivitet utover total hvile er likevel å forvente. Ulik aktivitet foran hver test kan derfor ha spilt inn på resultatene.

## 5.2 Fysiske tester

### 5.2.1 Maksimalt arbeid

$VO_{2maks}$  ble redusert under fasten, noe som stemmer godt overens med studier som har testet  $VO_{2maks}$  etter tilsvarende lengde på fasten (Consolazio et al., 1967b; Henschel et al., 1954). I denne studien ble det funnet redusert  $VO_{2maks}$  når det ble tatt hensyn til kroppsvekt og lean mass, selv om tidligere studier ikke har funnet reduksjon i  $VO_{2maks}$  etter å ha tatt høyde for kroppsvekt etter tilsvarende periode (Consolazio et al., 1967b; Henschel et al., 1954). Under normale forhold vil  $VO_{2maks}$  endres i takt med fettfri masse (Ekelund, Franks, Wareham, & Aman, 2004). For å se om redusert  $VO_{2maks}$  i så måten kan påvirke prestasjon bør det uttrykkes i forhold til kroppsvekt. Det var en signifikant reduksjon i  $VO_{2maks}$  uttrykt i forhold til total kroppsvekt og i forhold til lean mass ( $p < 0,05$ ). Tidligere er det vist at personer som gjennomgår faste i tilsvarende periode blir dehydrert til tross normalt væskeinntak (Campbell et al., 1994; Consolazio et al., 1967a; Henschel et al., 1954). Data fra denne studien antyder også at FP var dehydrert ved gjennomføring av posttest ettersom reduksjon i muskelmasse, fettvev og beinvev bare kunne forklare 2,7 av totalt 5,3 kg tapt masse (tabell 4.2). Dehydrering kan gi reduksjon i blodvolum. Henschel et al. (1954) fant blant annet en reduksjon i blodplasma på 18% etter faste i 4 1/2 dager. Redusert blodvolum gir mindre evne til å transportere oksygen i blodet, og kan derfor være med på å redusere  $VO_{2maks}$  (Gledhill, 1985). Consolazio et al. (1967) konkluderte med at FP var dehydrert som følge av



negativ væskebalanse hver dag gjennom ti dager faste. Ved slutten av fasten var blodvolum, plasmavolum og volum for røde blodceller redusert med henholdsvis 34,1%, 40,2% og 24,5 % sammenliknet med kontrollmålingene før fasten (Consolazio et al., 1967b). I vår studie tok vi ut totalt 205 mL blod fordelt på de seks dagene mellom de to sykkeltestene. Ved bloddonering er det vanlig å ta ut 500 mL blod, og en studie har vist at prestasjon er tilbake til normalen 2-3 dager etter donering av blod (Gledhill, 1985). Det er uvisst hvordan blodtappingen i denne studien har påvirket prestasjon under sykkeltesten etter fasten. Selv om det er lite blod som er hentet ut, og prestasjonsevnen normalt vil være tilbake til normalen etter noen dager, kan det likevel tenkes at dehydrering og negativ væskebalanse kan gi utslag i prestasjon ved blodtapping.

Det var ingen endring i laktatkonsentrasjon i plasma ved utmattelse under fasten sammenliknet med før fasten i denne studien, men den absolutte belastningen ved utmattelse var lavere under fasten enn den var før. FP hadde derfor økt laktatkonsentrasjon ved samme absolutte belastning. Økt laktatkonsentrasjon på samme absolutt belastning i denne studien antyder redusert PDH aktivitet. Faste er vist å inhibere PDH aktivitet gjennom blant annet økt utskillelse av GH, som øker Acetyl-CoA/CoA ratio, og ved økte konsentrasjoner av ketonlegemer (Elia et al., 1984; Nellemann et al., 2014; Putman et al., 1993). Når PDH aktiviteten reduseres vil mindre pyruvat bli brutt ned til acetyl-CoA som kan gå inn i sitronsyresyklusen. Når mindre pyruvat blir omdannet til Acetyl-CoA blir mindre CHO oksidert og brukt som energi. For å dekke energibehovet må derfor mer fett brukes som substrat. Det kan argumenteres for at denne mekanismen er viktig for overlevelse ved faste ettersom det fører til at kroppen kan ta i bruk fettlagrene som inneholder den største mengden energi. I teorien vil redusert CHO-oksidasjon gi en glykogensparende effekt. Resultatet av de ovennevnte faktorene fører til redusert RER, og redusert PDH aktivitet kan være forklaringen til redusert RER ved utmattelse i denne studien. Redusert PDH aktivitet kan også forklare redusert  $VO_{2maks}$ . Ettersom redusert PDH aktivitet og redusert RER antyder redusert CHO-oksidasjon kan det forklare redusert  $VO_{2maks}$  siden CHO som substrat er viktig ved arbeid på høy intensitet (Romijn et al., 1993).

Det var heller ingen endring i RPE ved utmattelse etter fasten. Selv om det ikke var endring i RPE ved utmattelse så var den absolutte belastningen FP syklet på etter fasten

reduisert, noe som tyder på at RPE var forhøyet på lik belastning. Data fra fettoksideringstesten (figur 4.8) viste også at RPE var økt på samme belastning. Normalt settes kriteriene for å oppnå en godkjent  $VO_{2maks}$  til 1) platå i oksygenopptak (eller økning på mindre enn  $2,1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  etter økning i belastning) 2) HF tilsvarende aldersjustert maksimalverdi 3) RER over 1,15 4) laktat over 8 mM (Duncan, Howley, & Johnson, 1997). Selv om ikke FP nådde alle kriteriene til Duncan et al. (1997) for godkjent  $VO_{2maks}$ -test før fasten var det flere kriterier som ikke var oppnådd under fasten. RER ble redusert fra  $1,12 \pm 0,01$  til  $0,93 \pm 0,02$  ( $p < 0,01$ ) og HF ble redusert fra  $185,7 \pm 2,8$  til  $181,3 \pm 2,4$  slag  $\cdot \text{min}^{-1}$  ( $p < 0,01$ ) (tabell 4.3). I tillegg var det større økning i  $VO_2$  etter siste belastning under fasten (fra  $80,4 \pm 17,1$  til  $98,7 \pm 17,6$  mL  $\cdot \text{min}^{-1}$ ). Data kan derfor tyde på at FP i større grad opplevde testen som tung etter fasten, og derfor hadde problemer med å ta seg ut helt til utmattelse. I studien vår økte FP  $O_2$  opptaket med  $241 \pm 7$  mL per 25 W økning under  $VO_{2maks}$ -testen.

FFA i plasma økte signifikant i studien vår (figur 4.14). Tidligere studier har også vist at FFA i plasma øker under faste (Cahill & Owen, 1968; Romijn et al., 1993). Både FFA og aminosyren tryptofan fraktes med albumin i blodet. Økt mengde FFA i plasma tar opp bindingssete til tryptofan, noe som fører til økt mengde fritt tryptofan i plasma, som igjen fører til økt opptak av tryptofan i hjernen (Meeusen, Watson, Hasegawa, Roelands, & Piacentini, 2006). Det er introdusert en hypotese som sier at økt utskillelse av 5-hydroxytryptamin (serotonin) kan føre til tidlig tretthet under utholdenhetsarbeid gjennom serotonins effekt på søvn og tap av motivasjon. Ettersom serotonin syntetiseres fra tryptofan kan økt opptak av tryptofan til hjernen være med på å forklare redusert prestasjon (Blomstrand, 2001; Castell, Yamamoto, Phoenix, & Newsholme, 1999; Newsholme & Blomstrand, 2006). Økning av FFA i plasma kan derfor tenkes å være en del av forklaringen for redusert  $VO_{2maks}$  og  $W_{maks}$  i denne studien.

Blodsukker var redusert ved start av sykkeltesten etter fasten sammenlignet med før fasten (figur 4.13). Det er vist at hypoglykemi (blodsukker  $< 4,0$  mM) er assosiert med redusert evne til muskelaktivering, nedsatt motivasjon og økt RPE (Nybo, 2003; Nybo, Moller, Pedersen, Nielsen, & Secher, 2003). På grunn av variasjon i målingene nådde ikke FP i denne studien grensen for hypoglykemi, selv om fire av FP hadde blodsukkerverdi  $< 3,8$  mM ved start av posttest. Det kan derfor tenkes at reduksjon i blodsukker og hypoglykemi for enkelte FP kan være en del av forklaringen til redusert

$VO_{2\text{maks}}$  gjennom redusert motivasjon. Det kan også være med på å forklare økt RPE på samme absolutte belastning ettersom lav tilgang på karbohydrater og lavt blodsukker er assosiert med tretthet (Levine et al., 1924; Sherman et al., 1991).

Ettersom det er et lineært forhold mellom oksygenopptak og arbeidsbelastning ved samme arbeidsøkonomi kan reduksjon i  $W_{\text{maks}}$  forklares av redusert  $VO_{2\text{maks}}$ . Data fra fettoksideringstesten (figur 4.5) tyder også på at arbeidsøkonomien var lik før og etter fasten. Hvis man tar utgangspunkt i at hjertet jobber med fullt slagvolum på 60% av  $VO_{2\text{maks}}$  og oppover vil HF være bestemmende for hvor mye oksygen som transporteres i blodet dersom slagvolum er det samme (Higginbotham et al., 1986). Redusert  $VO_{2\text{maks}}$  og HF ved utmattelse kan derfor forklare redusert  $W_{\text{maks}}$ , gitt at slagvolum var det samme. Det er ikke målt slagvolum i studien, og videre diskusjon rundt tema vil derfor bare bli spekulasjoner.

Redusert HF ved utmattelse kan forklares ved at  $W_{\text{maks}}$  var signifikant redusert. For å utføre et gitt arbeid kreves en gitt mengde oksygen. Redusert arbeid ved utmattelse under fasten kan derfor forklare redusert oksygenopptak ettersom arbeidsøkonomi ikke var endret. Ettersom hjertet frakter oksygen kan lavere oksygenopptak forklares ved redusert minuttvolum (Higginbotham et al., 1986). Redusert motivasjon og evne til å presse seg som følge av lavt blodsukker og økt mengde FFA kan også forklare redusert HF ved utmattelse.

### 5.2.2 Submaksimalt arbeid

Oksygenopptaket var likt før og etter fasten på de submaksimale belastningene under fettoksideringstesten. Dette antyder at arbeidsøkonomien var lik før og etter fasten. Dohm et al. (1986) rapporterte om lignende funn. Ettersom sykkel er en teknisk lite krevende øvelse å gjennomføre burde ikke oksygenopptaket endre seg når arbeidskravet til FP under sykkeltesten var likt før og under fasten. Elia et al. (1984) fant noe redusert mekanisk effektivitet etter fire dager faste, men reduksjonen var for liten til å nå statistisk signifikans (Elia et al., 1984). En studie som testet løp fant økt oksygenopptak på submaksimale belastninger etter 27 timer faste sammenlignet med 3 timer etter matinntak. Økningen ble forklart med redusert løpsøkonomi og var assosiert med økt HF og RPE (Nieman et al., 1987). Løp er en mye mer kompleks bevegelse enn sykkel,

og kan derfor forklare hvorfor Nieman et al. (1987) fant redusert løpsøkonomi mens vi fant ingen endring i arbeidsøkonomi.

HF var økt på 50, 60, 70 og 80% av  $VO_{2maks}$  under fettoksidasjonstesten under fasten sammenlignet med pretest. Det er også tidligere rapportert om økt HF på samme belastning etter faste (Avakian et al., 1987; Dohm et al., 1986; Loy et al., 1986; Nieman et al., 1987; Zinker et al., 1990). FP syklet på høyere relativ belastning under fasten sammenlignet med før. Den absolutte belastningen var den samme, men  $W_{maks}$  og  $VO_{2maks}$  var redusert ved posttest. Økt HF kan derfor forklares ved at FP syklet på en relativt høyere belastning under fasten enn ved pretest. Økt HF kan også skyldes dehydrering. Dehydrering kan gi redusert blodvolum, som igjen kan føre til redusert slagvolum. Ved redusert slagvolum må HF økes for å opprettholde samme minuttvolum. Ettersom slagvolum ikke er målt i studien vil videre diskusjon bare bli spekulasjon.

Økt RPE på de submaksimale belastningene i vår studie kan forklares ved økt mengde FFA i blod og lavere blodsukker som beskrevet tidligere. Økt mengde FFA i blod kan føre til økt utskillelse av serotonin (Meeusen et al., 2006), som igjen kan føre til at arbeidet oppleves som tyngre (Blomstrand, 2001; Castell et al., 1999; Newsholme & Blomstrand, 2006). Reduksjon i blodglukose er assosiert med økt RPE (Nybo, 2003; Nybo et al., 2003), og kan derfor være en forklaring for økt RPE i denne studien. En annen mulig forklaring for den økte RPE observert i denne studien er at FP syklet på samme absolutte belastning før og etter fasten. Ettersom  $VO_{2maks}$  og  $W_{maks}$  var redusert ved posttest må det bety at FP har syklet på en høyere relativ belastning på posttest sammenlignet med pretest, og det utførte arbeidet føltet dermed tyngre.

Redusert aktivitet i PDH komplekset kan forklare økt laktatkonsentrasjon i plasma ved 40 og 70% av  $VO_{2maks}$ , gjennom de samme mekanismene som beskrevet under maksimalt arbeid. I tillegg til inhibering av PDH syklet FP på en høyere relativ belastning under fettoksidasjonstesten etter fasten sammenlignet med før fasten. Høyere relativ belastning kan også forklare økning i laktatkonsentrasjon ved 40 og 70% av  $VO_{2maks}$ .

### 5.3 Energisubstrat i hvile og under arbeid

Den absolutte belastningen for maksimal fettoksidering økte fra  $93 \pm 6$  til  $108 \pm 6$  W ( $p < 0,05$ ) (figur 4.10b). Så vidt meg bekjent har ikke tidligere studier oppgitt absolutte belastninger for fettoksidering, men det er vist at maksimal fettforbrenning foregår på en høyere prosent av  $VO_{2maks}$  etter faste over natten (Andersson Hall et al., 2016). Maksimal fettoksidering økte fra  $0,44 \pm 0,04$  til  $0,73 \pm 0,04$  gram  $\cdot$  min<sup>-1</sup> ( $p < 0,05$ ) (figur 4.10a). Økt fettoksidasjon i vår studie kan skyldes redusert PDH aktivitet. Laktat var økt i hvile og ved arbeid på samme absolutte belastning før og etter fasten. PDH regulerer konvertering av pyruvat til acetyl-CoA. Ved inhibering av PDH vil derfor mindre pyruvat blir brukt som energisubstrat, og fettoksideringen vil øke på bekostning av karbohydratoksidasjon. Reduksjonen i RER under fettoksideringstesten tilsier også økt evne til å oksidere fett (figur 4.9).

Økt lipolyse kan også være en forklaring for økt fettoksidering etter fasten. C-peptid i serum var redusert ( $p < 0,01$ ) (tabell 4.4). Konsentrasjon av C-peptid i plasma avspeiler konsentrasjon av insulin. Ettersom insulin inhiberer lipolyse vil redusert insulinkonsentrasjon derfor føre til økt lipolyse gjennom redusert insulin/glukagon ratio. Økt lipolyse fører til økt konsentrasjon av FFA i plasma. Økt konsentrasjon av FFA er tidligere vist å øke fettoksidering (Costill et al., 1977; Dyck et al., 1996; Odland et al., 1998; Romijn et al., 1995; Vukovich et al., 1993). Ettersom konsentrasjonen av FFA også var økt i vår studie kan det forklare bedre evne til å oksidere fett ved submaksimale og ved maksimale belastninger.

Analyser av muskelglykogen ble ikke klare i tide til denne oppgaven skulle leveres. Tidligere studier har vist at muskelglykogen i liten grad reduseres etter faste (Knapik et al., 1988; Loy et al., 1986; Nieman et al., 1987). Loy et al. (1986) og Nieman et al. (1987) fastet FP i henholdsvis 24 og 27 timer. Det kan argumenteres for at en periode på 24-27 timer er for kort til å få reduksjon i muskelglykogenkonsentrasjon ettersom leveren vil inneholde nok glykogen til å dekke normalt energibehov i den perioden. Knapik et al. (1988) gjennomførte faste i 3 1/2 dager, men ved biopsitaking etter fasten hadde FP allerede fått intravenøs glukose i to timer sammenhengende. I tillegg var FP inaktive gjennom hele fasten i studien, det kan tenkes at disse faktorene har ført til kunstig høye glykogenkonsentrasjoner. I vår studie ble FP bedt om å leve så normalt

som mulig, med normalt aktivitetsnivå. Flere FP var svært aktive gjennom fasten, og gjennomførte treningsøkter med høy intensitet. I tillegg til aktivitetsnivået på FP i vår studie kan lengden på fasten tenkes å gi reduksjon i glykogenkonsentrasjon i muskulatur. Lav glykogenkonsentrasjon kan være en del av forklaring for redusert RER og økt fettoksidasjon under arbeid, økt RPE på samme belastning, økt laktat på samme belastning og problemer med å nå  $VO_{2maks}$  (Weltan, Bosch, Dennis, & Noakes, 1998). Ettersom analysene ikke ble klare vil ikke glykogen diskuteres videre da det bare vil bli spekulasjoner. Det har heller ikke lyktes å finne studier som har målt glykogenkonsentrasjon i skjelettmuskulatur hos mennesker etter tilsvarende periode på fasten som i vår studie.

Glukosetoleransen var redusert etter fasten. Lignende resultater er også vist i tidligere studier (Stewart & Fleming, 1973). Reduksjon i glukosetoleranse er tidligere forklart ved redusert perifert glukoseopptak (Bjorkman & Eriksson, 1983) og skyldes mest sannsynlig nedregulering av GLUT4 transportører (Wilcox, 2005).

Glukosekonsentrasjonen var lavere ved start av posttest enn ved start av pretest, noe som indikerer at fett og ketonlegemer står for en større del av energibidraget. Redusert RER under hvilemetabolsime og økt mengde FFA og ketonlegemer i plasma ved posttest tilsier også at fett er det foretrukne energisubstratet ved hvile. Blodglukosen var økt ved slutten av sykkeltesten under posttest. Økningen i blodglukose skyldes mest sannsynlig økt  $\beta$ -adrenergisk stimuli. Initiering av en treningsøkt og økende belastning vil føre til økt plasmakonsentrasjon av adrenalin, noradrenalin og kortisol, og reduksjon av insulin (Hartley et al., 1972). De ovennevnte faktorene kan forklare økt blodglukose. Økningen i blodglukose kan også skyldes økt glukoneogenese. Økt konsentrasjon av FFA, redusert RER og økt laktat tyder på redusert PDH aktivitet. Redusert PDH aktivitet antyder videre redusert glykolyse ettersom mindre pyruvat vil bli omdannet til acetyl-CoA. Økt glukosekonsentrasjon kan derfor skyldes økt glukoneogenese under arbeid. I tillegg vil redusert glukosetoleranse bidra til økt blodglukose ved at mindre glukose blir tatt opp i skjelettmuskulatur, og mindre glukose blir derfor fjernet fra blodstrøm.

Data tyder også på at glukose ble mindre effektiv oksidert etter fasten. Redusert aktivitet av PDH vil føre til at en større del av glukosen fra glykolyse blir resirkulert til

alanin og laktat (Minuk, Hanna, Marliss, Vranic, & Zinman, 1980), noe som støttes av økt mengde FFA i blod og økt laktatkonsentrasjon i hvile og under arbeid i studien.

#### 5.4 Begrensninger med studien

En begrensning med studien er at vi ikke har hatt fullstendig kontroll over FP gjennom hele perioden. Glukosemålerne forsikret oss om at FP ikke spiste mat som inneholder karbohydrater, men dersom for eksempel rent fett ble inntatt ville det ikke gitt utslag på glukosemålerne. Det var en viktig del av rekrutteringsprosessen å velge personer som vi kunne stole på, og vi brukte mye ressurser på å ha daglig kontakt og oppfølging med hver enkelt FP for å sikre oss at de bare har inntatt vann i fasteperioden.

En annen begrensning er at vi ikke har mål på dehydrering i studien. Det er bare gjort estimater på dehydrering basert på tap av andre vev, og begrunnelsen for dehydrering støtter seg i stor grad på tidligere studier (Campbell et al., 1994; Consolazio et al., 1967a; Henschel et al., 1954). Estimater på dehydrering er ikke nødvendigvis riktig, og vi kan derfor ikke si sikkert om redusert utholdenhetsprestasjon skyldes dehydrering. I tillegg er det bare målt nitrogentap i urin for å estimere totalt proteintap. Det er indirekte beregninger som ikke nødvendigvis er riktig. Denne metoden har i tillegg en tendens til å underestimere det faktiske proteintapet som følge av manglende prøveoppsamling gjennom tap av døde hudceller, hår og negler (Rowlands et al., 2008; Tarnopolsky et al., 1988). Nitrogenutskillelse i urin sier noe om totalt proteintap, men ikke hvor proteintaper kommer fra. Utrekningene av muskelmasse er derfor bare estimater. Det kan likevel argumenteres for at mesteparten av proteintapet kommer fra muskulatur.

Analyser av muskelglykogen ble ikke klare i tide til denne oppgaven skulle leveres. Muskelglykogen ville vært en viktig del av oppgaven for å forklare mekanismene bak redusert utholdenhetsprestasjon og økt fettoksidering under submaksimalt og maksimalt arbeid.

#### 5.5 Praktisk betydning og videre forskning

Resultatene fra studien viser at utholdenhetsprestasjon blir redusert ved faste, og at evne til å oksidere fett blir bedre. Dette er resultater av stor betydning for militæret og for

utholdenhetsutøvere som av ulike grunner må gjennomgå faste og samtidig prestere på høyt nivå. I fremtidige studier ville det vært interessant å teste utholdenhetsprestasjon etter noen dager med normalt næringsinntak. Ettersom det er sammenheng mellom evne til å oksidere fett og utholdenhetskapasitet vil det være viktig å se om økt fettoksidering under faste er en kronisk effekt eller et resultat av tilgang til substrat under faste som følge av redusert oksidering av karbohydrater. Det vil også være av stor interesse å se hvordan  $VO_{2maks}$  påvirkes etter noen dager med normalt næringsinntak.

Denne studien inkluderte både menn og kvinner på ulikt prestasjonsnivå, men ingen som kan defineres som godt trente utholdenhetsutøvere. Resultatene kan ikke nødvendigvis generaliseres til godt trente, og det ville derfor vært interessant å gjennomføre lignende studier på godt trente.

## 5.6 Oppsummering og konklusjon

Studien viste at det er sammenheng mellom kroppsmasse og tap av kroppsmasse under faste. I tillegg var det sammenheng mellom kroppsmasse og tap av muskelmasse. Selv om både kroppsmassen og muskelmasse reduseres endres ikke RMR, noe som kan antyde at RMR reguleres gjennom andre mekanismer enn det som tidligere er foreslått. Utholdenhetsprestasjon ble redusert etter fasten, og kan forklares av dehydrering. I tillegg var evne til å oksidere fett bedre etter fasten, og kan linkes til redusert aktivitet i PDH komplekset.

Konklusjonene på problemstillingene blir dermed:

- 1) Seks dager faste fører til redusert  $VO_{2maks}$ .
- 2) Seks dager faste fører til økt fettoksidering under submaksimalt og maksimalt arbeid.



## 6.0 Referanser

Achten, J., Gleeson, M., & Jeukendrup, A. E. (2002). Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation. *Med Sci Sports Exerc*, *34*(1), 92-97.

Achten, J., & Jeukendrup, A. E. (2003). Maximal fat oxidation during exercise in trained men. *Int J Sports Med*, *24*(8), 603-608. doi:10.1055/s-2003-43265

Aird, T. P., Davies, R. W., & Carson, B. P. (2018). Effects of fasted vs fed-state exercise on performance and post-exercise metabolism: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*, *28*(5), 1476-1493. doi:10.1111/sms.13054

Andersson Hall, U., Edin, F., Pedersen, A., & Madsen, K. (2016). Whole-body fat oxidation increases more by prior exercise than overnight fasting in elite endurance athletes. *Appl Physiol Nutr Metab*, *41*(4), 430-437. doi:10.1139/apnm-2015-0452

Aragon-Vargas, L. F. (1993). Effects of fasting on endurance exercise. *Sports Med*, *16*(4), 255-265.

Ashley, B. C., & Whyte, H. M. (1961). Metabolic studies in starvation. *Australas Ann Med*, *10*, 92-113.

Astrup, A., Gotzsche, P. C., van de Werken, K., Ranneries, C., Toubro, S., Raben, A., & Buemann, B. (1999). Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *Am J Clin Nutr*, *69*(6), 1117-1122.

Avakian, E. V., Horvath, S. M., & McCafferty, W. B. (1987). Effects of fasting on physiological responses to exercise in non-obese women. *J Sports Med Phys Fitness*, *27*(3), 303-309.

Bassett, D. R., Jr., & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc*, *32*(1), 70-84.

Benedict, F. G., Higgins, H. L., Ash, J. E., Goodall, H. W., Langfeld, H. S., & Kendall, A. I. (1915). *A study of prolonged fasting*. Washington: Carnegie Institution of Washington.

Bergstrom, J., Hermansen, L., Hultman, E., & Saltin, B. (1967). Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiol Scand*, *71*(2), 140-150. doi:10.1111/j.1748-1716.1967.tb03720.x

Bergstrom, J., & Hultman, E. (1966). Muscle glycogen synthesis after exercise: an enhancing factor localized to the muscle cells in man. *Nature*, *210*(5033), 309-310.

- Bighamian, R., & Hahn, J. O. (2014). Relationship between stroke volume and pulse pressure during blood volume perturbation: a mathematical analysis. *Biomed Res Int*, 2014, 459269. doi:10.1155/2014/459269
- Bjorkman, O., & Eriksson, L. S. (1983). Splanchnic glucose metabolism during leg exercise in 60-hour-fasted human subjects. *Am J Physiol*, 245(5 Pt 1), E443-448. doi:10.1152/ajpendo.1983.245.5.E443
- Blomstrand, E. (2001). Amino acids and central fatigue. *Amino Acids*, 20(1), 25-34.
- Bloom, W. L. (1959). Fasting as an introduction to the treatment of obesity. *Metabolism*, 8(3), 214-220.
- Boone, W. T., & Boone, T. (1995). Influence of a 36-h fast on the central and peripheral components of VO<sub>2</sub> during submaximal exercise and peak oxygen uptake. *J Sports Sci*, 13(4), 279-282. doi:10.1080/02640419508732240
- Borg, G. A. (1973). Perceived exertion: a note on "history" and methods. *Med Sci Sports*, 5(2), 90-93.
- Boyd, A. E., 3rd, Giamber, S. R., Mager, M., & Lebovitz, H. E. (1974). Lactate inhibition of lipolysis in exercising man. *Metabolism*, 23(6), 531-542.
- Brockman, R. P. (1978). Roles of glucagon and insulin in the regulation of metabolism in ruminants. A review. *Can Vet J*, 19(3), 55-62.
- Burke, L. M., Angus, D. J., Cox, G. R., Cummings, N. K., Febbraio, M. A., Gawthorn, K., . . . Hargreaves, M. (2000). Effect of fat adaptation and carbohydrate restoration on metabolism and performance during prolonged cycling. *J Appl Physiol (1985)*, 89(6), 2413-2421. doi:10.1152/jappl.2000.89.6.2413
- Cahill, G. F., Jr. (1970). Starvation in man. *N Engl J Med*, 282(12), 668-675. doi:10.1056/NEJM197003192821209
- Cahill, G. F., Jr. (1976). Starvation in man. *Clin Endocrinol Metab*, 5(2), 397-415.
- Cahill, G. F., Jr. (1983). President's address. Starvation. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 94, 1-21.
- Cahill, G. F., Jr. (2006). Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr*, 26, 1-22. doi:10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258
- Cahill, G. F., Jr., Herrera, M. G., Morgan, A. P., Soeldner, J. S., Steinke, J., Levy, P. L., . . . Kipnis, D. M. (1966). Hormone-fuel interrelationships during fasting. *J Clin Invest*, 45(11), 1751-1769. doi:10.1172/JCI105481

- Cahill, G. F., Jr., & Owen, O. E. (1968). Starvation and survival. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 79, 13-20.
- Calbet, J. A., Lundby, C., Koskolou, M., & Boushel, R. (2006). Importance of hemoglobin concentration to exercise: acute manipulations. *Respir Physiol Neurobiol*, 151(2-3), 132-140. doi:10.1016/j.resp.2006.01.014
- Campbell, N. R., Wickert, W., Magner, P., & Shumak, S. L. (1994). Dehydration during fasting increases serum lipids and lipoproteins. *Clin Invest Med*, 17(6), 570-576.
- Castell, L. M., Yamamoto, T., Phoenix, J., & Newsholme, E. A. (1999). The role of tryptophan in fatigue in different conditions of stress. *Adv Exp Med Biol*, 467, 697-704.
- Cerretelli, P., & Di Prampero, P. (2011). *Gas Exchange in Exercise*.
- Consolazio, C. F., Matoush, L. O., Johnson, H. L., Nelson, R. A., & Krzywicki, H. J. (1967a). Metabolic aspects of acute starvation in normal humans (10 days). *Am J Clin Nutr*, 20(7), 672-683. doi:10.1093/ajcn/20.7.672
- Consolazio, C. F., Nelson, R. A., Johnson, H. L., Matoush, L. O., Krzywicki, H. J., & Isaac, G. J. (1967b). Metabolic aspects of acute starvation in normal humans: performance and cardiovascular evaluation. *Am J Clin Nutr*, 20(7), 684-693. doi:10.1093/ajcn/20.7.684
- Costill, D. L., Coyle, E., Dalsky, G., Evans, W., Fink, W., & Hoopes, D. (1977). Effects of elevated plasma FFA and insulin on muscle glycogen usage during exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 43(4), 695-699. doi:10.1152/jappl.1977.43.4.695
- Cunningham, J. J. (1991). Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. *Am J Clin Nutr*, 54(6), 963-969. doi:10.1093/ajcn/54.6.963
- Dempsey, J. A., Hanson, P. G., & Henderson, K. S. (1984). Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. *J Physiol*, 355, 161-175.
- Dohm, G. L., Beeker, R. T., Israel, R. G., & Tapscott, E. B. (1986). Metabolic responses to exercise after fasting. *J Appl Physiol (1985)*, 61(4), 1363-1368. doi:10.1152/jappl.1986.61.4.1363
- Dohm, G. L., Tapscott, E. B., Barakat, H. A., & Kasperek, G. J. (1983). Influence of fasting on glycogen depletion in rats during exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 55(3), 830-833. doi:10.1152/jappl.1983.55.3.830
- Drenick, E. J., Swendseid, M. E., Bland, W. H., & Tuttle, S. G. (1964). Prolonged Starvation as Treatment for Severe Obesity. *JAMA*, 187, 100-105.

Duncan, G. E., Howley, E. T., & Johnson, B. N. (1997). Applicability of VO<sub>2</sub>max criteria: discontinuous versus continuous protocols. *Med Sci Sports Exerc*, 29(2), 273-278.

Dyck, D. J., Peters, S. J., Wendling, P. S., Chesley, A., Hultman, E., & Spriet, L. L. (1996). Regulation of muscle glycogen phosphorylase activity during intense aerobic cycling with elevated FFA. *Am J Physiol*, 270(1 Pt 1), E116-125. doi:10.1152/ajpendo.1996.270.1.E116

Dyck, D. J., Putman, C. T., Heigenhauser, G. J., Hultman, E., & Spriet, L. L. (1993). Regulation of fat-carbohydrate interaction in skeletal muscle during intense aerobic cycling. *Am J Physiol*, 265(6 Pt 1), E852-859. doi:10.1152/ajpendo.1993.265.6.E852

Ekblom, B., Astrand, P. O., Saltin, B., Stenberg, J., & Wallstrom, B. (1968). Effect of training on circulatory response to exercise. *J Appl Physiol*, 24(4), 518-528. doi:10.1152/jappl.1968.24.4.518

Ekblom, B., Goldberg, A. N., & Gullbring, B. (1972). Response to exercise after blood loss and reinfusion. *J Appl Physiol*, 33(2), 175-180. doi:10.1152/jappl.1972.33.2.175

Ekblom, B., Wilson, G., & Astrand, P. O. (1976). Central circulation during exercise after venesection and reinfusion of red blood cells. *J Appl Physiol*, 40(3), 379-383. doi:10.1152/jappl.1976.40.3.379

Ekelund, U., Franks, P. W., Wareham, N. J., & Aman, J. (2004). Oxygen uptakes adjusted for body composition in normal-weight and obese adolescents. *Obes Res*, 12(3), 513-520. doi:10.1038/oby.2004.58

Elia, M. (2000). Hunger disease. *Clin Nutr*, 19(6), 379-386. doi:10.1054/clnu.2000.0157

Elia, M., Lammert, O., Zed, C., & Neale, G. (1984). Energy metabolism during exercise in normal subjects undergoing total starvation. *Hum Nutr Clin Nutr*, 38(5), 355-362.

Elia, M., Stubbs, R. J., & Henry, C. J. (1999). Differences in fat, carbohydrate, and protein metabolism between lean and obese subjects undergoing total starvation. *Obes Res*, 7(6), 597-604.

Farshidfar, Phd, G., H Msc, Y., M Md, V., Noughabi, A., & Msc, F. (2006). *The Effect of Ramadan Fasting on Hemoglobin, Hematocrit and Blood Biochemical Parameters* (Vol. 6).

Fernandez-Elias, V. E., Ortega, J. F., Nelson, R. K., & Mora-Rodriguez, R. (2015). Relationship between muscle water and glycogen recovery after prolonged exercise in the heat in humans. *Eur J Appl Physiol*, 115(9), 1919-1926. doi:10.1007/s00421-015-3175-z

- Flatt, J. P. (1995). Use and storage of carbohydrate and fat. *Am J Clin Nutr*, 61(4 Suppl), 952S-959S.
- Frayn, K. N. (1983). Calculation of substrate oxidation rates in vivo from gaseous exchange. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 55(2), 628-634. doi:10.1152/jappl.1983.55.2.628
- Frayn, K. N. (2009). *Metabolic Regulation: A Human Perspective*: Wiley.
- Galbo, H., Christensen, N. J., Mikines, K. J., Sonne, B., Hilsted, J., Hagen, C., & Fahrenkrug, J. (1981). The effect of fasting on the hormonal response to graded exercise. *J Clin Endocrinol Metab*, 52(6), 1106-1112. doi:10.1210/jcem-52-6-1106
- Garnett, E. S., Barnard, D. L., Ford, J., Goodbody, R. A., & Woodehouse, M. A. (1969). Gross fragmentation of cardiac myofibrils after therapeutic starvation for obesity. *Lancet*, 1(7601), 914-916.
- Gilliland, I. C. (1968). Total fasting in the treatment of obesity. *Postgrad Med J*, 44(507), 58-61.
- Gledhill, N. (1982). Blood doping and related issues: a brief review. *Med Sci Sports Exerc*, 14(3), 183-189.
- Gledhill, N. (1985). The influence of altered blood volume and oxygen transport capacity on aerobic performance. *Exerc Sport Sci Rev*, 13, 75-93.
- Gleeson, M., Greenhaff, P. L., & Maughan, R. J. (1988). Influence of a 24 h fast on high intensity cycle exercise performance in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 57(6), 653-659.
- Gutierrez, A., Gonzalez-Gross, M., Delgado, M., & Castillo, M. J. (2001). Three days fast in sportsmen decreases physical work capacity but not strength or perception-reaction time. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 11(4), 420-429.
- Hall, K. D. (2008). What is the required energy deficit per unit weight loss? *Int J Obes (Lond)*, 32(3), 573-576. doi:10.1038/sj.ijo.0803720
- Hansen, T. K., Gravholt, C. H., H, O. R., Rasmussen, M. H., Christiansen, J. S., & Jorgensen, J. O. (2002). Dose dependency of the pharmacokinetics and acute lipolytic actions of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(10), 4691-4698. doi:10.1210/jc.2002-020563
- Hartley, L. H., Mason, J. W., Hogan, R. P., Jones, L. G., Kotchen, T. A., Mougey, E. H., . . . Ricketts, P. T. (1972). Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training. *J Appl Physiol*, 33(5), 602-606. doi:10.1152/jappl.1972.33.5.602

- Hawley, J. A., Schabort, E. J., Noakes, T. D., & Dennis, S. C. (1997). Carbohydrate-loading and exercise performance. An update. *Sports Med*, 24(2), 73-81.
- Hearris, M. A., Hammond, K. M., Fell, J. M., & Morton, J. P. (2018). Regulation of Muscle Glycogen Metabolism during Exercise: Implications for Endurance Performance and Training Adaptations. *Nutrients*, 10(3). doi:10.3390/nu10030298
- [The Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA). Ethical principles of medical research involving human subjects]. (2014). *Pol Merkur Lekarski*, 36(215), 298-301.
- Henry, C. J. (2005). Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public Health Nutr*, 8(7A), 1133-1152.
- Henschel, A., Taylor, H. L., & Keys, A. (1954). Performance capacity in acute starvation with hard work. *J Appl Physiol*, 6(10), 624-633. doi:10.1152/jappl.1954.6.10.624
- Hermansen, L., Hultman, E., & Saltin, B. (1967). Muscle glycogen during prolonged severe exercise. *Acta Physiol Scand*, 71(2), 129-139. doi:10.1111/j.1748-1716.1967.tb03719.x
- Heydenreich, J., Kayser, B., Schutz, Y., & Melzer, K. (2017). Total Energy Expenditure, Energy Intake, and Body Composition in Endurance Athletes Across the Training Season: A Systematic Review. *Sports Med Open*, 3(1), 8. doi:10.1186/s40798-017-0076-1
- Higginbotham, M. B., Morris, K. G., Williams, R. S., McHale, P. A., Coleman, R. E., & Cobb, F. R. (1986). Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res*, 58(2), 281-291.
- Ho, K. Y., Veldhuis, J. D., Johnson, M. L., Furlanetto, R., Evans, W. S., Alberti, K. G., & Thorner, M. O. (1988). Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest*, 81(4), 968-975. doi:10.1172/JCI113450
- Holliday, M. A., Potter, D., Jarrah, A., & Bearg, S. (1967). The relation of metabolic rate to body weight and organ size. *Pediatr Res*, 1(3), 185-195. doi:10.1203/00006450-196705000-00005
- Holloszy, J. O. (1973). Biochemical adaptations to exercise: aerobic metabolism. *Exerc Sport Sci Rev*, 1, 45-71.
- Holloszy, J. O., & Coyle, E. F. (1984). Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 56(4), 831-838. doi:10.1152/jappl.1984.56.4.831

- Høglid, M. L. (2017). *Growth hormone in obese subjects: interaction with insulin sensitivity and fasting*: Faculty og Health Science, Aarhus University.
- Ingjer, F. (1979). Effects of endurance training on muscle fibre ATP-ase activity, capillary supply and mitochondrial content in man. *J Physiol*, *294*, 419-432.
- Jensen, J., Rustad, P. I., Kolnes, A. J., & Lai, Y. C. (2011). The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. *Front Physiol*, *2*, 112. doi:10.3389/fphys.2011.00112
- Jeukendrup, A. E. (2002). Regulation of fat metabolism in skeletal muscle. *Ann N Y Acad Sci*, *967*, 217-235.
- Johnstone, A. (2015). Fasting for weight loss: an effective strategy or latest dieting trend? *Int J Obes (Lond)*, *39*(5), 727-733. doi:10.1038/ijo.2014.214
- Keys, A., Brozek, J., Henschel, A., Michelsen, O., Taylor, H. L., Simonson, E., . . . Wells, S. M. (1950). *The biology of human starvation. Volumes 1 and 2*: Univ. Minnesota Press, Minneapolis.
- Knapik, J., Meredith, C., Jones, B., Fielding, R., Young, V., & Evans, W. (1991). Leucine metabolism during fasting and exercise. *J Appl Physiol (1985)*, *70*(1), 43-47. doi:10.1152/jappl.1991.70.1.43
- Knapik, J. J., Jones, B. H., Meredith, C., & Evans, W. J. (1987). Influence of a 3.5 day fast on physical performance. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, *56*(4), 428-432.
- Knapik, J. J., Meredith, C. N., Jones, B. H., Suek, L., Young, V. R., & Evans, W. J. (1988). Influence of fasting on carbohydrate and fat metabolism during rest and exercise in men. *J Appl Physiol (1985)*, *64*(5), 1923-1929. doi:10.1152/jappl.1988.64.5.1923
- Koves, T. R., Noland, R. C., Bates, A. L., Henes, S. T., Muoio, D. M., & Cortright, R. N. (2005). Subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria play distinct roles in regulating skeletal muscle fatty acid metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol*, *288*(5), C1074-1082. doi:10.1152/ajpcell.00391.2004
- Krogh, A., & Lindhard, J. (1920). The Relative Value of Fat and Carbohydrate as Sources of Muscular Energy: With Appendices on the Correlation between Standard Metabolism and the Respiratory Quotient during Rest and Work. *Biochem J*, *14*(3-4), 290-363.
- Kumar, N. T., Liestol, K., Loberg, E. M., Reims, H. M., & Maehlen, J. (2014). Postmortem heart weight: relation to body size and effects of cardiovascular disease and cancer. *Cardiovasc Pathol*, *23*(1), 5-11. doi:10.1016/j.carpath.2013.09.001
- Laukkanen, R. M., & Virtanen, P. K. (1998). Heart rate monitors: state of the art. *J Sports Sci*, *16 Suppl*, S3-7. doi:10.1080/026404198366920

- Lee, Y. H., Mottillo, E. P., & Granneman, J. G. (2014). Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochim Biophys Acta*, 1842(3), 358-369. doi:10.1016/j.bbadis.2013.05.011
- Levine, S., Gordon, B., & L. Derick, C. (1924). *Some changes in the chemical constituents of the blood following a marathon race* (Vol. 82).
- Loy, S. F., Conlee, R. K., Winder, W. W., Nelson, A. G., Arnall, D. A., & Fisher, A. G. (1986). Effects of 24-hour fast on cycling endurance time at two different intensities. *Journal of Applied Physiology*, 61(2), 654-659. doi:10.1152/jappl.1986.61.2.654
- Luiken, J. J., Turcotte, L. P., & Bonen, A. (1999). Protein-mediated palmitate uptake and expression of fatty acid transport proteins in heart giant vesicles. *J Lipid Res*, 40(6), 1007-1016.
- MacCuish, A. C., Munro, J. F., & Duncan, L. J. (1968). Follow-up study of refractory obesity treated by fasting. *Br Med J*, 1(5584), 91-92.
- Maughan, R. J., Fallah, J., & Coyle, E. F. (2010). The effects of fasting on metabolism and performance. *Br J Sports Med*, 44(7), 490-494. doi:10.1136/bjism.2010.072181
- Maughan, R. J., & Gleeson, M. (1988). Influence of a 36 h fast followed by refeeding with glucose, glycerol or placebo on metabolism and performance during prolonged exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 57(5), 570-576.
- McMurray, R. G., & Hackney, A. C. (2005). Interactions of metabolic hormones, adipose tissue and exercise. *Sports Med*, 35(5), 393-412.
- Meeusen, R., Watson, P., Hasegawa, H., Roelands, B., & Piacentini, M. F. (2006). Central fatigue: the serotonin hypothesis and beyond. *Sports Med*, 36(10), 881-909.
- Minuk, H. L., Hanna, A. K., Marliss, E. B., Vranic, M., & Zinman, B. (1980). Metabolic response to moderate exercise in obese man during prolonged fasting. *Am J Physiol*, 238(4), E322-329. doi:10.1152/ajpendo.1980.238.4.E322
- Moller, N., Butler, P. C., Antsiferov, M. A., & Alberti, K. G. (1989). Effects of growth hormone on insulin sensitivity and forearm metabolism in normal man. *Diabetologia*, 32(2), 105-110.
- Moller, N., Jorgensen, J. O., Alberti, K. G., Flyvbjerg, A., & Schmitz, O. (1990a). Short-term effects of growth hormone on fuel oxidation and regional substrate metabolism in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*, 70(4), 1179-1186. doi:10.1210/jcem-70-4-1179
- Moller, N., Jorgensen, J. O., Schmitz, O., Moller, J., Christiansen, J., Alberti, K. G., & Orskov, H. (1990b). Effects of a growth hormone pulse on total and forearm substrate



fluxes in humans. *Am J Physiol*, 258(1 Pt 1), E86-91.  
doi:10.1152/ajpendo.1990.258.1.E86

Nellemann, B., Vendelbo, M. H., Nielsen, T. S., Bak, A. M., Hogild, M., Pedersen, S. B., . . . Jorgensen, J. O. (2014). Growth hormone-induced insulin resistance in human subjects involves reduced pyruvate dehydrogenase activity. *Acta Physiol (Oxf)*, 210(2), 392-402. doi:10.1111/apha.12183

Newsholme, E. A., & Blomstrand, E. (2006). Branched-chain amino acids and central fatigue. *J Nutr*, 136(1 Suppl), 274S-276S.

Nieman, D. C., Carlson, K. A., Brandstater, M. E., Naegele, R. T., & Blankenship, J. W. (1987). Running endurance in 27-h-fasted humans. *J Appl Physiol (1985)*, 63(6), 2502-2509. doi:10.1152/jappl.1987.63.6.2502

Nybo, L. (2003). CNS fatigue and prolonged exercise: effect of glucose supplementation. *Med Sci Sports Exerc*, 35(4), 589-594.  
doi:10.1249/01.MSS.0000058433.85789.66

Nybo, L., Moller, K., Pedersen, B. K., Nielsen, B., & Secher, N. H. (2003). Association between fatigue and failure to preserve cerebral energy turnover during prolonged exercise. *Acta Physiol Scand*, 179(1), 67-74. doi:10.1046/j.1365-201X.2003.01175.x

Odland, L. M., Heigenhauser, G. J., Wong, D., Hollidge-Horvat, M. G., & Spriet, L. L. (1998). Effects of increased fat availability on fat-carbohydrate interaction during prolonged exercise in men. *Am J Physiol*, 274(4 Pt 2), R894-902.

Orlander, J., Kiessling, K. H., Karlsson, J., & Ekblom, B. (1977). Low intensity training, inactivity and resumed training in sedentary men. *Acta Physiol Scand*, 101(3), 351-362. doi:10.1111/j.1748-1716.1977.tb06017.x

Owen, O. E., Felig, P., Morgan, A. P., Wahren, J., & Cahill, G. F., Jr. (1969). Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest*, 48(3), 574-583.  
doi:10.1172/JCI106016

Owen, O. E., Morgan, A. P., Kemp, H. G., Sullivan, J. M., Herrera, M. G., & Cahill, G. F., Jr. (1967). Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest*, 46(10), 1589-1595.  
doi:10.1172/JCI105650

Pernow, B., & Saltin, B. (1971). Availability of substrates and capacity for prolonged heavy exercise in man. *J Appl Physiol*, 31(3), 416-422. doi:10.1152/jappl.1971.31.3.416

Perseghin, G., Caumo, A., Caloni, M., Testolin, G., & Luzi, L. (2001). Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improves its association with insulin sensitivity in nonobese individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(10), 4776-4781. doi:10.1210/jcem.86.10.7902

Pettit, F. H., Pelley, J. W., & Reed, L. J. (1975). Regulation of pyruvate dehydrogenase kinase and phosphatase by acetyl-CoA/CoA and NADH/NAD ratios. *Biochem Biophys Res Commun*, *65*(2), 575-582.

Pilegaard, H., & Neufer, P. D. (2004). Transcriptional regulation of pyruvate dehydrogenase kinase 4 in skeletal muscle during and after exercise. *Proc Nutr Soc*, *63*(2), 221-226.

Poehlman, E. T. (1989). A review: exercise and its influence on resting energy metabolism in man. *Med Sci Sports Exerc*, *21*(5), 515-525.

Powers, S. K., Lawler, J., Dempsey, J. A., Dodd, S., & Landry, G. (1989). Effects of incomplete pulmonary gas exchange on VO<sub>2</sub> max. *J Appl Physiol* (1985), *66*(6), 2491-2495. doi:10.1152/jappl.1989.66.6.2491

Prior, B. M., Cureton, K. J., Modlesky, C. M., Evans, E. M., Sloniger, M. A., Saunders, M., & Lewis, R. D. (1997). In vivo validation of whole body composition estimates from dual-energy X-ray absorptiometry. *J Appl Physiol* (1985), *83*(2), 623-630. doi:10.1152/jappl.1997.83.2.623

Putman, C. T., Spriet, L. L., Hultman, E., Lindinger, M. I., Lands, L. C., McKelvie, R. S., . . . Heigenhauser, G. J. (1993). Pyruvate dehydrogenase activity and acetyl group accumulation during exercise after different diets. *Am J Physiol*, *265*(5 Pt 1), E752-760. doi:10.1152/ajpendo.1993.265.5.E752

Rabinowitz, D., Klassen, G. A., & Zierler, K. L. (1965). Effect of Human Growth Hormone on Muscle and Adipose Tissue Metabolism in the Forearm of Man. *J Clin Invest*, *44*, 51-61. doi:10.1172/JCI105126

Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., & Newsholme, E. A. (1963). The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, *1*(7285), 785-789.

Ravussin, E., Lillioja, S., Anderson, T. E., Christin, L., & Bogardus, C. (1986). Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest*, *78*(6), 1568-1578. doi:10.1172/JCI112749

Rizza, R. A., Mandarino, L. J., & Gerich, J. E. (1982). Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes*, *31*(8 Pt 1), 663-669.

Romijn, J. A., Coyle, E. F., Sidossis, L. S., Gastaldelli, A., Horowitz, J. F., Endert, E., & Wolfe, R. R. (1993). Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol*, *265*(3 Pt 1), E380-391. doi:10.1152/ajpendo.1993.265.3.E380

- Romijn, J. A., Coyle, E. F., Sidossis, L. S., Zhang, X. J., & Wolfe, R. R. (1995). Relationship between fatty acid delivery and fatty acid oxidation during strenuous exercise. *J Appl Physiol* (1985), 79(6), 1939-1945. doi:10.1152/jappl.1995.79.6.1939
- Rosell, S., & Belfrage, E. (1979). Blood circulation in adipose tissue. *Physiol Rev*, 59(4), 1078-1104. doi:10.1152/physrev.1979.59.4.1078
- Rowe, A., Macedo, F. A., Visentainer, J. V., Souza, N. E., & Matsushita, M. (1999). Muscle composition and fatty acid profile in lambs fattened in drylot or pasture. *Meat Sci*, 51(4), 283-288.
- Rowlands, D. S., Rossler, K., Thorp, R. M., Graham, D. F., Timmons, B. W., Stannard, S. R., & Tarnopolsky, M. A. (2008). Effect of dietary protein content during recovery from high-intensity cycling on subsequent performance and markers of stress, inflammation, and muscle damage in well-trained men. *Appl Physiol Nutr Metab*, 33(1), 39-51. doi:10.1139/H07-136
- Ruderman, N. B. (1975). Muscle amino acid metabolism and gluconeogenesis. *Annu Rev Med*, 26, 245-258. doi:10.1146/annurev.me.26.020175.001333
- Runcie, J., & Thomson, T. J. (1970). Prolonged starvation--a dangerous procedure? *Br Med J*, 3(5720), 432-435.
- Saltin, B., Blomqvist, G., Mitchell, J. H., Johnson, R. L., Jr., Wildenthal, K., & Chapman, C. B. (1968). Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation*, 38(5 Suppl), VII1-78.
- Secor, S. M., & Carey, H. V. (2016). Integrative Physiology of Fasting. *Compr Physiol*, 6(2), 773-825. doi:10.1002/cphy.c150013
- Sherman, W. M., Peden, M. C., & Wright, D. A. (1991). Carbohydrate feedings 1 h before exercise improves cycling performance. *Am J Clin Nutr*, 54(5), 866-870.
- Sidossis, L. S., Gastaldelli, A., Klein, S., & Wolfe, R. R. (1997). Regulation of plasma fatty acid oxidation during low- and high-intensity exercise. *Am J Physiol*, 272(6 Pt 1), E1065-1070. doi:10.1152/ajpendo.1997.272.6.E1065
- Spriet, L. L. (1998). Regulation of fat/carbohydrate interaction in human skeletal muscle during exercise. *Adv Exp Med Biol*, 441, 249-261.
- Spriet, L. L. (2014). New insights into the interaction of carbohydrate and fat metabolism during exercise. *Sports Med*, 44 Suppl 1, S87-96. doi:10.1007/s40279-014-0154-1
- Spriet, L. L., Tunstall, R. J., Watt, M. J., Mehan, K. A., Hargreaves, M., & Cameron-Smith, D. (2004). Pyruvate dehydrogenase activation and kinase expression in human

- skeletal muscle during fasting. *J Appl Physiol* (1985), 96(6), 2082-2087.  
doi:10.1152/jappphysiol.01318.2003
- Stewart, W. K., & Fleming, L. W. (1973). Features of a successful therapeutic fast of 382 days' duration. *Postgrad Med J*, 49(569), 203-209.
- Sugden, M. C., & Holness, M. J. (2003). Recent advances in mechanisms regulating glucose oxidation at the level of the pyruvate dehydrogenase complex by PDKs. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 284(5), E855-862. doi:10.1152/ajpendo.00526.2002
- Tarnopolsky, M. A., MacDougall, J. D., & Atkinson, S. A. (1988). Influence of protein intake and training status on nitrogen balance and lean body mass. *J Appl Physiol* (1985), 64(1), 187-193. doi:10.1152/jappl.1988.64.1.187
- Thomson, T. J., Runcie, J., & Miller, V. (1966). Treatment of obesity by total fasting for up to 249 days. *Lancet*, 2(7471), 992-996.
- Trudeau, F., Bernier, S., de Glisezinski, I., Crampes, F., Dulac, F., & Riviere, D. (1999). Lack of antilipolytic effect of lactate in subcutaneous abdominal adipose tissue during exercise. *J Appl Physiol* (1985), 86(6), 1800-1804. doi:10.1152/jappl.1999.86.6.1800
- Turcotte, L. P., Srivastava, A. K., & Chiasson, J. L. (1997). Fasting increases plasma membrane fatty acid-binding protein (FABP(PM)) in red skeletal muscle. *Mol Cell Biochem*, 166(1-2), 153-158.
- van Loon, L. J., Greenhaff, P. L., Constantin-Teodosiu, D., Saris, W. H., & Wagenmakers, A. J. (2001). The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. *J Physiol*, 536(Pt 1), 295-304.
- Van, R., Schwarz, F., & Der Kinderen, P. J. (1964). Metabolic Observations during the Treatment of Obese Patients by Periods of Total Starvation. *Metabolism*, 13, 291-302.
- van Schaftingen, E., & Gerin, I. (2002). The glucose-6-phosphatase system. *Biochem J*, 362(Pt 3), 513-532.
- Vendelbo, M. H., Moller, A. B., Christensen, B., Nellemann, B., Clasen, B. F., Nair, K. S., . . . Moller, N. (2014). Fasting increases human skeletal muscle net phenylalanine release and this is associated with decreased mTOR signaling. *PLoS One*, 9(7), e102031. doi:10.1371/journal.pone.0102031
- Vukovich, M. D., Costill, D. L., Hickey, M. S., Trappe, S. W., Cole, K. J., & Fink, W. J. (1993). Effect of fat emulsion infusion and fat feeding on muscle glycogen utilization during cycle exercise. *J Appl Physiol* (1985), 75(4), 1513-1518.  
doi:10.1152/jappl.1993.75.4.1513

Wanders, D., Graff, E. C., & Judd, R. L. (2012). Effects of high fat diet on GPR109A and GPR81 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 425(2), 278-283. doi:10.1016/j.bbrc.2012.07.082

Weir, J. B. (1949). New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*, 109(1-2), 1-9.

Weltan, S. M., Bosch, A. N., Dennis, S. C., & Noakes, T. D. (1998). Influence of muscle glycogen content on metabolic regulation. *Am J Physiol*, 274(1 Pt 1), E72-82.

Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*, 26(2), 19-39.

Wolfe, R. R., Klein, S., Carraro, F., & Weber, J. M. (1990). Role of triglyceride-fatty acid cycle in controlling fat metabolism in humans during and after exercise. *Am J Physiol*, 258(2 Pt 1), E382-389. doi:10.1152/ajpendo.1990.258.2.E382

Wright, D. A., Sherman, W. M., & Dernbach, A. R. (1991). Carbohydrate feedings before, during, or in combination improve cycling endurance performance. *J Appl Physiol (1985)*, 71(3), 1082-1088. doi:10.1152/jappl.1991.71.3.1082

Zinker, B. A., Britz, K., & Brooks, G. A. (1990). Effects of a 36-hour fast on human endurance and substrate utilization. *J Appl Physiol (1985)*, 69(5), 1849-1855. doi:10.1152/jappl.1990.69.5.1849

Zurlo, F., Larson, K., Bogardus, C., & Ravussin, E. (1990). Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J Clin Invest*, 86(5), 1423-1427. doi:10.1172/JCI114857

## Tabelloversikt

**Tabell 3.1:** Alder, antropometriske data,  $VO_{2maks}$  og  $Watt_{maks}$ .

**Tabell 4.1:** RMR og RER under RMR i tillegg til hvilelaktat før og etter fasten.

**Tabell 4.2:** Viser gjennomsnittlig vektneidgang, reduksjon i fettvev, beinmasse, muskelmasse og vekttap som ikke kan forklares gjennom hele fasteperioden.

**Tabell 4.3:** Laktat,  $VO_{2maks}$ , RPE, hjertefrekvens,  $W$ , RER,  $VO_{2maks}$  ( $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ) og  $VO_{2maks}$  ( $mL \cdot kg \text{ lean mass}^{-1} \cdot min^{-1}$ ) ved utmattelse etter  $VO_{2maks}$ -test før og etter fasten.

**Tabell 4.4:** Blodkonsentrasjon av C-peptid, triglycerol,  $T_4$ ,  $T_3$ , og kortisol før og etter fasten.

## Figuroversikt

**Figur 2.1:** Viser teoretisk mengde lagret energi og estimert overlevelse for normalvektig og overvektige personer ved faste (Elia et al., 1999).

**Figur 2.2:** Viser hjernens energisubstrat under normale forhold og under faste. Under normale forhold vil hjernen utelukkende bruke glukose som energisubstrat. Under faste vil hjernen i hovedsak bruke ketonlegemer (Cahill & Owen, 1968).

**Figur 2.3:** Viser endring i blodvolum, plasmavolum og volum av røde blodceller under faste og etter normalt næringsinntak. Etter ti dager faste var det signifikant reduksjon i blodvolum, plasmavolum og volum av røde blodceller. Reduksjonen ble forklart med dehydrering (Consolazio et al., 1967a).

**Figur 2.4:** Viser endring i fettoksidering under arbeid. Fettoksidering øker i takt med intensitet opp til omtrent 65% av  $VO_{2maks}$  før den synker i takt med økende intensitet (Achten & Jeukendrup, 2003).

**Figur 2.5:** Substratvalg på ulike intensiteter. FFA er det viktigste energisubstrater på 25% av  $VO_{2maks}$ . Ved 65% av  $VO_{2maks}$  får triglycerol en viktigere rolle og står for omtrent 50% av energibidraget fra fett. Ved 85% av  $VO_{2maks}$  er blodglukose og muskelglykogen de viktigste energisubstratene (Romijn et al., 1993).

**Figur 2.6:** Viser glykogeninnhold i skjelettmuskulatur i ulike grupper ved ulike forhold (Hearris et al., 2018).

**Figur 3.1:** Oversikt over testene som ble gjennomført. Totalt krevde studien 10 dager med oppmøte. To av FP fikk montert på glukosemåler på dag -2.

**Figur 3.2:** Skjematisk oversikt over tilvenningsdag og pretest for hvilemetabolisme og kognitiv funksjon for en typisk FP.

**Figur 3.3:** Skjematisk oversikt over pretest 2 og posttest 2 for en typisk FP. Totalt fire FP gjennomførte test av kognitiv funksjon etter biopsier på dag 0 og 7.

**Figur 3.4:** Skjematisk oversikt over posttest 3. OGTT ble gjennomført på egen dag under pretesting. Totalt fire FP gjennomførte DEXA etter 120 min under OGTT på posttest.

**Figur 3.5:** Skjematisk oversikt over sykkeltester under tilvenningsdag.

**Figur 3.6:** Skjematisk oversikt over sykkeltest pre og post.

**Figur 4.1:** Viser kroppsvekt for menn, kvinner og hele gruppen samlet gjennom hele fasteperioden. \*signifikant lavere enn pre. ^signifikant tyngre enn kvinner. n=13.

**Figur 4.2:** viser korrelasjon mellom vekten før fasten og vekttapet etter fasten. #signifikant korrelasjon. n=13.

**Figur 4.3:** Korrelasjon mellom vekt før fasten og nitrogenutskillelse i urin gjennom hele fasteperioden. #signifikant korrelasjon. n=13.

**Figur 4.4:** Korrelasjon mellom lean mass før fasten og nitrogenutskillelse i urin gjennom hele fasteperioden. #signifikant korrelasjon. n=13.

**Figur 4.5:** Oksygenopptak på de ulike belastningene under fettoksideringstesten. n=11.

**Figur 4.6:** HF på de ulike belastningene under fettoksideringstesten. \*signifikant fra pre. n=11.

**Figur 4.7:** Laktatkonsentrasjon i blod ved de ulike belastningene under fettoksideringstesten. \*signifikant fra pre. n=11.

**Figur 4.8:** RPE på de ulike belastningene under fettoksideringstesten. \*signifikant fra pre. n=11

**Figur 4.9:** Illustrerer gjennomsnittlig trendlinje for fettoksidasjon før og etter fasten for alle FP som fullførte minst fem av seks belastninger. n=12.

**Figur 4.10a:** viser endring i maksimal fettoksidering før og etter fasten.

**Figur 4.10b:** viser endring i absolutt belastning for maksimal fettoksidering før og etter fasten.

\*signifikant høyere enn pre ( $p < 0,01$ ). n=12.

**Figur 4.11:** Glukosekonsentrasjon (målt ved fingerstikk) under OGTT. Målinger tatt før, etter 15, 30, 60, 90, 120 og 180 min etter inntak av 75 g glukose. \*signifikant høyere iAUC enn pre. n=13.

**Figur 4.12:** Glukosekonsentrasjon (målt ved Dexcom G4) under sykkeltest før og etter fasten. \*signifikant fra pre. >signifikant lavere enn null min. <signifikant høyere enn ti min. ^signifikant interaksjon pre til post. n=9.

**Figur 4.13:** Glukosekonsentrasjon (målt ved Dexcom G4) hver dag gjennom fasten. n=12.

**Figur 4.14:** FFA før og etter fasten.



## Forkortelser

AMP = Adenosinmonofosfat

ATP = Adenosintrifosfat

CHO = Karbohydrat

CPT-I = Carnitin palmitoyl transferase I

FFA = Frie fettsyrer

FP = Forsøksperson

G6P = Glukose-6-fosfatase

GH = Veksthormon

HK = Hexokinase

iAUC = Incremental areal under kurve

LCFA = Lange fettsyrer

MCFA = Medium lange fettsyrer

PDH = Pyruvat dehydrogenase

PFK = Fosfofruktokinase

RER = Respiratorisk utvekslingskoeffisient

RMR = Hvilemetabolisme

SCFA = Korte fettsyrer

SEM = Standardfeil

VO<sub>2</sub> = Oksygenopptak

VO<sub>2maks</sub> = Maksimalt oksygenopptak

W = Watt

W<sub>maks</sub> = Maksimal watt

# Vedlegg

## Vedlegg 1: Samtykkeskjema



Forespørsel om deltagelse som forsøksperson

## **Effekt av faste på muskelmasse, styrke og utholdenhet**

### **Bakgrunn og hensikt**

Dette er et spørsmål til deg om å delta i et forskningsprosjekt som skal undersøke hvorvidt syv dagers faste vil påvirke muskelmasse, muskelstyrke og utholdenhet.

Overvekt og fedme er et økende problem både i Norge og på verdensbasis. Overvekt oppstår når kroppens fettlagre er blitt for store som følge av for høyt energiinntak over lang tid. For å gå ned i vekt er det nødvendig å redusere matinntaket slik at kroppen benytter seg av disse fettlagrene som energi. For å redusere energiinntaket, er det utviklet flere strategier som kan innebære perioder med faste av ulik lengde (f.eks. 5:2 dietten, eller intermittent fasting). Ved vektnedgang som følge av faste, vil både kroppens fettlagre og muskelmasse reduseres. I de første dagene av faste vil kroppen bruke opp glykogenlagrene i lever og bryte ned muskelproteiner, samtidig som noe fett oksideres. Etter ca. to-tre dager vil kroppen i hovedsak bruke fett som energi. Det er få studier som undersøker hvorvidt faste av lengre varighet påvirker fysisk prestasjon og tap av muskelmasse. Formålet med prosjektet er derfor å undersøke hvorvidt langvarig faste vil påvirke muskelmasse, muskelstyrke og utholdenhet.

### **Hva innebærer studien?**

Dersom du ønsker å delta kreves det at du faster i syv dager i strekk. Det er kun tillatt å innta vann. Du skal møte opp på Norges idrettshøgskole hver dag under fasten for blodprøver og andre tester. I tillegg må du møte opp til noen fysiske tester før og etter studien. Det vil bli tett oppfølging under hele perioden.

### **Testing**

Testene som vil bli gjennomført i løpet av perioden er test av hvilemetabolisme, kroppssammensetning (DEXA), muskel- og fettbiopsi, blodprøver, reaksjonstest, fettoksidertingskapasitet, maksimal styrke, maksimalt oksygenopptak (VO<sub>2</sub>maks), oral glukosetest, samt innsamling av urin.

### **Intervensjon**

Når testene før fasteperioden (pretest) er gjennomført, starter fasten som varer i syv dager. Posttest blir på slutten av fasten. Som deltaker vil du bli oppfordret til å holde et

så normalt trenings- og aktivitetsmønster som mulig. Hver morgen skal du møte på NIH for blodprøver. Det vil også bli gjennomført tester på reaksjonsevne, samt utfylling av et spørreskjema. I tillegg skal du samle opp all urin i fasteperioden. Som forsøksperson skal du til enhver tid under fasten bære en aktivitetsmåler og en glukosemåler.

### **Mulige fordeler og ulemper**

Som deltaker vil du oppleve sultfølelse, spesielt de første 24 timer. Det er imidlertid tidligere rapportert om lite til ingen sultfølelse under faste av lengre varighet. Sultfølelsen avtar vanligvis etter ca. 36 timer. Du vil troligvis få relativt lavt blodsukker etter et par dager, noe som kan gjøre deg periodevis sliten, trøtt og ukonsentrert. Dette kan også gå på bekostning av humør og energinivå. Aktivitet og trening kan oppleves som tung som følge av lavt energiinntak. Det vil bli tatt muskel- og fettbiopsier, laktatprøver og blodprøver, noe som kan gi ubehag og smerte i området rundt penetrering. Testene av maksimalt oksygenopptak, power og muskelstyrke er til utmattelse, og vil oppleves som maksimalt anstrengende.

Som forsøksperson vil du få detaljert informasjon om dine fysiologiske forutsetninger og kvaliteter. Du vil få vite ditt maksimale oksygenopptak, din evne til å oksidere fett, din maksimale power og maksimal kraftproduksjon i muskulatur, hvilemetabolisme, og kroppssammensetning. Forsøkspersonene vil bli tett fulgt opp. I tillegg kan det ordnes veiledet trening av instruktører ved NIH under prosjektperioden. Du vil få innblikk i hvordan et forskningsprosjekt gjennomføres.

### **Frivillig deltakelse:**

Dersom du ønsker å delta signerer du på vedlagt samtykkeskjema. Du kan når som helst trekke deg fra studien uten å oppgi grunn, og uten konsekvenser. Du kan også kreve at all informasjon om deg blir slettet, med mindre informasjonen allerede er brukt i analyser eller publisert i vitenskapelige artikler. Dersom du har spørsmål vedrørende studien kan du kontakte professor Jørgen Jensen ([jorgen.jensen@nih.no](mailto:jorgen.jensen@nih.no)), eller masterstudenter Steffen J. Brufladt (92622429 / [steffen.brufladt@gmail.com](mailto:steffen.brufladt@gmail.com)) eller Emelie T. F. Nilsen (97099039 / [nilsen.emelie@gmail.com](mailto:nilsen.emelie@gmail.com)).

### **Hva skjer med informasjonen om deg?**

Informasjonen som registreres vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer, eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. Det vil brukes nummererte koder i stedet for navnet ditt. Alle data vil bli behandlet anonymt og ingen bortsett fra deg og testlederne kan knytte dataene tilbake til deg. Det vil derfor ikke være mulig å identifisere deg i resultatene i studien når disse publiseres.

### **Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A**

– *utdypende forklaring av hva studien innebærer.*

### **Ytterligere informasjon om biobank, personvern og forsikring finnes i kapittel B**

– personvern, biobank, økonomi og forsikring.

**Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.**

## **Kapittel A – Utdypende forklaring om hva studien innebærer**

### **Kriterier for deltakelse i studien**

#### **A. Inklusjonskriterier:**

- 18-45 år.
- Minimum 12% kroppsfett for menn, minimum 15% kroppsfett for kvinner
- Fysisk og psykisk friske personer

#### **B. Eksklusjonskriterier**

- Ingen sykdommer, som f.eks. hjerte- og karsykdom, diabetes og andre sykdommer som har innvirkning på metabolismen
- Røyker
- Bruk av medisiner

### **Bakgrunn og hensikt med studien – utdyping av variabler som skal måles**

Mange ønsker å gå ned i vekt av helsemessige grunner. Flere metoder for vektnedgang innebærer perioder med fasting av ulik lengde (f.eks. 5:2-dietten, intermittent fasting, osv.). Ved lengre perioder med fasting (syv dager) vil man de første dagene miste en del muskelprotein, men etterhvert vil kroppen i hovedsak gå over til å oksidere fett. Dersom fasten varer i kortere perioder (5:2-dietten), vil kroppen i større grad bryte ned muskelprotein under fasten.

Få studier undersøker hvorvidt langvarig faste påvirker fysisk prestasjon og tap av muskelmasse. Formålet med prosjektet er derfor å undersøke hvordan faste vil påvirke muskelmasse, muskelstyrke og utholdenhet.

Det skal gjennomføres syv dager med sammenhengende faste. Det er kun lov å drikke vann under fasten. Én uke før fasten må man gjennom tilvenningstester, der det også blir delt ut aktivitets- og glukosemåler. Aktivitets- og glukosemåler skal bæres av forsøkspersonene under hele prosjektet. Det gjennomføres pre-tester før fasten starter. Etter fasten gjennomføres det post-tester. Forsøkspersonene *må* møte på Norges idrettshøgskole hver dag, for blodprøvetaking og andre tester. Se tabell for detaljert informasjon.

Tilvennings- tester	↓										
Fysiske tester			↓							↓	
Kognitiv test	↓		↓				↓			↓	
OGTT		↓									↓
RMR	↓								↓		
DEXA			↓	↓						↓	↓
Biopsier				↓							↓
Blodprøve		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Dag	-4	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7

### Tilvenningstest:

Det vil bli gjennomført tilvenning av power-, styrke-, fettoksidningskapasitet- og  $VO_{2maks}$ -test én uke før fasten starter. Gjennomkjøring av testene har til hensikt å gjøre forsøkspersonene kjent med testene som skal gjennomføres senere.

### Hvilemetabolisme

Med hvilemetabolisme menes hvor mye energi kroppen forbruker i hvile.

Forsøksperson må møte opp fastende om morgenen, og skal bevege seg så lite som mulig før testen. Testen gjennomføres ved at forsøkspersonen ligger helt i ro på en madrass i ca. 20 min, med en oksygenmaske plassert over nese og munn.

Hvilemetabolismen estimeres ved at man leser av oksygenopptaket under fullstendig hvile, og deretter regner ut energiforbruket.

### Kroppssammensetning

Måling av kroppssammensetning ved hjelp av en Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA). Maskinen kan skille mellom beinmasse, fettmasse og fettfri masse. Det vil bli gjennomført to målinger før faste og to målinger ved slutten av fasten. DEXA brukes for å gi detaljerte antropometriske data.

### Biopsi

Vevsprøve tas av lårmuskel (vastus lateralis) og subkutant fett i mageregionen. Biopsi tas før fasten begynner, og etter syv dagers faste. I muskelbiopsiene vil det bli målt glykogen, samt transkripsjon og ekspresjon av proteiner involvert i metabolisme av ketonlegemer. I fettbiopsiene vil det bli målt ekspresjon av proteiner involvert i metabolisme av fett. Ca. 150 mg muskelvev innhentes ved hver biopsi. Biopsiene fryses i flytende og lagres i en fryser som holder  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### Fettoksidningskapasitet og maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2maks}$ )

Forsøkspersonene skal sykle på ergometersykel i 5 min på 25% av  $VO_{2maks}$  som oppvarming. Deretter følger økning i belastning hvert 3 minutt tilsvarende 30%, 40%,

50%, 60% 70% og 80% av  $VO_{2maks}$ . Fettoksideringstesten er oppvarming til power-testen (beskrevet under) og  $VO_{2maks}$ -testen. Under  $VO_{2maks}$ -testen starter forsøkspersonene på terskelbelastning og øker med omtrent 25W hvert minutt helt til utmattelse. Det tas tre blodprøver i forbindelse med fettoksidasjons-testene.

### **Sprint (power)**

Test av maksimal power (watt) over en periode på 10 sekunder. Gjennomføres sittende på ergometersykkel. Det skal gjøres en maksimal spurt på 10 sekunder. Testen gjøres rett etter fettoksideringstesten og før  $VO_{2maks}$ -testen.

### **Styrke**

Test av maksimal isokinetisk kraftutvikling i lårmuskulatur (quadriceps) ved tre forskjellige vinkelhastigheter (60°/s, 120°/s og 180°/s), og maksimal isometrisk kraftutvikling ved 60° i dynamometer. 5-10 min oppvarming på ergometersykkel gjøres før test. I tillegg vil det bli tre oppvarmingsrepetisjoner før hver vinkelhastighet, samt to isometriske oppvarmingsrepetisjoner før maksimal isometrisk test.

### **Blodprøver**

Blodprøver (4-5 rør) tas hver dag. Formålet er å se på forskjellige hormoner og proteiner som påvirkes av faste.

### **Nitrogenbalanse**

All urin under fasteperioden samles inn og leveres når man ankommer på morgenen for blodprøver. Formålet med innsamlingen av urin er å få et mål på proteinnedbrytning under fasten.

### **Aktivitetmåler**

Forsøkspersoner skal gå med aktivitetmåler over en periode på syv dager før fasten, og gjennom hele fasten. Formålet er å registrere om aktivitetsmønsteret til forsøkspersonene endres gjennom fasten.

### **Glukosemåling**

Forsøkspersoner skal bære en sensor (Dexcom G4) som kontinuerlig måler blodglukosekonsentrasjonen.

### **Oral glukosetoleransetest**

Gjennomføres før fasten starter, og rett før fasten avsluttes på dag syv av fasten. 75 g glukose blandet i vann blir inntatt oralt. Blodprøver tas før inntak, og 15, 30, 60, 90, 120, 180 min etter inntak for å måle glukose, insulin og andre hormoner.

### **Kognitiv funksjon (CANTAB)**

Fire ganger i løpet av prosjektperioden skal forsøkspersonene gjennomføre en test av kognitiv funksjon på iPad, i en programvare som heter CANTAB. CANTAB inneholder et testbatteri som inkluderer kartlegging av blant annet hukommelse, læring, oppmerksomhet, reaksjonstid, med mer. Denne testen har til hensikt å kartlegge kognitiv funksjon under fasteperioden.

### **Visuell analog skala (VAS) spørreskjema**

Hver dag under fasten må det fylles ut et spørreskjema med omtrent 12 enkle spørsmål. Hensikten er å overvåke blant annet motivasjon og sultfølelse hos forsøkspersonene.

## **Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring**

### **Personvern**

Opplysninger som registreres om deg er kroppssammensetning, vekt, høyde, maksimal styrke, alder, og resultater fra de fysiologiske testene.

Professor Jørgen Jensen er daglig ansvarlig for prosjektet, og Norges idrettshøgskole ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig. Datamaterialet vil kun bli benyttet av forskere og masterstudenter ved samme institusjon.

### **Biobank**

Blodprøvene som blir tatt og informasjonen utledet av dette materialet vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Norges idrettshøgskole. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken. Professor Jørgen Jensen er ansvarshavende for forskningsbiobanken. Etter publikasjon av vitenskapelige artikler vil materiale destruert etter interne retningslinjer.

### **Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver**

Dersom du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

Studien og biobanken er finansiert gjennom forskningsmidler fra Norges idrettshøgskole.

### **Forsikring**

NIH er en statlig vitenskapelig høgskole, og staten er selvassurandør.

## **Samtykke til deltakelse i studien**

*"Effekten av faste på muskelmasse, styrke og utholdenhet"*

Jeg er villig til å delta i studien

-----  
----- (Signert av prosjektdeltaker, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-----  
----- (Signert, rolle i studien, dato)

## Vedlegg 2: Oversikt over blodprøver

Rør (Sykkel)	Alikvoter	
5 ml Serum m/gel	2 x 600 µl	Koagulert 30 min i romtemperatur
5 ml Heparin m/gel	3 x 600 µl + 1 x 200 µl	Plassert på is, sentrifugert med en gang.
6 ml EDTA	3 x 600 µl	Plassert på is, sentrifugert med en gang.
Rør (Morgen)	Alikvoter	
3 ml rør u/tilsetning	3 x 500 µl	Overført til 4 ml EDTA rør tilsatt 60 µl AEBSF
5 ml Serum m/gel	4 x 500 µl	Koagulert 30 min i romtemperatur
5 ml Heparin m/gel	4 x 500 µl	Plassert på is, sentrifugert med en gang.
8 ml EDTA	7 x 500 µl	Plassert på is, sentrifugert med en gang. Buffycoat pipettert over til 1,5 ml eppendorfrør
Rør (OGTT)	Alikvoter	
3 ml rør u/tilsetning	3 x 500µl	Kun ved 180 min. Overført til 4 ml EDTA rør tilsatt 60 µl AEBSF
5 ml Serum m/gel	4 x 500 µl	Kun ved 180 min. Koagulert 30 min i romtemperatur
5 ml Heparin m/gel	2 x 800 µl + 1 x 200 µl	Plassert på is, sentrifugert med en gang.
6 ml EDTA	2 x 800 µl	Plassert på is, sentrifugert med en gang.

## Vedlegg 3: VAS

### Spørreskjema VAS



Vekt:

All urin oppsamlet?:

**Hvor sulten føler du deg?**

Ikke sulten

Ekstremt sulten

---

**Hvor sterkt er ønsket om å spise?**

Ingen ønske

Ekstremt sterkt

---

**Hvilke(t) matprodukter har du mest lyst på akkurat nå?**

---

**Hvor sterkt er ønsket om å spise dette produktet nå?**

Ingen ønske

Ekstremt sterkt

---

**Hvor sterkt er ønsket om å avbryte fasten?**

Ingen ønske

Ekstremt sterkt

---

**Hvor fysisk sliten føler du deg?**

Ikke sliten

Ekstremt sliten

---

**Hvor psykisk sliten føler du deg?**

Ikke sliten

Ekstremt sliten

---

**Hvor motivert er du til å fortsette med fasten?**

Ikke motivert

Ekstremt motivert

---

**Ønsker du å spise noe søtt?**

Ikke i det hele tatt

Ekstremt stort ønske

---

**Ønsker du å spise noe salt?**

Ikke i det hele tatt

Ekstremt stort ønske

---

**Ønsker du å spise noe velsmakende?**

Ikke i det hele tatt

Ekstremt stort ønske

---

**Ønsker du å spise noe fett?**

Ikke i det hele tatt

Ekstremt stort ønske

---

## Vedlegg 4: Helseskjema

### Egenerklæring for forsøkspersoner

Etternavn:	Fornavn:
Fødselsdato:	
E-post:	
Tlf.:	
FP nr.	
Idrettsbakgrunn (angi omtrent hvor mange timer du trener per uke):	

Takk for at du vurderer å delta som forsøksperson ved Norges idrettshøgskole! Før du kan delta, må vi imidlertid kartlegge om din deltakelse kan medføre noen form for helserisiko. Vær snill å lese gjennom alle spørsmålene nøye og svar ærlig ved å krysse av for JA eller NEI. Hvis du er i tvil, bør du be om å få snakke med legen som er ansvarlig for forsøket.

Hvis du krysser av for JA på ett eller flere av disse spørsmålene, må du gjennomgå en legeundersøkelse før forsøksstart.

Spørsmål	JA	NEI
1. Kjenner du til at du har en hjertesjukdom?		
2. Hender det du får brystmerter i hvile eller i forbindelse med fysisk aktivitet?		
3. Kjenner du til at du har høyt blodtrykk?		
4. Bruker du for tiden medisiner for høyt blodtrykk eller hjertesjukdom? (f.eks. vandrivende midler)?		
5. Har noen av dine foreldre, søsken eller barn fått hjerteinfarkt eller dodd plutselig (før fylte 55 år for menn og 65 år for kvinner)?		
6. Røyker du?		
7. Har du besvimt i løpet av de siste seks månedene?		
8. Hender det du mister balansen på grunn av svimmelhet?		
9. Har du sukkersjuka (diabetes)?		
10. Får du allergiske eller hypersensitive reaksjoner av bedøvelse?		
11. Kjenner du til noen annen grunn til at din deltakelse i prosjektet kan medføre helse- eller skaderisiko?		

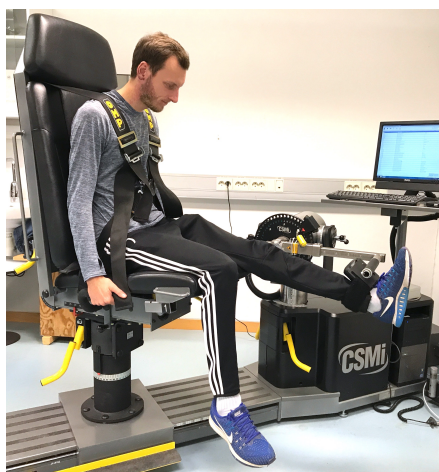
Gi beskjed straks dersom din helsesituasjon forandrer seg fra nå og til undersøkelsen er ferdig, f.eks. ved at du blir forkjølet eller får feber.

\_\_\_\_\_  
Sted – dato

\_\_\_\_\_  
Underskrift

## VIL DU DELTA I FORSKNING?

### Forskningsprosjekt om effekt av faste på muskelmasse, styrke og utholdenhet



Vi søker forsøkspersoner til et prosjekt som skal undersøke hvilken effekt syv dagers faste har på utholdenhet, styrke og tap av muskelmasse.

#### Hva:

- Fasting i syv dager
- Oppmøte hver morgen for blodprøver (varighet ca. én time)
- Fysiske tester før og etter faste

#### Hvem:

- Menn og kvinner mellom 18 og 45 år
- Over 12% kroppsfett for menn, over 15% for kvinner
- Fysisk og psykisk friske personer

#### Hva skal testes:

- Kroppssammensetning (DEXA)
- Muskelstyrke- og funksjon
- Maksimalt oksygenopptak
- Hvilemetabolisme
- Fettoksideringskapasitet
- Nitrogenbalanse (i urin)
- Hormoner og metabolitter som påvirker metabolismen (muskel- og fettbiopsi, blodprøver)

#### Fordeler:

- Gratis testing - fysiologiske tester som i utgangspunktet er dyre
- Detaljert informasjon om ulike fysiologiske parametere
- Innblikk i gjennomføring av et forskningsprosjekt
- Tett oppfølging
- Veiledet trening av instruktører ved NIH dersom ønskelig

#### Ulemper:

- Man kan oppleve sult, spesielt de første dagene av fasten
- Periodevis føle seg sliten og trøtt
- Lavt blodsukker - tidvis ukonsentrert

All testing gjennomføres på NIH. **Oppstart snarest!** Forsøk kjøres gjennom hele høsten og januar. Dersom dette er av interesse, kontakt prosjektansvarlig professor Jørgen Jensen [jorgen.jensen@nih.no](mailto:jorgen.jensen@nih.no), eller masterstudenter Steffen J. Brufladt 92622429 / [steffen.brufladt@gmail.com](mailto:steffen.brufladt@gmail.com) og Emelie T. F. Nilsen 9709903 / [nilsen.emelie@gmail.com](mailto:nilsen.emelie@gmail.com)