



Överträning

- Vilka fysiologiska mekanismer ligger bakom idrottens glädjedödare?

Martin Unander

GYMNASTIK- OCH IDROTTSHÖGSKOLAN

Självständigt arbete på avancerad nivå 51:2016

Masterprogrammet 2014-2016

Handledare: Karin Söderlund

Examinator: Kerstin Hamrin



Overtraining

- What physiological mechanisms is the cause of the spoilsport in sports?

Martin Unander

The Swedish School of Sport and Exercise

Master Degree Project 51:2016

Master in Sports Science 2014-2016

Supervisor: Karin Söderlund

Examiner: Kerstin Hamrin

Abstrakt

Syfte

Kritiskt studera fysiologiska mekanismer som föreslagits för överträningssprocessen.

Metod

Systematisk litteraturstudie enligt SBU:s riktlinjer och formulär. Inklusions- och exklusionskriterier togs fram inför litteratursökning. Titel och abstrakt lästes och prövades mot exklusion-inklusionskriterier. Inkluderade artiklar laddades ner och relevansgranskades. Artiklar som klarade granskning evidensgraderades enligt SBU:s mallar.

Resultat

Tillskott av kolhydrater verkar skjuta upp symptom som associerats med överansträngning (vilket är ett kortsiktigt överträningssliknande tillstånd som kan övergå i överträning) men kunde inte förhindra att överansträngning utvecklades.

Akut uthållighetsträning ger reduktion av 5-HT_{2A} receptorer (serotoninreceptorer). Hos atleter med överträningssyndrom verkar känsligheten hos 5-HT_{2A} receptorer öka.

Perioder av akut intensifierad träning framkallar nedreglering av immunförsvarets aktivitet samt uppreglering av Cytokin IL-6 vilket associerades med trötthet och generellt obehag, även symptom av depression. IL-1 β och TNF α associerades med depression, sömnrubbingar och trötthet.

Övertränade atleter visade sig ha en nedsatt antioxidativ förmåga vilket verkar grundläggas under speciellt tuffa träningsperioder.

Slutsats

Överansträngning, och i förlängningen överträning, verkar bero på återkommande och ihållande (utan tillräcklig återhämtning) förhöjt energibehov vilket får IL-6 att utsöndras för att stimulera levern att frisätta glukos. IL-6 ihop med TNF- α och IL-1 β samt IL-10 utsöndring signaleras till hjärnan vilket möjligen påverkar serotonin signalering till postsynapser vilket kan påverka motivationen och leda till känslor av trötthet och depressiva symptom.

Homeostas rubbas och återgår inte till baslinjevärden vilket leder till, först akut och sedan kronisk stress där psykisk ohälsa och förlorad prestationsförmåga är de tydligaste symptomen.

Abstract

Purpose

Critical study of the physiological mechanisms proposed for overtraining process.

Method

Systematic literature study according to SBU's guidelines and formularies. Inclusion- and exclusion criteria were developed for the literature search. The title and abstract of each article was read and tested against exclusion-inclusion criteria. Included articles were downloaded and relevance was reviewed. Articles that passed the examination were evidence graded according to the SBU templates.

Results

Supplements of carbohydrates seems to postpone the symptoms associated with overreaching, but could not prevent overreaching development.

Acute endurance training reduces the 5-HT_{2A} receptors (Serotonin Receptors) sensitivity. In athletes with overtraining syndrome it appears that the sensitivity of the 5-HT_{2A} receptors increases.

Periods of acute intensive exercise induces down-regulation of immune activity and upregulation of cytokine IL-6 which was associated with fatigue and general discomfort, including symptoms of depression. IL-1 β and TNF were associated with depression, sleep disorders and fatigue.

Overtrained athletes were found to have a reduced antioxidant capacity, which seems to be founded under particularly tough training periods.

Conclusion

Overreaching, and eventually overtraining, seems to be due to recurrent and persistent (without sufficient recovery) increased metabolic energy demand causing IL-6 to be secreted to stimulate the liver to release glucose. IL-6 in conjunction with TNF- α and IL-1 β and IL-10 secretion is signaled to the brain and will possibly affect serotonin signaling to postsynapses which can affect motivation and lead to feelings of fatigue and depressive symptoms.

Homeostasis is disrupted and does not return to baseline values, leading to, first acute and then chronic stress where mental illness and the loss of performance is the most visible symptoms.

Innehåll

1. Inledning	8
1.1. Vilka symptom associeras med överträning?.....	11
1.1.1. Överträning, en form av utbrändhet/kronisk trötthet?	12
1.1.2. Immunförsvaret och överträning	14
1.2. Forskningsläge	14
1.2.1. Prevalens av överträning i idrotter.....	14
1.2.2. Hypoteser och fysiologiska mekanismer	15
1.2.3. Fysiologiska interaktioner.....	18
1.3. Syfte och frågeställning	22
2. Metod	23
2.1. Inklusionskriterier.....	23
2.2. Exklusionskriterier	24
2.3. Litteratursökning	24
2.4. Urval	25
2.5. Kvalitetsgranskning	27
2.6. Etiska aspekter	28
2.7. Validitet och reliabilitet	28
2.8. Metoddiskussion	28
3. Resultat	30
3.1. Resultat av kvalitetsgranskning.....	30
3.2. Sammanfattning av de inkluderade studiernas metod/design, resultat och slutsats	33
3.2.1. Glykogenhypotesen.....	33
3.2.2. Central trötthet-hypotesen	36
3.2.3. Cytokinhypotesen.....	38
3.2.4. Glutaminhypotesen.....	44
3.2.5. Oxidativ stress-hypotesen	50
6. Diskussion	52
6.1. Glykogenhypotesen.....	52
6.2. Central trötthet-hypotesen	53
6.3. Cytokinhypotesen.....	55
6.4. Glutaminhypotesen	57
6.5. Oxidativ stress-hypotesen	59
7. Sammanfattande diskussion	61

7.1. Framtida forskning	62
7.2. Förslag på studiedesign	63
Källförteckning	65
Bilaga 1 Relevansprövning	69
Bilaga 2 Kvalitetsgranskning av randomiserade studier.....	70
Bilaga 3 Kvalitetsgranskning av observationsstudier	75

Figurförteckning

Figur 1 Cytokinutsöndring	19
Figur 2 Cytokinet TNF- α och lipidmetabolismen	20
Figur 3 Glycogen-hypotesen, Discovery, EBSCO	25
Figur 4 Central Fatigue hypotesen, Discovery	25
Figur 5 Cytokin-hypotesen, Discovery	26
Figur 6 Glutamin-hypotesen, Discovery	26
Figur 7 Oxidativ stress-hypotesen, Discovery	27
Figur 8 Prestationsförändringar vid BIP-test, IT- resp NT-grupperna.....	45

Tabellförteckning

Tabell 1 Litteratursökning - hypotes och sökord.....	24
Tabell 2 Kvalitetsgranskning av inkuderade studier.....	30
Tabell 3 Sammanställning av evidensstyrka, SBU.....	31
Tabell 4 Medelvärde i pg*ml blodplasma-1 \pm SD	40
Tabell 5 Relationen mellan psykologisk maladaptation och cytokinuttryck.....	41
Tabell 6 Självpuppskattad stress (PSS)	42
Tabell 7 Baslinjevärden och förändring laktattester.....	43
Tabell 8 Monitoring for overreaching in rugby league players, resultat/prestationsskillnader	44
Tabell 9 Monitoring for overreaching in rugby league players, redovisning av provtagningsresultat..	45
Tabell 10 Immunological responses to overreaching in cyclists, redovisning av provresultat	46
Tabell 11 Training adaptation and biological changes among well-trained male triathletes, resultatredovisning	47
Tabell 12 Changes in glutamine and glutamate concentrations for tracking training tolerance. Gruppernas glutamin(gm), glutamat(ga) och gm/ga-förhållande i början av säsongen	48
Tabell 13 Changes in glutamine and glutamate concentrations for tracking training tolerance. Gruppernas glutamin(gm), glutamat(ga) och gm/ga-förhållande efter hård träning	48

1. Inledning

För att atleten ska nå excellens i sin idrott krävs många timmars träning i veckan där ett flertal faktorer måste tas i beaktande av tränaren så att det bästa möjliga träningssvaret kan uppnås. Fokus för träningen är helt beroende av vilken idrott atleten utövar. Det kan även skilja sig inom idrotten i hur träningen är planerad. För t.ex. en simmare som är specialiserad på 200-400 meters sträckor krävs det antagligen en annan träning än för en simmare som är specialiserad på sträckor i 50-100 meters intervallet. Detta i kombination med att varje atlet är unik gör jobbet som tränare minst sagt utmanande. För simmare A kan mer träning leda till bättre prestation, men för simmare B kanske mer träning leder till sämre prestation. Alla atleter kommer att känna trötthet efter en veckas hård träning. Trötthetskänslan brukar gå över efter ett par dagars vila och bör därför anses vara harmlös. Om atleten däremot upplever en längre tids känsla av trötthet i kombination med att nivån på prestationen minskar så kan det vara ett fall av överträning. (Kenney, Wilmore & Costill 2008, s. 301).

Fenomenet överträning upptäcktes sent på 1920-talet. Fynden består av anekdoter om hur atleter påverkades av högre träningsdos (Kreider, Fry & O'Toole 1998, s. 4). Iakttagelsen är i sig intressant utifrån ett idrottspsykologiskt perspektiv, men går inte att studera närmare i syfte att söka bestämma prevalens eller bakomliggande fysiologiska mekanismer.

Den exakta siffran för antalet övertränade atleter i Sverige idag är svår att fastställa av flera orsaker. För det första så har definitioner av överträning inte varit överensstämmande i de olika studier som har genomförts. För det andra så har många studier som gjorts inte kunnat skilja mellan överansträngning och överträning. För det tredje så har flertalet studier endast varit tvärsnittsstudier där ingen baslinje upprättats eller uppföljning av de studerade atleterna genomförts. (Hansson & Löwenberg 2012, s. 4).

Det som ytterligare försvårar studier av prevalens vad gäller överträning är att de symptom som har rapporterats kan beskrivas som en extensiv lista som grovt kan sorteras under rubrikerna fysiologisk prestation, psykologiska faktorer, immunologiska faktorer och biokemiska faktorer. Kreider, Fry & O'Toole menar att en kombination av endast två av dessa symptom hos en atlet skulle göra att diagnosen blev överträning trots att detta inte vore fallet (1998, s. 5ff.). Förlust av motivation, koncentrationsförmåga samt känslor av depression är ett par symptom som har rapporterats. Dessa symptom och många fler verkar överträning dela med en annan åkomma, nämligen kronisk trötthet/utbrändhet (Kenney, Wilmore & Costill 2008, s. 302f.). Exakt hur fysiologiska mekanismer är länkade till hjärnan är i dagsläget

oklart. Att det är möjligt att träna sig till ett depressionsliknande tillstånd ska tas på största allvar då majoriteten (hela 80 %) av genomförda självmord beror på depression (Breedlove & Watson 2013, s. 506).

Ett problem med att studera överträning är att symptomen kan vara extremt individuella, vilket gör det svårt för atleter och tränare att upptäcka faran i tid (Kenney, Wilmore & Costill 2008, s. 302f.) Med detta sagt så måste det nämnas att det har gjorts försök att uppskatta prevalens av överträning. Men beroende på hur fenomenet har benämnts/definierats har antalet fall som rapporterats varierat. Vanligt förekommande benämningar är överträning, burnout, eller staleness (ung: ”att vara överarbetad”). Fram till 2001 fanns det inga empiriska data alls i ämnet (Kenttä 2001, s 38f.).

Kenttä (2001). rapporterade en större andel, 34,6 %, som ”Överarbetad” (stale) vilket i genomsnitt varade ca 3,6 veckor Detta skulle kunna vara ekvivalent med funktionell överansträngning då det visade sig att de drabbade atleterna presterade signifikant ($p < 0.1$) bättre vid 100 m frisim jämfört med icke överarbetade atleter efter återhämtning. Att detta skulle röra sig om funktionell överansträngning är dock endast en spekulering som baserar sig löst på definitionen av överansträngning. Ett par år senare rapporterades det att 5-10 % av samtliga uthållighetsatleter skulle drabbas av överträning varje år (Budgett et al. 2008).

För att kunna studera de fysiologiska mekanismerna har forskare sökt initiera överansträngning genom att manipulera träningsstimuli, i huvudsak volym och intensitet (Kreider, Fry & O’Toole 1998, s. 14). Träningsintensitet kan definieras som koncentrationen av arbete som utförts per tidsenhet inom serier av stimuli, där intensitet mäts i m/ sek eller som rörelsefrekvens (Dick 2014, s. 342) och träningsvolym kan definieras som den totala mängden meter som genomförts i tränings syfte per vecka (Hoffman 2014).

För uthållighetsatleter verkar träningsvolym ha större påverkan än träningsintensiteten på om atleter blir övertränade eller inte. Samtidigt har det visat sig att atleter kan tåla hård träning och höga träningsvolym så länge som tuffa träningsdagar separeras från varandra med dagar av lätt till måttlig träning emellan. Överträning verkar alltså beror på en obalans mellan träning (stimulus) och återhämtning (recovery) vilket skapar en form av maladaptation över tid. (Kreider, Fry & O’Toole 1998)

I januari 2013 publicerades artikeln ”Joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine” där man samlat dåvarande forskning rörande överträning samt dess definitioner, diagnos, behandling och förebyggande

åtgärder. I artikeln fastslogs definitioner av överträning och överansträngning enligt följande (ursprunglig text för att undvika misstag vid översättning):

1. *Overreaching (OR): An accumulation of training and nontraining stress resulting in a short-term decrement in performance capacity with or without related physiological and psychological signs and symptoms of overtraining in which restoration of performance capacity may take from several days to several weeks.*
2. *Overtraining (OT): An accumulation of training or nontraining stress resulting in long-term decrement in performance capacity with or without related physiological and psychological signs and symptoms of overtraining in which restoration of performance capacity may take several weeks or months.*

Av dessa definitioner kan dras två slutsatser:

- Skillnaden mellan överträning och överansträngning verkar endast skiljas åt av den tid det tar för atleten att återgå till tidigare prestationsnivå och inte av typen eller durationen av träningsstress eller hur pass allvarligt försämrade prestationen har blivit.
- Det behöver inte heller förekomma några psykologiska symptom som kan associeras med tillståndet.

Överansträngning (Overreaching) (OR) kan sedan delas upp i två delar (Meeusen et al. 2013):

1. Funktionell överansträngning (FOR) där intensiva träningsperioder leder fram till en temporär lägre prestationsnivå som efter en period av vila och återhämtning leder till en så kallad superkompensation då prestationsnivåer signifikant överstiger tidigare baslinjevärde-nivåer.
2. Icke funktionell överansträngning (IFOR) där intensiva träningsperioder leder fram till en temporär lägre prestationsnivå som inte följs av en period av tillräcklig vila och återhämtning som i sin tur leder till att den låga prestationsnivån fortgår över veckor och månader.

När en atlet drabbas av antingen överansträngning eller överträning så verkar fem faktorer vara inblandade i att atleten utvecklar tillståndet. Dessa är följande (Mackinnon 2000):

1. Plötslig ökning av träningsvolym och/eller träningsintensitet.
2. Flera närliggande tävlingar var schemalagda.
3. En utebliven schemaläggning av återhämtning.
4. Monotona träningsprogram.

5. Hög självupplevd stress som kan vara kopplad till träning eller inte.

1.1. Vilka symptom associeras med överträning?

Det tycks inte vara möjligt att tydligt beskriva specifika överträningssymptom, då dessa som sagt är individuella och kan variera kraftigt mellan atleterna, men det finns ett par symptom som återkommer. Som tidigare nämnts minskar motivationen, koncentrationsförmågan försämras och depressionssymptom kan förekomma. Andra symptom som verkar återkommande i litteraturen är (förutom nedsatt prestationsförmåga) förändrad aptit, förlust av kroppsmassa, sömnrubbingar, personen blir mer lättirriterad eller ångestfylld än tidigare (Kenney, Wilmore & Costill 2008, s. 302). Även s.k. upper respiratory tract infection (infektion i övre luftvägar) (Armstrong & VanHest 2002) och kronisk trötthet har påträffats hos atleter som diagnostiserats som övertränade (Meeusen et al. 2013).

Trötthet har ur ett muskelfysiologiskt perspektiv definierats som (Meeusen et al. 2006):

- All ansträngningsutlöst reduktion av muskelns förmåga att generera kraft eller uteffekt (power) oberoende av om muskelarbetet kan ske oavbruten eller måste avslutas.
- Oförmåga att bibehålla den nödvändiga, eller förväntade uteffekten av arbetsförmåga, vilket leder till en förlust av prestationsförmåga vid en given uppgift.
- Misslyckande att fortsätta arbetet med en given träningsintensitet.

Eftersom överträning verkar vara en kombination av fysiologiska och psykologiska faktorer så anges även definitionen av trötthet ur ett psykologiskt perspektiv. Här definieras trötthet som: En upplevelse av tröghet, svaghet eller oförmåga att fortsätta, samt bristande uppmärksamhet och koncentration (Egidius H. 2016). Därmed kan central trötthet definieras som: En form av trötthet som orsakas av förändringar i centrala nervsystemet vilka inte kan förklaras av dysfunktion hos musklerna (Davis & Baley 1997). Kronisk trötthet kan definieras som: Trötthet som inte är i proportion mot den intensitet eller ansträngning ett arbete genomförs i. Tillståndet har infunnit sig under sex månader eller mer och har ingen självklar orsak (Shepard R. 2001).

Fysiologiska symptom för överträning är:

- Sämre prestation vid match eller tävling
- Reducerad träningstolerans
- Minskad muskelstyrka
- Ökad känsla av ömmande muskler

- Gastrointestinala störningar
- Kronisk trötthet
- Reducerade testosteron nivåer i blodplasma
- Reducerade nivåer av sköldkörtelhormon i blodplasma
- Höjda kortisol halter i blodplasma
- Höjda halter kreatinkinas i blodplasma
- Förändrat laktatsvar på träning
- Reducerad sexualdrift
- Förändrad hjärtfrekvens vid träning
- Dämpad immunologisk funktion

Psykologiska symptom för överträning är:

- Ökade känslor av depression
- Känslor av slöhet och likgiltighet
- Emotionella störningar
- Förlorad aptit
- Brist på tävlingsvilja
- Rastlöshet och svårt att koncentrera sig
- Störd sömncykel

(Hackney 2012)

1.1.1. Överträning, en form av utbrändhet/kronisk trötthet?

Överträning delar flera karaktärsdrag med kronisk trötthet/utbrändhet, med motivationsförlust som kanske det tydligaste tecknet. Själva begreppet utbrändhet eller ”burnout” härstammar från psykologin och verkar ha myntats 1974 av Herbert Freudenberger i artikeln ”staff burn-out” där högmotiverade frivilliga studerades. Artikeln ledde senare fram till dagens diagnos ”utbränd” (Kenttä 2001, s. 14).

Enligt CDC:s Chronic fatigue syndrome: A toolkit for providers (U.S. Department of Health and Human Service 2015) måste två kriterier uppfyllas för att diagnosen kronisk trötthet ska kunna ställas:

1. Oförklarlig, beständig trötthet som varit ihållande under 6 månader eller mer, vilket inte kan länkas till pågående ansträngning; lättar inte efter vila, är inte ett livslångt tillstånd och resulterar i signifikant reducerad mängd och nivå av aktivitet.

2. Personen uppvisar minst 4 symptom under 6 månader eller längre:

- Nedsatt minnes- och koncentrationsförmåga
- Extrem och ihållande uttröttnings och sjukdom till följd av fysisk eller mental aktivitet
- Sömn ger ingen återhämtning/ känsla av att vara utvilad
- Muskelsmärta
- Smärta i leder utan svullnad eller rodnad på området
- Ihållande huvudvärk
- Smärta i halsen vilket sker ofta eller återkommande
- Ömmande lymfkörtlar i hals eller armhåla.

Behandlingen av kronisk trötthet består av tre kategorier av behandling. Den första är att lära sig copingstrategier (här ingår bl.a. kognitiv beteendeterapi, KBT). Den andra är behandling av enskilda symptom, antingen med läkemedel eller med icke-läkemedel, t.ex. yoga. Det tredje består av aktivitetshantering vilket kan innebära enkla aktiviteter under mycket låg intensitet såsom att tvätta sig eller gå ut. Aktiviteten bör vara utspridd över hela dagen. (Institute of Medicine 2015. S. 3 – 7)

Runt millennieskiftet började stress-/återhämtningsperspektivet runt utbrändhet hos atleter växa fram där resonemanget var att ökade stressnivåer måste balanseras med lika höga återhämtningsnivåer (Kenttä 2001, s. 24). Stressbegreppet kanske brukar associeras med en upplevelse av en situation och hur en person handskas med den, men i slutänden kan stress ses utifrån ett biologiskt perspektiv. Stress definieras då som "ett tillstånd där organismens dynamiska jämvikt (homeostas) hotas av yttre eller inre påverkan" (Friberg & Ljung, 2004) där homeostas innebär de inre biologiska mekanismer vars syfte är att bibehålla ett relativt stabilt inre tillstånd i kroppen. De biologiska nivåer som tillsammans ingår i begreppet homeostas är pH-nivå, salthalt, vätskenivåer, kroppstemperatur och energitillgänglighet (Breedlove & Watson 2009, s. 394). Alla dessa påverkas av träning.

Modellen för stressbaserad utbrändhet hos atleter delas in i fyra delar (Kenttä 2001, s. 18):

1. Situationskrav - Atleten ställs under ett situationsbundet krav.
2. Kognitiv kravbedömning - Atleten bedömer kravet i relation till de egna resurserna/den egna kompetensen.
3. Psykologisk respons - Om kraven överstiger kompetensen uppkommer känsla av fara hos atleten och ett ökat känslösvall infinner sig.

4. Beteende output - Hur kommer atleten handskas med situationen? Copingstrategier träder i kraft.

Ovanstående modell kan antas beskriva den psykologiska responsen till ett biologiskt tillstånd. Det brukar göras skillnad på kortvarig (akut) stress och långvarig (kronisk) där den kortvariga stressen leder till ett flykt-/attackbeteende (flight/fight) medan den långvariga stressen leder till en form av uppgivenhet vilket kännetecknas av kronisk trötthet, sömnproblem, humörsvängningar och minnessvårigheter. (Friberg & Ljung 2004)

1.1.2. Immunförsvaret och överträning

Tidigare studier har visat att atleter är mer mottagliga för infektioner jämfört med stillasittande personer trots att det inte funnits tecken på att immunförsvarets förmåga till försvar mot infektion skulle vara nedsatt (Venkatraman & Pentergast 2002). Samtidigt är övertränade atleter mer mottagliga för sjukdomar, eller lider ofta av diverse sjukdomar där övre luftvägsinfektioner (URTI) speciellt omnämns (Mackinnon 2000). Detta skulle kunna förklaras med immunosuppressiva mekanismer som sätter igång under träningen (Nimmo M .A. & Ekblom B. 2007).

1.2. Forskningsläge

Forskningen runt överträning spänner över flera områden. Här nedan redogörs för prevalens av överträning, vilka hypoteser som föreslagits som förklaring för överträning och dess fysiologiska mekanismer samt möjliga interaktioner mellan fysiologiska mekanismerna.

1.2.1. Prevalens av överträning i idrotter

Det finns inte exakta siffror för hur många atleter som drabbas av överträning varje säsong eller år. Emellertid har det gjorts försök att kartlägga prevalensen av överträning. Morgan W.P. et. al. (1987) har under ett års tid följt 400 simmare vars träningsvolym uppgick till 14000 meter per dag. Här upptäcktes symptom hos 5-10 % av simmarna som tolkades som signaler för överträning.

I andra studier kan det röra sig om så höga procenttal som 35 % (procentsats av antal ungdomar i simsporten som varit övertränade minst en gång), eller för att ta ett IFOR-exempel där 60 % av tillfrågade manliga och kvinnliga atleter inom löpning sa sig ha varit drabbade av IFOR någon gång under sin karriär. (Kreher & Schwartz 2012).

En annan studie har uppskattat att 70 % av alla elitatleter i s.k. uthållighetsidrotter har erfårit, eller kommer erfåra, övertråning under karriåren. (Petibois et al. 2003).

1.2.2. Hypoteser och fysiologiska mekanismer

Genom åren har ett antal olika hypoteser föreslagits som en förklåring till övertråning. Dessa är i korthet glykogenhypotesen, central trötthet-hypotesen, cytokinhypotesen, glutaminhypotesen, hypothalamushypotesen, autonoma nervsystemet-hypotesen och oxidativ stresshypotesen. (Kreher & Schwartz 2012). I detta arbete har hypothalamushypotesen och autonoma nervsystemet-hypotesen valts bort då dessa två inte kan förklåra initieringen av överanstrångning eller övertråning.

Glykogen-hypotesen

Låga halter muskelglykogen kan ge en rad påföljder bl.a. hämmad prestation och ökad oxidation av grenade aminosyror (BCAA) vilket kan leda till central trötthet som i sin tur kan leda till föråndringar i utsöndring av neurotransmittorer som är involverade i trötthet och över tid leda till övertråning. (Kreher & Schwartz 2012) Även humöret hos atleter verkar stabilare då de intar en högre mängd kolhydrater, enligt en studie av Costill et. al (2003).

Petibois et al (2002) studerade 20 elitroddare under 20 veckor genom att studera innehållet i blodprov med FT-IR-spektrometri. Efter avslutad studie var två atleter i gruppen diagnostiserade som övertrånade. Tecken på övertråning kunde dock påträffas redan efter 5-7 veckors tråning och skillnader mellan senare övertrånade atleter och övriga atleter upptäcktes i fyra fall. Den första skillnaden observerades hos α_1 -acid glykoprotein samt hos α_2 -macroglobulin där båge plasmaproteinernas sackaridkedjor var kortare hos de två atleter som senare diagnostiserades som övertrånade jämfört med andra atleter i gruppen, men inga skillnader i plasmaproteinkoncentration kunde påträffas. Detta skulle, enligt forskarna, bero på att dessa sackaridkedjor brutits ner till ATP i muskulaturen möjligen p.g.a att för lite glykogen funnits tillgånligt. En andra skillnad var att övertrånade uppvisade kortare fria fettsyror (FFA) vilket skulle tyda på att levern föråndrar syntesen av FFA alternativt att en föroxidation av lipider skedde vilket skulle innebåra att koncentrationen fett förblev oföråndrad i blodplasma samtidigt som mängden ATP som kunde bildas från fett minskade i muskeln. Dessa två skillnader ledde till en tredje skillnad där övertrånade atleter anvånde en högre andel aminosyror för att syntetisera ATP än övriga atleter. (Petibois et al. 2003)

Central trötthet hypotesen

Under träning sker en uppreglering av aminosyraoxidation i muskeln i syfte att producera ATP där upptaget av BCAA (leucin, isoleucin, valine) till muskeln ökar och oxideras.

Samtidigt frisätts högre halter FFA till blodplasman, där det binder till albumin. Eftersom både FFA och tryptofan binder till albumin, kommer en större koncentration av FFA mMol/L blodplasma leda till att mindre tryptofan kommer binda till albumin och därmed fritt cirkulera i blodet. (Gastmaan & Lehmaan 1998)

Tryptofan når via blodet hjärnan där det ombildas till serotonin (Petibois et al. 2002) som ger känslan av trötthet centralt samtidigt som ökad koncentration av FFA i blodet skulle ge lokal trötthet (Meeusen et al. 2006). Serotonin skulle kunna ha ett flertal olika funktioner bl.a. inhibition av post-synaptiska reflexer, speciellt under träning, samt verka inhibitoriskt på frisättning av hypothalamus-kontrollerade hormoner. (Petibois et al. 2002).

Hos patienter med diagnosen kroniskt trötthetssyndrom verkar den centrala drivern från motorcortex vara inhiberad vilket yttrar sig genom en nedsatt förmåga att genom vilja producera muskelkraft. Speciellt utsatt skulle produktionen av koncentrisk muskelkontraktion vara. (Koutedakis et al. 1994).

Huruvida serotonin är inblandat i signaleringen från motorcortex är oklart men att det finns belägg för att en ökad koncentration av 5-HT alternativt ökad känslighet för stimuli hos 5-HT-receptorer skulle ge känsla av trötthet tidigt vid arbete, störd sömnrhythm och förändring av beteendet. Ett problem som kommer är hur beteendeförändringar och humörsvängningar kan mätas. Båda är i hög grad individuella och subjektiva till sin art. Vidare så har 5-HT aktivitet inte kunnat mätas hos övertränade atleter. (Kreher & Schwartz 2012).

Cytokin-hypotesen

Enligt den klassiska cytokin-hypotesen leder höga träningsvolymer i kombination med hög träningsintensitet till att muskulaturen brister mikroskopiskt (microtrauma) vilket inte kan jämföras med en skada. Med tillräcklig vila läks microtraumat och muskulaturen anpassar sig (adaptation). Eftersom microtrauma tidigare har associerats med förlust av muskelstyrka så kan microtrauma ha negativ påverkan på atletens prestation. Vid microtrauma svarar kroppen som om det handlade om en akut inflammation vilket aktiveras av cytokiner. (Smith 2004).

Begreppet cytokin refererar till en typ av protein (ofta ett litet glykoprotein) som tillverkas och utsöndras i syfte att signalera till andra, närliggande celler. Cytokiner delas in i sex

kategorier som i sin tur delas upp i specifika cytokiner: Interleukin-1 (IL-1), Tumor Necrosis factor (TNF)-gruppen, Interleukin 2 (IL-2)-gruppen, Interferongruppen, Kemokingruppen samt Transforming growth factor β (TGF- β)-gruppen. (Brändén & Andersson 2004, s. 208-214).

I cytokinhypotesen ligger fokus på Interleukin-1 β (IL-1 gruppen), Interleukin-6 (IL-2 gruppen) och Tumor necrosis- α (TNF-gruppen) där det föreslås att dessa cytokiner kommunicerar med hjärnan för att där initiera ett sjukdomsbeteende (Smith 2004).

Vid arbete skulle IL-6 kunna fungera som en stimuli för trötthet centralt (Nimmo M .A. & Ekblom B. 2007) samtidigt som TNF- α startar nedbrytning av muskelprotein som i sin tur bryts ner till aminosyror vilka används till att syntisera glykoprotein (Smith 2004). Även IL-10 kan spela en roll. Detta cytokin har visat sig ha en immunsuppressiv roll (Smith 2003) vilket skulle kunna förklara atletens mottaglighet av infektioner och virus.

Det har även visat sig att TNF- α och IL-1 β är inblandat i regleringen av serotonin *in vitro*. Mekanismen är att serotoninåterupptag genomförs med transportproteinet SERT (som avbryter serotonin signalen till postsynapsen och genomför återupptag till presynaps) vilket aktiveras och katalyseras av enzymet P38 mitogen aktiverad protein kinase (P38 MAPK). TNF- α och IL-1 β stimulerar båda två aktiveringen av P38 MAPK. (Zhu, Blakely & Hewlett 2006)

Glutamin-hypotesen

I den mänskliga kroppen är glutamin den vanligaste aminosyran. Det har flera roller att spela bl.a. som substrat i glukoneogenes i levern (Mackinnon 2000) samt som "föda" för lymfocyter och macrofager, då deras förmåga att sprida sig kan bero på koncentrationen av tillgängligt glutamin (Petibois et al. 2002)

Under intensiv träning ökar koncentrationen glutamin i blodet, då det frisätts från skelettmuskulaturen (Mackinnon 2000), för att i vila minska i koncentration. Det kan vara ihållande i flera timmar efter träning vilket i sin tur skulle kunna vara negativt för immunförsvaret då lymfocyter och macrocyters förmåga att sprida sig teoretiskt skulle inhiberas. Detta skulle kunna förklara s.k. övre luftvägsinfektioner (URTI) som är ett återkommande problem för övertränade. (Petibois et al. 2002)

Under träning ökar koncentrationen fritt cirkulerande vita blodkroppar för att i vila minska i koncentration där största effekten kan ses 2-3 timmar efter träning (Walsh et al. 1998)

Problemet är att trots att inhibition av immunförsvaret har observerats hos övertränade atleter så har de samtidigt inte haft något problem med vare sig URTI eller glutamin koncentrationer (Petibois et al. 2002).

Oxidativ stress-hypotesen

Vid träning ökar koncentrationen av reaktiva syreföreningar/reaktiva syreradikaler i relation till träningsintensitet. Vid hög träningsintensitet kan koncentrationen överstiga det antioxidativa systemets förmåga att göra dessa harmlösa, vilket i sin tur leder till dysreglering av immunförsvaret och neuroendokrina system. Detta leder i sin tur till ett tillstånd mer känt som oxidativ stress. (Slattery, Bentley & Coutts 2015).

En standardmarkör för oxidativ stress är protein karbonylering vilket innebär att karbonylgrupper (ketone eller aldehyder) uppkommer i proteinerna. Detta sker som en följd av flera reaktioner med fria radikaler (Cederberg J. 2001 .s 23)

I en systematisk genomgång drogs slutsatsen att förändringar i redox homeostas borde kontrolleras regelbundet hos atleter både före och efter micro- samt mesocykler samt före och efter träningsläger för att därigenom bedöma atletens träningstolerans. Det finns potential att testerna skulle kunna indikera risk och därmed förebygga OR och OT och därmed optimera toppning, menar författaren. (Lewis & Howatson 2015). Problemet med oxidativ stress skulle vara att det inte går att se vad som kommer först, överträning eller oxidativ stress (Kreher & Schwartz 2012).

1.2.3. Fysiologiska interaktioner

En länk mellan ATP, cytokinutsöndring och immunrepression?

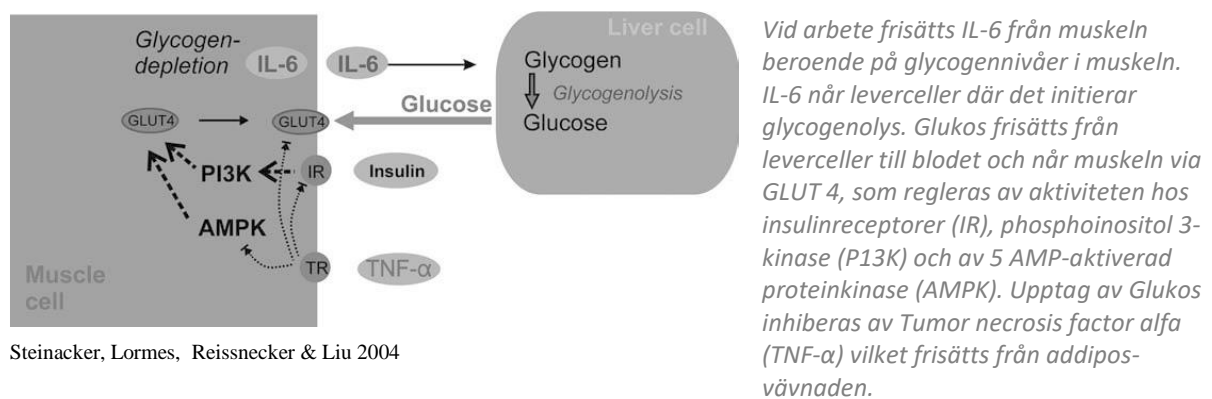
Vid arbeten som varar 30-90 minuter använder kroppen huvudsakligen blodglukos och fria fettsyror (beroende på intensitet) som energikälla (med en peak vid 90 minuter där FFA huvudsakligen används som energikälla), vilket frisätts från levern till blodet. Denna process regleras hormonellt av kortisol, adrenalin och glukagon/insulin relationen.

En studie visade att när arbete sker vid 40 % av VO₂ max med infusion av cytokinet IL-6 så ökade frisättning av leverglukos till motsvarande nivå som vid arbete motsvarande 70 % av VO₂ max. (Nimmo M .A. & Ekblom B. 2007)

Under fysisk aktivitet utsöndrar muskeln cytokinet IL-6 beroende på halten tillgängligt glykogen. IL-6 binder till receptorer på leverceller som i sin tur stimulerar glykogenolys, där glykogen bryts ned till glukos, för att sedan frisättas i blodet där det når muskelcellerna via glukostransportör 4-proteinet (GLUT 4) (Steinacker et al. 2004). I figur 1 illustreras mekanismen i sin helhet.

Förutom att verka ha hormonliknande egenskaper så verkar IL-6 även fungera som en sorts meddelande molekyl (Steinacker et al. 2004) då det visat sig högre halter IL-6 även verkar ha en länk till trötthet. I en studie kunde forskarna se att när rhIL-6 gavs ökade känslan av både fysiologisk och psykologisk trötthet (Nimmo M .A. & Ekblom B. 2007).

Figur 1 Cytokinutsöndring



I vila är den huvudsakliga energikällan fettsyror vilka även används av kroppen i stigande grad under arbete upp till ca 65 % av VO₂ max (Jeukendrup 2002) där metabolismen drastiskt sjunker för att vid ca 90 min av arbete eller tills det att glukoslager är förbrukade, återigen bli huvudsaklig energikälla. Hastigheten av ATP-produktion är vid det här laget reducerad vilket leder till att arbetsintensiteten måste sänkas till ca 50-60 % av VO₂ max (Nimmo M .A. & Ekblom B. 2007).

Som tidigare nämnts har övertränade atleter påträffats med övre luftvägsinfektioner. Dessa atleter är, enligt separata granskningsartiklar (eng. Review articles) av Mackinnon och Nieman, inte lidande av någon form av bristfällig aktivitet hos immunförsvaret enligt kliniskt satt standard men trots det finns det en större risk för övertränade atleter att drabbas av infektioner. (Armstrong & VanHest 2002)

Den ökade infektionsrisken skulle kunna förklaras med den förhöjda koncentrationen kortisol i blodet, som frisätts när energinivåer (glukos och glykogenhalter) är låga, vilket inhiberar

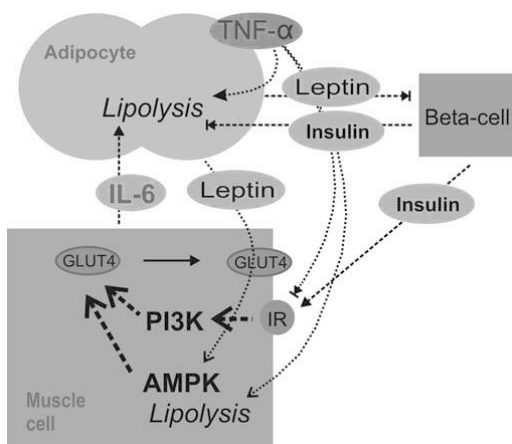
immunförsvarets aktivitet genom att fördröja neutrofili (nedreglera antalet lymfocyter) vid avslutat träningspass och 2-3 timmar efter avslutat pass. Även mängden FFA i blodet har visat sig ha en roll att spela i immunsuppression då högre halter FFA nedreglerar immunförsvarets aktivitet. (Nimmo M .A. & Ekblom B. 2007)

Mängden kortisol som utsöndras är i sin tur reglerad av IL-6 och har, tillsammans med sin immunorepressiva roll, även antiinflammatoriska egenskaper. Hos övertränade atleter verkar mängden fritt cirkulerande kortisol vara nedreglerad vilket i sin tur leder till nedsatt förmåga att producera ATP samt nedsatt antiinflammatorisk reaktion. (Wyatt, Donaldson & Brown 2013)

Cytokinet TNF- α spelar en roll i lipidmetabolismen (Cabral-Santos et al. 2015) där det stimulerar lipolys tillsammans med IL - 6 i adipocyter och i muskelceller samt inhiberar insulinets verkan på glukostransportprotein (Steinacker et al. 2004). Figur 2 illustrerar mekanismen.

Main et al. (2010) kunde se en association mellan ökade halter TNF- α i blodet och depressivt humör, ökad subjektiv känsla av stress, samt känsla av trötthet (Main et al. 2010). Detta behöver dock inte bero på TNF- α i sig utan snarare på hur TNF- α interagerar med Leptin under lipidmetabolismen. Leptin har visat sig påverka halten neuropeptid Y(NPY) där relationen lägre halter leptin ger högre halter NPY. Ökade halter NPY har visat sig leda till nedsatt aktivitet i hjärnan, närmare bestämt i Hypothalamus – Pituitary-adrenal cortex (HPA) axel (hypothalamus – hypofys – binjurebarken). (Steinacker et al.2004)

Figur 2 Cytokinet TNF- α och lipidmetabolismen



Steinacker, Lormes, Reissnecker & Liu 2004

En länk mellan ATP, BCAA och Central trötthet?

I vila står aminosyror i muskulaturen för 30 % av den totala mängden glukoneogenes (en process där icke kolhydrater bryts ner till glukos). Procentsatsen ökar under ihållande dynamisk träning där aminosyror, speciellt BCAA, oxideras och transporteras in i mitokondrierna för att där bilda ATP. (Rennie M.J. & Tipton K.D. 2000)

När muskelglukos- och glykogenlager töms under träning, i relation till träningsvolym och intensitet, används alternativa energikällor såsom aminosyror och fett. Samtidigt som aminosyror används som energikälla höjs koncentrationen fettsyror (FA) i blodet. FA konkurrerar vanligtvis med tryptofan för bindning till albumin. Med högre koncentration FA i blodet ger detta en högre halt fritt cirkulerande tryptofan. (Gastmann & Lehmann 1998)

Tryptofan bryts ned till serotonin och når hjärnan, genom hjärn-blodbarriären, genom samma vägar som BCAA. I den klassiska hypotesen om central trötthet föreslås det att extracellulär koncentration av serotonin ökar akut i vissa regioner av hjärnan - regioner som skulle reglera sömnen, motorneuronernas retbarhet och autonoma och endokrina funktioner. Sömnen skulle därmed rubbas, polysynaptiska reflexer skulle inhiberas och hypothalamus frisättning av hormon skulle störas (Gastmann & Lehmann 1998).

Samtidigt har det påtalats att ett enda neurotransmittersystem ensamt inte kan påverka så stora områden i hjärnan. Däremot kan interaktionen mellan två eller tre neurotransmittorer, här serotonin, GABA och dopamin, ha en sådan påverkan som hypotesen föreslår. Serotonin har tidigare länkats till trötthet, känsla av matthet eller dåsighet och förlust av motivation. (Meeusen et al.. 2006).

Dopamin har å sin sida länkats samman med motivation, fokus, minne och hjärnans belöningssystem. Därför har hypotesen om central trötthet reviderats en gång och säger numera att den ökade halten serotonin i relation till dopamin (serotonin/dopamin-ratio) är associerat med känsla av trötthet och slöhet samt en tidigare insatt känsla av trötthet och nedsatt motivation. (Meeusen et al. 2006)

1.3. Syfte och frågeställning

Syftet med studien är att kritiskt studera de fysiologiska mekanismer som föreslagits för överträningssprocessen.

Frågeställning: Vilka fysiologiska mekanismer kan förklara överträning eller överansträngning?

Hypotesen för det här arbetet är att överträning inte kan förklaras utifrån endast en fysiologisk mekanism.

2. Metod

Studien genomfördes som en systematisk litteraturstudie enligt riktlinjer framtagna av SBU. I samrådan med handledare togs inklusions- samt exklusionskriterier fram inför en första litteratursökning.

Efter en första läsning av titel och abstrakt exkluderades studier enligt givna kriterier.

Inkluderade studier laddades ner elektroniskt, huvudsakligen i pdf-format.

Reviewartiklar exkluderades från studien men laddades ner och lästes då de kunde innehålla referenser av intresse.

Studier som klarat inklusionskriterierna evidensgraderades preliminärt enligt SBU:s riktlinjer.

Därefter lästes reviewartiklar noggrant. Intressanta referenser söktes upp och laddades ner efter prövning mot inklusions-och exklusionskriterier.

Varje artikel som klarat den första gallringen emot uppsatta inklusions och exklusionskriterier relevansprövades enligt SBU:s "Mall för bedömning av relevans". Därefter prövades evidensgraden utifrån studiedesign enligt relevant mall.

I korthet genomfördes följande steg:

1. Artikelsökning med relevanta sökord
2. Titel och abstrakt läses och prövas mot kriterier
3. Inkluderade studier relevansprövas enligt bilaga 1.
4. Studien evidensgraderades preliminärt baserat på studiedesign enligt SBU:s mall för evidensstyrka
5. Studien genomgick kvalitetsgranskning och evidensgradering baserat på lämplig mall.

2.1. Inklusionskriterier

1. Studien ska undersöka fysiologiska förklaringar till överträning.
2. Studien ska utföras på atleter alternativt vältränade icke tävlande motionärer i åldersintervallet 15-40 år.
3. Män och kvinnor kan ingå i studien.
4. Studien kan vara publicerad 1995 som tidigast.

2.2. Exklusionskriterier

1. Studien undersöker inte övertränade eller överansträngda personer.
2. Studien undersöker fysiologiska mekanismer i djurmodeller.
3. Studien är en review.
4. Studien är inte publicerad på svenska eller engelska.

Under första litteratursökningen framkom det att flera studier genomförts på junioratleter i åldrarna 16-20 år. För att kunna inkludera relevanta artiklar i studien skrevs därför inklusionskriteriet rörande ålder ner från 20 år till 15 år som yngst. Benämningen ”elitiddrottare” under samma kriterium (nr 2 i listan för inklusionskriterier) byttes samtidigt ut mot ”atleter alternativt vältränade icke tävlande motionärer”.

Efter en första sökning ändrades inklusionskriterierna något för att få med fler relevanta artiklar i studien. Den fjärde punkten i listan ändrades, från 1995 som tidigaste publiceringsår till 1990 som tidigaste publiceringsår.

2.3. Litteratursökning

Sökning av litteratur genomfördes våren 2016. Databasen som användes var Discovery. Sökningen genomfördes med sökord som ansågs vara relevanta för vardera hypotes.

Tabell 1 Litteratursökning - hypotes och sökord

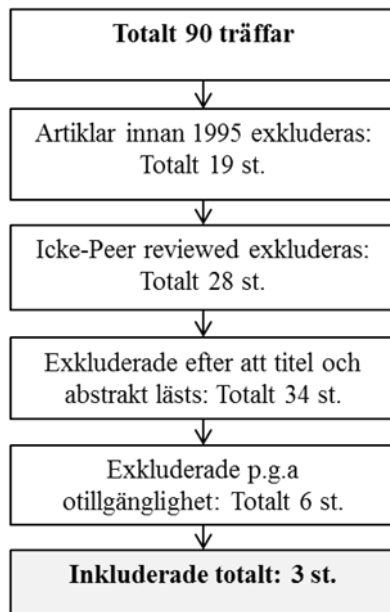
Hypotes/Databas	Sökord	Antal träffar	Antal inkluderade	
Glycogen-hypotesen				
Discovery	Overtraining AND glycogen	156	3	
	Overreaching AND glycogen	11	0	
Central Trötthet-hypotesen				
Discovery	Overtraining AND Central fatigue	Subject terms	8	0
		Allmän sökning	73	2
Cytokin-hypotesen				
Discovery	Overtraining AND Cytokin	184	5	
Glutamin-hypotesen				
Discovery	Overtraining AND Glutamine	172	6	
Oxidativ stress-hypotesen				
Discovery	Overtraining AND Oxidativ Stress	187	1	

2.4. Urval

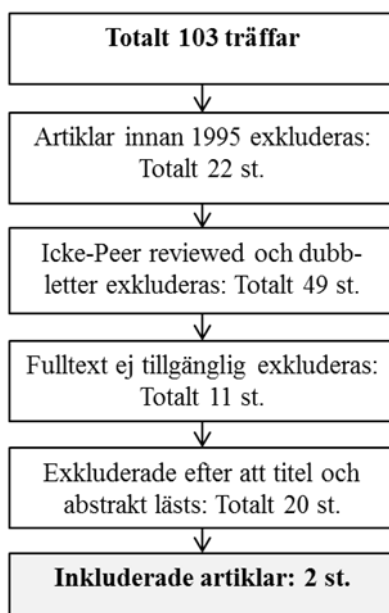
Sökningen genomfördes i databasen Discovery, vilken i sin tur söker igenom flera andra databaser samtidigt, där SportDiscus (idrott), ERIC (pedagogik), Medline (Pubmed) och PsycInfo (psykologi) är några exempel. (<http://gih.se/Bibliotek/Databaser/> 22/8 2016).

Hela processen anges i nedanstående figur 3-7.

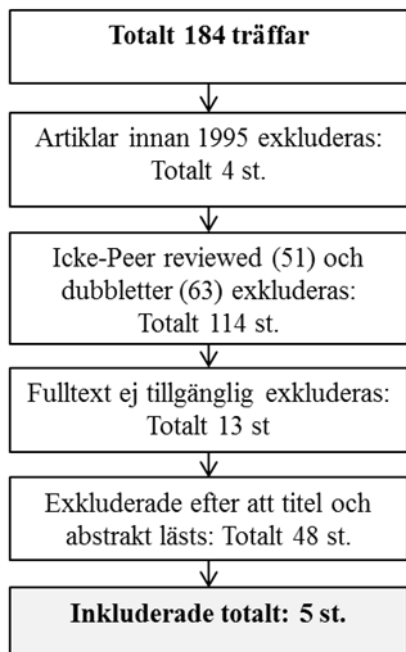
Figur 3 Glycogen-hypotesen, Discovery, EBSCO



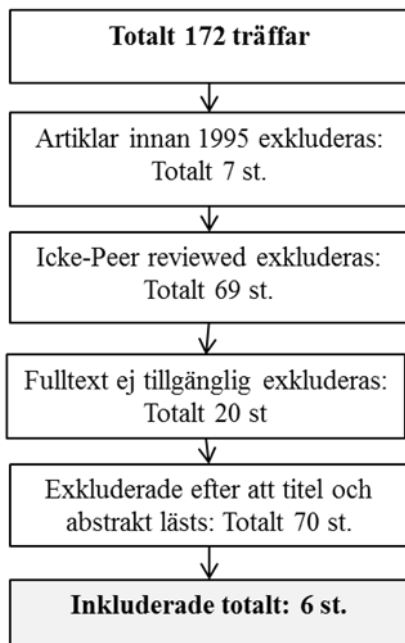
Figur 4 Central Fatigue hypotesen, Discovery



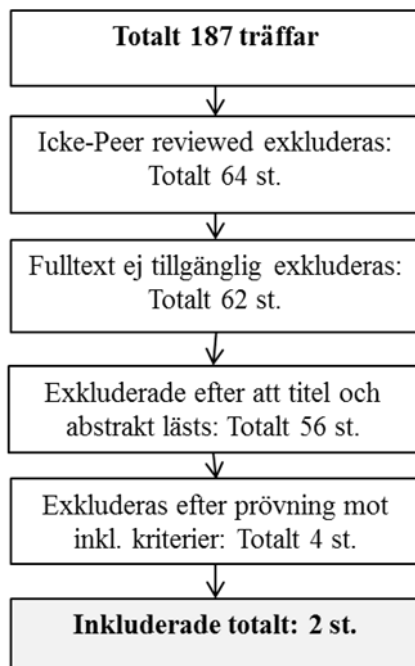
Figur 5 Cytokin-hypotesen, Discovery



Figur 6 Glutamin-hypotesen, Discovery



Figur 7 Oxidativ stress-hypotesen, Discovery



Först genomfördes en sökning på sökorden för vardera hypotes. Totalt gav sökningarna 736 träffar. Exklusion av icke-peer reviewed artiklar och artiklar som inte var tillgängliga i fulltext genomfördes. Därefter lästes titel och abstract. Djur, case studier, artiklar som inte kunde återfinnas som fulltext, och recensioner exkluderades och resterande artiklar prövades mot inklusionskriterier. Totalt inkluderades 18 artiklar i studien.

2.5. Kvalitetsgranskning

Samtliga artiklar relevansprövades och granskades enligt SBU:s (Statens beredning för medicinsk utredning) Mall för bedömning av relevans (Bilaga 1). Därefter granskades studiens risk för bias samt evidensstyrka. Beroende på studiens design användes antingen Mallen för kvalitetsgranskning av randomiserade studier (Bilaga 2) eller mallen för kvalitetsgranskning av observationsstudier (Bilaga 3). I mallen finns det sex olika grupper som vardera utreder hur stor risken är för systematiska fel, eller bias. Dessa är: Selektionsbias, Behandlingsbias, Bedömningsbias, Bortfallsbias, Rapporteringsbias samt intressekonflikter. När risken för systematiska fel granskats och antecknats genomförs en sammanvägning. Om risken för bias var i de högre graderna i minst 1 grupp uppregrades risken för bias i sammanvägningen.

Efter att biasbedömning slutförts genomfördes bedömning av studiekvalitet och evidensstyrka vilket endast baserades på vilket studieupplägg, eller vilken studiedesign, som använts. Evidensen bedömdes enligt en fyrskalig mall: Starkt vetenskapligt underlag, måttligt starkt

vetenskapligt underlag, begränsat vetenskapligt underlag och otillräckligt vetenskapligt underlag. Varje steg gavs ett visst antal preliminära poäng.

Starkt vetenskapligt underlag var värt 4 preliminära poäng. Måttligt starkt vetenskapligt underlag var värt 3 preliminära poäng. Begränsat vetenskapligt underlag var värt 2 preliminära poäng och inkluderade studiedesignerna: observationsstudier, kohortstudier samt fall – kontrollstudier. Otillräckligt vetenskapligt underlag var värt 1 preliminär poäng och inkluderade fall/casestudier m.m.

Varje studie lästes och poängsattes preliminärt. Därefter granskades studiens evidensstyrka i detalj och slutgiltig gradering sattes.

2.6. Etiska aspekter

I samtliga inkluderade studier var deltagarna informerade om risker med studien samt att de kunde välja att avbryta sitt deltagande. Deltagarna hade givit sitt skriftliga medgivande och studien hade godkänts av etisk kommitté. De studier som inkluderats redovisas oavsett om de stödjer uppsatsens hypoteser eller ej.

2.7. Validitet och reliabilitet

Enligt SBU måste en systematisk review uppfylla vissa krav för att kunna anses ha god reliabilitet, eller tillförlitlighet. Punkter såsom en preciserad fråga, urvalskriterier, en systematiserad sökningsprocess efter relevant litteratur samt kvalitetsgranskning och evidensgradering bör ingå. (red. Rosén 2014, s. 8). För denna studie har samtliga punkter tagits med och arbetats igenom. Varje process genomfördes enligt föreskrifter.

2.8. Metoddiskussion

Metoden som valdes för studien är kvalitativ till sin natur. Det finns idag inga objektiva metoder för att kunna bedöma en studies kvalitet. Därmed kommer det förekomma en subjektiv bedömning, även om metodens bedömningsguide följs till minsta bokstav, vilket innebär att felkällor kan ha uppstått.

När SBU genomför sina utvärderingar så utförs dessa av experter inom relevant ämnesområde och varje projekt kan ta år att genomföra. Samma expertgrupp har även stöd av SBU:s kansli. (SBU. 2014 s. 10). Resultatet för den här uppsatsen kan, med ovanstående i betänkande, skilja sig avsevärt emot vad en expertgrupp hade kommit fram till.

Ett annat problem med studiedesignen är att SBU:s mallar i första hand avser läkemedels – och sjukdomsbehandlingsmethodik och relevant forskning i syfte att bedöma om behandlingsformer bör förändras eller uppgraderas eller om nya läkemedel bör rekommenderas. Metoden kan användas för att studera fysiologiska mekanismer men det är väldigt svårt att kunna gradera en studie över stark evidensstyrka.

3. Resultat

Nedan presenteras en tabell över resultatet av kvalitetsgranskningen för samtliga studier.

Tabell 2 Kvalitetsgranskning av inkluderade studier

Författare och publikationsår	Selektionsbias	Behandlingsbias	Bedömningsbias	Bortfallsbias	Rapporteringsbias	Intressekonfliktbias	Sammanvägning
Halson S. L et.al. 2004	Medelhög	Låg	Låg	Hög	Medelhög	Låg	Medelhög
Achten J. Et.al. 2003	Medelhög	Hög	Medelhög	Hög	Medelhög	Låg	Hög
Snyder A.et.al. 1995	Låg	Låg	Medelhög	Hög	Låg	Låg	Låg
Ströder et.al 1999	Låg	Låg	Medelhög	Låg	Medelhög	Låg	Medelhög
Budgett R. et.al. 2008	Låg	Låg	Medelhög	Låg	Låg	Låg	Medelhög
Smith T. Et.al. 2011	Låg	Låg	Medelhög	Låg	Medelhög	Låg	Medelhög
Robson – Ansley P. Et.al. 2007	Låg	Låg	Medelhög	Låg	Låg	Låg	Medelhög
Ziemann E.2013	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg
Main L. et.al. 2010	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg
Main L. et.al. 2009	Låg	Låg	Medelhög	Låg	Medelhög	Låg	Medelhög
Coutts A. Et.al. 2007	Medelhög	Hög	Medelhög	Låg	Låg	Låg	Hög
Halson S. Et.al 2003	Låg	Låg	Medelhög	Låg	Medelhög	Låg	Medelhög
Rowbottom D. Et.al 1997	Låg	Låg	Medelhög	Låg	Medelhög	Låg	Medelhög
Smith D. & Norris S. 2000	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg
Kingsbury K. Kay L. Hjelm M. 1998	Låg	Hög	Hög	Hög	Låg	Låg	Hög
Krieger J. Crowe M. Blank S. 2003	Hög	Medelhög	Medelhög	Låg	Låg	Låg	Medelhög
Tanskanen M. et.al. 2009	Låg	Låg	Låg	Låg	Medelhög	Låg	Medelhög
Margonis K. Et.al. 2007	Låg	Låg	Medelhög	Låg	Medelhög	Låg	Medelhög

3.1. Resultat av kvalitetsgranskning

Nedanstående tabell är en sammanställning av evidensstyrkans slutliga poängvärde. Poängen som redovisas avser evidensstyrkan enligt SBU:s riktlinjer. Evidensstyrkan graderas generellt i fyra nivåer: Stark (4p) (värden över 4 förekommer och ska ses som stark evidens), Måttligt Stark (3p), begränsad (2p) och otillräckligt vetenskapligt underlag (1).

Tabell 3 Sammanställning av evidensstyrka, SBU

Författare	Titel	Poäng
Glycogen-Hypotesen		
Achten J. et al. 2003	Higher dietary carbohydrate content during intensified running training results in better maintenance of performance and mood state	5
Halson S. et al. 2004	Effects of carbohydrate supplementation on performance and carbohydrate oxidation after intensified cycling training	4
Snyder. A. et.al. 1995	Overtraining following intensified training with normal muscle glycogen	2
Central Trötthet-hypotesen		
Strüder et al. 1999	Effects of acute and chronic exercise on plasma amino acids and prolactin concentrations and on [³ H] ketanserin binding to serotonin _{2A} receptors on human platelets	2
Budgett et al. 2008	The effects of the 5-HT _{2c} agonist m-chlorophenylpiperazine on elite athletes with unexplained underperformance syndrome (overtraining)	2
Cytokin-hypotesen		
Smith et al. 2011	Are there useful physiological or psychological markers for monitoring overload training in elite rowers?	2
Robson-Ansley et al. 2007	Elevated plasma interleukin – 6 levels in trained male triathletes following an acute period of intense interval training	3
Ziemann 2013	Exercise training – induced changes in inflammatory mediators and heat shock proteins in young tennis players	3
Main et al. 2010	Relationship between inflammatory cytokines and self – report measures of trained overload.	3
Main et al. 2009	Impact of training on changes in perceived stress and cytokine production	1

Glutamin-Hypotesen		
Coutts et al. 2007	Monitoring for overreaching in rugby league players	5
Halson et al. 2003	Immunological responses to overreaching in cyclists	3
Rowbottom et al. 1997	Training adaptation and biological changes among well – trained male triathletes	3
Smith & Norris 2000	Changes in glutamine and glutamate concentrations for tracking training tolerance	3
Kingsbury, Kay & Hjelm 1998	Contrasting plasma free amino acid patterns in elite athletes: association with fatigue and infection	2,5
Krieger, Crowe & Blank 2003	Chronic glutamine supplementation increase nasal but not salivary IgA during 9 days of interval training	4
Oxidativ Stress-hypotesen		
Tanskanen et al. 2009	Altered oxidative stress in overtrained athletes	4
Margonis et al. 2007	Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: Implications for diagnosis	2

3.2. Sammanfattning av de inkluderade studiernas metod/design, resultat och slutsats

Här nedan presenteras samtliga artiklar som inkluderats i uppsatsen. Artikelns namn samt författare och evidensstyrka presenteras först. Därefter presenteras en kort redogörelse för studiens design samt vilka resultat som är av intresse. Därefter presenteras artikelförfattarnas egna slutsatser.

3.2.1. Glykogenhypotesen

1. *Higher dietary carbohydrate content during intensified running training results in better maintenance of performance and mood state.*

Författare: Achten J. et.al., 2003.

Evidensstyrka: 5p - stark.

Studiedesign: Randomiserad cross-over.

Totalt sexton löpare (samtliga män) rekryterades varav sju löpare (VO_2 max: $64.7 \pm 2,6$ ml*kg⁻¹) genomförde hela försöket bestående av två separata elva dagars träningsprogram med antingen hög CHO-diet eller kontroldiet. Sista veckans träning genomfördes högintensivt (all out VO_2 -max) med löpning 8 kilometer. Under båda försöksperioderna besvarade försökspersonerna tre enkäter, daglig analys av livskrav (DALDA), humörstatusprofil kort version (POMS) och lång version (POMS-65) och muskelvärksuppskattningsdiagram.

Resultat: I båda försöken minskade försökspersonerna sin prestation där även signifikanta förändringar i humör kunde observeras.

Från dag 1 till dag 11 ökade tiden till målgång vid ett 8 kilometers lopp med 61 ± 23 sek ($p < 0,05$) för gruppen med högt intag av CHO. För kontrollgruppen ökade tiden vid samma lopp med 155 ± 38 sek ($p < 0,05$).

Löphastigheten minskade signifikant vid båda försöken. Löphastighet mättes som m*s⁻¹. Vid båda försöken dag 1 uppmättes löphastigheten till 4,15 m/s.

Dag 11 uppmättes en $3,2 \pm 1,2$ % ($p < 0,05$) negativ skillnad jämfört med dag 1 i löphastighet hos försöken med intag av höga halter CHO.

Hos kontrolltester vid motsvarande tidsperiod uppmättes en negativ skillnad på $8,2 \pm 2,1$ % ($p < 0,05$).

Inga signifikanta skillnader kunde upptäckas gällande känsla av muskelsmärk vid försök med höga intag av CHO. Muskelvärkspoäng uppmättes till $1,8 \pm 0,5$ vid dag 1. Vid kontrollförsök uppmättes muskelsvärkspoäng till $0,7 \pm 0,4$ dag 1. Vid dag 11 hade samma poäng ökat till $4,9 \pm 1,2$.

POMS användes för att uppskatta globala humörsvängningar från dag till dag och över hela försöksperioden. Inga signifikanta skillnader kunde upptäckas över hela perioden. Endast dag till dag skillnader observerades. DALDA visade att försökspersonerna upplevde ökade känslor av stress över vardera försöksperiod. Inga signifikanta skillnader observerades. POMS-65 visade signifikant ökning av POMS-65 poäng hos kontrollförsöken (från 107 ± 7 till 126 ± 7 poäng). Inga signifikanta förändringar vid försök med höga intag CHO kunde observeras.

Slutsats: Prestation under 8 kilometers löpning var signifikant ($P < 0,05$) reducerad vid båda dieterna.

Hög CHO-diet ökade löptiden med 61 ± 23 sek, och vid kontroldiet ökade löptiden med 155 ± 38 sek.

POMS-poäng skiljde sig inte signifikant mellan dieterna i medeltal (signifikans noterades dock under vissa dagar, där kontroldietgruppens resultat var signifikant lägre). POMS-65 ökade signifikant från 107 ± 7 dag 1 till 126 ± 7 dag 11 hos kontroldietgruppen. Ingen förändring vid motsvarande mätning av H-CHO-diet kunde påträffas.

Högre CHO-intag mildrade symptomen av överansträngning men förhindrade inte att överansträngning utvecklades hos atleterna.

2. Effects of carbohydrate supplementation on performance and carbohydrate oxidation after intensified cycling training.

Författare: Halson S. et al. 2004

Evidensstyrka: 4p – stark.

Studiedesign: Randomiserad dubbelblindad cross-over.

Sex cyklistatleter (män) genomförde följande försök två gånger: En veckas normal träning följt av åtta dagars intensivträning (ITP) och därefter två veckors återhämtning (R).

Försökspersonerna genomförde försöken med antingen en 6 % CHO-lösning före och under träning följt av intag av 20 % CHO-lösning under 1 timme ”postexercise” (högt CHO intag),

eller en 2 % CHO-lösning som intogs vid motsvarande tider (lågt CHO-intag). Gradering av upplevd ansträngning (RPE).

Resultat: Signifikant reducering av tid till uttröttning i båda försöken vid ca 63 % av maximal watt/sekund. Både lågt intag av CHO (L-CHO) och högt intag (H-CHO) minskade signifikant förändring till trötthet under ITP (L-CHO 26 ± 7 %, H-CHO 17 ± 3 %). RPE (självuppskattad trötthet) var signifikant högre vid L-CHO efter ITP-försök (10 %). I H-CHO var RPE-signifikant lägre efter R. I L-CHO var RPE fortfarande signifikant uppreglerad (cirka 8 %).

Plasmakoncentration av kortisol återgick till baslinjevärden hos H-CHO men var dämpad hos L-CHO där kortisol-nivåer även var signifikant dämpade under ITP-perioden. Global mood state (POMS) ökade signifikant under ITP och minskade under R i båda försöken. Vid L-CHO var POMS signifikant högre efter R jämfört med H-CHO.

Slutsats: Ett högt energi och CHO intag verkar stävja de negativa effekterna av OR. Däremot kunde högt intag av CHO inte förhindra försämrade prestation och kan antagligen i längden inte förhindra att överansträngning utvecklas.

3. *Overtraining following intensified training with normal muscle glycogen.*

Författare: Snyder A. et.al. 1995.

Evidensstyrka: 2p – begränsad.

Studiedesign: Observationsstudie.

Åtta män, aktiva tävlingscyklister observerades och testades under tre träningsperioder:

- a) Normal träning med moderat träningsintensitet och lång träningsduration. Totalt sju dagar.
- b) Överträning med hög träningsintensitet. Totalt femton dagar.
- c) Återhämtning med minimal träning. Totalt sex dagar.

160 g kolhydrater i flytande form förtärdes inom 2 timmar efter att den dagliga träningen avslutats.

Under period a) och period b) genomfördes ett 8,5 kilometers lopp med tidtagning 2 gånger. Under period c) genomfördes samma försök endast en gång.

Fem kriterier användes för att fastställa om överträning utvecklats hos atleterna:

1. Minskad maximal arbetsbelastning.
2. Minskad maximal hjärtfrekvens.

3. Minskat förhållande mellan maximal laktat/självuppskattad ansträngning.
4. Ökad koncentration av plasmakortisol
5. Ökat antal svar på daglig enkät som bekräftar trötthet.

Resultat: Samtliga försökspersoner uppfyllde minst tre kriterier medan ingen av försökspersonerna uppfyllde alla fem kriterier för överträning. Försökspersonerna konsumerade inom två timmar efter träning varje dag. Utöver 160g CHO i flytande form konsumerade försökspersonerna 512 gram under perioden med normal träning. Under perioden med överträning konsumerades 548 gram. Muskelglykogennivåerna i vila skiljdes inte åt signifikant mellan perioderna normal ($530,9 \pm 42,5 \mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ torrsvikt) respektive överträning ($571,2 \pm 27,5 \mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ torrsvikt).

Inga skillnader i maximal prestation kunde observeras mellan de tre perioderna ($P = 0.08$).

Slutsats: Samtliga försökspersoner uppfyllde minst tre kriterier och klassades därför som övertränade. Halten muskelglykogen under vila var inte signifikant avvikande mellan a) ($530,9 \pm 42,5 \mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ torrsvikt) och b) ($571,2 \pm 27,5 \mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ torrsvikt). Maximal arbetskapacitet var inte signifikant förändrad mellan de tre träningsperioderna. Kortsiktig överträning kan inträffa även om muskelglykogennivåer bibehålls.

3.2.2. Central trötthet-hypotesen

1. *Effects of acute and chronic exercise on plasma amino acids and prolactin concentrations and on [3H] ketanserin binding to serotonin_{2A} receptors on human platelets.*

Författare: Strüder H. et al. 1999.

Evidensstyrka: 2p – begränsad.

Studiedesign: Intervention – kohortstudie.

Nio uthållighetstränade atleter testades en dag före (I) och en dag efter (II) ett nio dagars träningsprogram (5 timmar intensiv cykelträning). Försökspersonerna fastade över en natt innan de rapporterade in till laboratorium. Venblod togs i syfte att mäta halten tryptofan (TRP), BCAA och [3H] ketanserin-bindning.

Resultat: Efter träning var plasmakoncentration (medelvärde $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) av BCAA:

[I Före:362,9, SD: 47,1 Efter: 303,1. SD:49,2]

[II Före:374,8. SD: 29,8. Efter: 294,2 SD: 45,1]

Totalt TRP:

[I Före:96,9 SD:15,6. I Efter:73,4 SD: 14,2]

[II Före: 90,9 SD:7,3. II Efter: 74,1. SD: 8,7]) signifikant ($p=0,001$) reducerad.

Fritt cirkulerande TRP:

[I Före: 8,6 SD: 1,3. I Efter: 14,9 SD: 5,9]

[II Före:8,9 SD: 0,5. II Efter: 12,2 SD: 3,3]

Medelvärdet av plasma prolactin koncentration var sign lägre vid testtillfälle II ([45,4. (SD: 25,3) %: $p < 0,01$] jämfört med testtillfälle I [63,5 (SD: 32,8)].

Bindning av [3H] ketanserin till specifika serotonin-2a receptorer (B_{max}) minskade både vid:

[I Före: medelvärde 1 275,8 $\text{fmol} \cdot \text{mg} \cdot \text{protein}^{-1}$, efter: 582,4 $\text{fmol} \cdot \text{mg} \cdot \text{protein}^{-1}$] och vid

[II Före: medelvärde 1399,4 $\text{fmol} \cdot \text{mg} \cdot \text{protein}^{-1}$, efter: 458,1 $\text{fmol} \cdot \text{mg} \cdot \text{protein}^{-1}$].

Slutsats: Värderna för BCAA och tryptofan vid tillfälle I och II skilde sig inte signifikant. Akut uthållighetsträning minskade antalet fria 5-HT_{2a} receptorer på blodplättar.

2. *The effects of the 5-HT_{2c} agonist m-chlorophenylpiperazine on elite athletes with unexplained underperformance syndrome (overtraining).*

Författare: Budgett R. et.al. 2008.

Evidensstyrka: 2p – begränsad.

Studiedesign: Fall-kontrollstudie.

Totalt nitton atleter från olika idrotter som kunde klassas som övertränade rekryterades till studien. Försökspersonerna fastade till klockan 12, vilade på rygg under 15 minuter varefter två blodprov togs. 30 minuter senare administrerades meta-chlorophe-nylpiperazine (mCPP) oralt, med dosen 0,025 mg/ kg kroppsvikt. Elexiret blandades till en dag i förväg med koncentrationen 2mg/ml. Efter 15 minuter togs nya blodprover för att mäta prolaktinfrisättningen (P[PRL]) och BCAA.

Resultat: Atleter som klassades som övertränade hade en signifikant högre P[PRL] nivå jämfört med baslinjevärden (+45 % $p < 0,001$) vid varje mätning förutom två punkter (vid 90 och 180 minuters arbete). Det kunde inte observeras några signifikanta skillnader i

koncentrationen i plasma av BCAA, plasmatryptofan eller i förhållandet mellan plasmatryptofan och BCAA ($p[FT/BCAA]$).

Slutsats: Plasmaprolaktinkoncentrationen var signifikant högre hos övertränade atleter jämfört med matchade kontroller. Inga signifikanta skillnader i BCAA-koncentration, plasma prolaktinutsöndring $p[FT]$ eller $p[FT]/BCAA$ ratio kunde påträffas under studien. 5-HT-receptorer verkade bli känsligare hos övertränade atleter jämfört med vältränade kontroller. Tillsammans med högre halter prolaktin i plasma som ofta har observerats under uthållighetsträning skulle detta kunna förklara vissa symptom hos övertränade. Det kan dock inte förklara atletens ökade känslighet för infektioner.

3.2.3. Cytokinhypotesen

1. *Elevated plasma interleukin – 6 levels in trained male triathletes following an acute period of intense interval training.*

Författare: Robson-Ansley P. et al. 2007

Evidensstyrka: 3p – måttligt stark.

Studiedesign: Kohort – interventionsstudie.

Totalt åtta uthållighetstränade (VO_{2max} $64 \pm 2,6$ ml/(kg/min)) i åldrarna 23 ± 2 år deltog i studien. Studietiden var fyra veckor. Under vecka 2 och 3 genomförde studiedeltagarna extra intensivträning som tillägg till deras normala träning, vilket genomfördes 3 dagar i följd under de två veckorna. Salivprov och venblod togs vid slutet av varje vecka. Blodprov analyserades för antal leucyter, neutrofil funktion, plasma IL-6, kreatinkinas samt cortisol. Symptom och stressorsaker mättes med enkäten DALDA.

Resultat: Samtliga försökspersoner slutförde studien. Elastas per neutrofil frisättning som följde ett bakteriellt stimuli var signifikant ($P < 0,01$) lägre vecka 2 (150 fg/ cell-1) och vecka 3 (111 fg/ cell-1) jämfört med vecka 1 (166 fg/ cell-1). Plasmakreatinkinas-aktiviteten var signifikant ($P < 0,05$) uppreglerad efter vecka 3. IL-6-koncentrationerna var signifikant uppreglerad efter vecka 2 ($P < 0,05$) och efter vecka 3 ($P < 0,01$) jämfört med vecka 1.

Resultaten från DALDA (Del B) visade signifikant högre antal symptom av stress efter vecka 2 ($p < 0,05$) och vecka 3 ($P < 0,01$) jämfört med vecka 1.

Slutsats: En period av akut intensifierad träning kan framkalla en nedreglering av immunförsvaret samt en uppreglering av IL-6. Detta associerades med symptom av trötthet och en generell känsla av obehag.

2. *Exercise training – induced changes in inflammatory mediators and heat shock proteins in young tennis players.*

Författare: Ziemann, 2013.

Evidensstyrka: 3p – måttligt stark.

Studiedesign: Kohort – prospektiv studie.

Femton unga tennisspelare (16-åringar) deltog i studien. Blodprov togs vid tre separata tillfällen: Direkt vid ankomst till träningsläger, efter tre dagar aktiv vila, samt vid slutet av träningslägret. Lägret varade totalt tolv dygn. 70 % av träningsstimman genomfördes som styrke-, konditions- och flexibilitetssträning. Resterande 30 % tränades snabbhet, slagtiming och rörlighetsträning. Kroppsmassa och aerob kapacitet analyserades och mental status studerades med enkäten *Perceived recovery state*. Blodprov analyserades för cytokinkoncentration och heat shock proteiner (HSP).

Resultat: Samtliga atleter genomförde studien. Hydrogen peroxid (medelvärde i $\mu\text{mol}\cdot\text{ml}$ blodserum⁻¹ \pm SD) hade signifikant högre koncentration direkt efter tävlingssäsong ([10,79 \pm 1,8] p = 0,003), men minskade signifikant efter träningslägret (effektstorlek 33 %). Tre dagars aktiv vila hade ingen påverkan på koncentrationen hydrogenperoxid. Cytokinerna IL-1 β och TNF α var som högst efter tävlingssäsong (angett i $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ \pm SD) men minskade med ca 40 % efter tre dagars vila.

[IL- 1 β : Direkt efter säsong: 2,98 \pm 2,5. 3 dagars aktiv vila: 1,13 \pm 0,8 Efter träningsläger: 0,79 \pm 0,2]

[TNF α : Direkt efter säsong:4,05 \pm 0,5. 3 dagars aktiv vila: 2,97 \pm 0,4 Efter träningsläger:3,69 \pm 1]

IL-6 och IL-10 var högst efter 3 dagars vila men inte signifikant högre jämfört med resterande tid (inga signifikanta förändringar av IL-6 koncentrationer). Effektstorleken för IL-10 var 46 % tillsammans med signifikant högre koncentrationer i slutet av lägret (12,23 $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$) jämfört med vid dag 1 (9,33 $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$) och dag 3 (9,27 $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$) (P= 0,0001).

HSP27 koncentration ökade signifikant efter 3 dagars vila (983 $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$) och efter lägret (1029 $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$) (P=0,007).

Slutsats: Träningslägrets applicerade program stimulerade anti-inflammatoriska svar vilket syntes genom ökad mängd HSP27 samt lägre halter pro-inflammatoriska cytokiner.

Lägre halter HSP27 i kombination med högre halter pro-inflammatoriska cytokiner skulle kunna vara goda indikatorer för överansträngning.

3. *Relationship between inflammatory cytokines and self – report measures of trained overload.*

Författare: Main L. et. al., 2010.

Evidensstyrka: 3p – måttligt stark.

Studiedesign: Kohort – prospektiv studie.

Åtta män från lättviktarroddarelinen i Australien rekryterades för studien. Studiedeltagarna observerades under en 8-veckorsperiod innan världsmästerskapet i rodd 2007. Fjorton träningstillfällen per vecka genomfördes (totalt 24 timmar/vecka). Sista träningen varje vecka svarade studiedeltagarna på enkäten *Multi-component Training distress Scale* (MTDS). 50µL kapillärblod togs varje 30:e min efter avslutad roddträning på vatten och testades för cytokinkoncentration. Prestation testades med ergometerstest till uttröttad vilket genomfördes före och efter 8 veckors-perioden.

Resultat: Resultatet presenteras i tabell 4, som medelvärde i pg*ml blodplasma-1±SD

Tabell 4 Medelvärde i pg*ml blodplasma-1±SD

	Session 1	Session 2	Session 3	Session 4
IL-1β	14,48±8,36	10,82±5,09	13,44±10,59	7,57±0,45
IL-6	12,95±4,59	12,87±5,44	9,11±1,24	10,06±1,7
IL-8	26,53±7,75	24,01±2,66	19,9±3,63	21,3±6,69
IL-10	6,03±0,74	6,01±1,78	5,79±1,01	6,62±1,99
TNF-α	8,23±0,89	8,77±1,41	8,28±0,41	8,09±0,58
IL-12p70	9,12±2,09	9,69±1,4	7,75±0,41	8,49±0,58

I tabell 5 presenteras en sammanställning av relationen mellan psykologisk maladaptation och cytokinuttryck. 95 % konfidensintervall gäller för alla tabeller.

Tabell 5 Relationen mellan psykologisk maladaptation och cytokinuttryck

IL-1β	Uppskattning	Lägsta värde	Högsta värde	t-värde	p - värde
F1 Depression	1,04	0,9	1,17	21,34	<0,001
F4 Sömnstörning	-0,1	-0,17	-0,09	-8,98	0,001
F5 Stress	0,58	0,32	0,84	6,2	0,003
IL-6					
IL-6	Uppskattning	Lägsta värde	Högsta värde	t-värde	p - värde
F1 Depression	0,47	0,44	0,5	44,03	<0,001
F2 Vigör	-0,16	-0,31	-0,01	-4,92	0,045
F3 Fysiska symptom	-0,23	-0,29	-0,18	-11,63	<0,001
F4 Sömnstörning	0,33	0,23	0,43	10,02	0,006
F6 Trötthet	0,6	0,25	0,95	4,18	0,006
TNF-α					
TNF-α	Uppskattning	Lägsta värde	Högsta värde	t-värde	p - värde
F1 Depression	0,06	0,01	0,11	3,19	0,02
F2 Vigör	-0,07	-0,12	-0,02	-3,39	0,02
F4 Sömnstörning	0,06	0,01	0,12	2,39	0,037
F5 Stress	0,15	0,07	0,23	4,41	0,002
F6 Trötthet	0,23	0,22	0,25	52,79	<0,001
IL-8					
IL-8	Uppskattning	Lägsta värde	Högsta värde	t-värde	p - värde
F5 Stress	1	0,09	1,9	3,28	0,038
IL-12p70					
IL-12p70	Uppskattning	Lägsta värde	Högsta värde	t-värde	p - värde
F6 Trötthet	0,28	0,13	0,42	5,27	0,007
L-10					
L-10	Uppskattning	Lägsta värde	Högsta värde	t-värde	p - värde
F1 Depression	-0,12	-0,21	-0,04	-3,22	0,005
F2 Vigör	0,28	0,27	0,3	43,63	<0,001
F3 Fysiska symptom	0,16	0,03	0,3	2,46	0,035
F5 Stress	-0,16	-0,29	-0,02	-2,66	0,03
F6 Trötthet	0,21	0,15	0,28	10,05	<0,001
TNF-α					
TNF-α	Uppskattning	Lägsta värde	Högsta värde	t-värde	p - värde
F1 Depression	0,06	0,01	0,11	3,19	0,02
F2 Vigör	-0,07	-0,12	-0,02	-3,39	0,02
F4 Sömnstörning	0,06	0,01	0,12	2,39	0,037
F5 Stress	0,15	0,07	0,23	4,41	0,002
F6 trötthet	0,23	0,22	0,25	52,79	<0,001

Slutsats: Enligt kofidensintervallsanalys uppskattades det med 95 % sanolikhet att depressiva känslor associerades med ökade mängder IL-1 β ($p < 0,001$, $t = 21,34$) IL - 6 ($p < 0,001$, $t = 44,03$) och TNF- α ($p = 0,02$, $t = 3,19$). Starkare känslor av depressiv art associerades med lägre halter IL-10($p = 0,005$, $t = -3,22$). Pro-inflammatoriska cytokiner (IL-1 β , TNF α) var signifikant associerade ($P \leq 0,05$) med depression och sömnstörningar. IL-6 var signifikant associerad med depression, sömnstörningar och trötthet. Cytokiner kan vara den orsakande faktorn för överträning.

4. Impact of training on changes in perceived stress and cytokine production.

Författare: Main L. et.al. 2009.

Evidensstyrka: 1p – otillräcklig.

Studiedesign: Observationsstudie.

Åtta atleter, varav fyra män och fyra kvinnor, observerades under åtta veckor innan juniorvärldsmästerskapet i rodd 2006. Samtliga försökspersoner hade tävlat i minst fyra år och var friska och skadefria. Tolv träningstillfällen genomfördes varje vecka. 50 μ L kapillärblod togs varje 30:e minut efter avslutad roddträning på vatten och testades för cytokinkoncentration. När försökspersoner anlände till träning svarade de på en enkät med tio frågor avseende *Självuppskattad stress (PSS)*.

Resultat: Nedan presenteras medelvärde \pm SD för *Självuppskattad stress (PSS)* och uppmätta värden för cytokiner [antagligen i pg/ml (det framgår ej av artikeln vilken enhet som gäller)] över träningsperiodens 8 veckor.

Tabell 6 Självuppskattad stress (PSS)

	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4	Vecka 5	Vecka 6	Vecka 7	Vecka 8
PSS	1,5 \pm 0,41	1,69 \pm 0,59	1,83 \pm 0,59	1,39 \pm 0,55	1,29 \pm 0,43	1,18 \pm 0,47	1 \pm 0,4	1,11 \pm 0,52
IL - 1 β		152,74 \pm 113,08	98,25 \pm 90,73		66,78 \pm 66,15	52,03 \pm 47,77	61,39 \pm 96,94	
IL - 6		2,31 \pm 3,18	2,4 \pm 2,62		2,44 \pm 0,51	3,25 \pm 1,86	2,46 \pm 1,31	
IL - 8		5,65 \pm 4,34	6,45 \pm 6,14		7,74 \pm 2,06	6,64 \pm 2,73	6,33 \pm 2,69	
IL - 10			1,79 \pm 2,29		2,96 \pm 0,98	3,26 \pm 1,31	2,10 \pm 0,71	
TNF- α			1,25 \pm 1,91		1,96 \pm 0,89	2,39 \pm 1,4	1,39 \pm 1,19	
IL - 12p70			1,78 \pm 2,84		2,95 \pm 1,63	3,85 \pm 2,02	2,39 \pm 1,91	

Slutsats: Signifikant association mellan självuppskattad stress och cytokinerna IL-6 och TNF α kunde observeras ($P < 0,05$). Resultaten stödjer preliminärt associationen mellan uppskattad stress och inflammatorisk respons till träning.

5. *Are there useful physiological or psychological markers for monitoring overload training in elite rowers?*

Författare: Smith T. et al. 2011.

Evidensstyrka: 1p – otillräcklig.

Studiedesign: Observation – Interventionsstudie.

Totalt tjugo elitroddare deltog i studien. Studien genomfördes under fem veckor varav fyra veckor genomfördes som överbelastningsträning under mars-april 2007. Försökspersonerna genomförde ett laktattest i början av studien och en vecka efter överbelastningsperioden. Efter varje vecka genomfördes ett 30 minuter roddergonometertest. Data från tidigare prestationstest så långt tillbaka som sex år var tillgängliga och togs in i analysen. Data från senare prestationstest, från april-maj 2007, togs också med i analysen. Kapillärblood prover togs från örloben togs cirka klockan 07.00, tre gånger/vecka. Vid samma tidpunkt togs salivprov varje dag i veckan.

På lördagar under träningsperioden och efter sista träningspasset tillfrågades försökspersonerna hur många timmar de sovit samt hur många gånger de vaknat per natt under de senaste sju dyggen. För samma period bads försökspersonerna att uppskatta sin dagliga trötthet för varje dag enligt en 5-gradig skala där 1 var inte alls trött och 5 var väldigt trött. I studien använde forskarna enkäten *Positive Negative Affect Score (PANAS)* som underlag.

Resultat: I tabell 7 redovisas baslinjevärden och förändring laktattester - (angett i medel watt \pm SD i %):

Tabell 7 Baslinjevärden och förändring laktattester

	Kvinnor	Män
30 minuters medeleffekt (power), (watts \pm SD%)	212 \pm 6%	296 \pm 13%
Effekt (watts \pm SD%), vid 4 mM laktat	234 \pm 10%	318 \pm 14%
Förändring i %, 30 minuter (medelvärde \pm SD \pm konfidensintervall)	1,1 \pm 2,4 \pm 1,4	1,9 \pm 4,7 \pm 2,8
Förändring i %, vid 4 mM laktat (medelvärde \pm SD \pm konfidensintervall)	8,3 \pm 4,3 \pm 2,5	8,4 \pm 4,5 \pm 2,6

Slutsats (författarens): Högre halt kreatinkinas verkar vara en markör för träningsvar för styrketräning hos kvinnor (värden redovisas ej för män) snarare än för maladaptation. Inga markörer för maladaptation kunde påträffas. Cytokiner var inte signifikant förändrade.

3.2.4. Glutaminhypotesen

1. Monitoring for overreaching in rugby league players.

Författare: Coutts et.al. 2007

Evidensstyrka: 5p – stark.

Studiedesign: Randomiserad intervention-kontrollstudie.

Arton rugbyspelare delades slumpvis upp i två grupper. Den ena gruppen tränade på normal nivå (NT) medan den andra gruppen ökade träningsintensiteten (IT) under sex veckor.

Därefter genomfördes sju dagars progressiv reduktion av träningsbelastning (tapering).

Multistage fitnessstest (BIP-test), v_{O_2max} , maximal HR och BMI mättes. Blodprov togs innan träningsprogrammets start samt 2:a, 4:e och 6:e veckan och efter tapering.

Resultat: Samtliga försökspersoner genomförde träningsprogrammet i vardera gruppen.

I IT-gruppen kunde två signifikanta prestationsskillnader jämfört med NT-gruppen

observeras: Vo_2 max värden både efter träning och efter toppning.

Tabell 8 Monitoring for overreaching in rugby league players, resultat/prestationsskillnader

Mått (angett som medelvärde±SD)	Grupp	Före träning	Efter Träning	Toppning
Vo_2 max (ml/kg/min)	IT	51,9±2,5	47,9±3,7 ^{a,b}	54,5±3,4 ^{a,b,c}
	NT	51,2±4,8	51,6±3,5	52,5±4,1
Vo_2 max (km/h)	IT	18,9±0,8	17,8±0,7 ^a	19,6±1,3 ^a
	NT	18,8±1,4	18,5±1,7	19,1±1,3
HR max (BPM)	IT	186±6	177±8 ^a	187±6 ^a
	NT	184±9	179±9 ^a	185±9 ^a
Maximal hopphöjd (cm)	IT	63,7±11,3	61,1±11,3	65,1±11,6 ^{a,c}
	NT	60,2±4,5	60,4±8	60,6±8,7
Maximal kraftutveckling på cykel (watt)	IT	1,032±52	999±84 ^a	1,045±44 ^a
	NT	1,027±80	996±104 ^a	1,031±93 ^a

^a – Signifikant skillnad jämfört med tidigare mätning ($p < 0,05$)

^b – Signifikant skillnad jämfört med NT grupp ($p < 0,05$)

^c – Signifikant skillnad jämfört med period före träning.

Båda grupperna uppvisade en signifikant skillnad i testosteronhalter ($\text{ng}\cdot\text{dl}^{-1}$) efter träningsperioden jämfört med baslinje innan träningsperioden påbörjades.

Tabell 9 Monitoring for overreaching in rugby league players, redovisning av provtagningsresultat

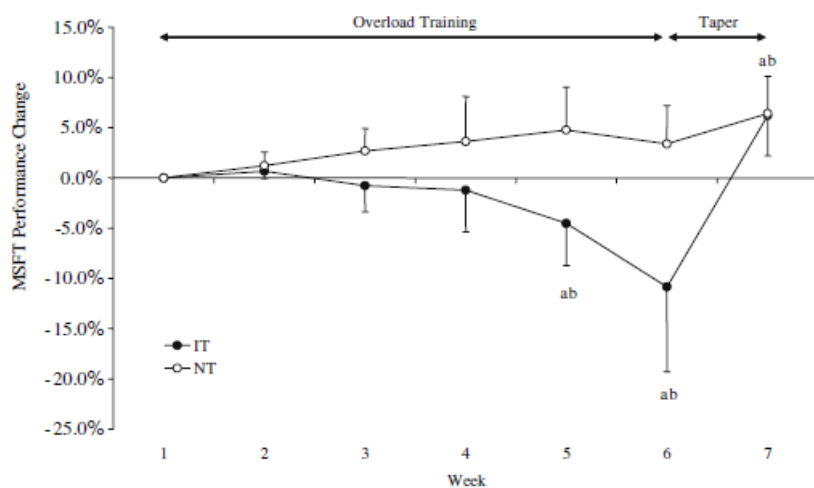
	Grupp	Före träning	2 veckor	4 veckor	Efter träning	Toppning
Testosteron ($\text{ng}\cdot\text{dl}^{-1}$)	IT	592±149	643±191	534±71a,b	479±114b	543±137
	NT	582±108	588±94	583±96	507±125c	531±133
Kreatin Kinas ($\text{U}\cdot\text{I}^{-1}$)	IT	446±222	529±448	588±459	1,402±1,107a,c	497±387a
	NT	333±234	457±375	507±325	664±423c	390±265a
Glutamin ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	IT	0,529±0,063			0,505±0,061	0,529±0,036
	NT	0,562±0,054			0,532±0,044	0,546±0,042
Glutamat ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	IT	0,117±0,014			0,14±0,031a	0,121±0,014a
	NT	0,11±0,019			0,115±0,024	0,113±0,01
Glutamin/glutamat-förhållande (gln/glu)	IT	4,57±0,53			3,73±0,76a,b	4,44±0,52a
	NT	5,24±0,7			4,75±0,72	4,86±0,44

a – Signifikant skillnad jämfört med tidigare mätning ($p<0,05$)

b – Signifikant skillnad jämfört med NT grupp ($p<0,05$)

c – Signifikant skillnad jämfört med värden uppmätta före träning

Figur 8 Prestationsförändringar vid BIP-test, IT- resp NT-grupperna



Anm. Förändring (löpt distans innan frivilligt avslut) angett i % jämfört med baslinjevärdet.

a – Signifikant skillnad jämfört med tidigare mätning ($p<0,05$)

b – Signifikant skillnad jämfört med NT grupp ($p<0,05$)

Slutsats: Den enda signifikanta skillnaden ($p<0,05$) som kunde hittas mellan grupperna rörande glutamin var glutamin/glutamat-ratio. IT gruppen hade en signifikant lägre glutamin/glutamat-ratio (3.73 ± 0.76) jämfört med värden som uppmätts innan träningsprogrammet initierades hos IT-gruppen (4.57 ± 0.53) jämfört med NT-gruppens värden

efter träning ($4,75 \pm 0,72$) och innan träning ($5,24 \pm 0,7$). Glutamine/glutamate-ration i kombination med BIP-test (Multistage fitness test) kan vara användbart för att bedöma träningssvaret hos atleter inom teamidrotter.

2. Immunological responses to overreaching in cyclists.

Författare: Halson S. et.al. 2003

Evidensstyrka: 3p – måttligt stark.

Studiedesign: Observationsstudie.

Åtta män genomförde sex veckors träning, varav 2 veckor normal träning, 2 veckor intensivträning och 2 veckor återhämtning. Cykelergometer användes för att testa tid till exhaustion, sex time trial tests och 8stycken 2*10 minuter maximalt arbete. Enkäterna DALDA och POMS-22 användes för att följa upp humör och beteendeförändringar. Blodprov togs varje vecka för att mäta TNF- α samt IL-6 i blodplasma. Studien undersökte även glutamin, glutamat och kreatinkinas-aktivitet.

Resultat: Tabellen nedan sammanfattar de biokemiska variabler som studerades.

Tabell 10 Immunological responses to overreaching in cyclists, redovisning av provresultat

Vecka	Normal Träning (1+2)		Intensivträning (3+4)		Återhämningsperiod (5+6)		p
	1	2	3	4	5	6	
IL - 6 (pg*ml ⁻¹)	0,5 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2	0,8 \pm 0,2	0,7 \pm 0,2	0,8 \pm 0,3	0,6 \pm 0,2	0,336
TNF- α (pg*ml ⁻¹)	7,1 \pm 1,4	8,3 \pm 2,7	8 \pm 1,8	7,4 \pm 1,8	6,6 \pm 2,1	6,3 \pm 1,8	0,785
Glutamin (μ mol)	631 \pm 21	521 \pm 29	555 \pm 31 ^{a,b}	475 \pm 40 ^{a,b}	515 \pm 40 ^b	555 \pm 39	0,7
Glutamat (μ mol)	158 \pm 18	164 \pm 28	200 \pm 14 ^a	235 \pm 18 ^{a,b}	198 \pm 15 ^a	157 \pm 6	0,005
Glutamin/glutamat-förhållande	4,38 \pm 0,49	3,97 \pm 0,73	2,86 \pm 0,24	2,13 \pm 0,26 ^{a,b}	2,76 \pm 0,35	3,61 \pm 0,37	0,004
Plasma-kreatin-kinas	55,4 \pm 21,4	58,3 \pm 14,4	80,9 \pm 15,6	92,9 \pm 18,1	54,7 \pm 11,5	60,6 \pm 6,9	0,038

a – signifikant skillnad jämfört med perioden normal träning

b – Signifikant skillnad jämfört med återhämningsperioden

Inga signifikanta förändringar av TNF- α eller IL-6. Inte heller glutaminkoncentrationen var signifikant förändrad. Glutamin/glutamat-ration var signifikant lägre under IT-perioden ($v_3=2,86 \pm 0,24$. $v_4=2,13 \pm 0,26$) för att sedan återgå till nära baslinjevärden värden vecka 6 ($P=0,004$).

Slutsats: Förändringar av plasmacytokiner verkar inte vara relaterade till sämre prestation eller de förändringar av atletens humör som brukar vara ett karaktärsdrag för överansträngning. Däremot verkar Glutamin/Glutamat-ration kunna fungera som en markör för överansträngning och/eller överträning.

3. Training adaptation and biological changes among well-trained male triathletes.

Författare: Rowbottom D. Et.al. 1997

Evidensstyrka: 3p – måttligt Stark

Studiedesign: Interventionsstudie

Åtta män (triathleter) deltog i studien. Studien varade i nio månader. Atleterna, eller tränare till atleter, var själva ansvariga för respektive träningsprogram. Atleterna kallades till laboratoriet var sjätte vecka för tester. Blodprov togs när atleter anlant till laboratoriet. Därefter genomfördes ett VO_{2max} löptest där även anaerob löphastighet mättes. Efter 10 minuters vila genomfördes ett 10 sekunders och ett 30 sekunders cykeltest för att undersöka peak-power-output och arbetslaktat-index.

Resultat: Tabellen nedan sammanställer studiens relevanta resultat.

Tabell 11 Training adaptation and biological changes among well-trained male triathletes, resultatredovisning

Parameter/resultat	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Test 5	Test 6	P-värde
Simning (km)	14,6±3,1	15±3,6	20±3,4	18,8±3,6	21±3,8	22,6±3,7	
Cykling (km)	160±26	178±22	206±22	211±30	252±30	264±34	
Löpning (km)	25,3±3	27±2,2	27,4±3,4	32,6±2,6	36,8±3,1	45,1±4,8	
Träningsbelastning U1	22,1±2	25,1±2,3	29±2,6	33,2±2,5	38,9±3,2	43,1±3,4	
VO ₂ max (ml/kg/min)	64,9±2	66,3±2,1	64,6±1,9	65,9±1,2	65,5±1,8	67,3±2,2	0,561
ATRS (km/h)	15,6±0,2	15,7±0,2	15,9±0,2	15,9±0,3	16,1±0,3	16,6±0,6	0,035 ^a
PPO (W/kg)	14,4±0,5	14,1±0,5	14±0,5	14,6±0,5	14±0,4	14,6±0,5	0,121
LWI (J/kg)	311±8,5	309±8,8	307±8,7	308±9,5	305±6,9	311±8,3	0,631
Kreatin kinas (U/L)	295±63	203±36	191±41	199±23	196±26	163±18	0,19
Ferritin (µg/L)	71,6±19	83,6±19	77,9±25	70±22	71,1±15	62,1±17	0,502
Glutamin (µmol/L)	975±49	1013±37	1095±58	1165±35	1136±31	1156±34	0,002
Urinsyra (mmol/L)	0,31±0,02	0,33±0,02	0,34±0,01	0,37±0,02	0,35±0,01	0,34±0,02	0,29
Urea (mmol/L)	6,2±0,3	6,4±0,4	6,4±0,4	6,6±0,7	7,1±0,5	6,4±0,5	0,557

^a P<0,05

Anm. U1 = träningsenhet, VO₂ max = maximal syreupptagning, ATRS = löphastighet vid mjölktsyretröskel, PPO = Högsta uppmätta kraftgenerering vid arbete, LWI = arbetsindex för mjölktsyra.

ATRS ökade progressivt för varje testtillfälle (p=0,035). Det observerades ingen signifikant förändring för vare sig VO₂max, PPO eller LWI. Endast halten glutamin i blodplasma förändrades signifikant över tid (p=0,002) med en plåtå vid test 4 (1165±35 µmol/L). Vid test 5 (1136±31 µmol/L och 6 (1156±34 µmol/L) uppmättes relativt lika värden jämfört med Test 1 (975±49 µmol/L). Inga andra signifikanta förändringar kunde observeras.

Slutsats: Plasmaglutamin ökade progressivt från första test som genomfördes under försäsongen (juli) med nivåerna 975 ±49 µmol * L⁻¹ till signifikant (P=0,05) högre nivåer av

1165 ±35 μmol*L⁻¹ vid fjärde testet (november). Glutaminekoncentrationen i blodplasma taget i vila ökade progressivt under säsongen (juli-november) och var som högst vid fjärde testet i november. Därför drogs slutsatsen att glutamin kan vara en god markör för överträning.

4. Changes in glutamine and glutamate concentrations for tracking training tolerance.

Författare: Smith D. Norris S. 2000.

Evidensstyrka: 3 – måttligt stark.

Studiedesign: Kohort test – retest studie

Plasmaglutamin- och glutamatkoncentration hos 51 atleter i Kanadas landslag i speedskating, simning och längdskidor mättes. Mätning skedde i början av säsongen och under 2-4 makrocykler. Signifikansnivån sattes till 0,05.

Resultat: Tabellerna 12 och 13 sammanfattar resultaten.

Tabell 12 Changes in glutamine and glutamate concentrations for tracking training tolerance. Gruppernas glutamin(gm), glutamat(ga) och gm/ga-förhållande i början av säsongen

Grupp	N (antal)	Glutamin (Gm) μmol/L		Glutamat (Ga) μmol/L		GM/GA	
		Medel±SD	Omfång (range)	Medel±SD	Omfång (range)	Medel±SD	Omfång (range)
Speed skating (män)	16	598±61	502-741	108±18	80-139	5,66±0,8	4.43-7.29
Simning (män)	9	576±56	496-686	95±7	76-102	6,06±0,59	5.64-7.37
X - C skidåkning (män)	5	596±24	576-638	102±19	77-127	6,02±1,27	4.54-7.66
Speed skating (kvinnor)	4	573±28	557-615	100±23	90-134	5,9±0,97	4.59-6.91
Simning (Kvinnor)	6	592±63	548-711	105±10	86-113	5,66±0,51	5.20-6.24
X - C skidåkning (kvinnor)	7	558±55	488-631	98±11	83-136	5,77±0,98	4.78-7.60
Grupp medelvärde		585±54		101±16		5,88±0,84	

Tabell 13 Changes in glutamine and glutamate concentrations for tracking training tolerance. Gruppernas glutamin(gm), glutamat(ga) och gm/ga-förhållande efter hård träning

Grupp	N (antal)	Glutamin (Gm) μmol/L		Glutamat (Ga) μmol/L		GM/GA	
		Medel±SD	Omfång (range)	Medel±SD	Omfång (range)	Medel±SD	Omfång (range)
Speed skating (män)	16	522±38	475-620	137±17	114-167	4,07±0,52	3.36-4.73
Simning (män)	9	536±49	490-598	133±5	109-156	4,09±0,36	3.67-4.66
X - C skidåkning (män)	5	504±34	467-555	122±18	109-151	4,2±0,71	3.19-5.09
Speed skating (kvinnor)	4	465±45	412-513	122±28	97-162	3,92±0,65	3.17-4.60
Simning (Kvinnor)	6	513±37	440-533	125±20	103-157	4,19±0,7	3.27-5.16
X - C skidåkning (kvinnor)	7	487±69	402-582	113±18	95-143	4,36±0,75	3.38-5.71
Grupp medelvärde		522±53		128±19		4,15±0,57	

Fem atleter bedömdes under studien som övertränade. Glutaminkoncentrationen var inom intervallet 402-741 μmol*L⁻¹ och glutamat (GA) 76 - 195 μmol*L⁻¹. Detta gällde för hela

studie-tiden. I vila var GM-koncentration \pm SD $585 \pm 54 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ och GA koncentration $101 \pm 16 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ och GM/GA-ratio var $5,88 \pm 0,84 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, exklusive övertränade atleter. Det observerades en signifikant minskning av GM vid hög träningsbelastning ($522 \pm 5,3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ $P=0,05$) och signifikant högre koncentration GA ($128 \pm 19 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) samt signifikant lägre GM/GA-ratio ($4,15 \pm 0,57 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). I jämförelse hade de fem övertränade atleter signifikant högre koncentration GA (128 ± 16 $P=0,05$) och signifikant högre GM/GA ratio ($4,43 \pm 0,49$).

Slutsats: Baserat på förändringar av glutamin och glutamatkoncentrationerna under olika träningsituationer så föreslår författarna i studien en träningstoleransmodell där glutaminkoncentrationen reflekterar tolerans till träningsvolym och glutamatkoncentrationen reflekterar toleransen till träningsintensitet. Förhållandet gm/ga föreslås representera den globala träningstoleransen. Låg glutaminekoncentration kan inte ensamt anses som en reliabel markör för överträning.

5. *Contrasting plasma free amino acid patterns in elite athletes: association with fatigue and infection.*

Författare: Kingsbury K. Kay L. & Hjelm M. 1998.

Evidensstyrka: 2,5p

Studiedesign: Observationsstudie

Atleter gavs möjligheten till medicinsk analys. Analysen bestod av tre delar: Multistixtest, blodprov, biokemisk profil plus halssvabb. Atleter delades upp i tre grupper baserat på analysens resultat rörande atleternas trötthet.

- Grupp A hade ingen ihållande trötthet. Gruppen bestod av 11 kvinnliga och 10 manliga atleter från olika grenar.
- Grupp B kände stor trötthet under nätter men återhämtade sig varje morgon och kunde träna enligt program. Gruppen bestod av 12 internationellt tävlande kvinnliga judoutövare.
- Grupp C var kroniskt trötta och hade inte kunnat träna normalt under 3-16 veckor. Gruppen bestod utav 15 kvinnliga och 4 manliga internationella atleter från olika grenar och idrotter.

Atleterna fortsatte att screenas under en post-olympisk lätt träningsperiod. Atleter som fortfarande hade låga aminosyranivåer efter den lätta träningsperioden analyserades igen, efter tre veckor med ökat protein intag.

Resultat: Grupp A bedömdes ha normal glutaminkoncentration ($554 \pm 25,2 \mu\text{mol/L}$ glutamin). Grupp B och C hade en nedsatt koncentration plasmaglutamin (ca 33 % $P=0,001$). Tio atleter i grupp C blev sjuka/infekterade under studien. Samtliga infekterade atleter hade lägre plasmaglutamin än $450 \mu\text{mol/L}$ (normala värden var satta till 480-800 $\mu\text{mol/L}$).

Slutsats: Grupp A - normalt aminosyra mönster hos atleter som inte led av ihållande trötthet. Grupp B - markant men temporär förändring av aminosyremönster hos atleter med akut trötthet. Grupp C - en ihållande nedreglering av plasmaaminosyror post-olympiskt, till största delen glutamin hos atleter med kronisk trötthet och infektion. Ett otillräckligt intag av protein verkade vara en, av flera möjliga, orsakande faktorer.

3.2.5. Oxidativ stress-hypotesen

1. *Altered oxidative stress in overtrained athletes.*

Författare: Tanskanen M. et al. 2009

Evidensstyrka: 4p

Studiedesign: Fall - kontrollstudie

Sju övertränade atleter (två kvinnor, fem män) och tio kontroller (fem kvinnor, fem män) deltog i studien. Indikatorer för oxidativ stress (plasmaprotein karbonylering, nitrotyrosin, malondialdehyd) och antioxidantstatus (absorbanskapacitet av fria radikaler) mättes genom blodprov vid början av studien (baslinjevärden), direkt efter test till utmattning, i början av studien och efter 6 månaders återhämtning.

Resultat: Koncentrationen proteinkarbonylering i vila var signifikant högre hos övertränade än hos kontrollgruppen (skillnad i medelvärde = $0,03 \text{ n mol} \cdot \text{mg}^{-1}$, 95 % CI = $0,01 - 0,05 \text{ nmol} \cdot \text{mg}^{-1}$, $P=0,003$). Signifikant ökad koncentration av proteinkarbonylering jämfört med baslinjevärden sågs hos kontroll (medelvärde = $10,6 \pm 14,9\%$, 95 % CI = $0,1 - 21,3\%$, $P=0,017$) men inte hos övertränade när arbete till uttröttnings genomfördes. Ingen signifikant förändring av proteinkarbonylering efter 6 månaders återhämtning. Hos övertränade ökade nitrotyrosin jämfört med baslinjevärden vid träning (förändring medelvärde = $4,4 \pm 4,9\%$, 95 % CI = $-0,2 - 8,9\%$, $P=0,046$). Malondialdehyd var inte signifikant förändrad (mv = $13,6 \pm 15,2\%$ 95%CI = $-0,4 - 27,6\%$. $P=0,085$). Inga träningsrelaterade förändringar observerades efter 6 månaders återhämtning. Övertränade atleter hade högre nitrotyrosin koncentration vid sista träningstillfället efter 6 månaders återhämtning jämfört med baslinjevärden (För.med \pm sd = $14 \pm 18,1\%$ 95%CI =

4,9 – 32.9%, P=0,046). De övertränade atleterna ökade inte sin antioxiderande kapacitet signifikant efter 6 månaders vila.

Slutsats: Det antioxidativa systemet hade nedsatt förmåga hos övertränade atleter. Därmed ökade den oxidativa stressen hos övertränade.

2. *Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: Implications for diagnosis.*

Författare: Margonis K et al. 2007

Evidensstyrka: 2p

Studiedesign: Kohort – prospektiv studie

Tolv män ($21.3 \pm 2,3$ år) deltog i studien. Studien pågick över en period om tolv veckor. Träningen bestod av fem treveckors-perioder (T) som separerades med fyra dagars vila.

- T1 + T4: två träningstillfällen/ vecka två set/övning, 10 – 12 reps/set med 70 % av 1RM.
- T2: Fyra träningstillfällen/vecka, fyra set/övning, 6 – 10 reps/set med 75 – 85 % av 1RM.
- T3: sex träningstillfällen/ vecka, sex set/övning, 1-6 reps/set med 85 – 100 % av 1RM.
- T5 bestod av total vila.

Blod och urinprover togs innan första träningstillfället och 96 timmar efter sista träningspassets avslut vid varje träningsperiod.

Resultat: T3 inducerade ihållande leukocytosis (ökad koncentration vita blodkroppar i blodplasma), en ökning upp till 7 gånger jämfört med baslinjevärden av urinisoprostaner (prostaglandinliknande molekyler som formas av fria radikaler). Ökning av TBARS (56%), proteinkarbylering (73 %), catalas (96%), gluthaion peroxidas och oxiderat gluthion (25%), minskad halt glutahione (31%) GSH/GSSG (56%), samt reduktion av total antioxidativ kapacitet.

Slutsats: Överträning gav en markant respons av oxidativ stress vilket i vissa fall var i proportion till träningsbelastning vilket tyder på att oxidativ stress skulle kunna fungera som ett verktyg för att diagnosticera överträning.

6. Diskussion

Syftet med studien var att kritiskt studera de fysiologiska mekanismer som föreslagits som förklaring för överträning.

Enligt Meeusen et al. (2013, s. 3) verkar skillnaden mellan överträning och överansträngning vara, förutom hur allvarliga symptom atleten uppvisar, den tid det tar för atleten att återhämta sig. För funktionell överansträngning skulle återhämtningen ta dagar till veckor och för icke funktionell överansträngning skulle det ta veckor till ibland månader att återhämta sig. För övertränade atleter skulle återhämtningen ta flera månader och år.

Med detta i åtanke samt att överträning tar tid att utvecklas och att man på förhand inte kan veta vilken atlet som är i farozonen eller vilka markörer en forskare eller läkare bör undersöka så blir överträning väldigt svårt att studera. Antar vi däremot att överträning kan följa på överansträngning så gör det problemet något enklare att närma sig.

6.1. Glykogenhypotesen

Achten et al. (2003) och Halson et al. (2004) undersökte vilken roll glykogen spelade i överträningens skådespel. De båda kom fram till att även om atleten konsumerar höga doser av CHO förhindrar det inte överansträngning att utvecklas men det kunde observeras positiva effekter. Achten et al. såg att högre intag av CHO mildrade de symptom som brukar associeras med överansträngning, såsom humörskifte och sämre prestation, men förhindrade inte utvecklingen av överansträngning.

Halson et al. (2004) tog studiedesignen ett steg längre med sin randomiserade dubbelblindade studie. De fann, i likhet med Achten et al. (2003) att högt intag av CHO faktiskt verkar hindra att de negativa symptom som brukar associeras med överansträngning och överträning, såsom humörskifte, utvecklades. Men här kunde inte högt intag CHO förhindra att prestationen försämrades och i längden skulle antagligen högt intag av CHO inte förhindra att icke-funktionell överansträngning utvecklades.

Studierna tillsammans ger en bild som säger att prestationen verkar vara det första som försämras vilket sedan följs åt av nedsatt humör hos atleten. Högre halter CHO intag skulle därmed kunna anses vara en del av återhämtningen efter hög träningsbelastning.

Man kan ifrågasätta om det faktiskt är biokemin eller den uteblivna prestationen som kommer

först alternativt om det är två skilda processer - vilket i det här fallet skulle vara energibehovet - men Petibois et al. (2002) har i sin studie visat att biokemin kommer först, följt av en lägre nivå prestation hos atleten. Petibois C. et. al. (2002) kunde rapportera flera skillnader mellan övertränade atleter och icke övertränade där skiftet från CHO och fett till aminosyror som substrat för att producera ATP är av speciellt intresse. Skillnaden i fråga kunde som sagt ses 5-8 veckor efter att studien genomfördes, men flera månader innan atleten fick diagnosen överträning. Dessa resultat i kombination med de resultat som redovisas av Achten et al. (2003) och Halson et al. (2004) och Snyder. Et.al. (1995) skulle kunna ge en första fingervisning mot hur överansträngning initieras hos atleter.

Problemen med de aktuella studierna är antalet försökspersoner. Achten et al. (2003) undersökte totalt 7 personer och Halson et al. (2004) undersökte totalt 6 personer. Antalet försökspersoner är för litet för att kunna säga något om generaliserbarheten av resultaten, trots att studiemetoden var väldigt bra. Större studier krävs med betydligt fler försökspersoner.

Glykogenhypotesen kan på sin höjd endast förklara en liten del av överträning. Enligt Snyder (1995) så skulle låga halter muskelglykogen leda till att aminosyror oxiderades och därmed leda till central trötthet vilket skulle kunna undvikas genom att konsumera stora mängder CHO. Då studierna i den här undersökningen talar emot detta samt att de har väldigt hög evidensstyrka, Snyder A exkluderad (begränsad evidensstyrka) även om resultaten är i linje med de båda andra studierna, och att Kreher & Schwartz (2012) inte har sett några korrelationer mellan överträning och glykogenhalter så måste hypotesen i sin ursprungliga form förkastas. Glykogenhypotesen kan däremot vara en delförklaring för överansträngning eftersom låga halter glykogen sätter igång en rad andra mekanismer där just oxidering av aminosyror ingår tillsammans med en tidigare övergång till fett som energikällor, enligt Petibois et al. (2003).

6.2. Central trötthet-hypotesen

De båda inkluderade studierna i denna uppsats skiljer sig mycket i metod, men de verkar ändå ge stöd för att central trötthet kan ha en roll att spela i överträning.

Strüder et al. (1999) kunde se att intensiv cykelträning gav en högre koncentration av 5-HT i hjärnan och skulle därmed kunna påverka serotoninssystemet. Skillnaden kunde ses efter nio dagars träning. Budgett et al. (2008) såg att plasma koncentrationer av prolactin var signifikant högre hos de atleter som fått diagnosen överträning samtidigt som det inte gick att

se några signifikanta skillnader i blodet rörande koncentrationen BCAA eller prolactinutsöndring. Detta resultat tolkades som att känsligheten hos 5-HT receptorerna skulle ha ökat för stimuli.

Likt de studier som prövade glykogen-hypotesen, så verkar Strüder et al. (1999) ha studerat överansträngning, då ett 9-dagars program inte kan antas försätta atleten i ett överträningstillstånd. Budgett et al. (2008) verkar däremot ha studerat övertränade och där bekräftat en form av central trötthet, då resultaten tyder på att serotonin receptorer har blivit känsligare för stimuli hos övertränade. Men hypotesen om central trötthet kunde inte stödjas av Budgett. Et.al. eftersom inga skillnader rörande BCAA kunde observeras i studien.

Som tidigare så studerades endast ett tiotal personer. Liknande studier existerar antagligen på personer med kronisk trötthet men för den här studien har de inte varit relevanta. Framtida forskning kan dock ta lärdom av de studierna då de båda tillstånden verkar vara väldigt lika i sin patologi.

Ett problem med studien som Strüder et al. (1999) genomförde skulle kunna vara dieten. Under rubriken "Main test procedure" kan man läsa att försökspersoner intog en standardiserad frukost innan försöken genomfördes men eftersom varje person har olika behov så kan detta ha påverkat studieresultatet. Kreher & Schwartz (2012) skriver i sin tur att eftersom central trötthet inte kan förklara alla symptom samt att trötthet och humör påverkas av flera andra faktorer så kan inte hypotesen central trötthet förklara överträning. Kvar återstår endast att exkludera hypotesen som en förklaring till överträning.

Likt de studier som genomförts i glykogenhypotesens regi så har de inkluderade studierna ett för litet stickprov för att kunna säga något konklusivt om överträning och central trötthet. Att 5-HT receptorer blivit känsligare hos övertränade atleter är ett fynd som bör studeras vidare i framtida forskning.

Ett problem med studierna som granskats för central trötthet är evidensstyrkan. Båda inkluderade studier graderades till 2p, eller begränsad evidensstyrka, vilket innebär att studiens slutsats kan antas få svårt att stå upp mot nya rön inom överskådlig framtid.

Sammanfattningsvis är nämnda studier intressanta, vad avser frågeställningar, metod och resultat, men evidensgraden är låg och antal försökspersoner är för litet. Detta i kombination

med resultaten i Kreher & Schwartz (2012) som säger att central trötthet inte kan förklara alla symptom gör att hypotesen central trötthet måste förkastas som förklaring till överträning.

Att serotoninreceptorerna har påverkats hos övertränade är dock fortfarande av intresse och behöver studeras vidare i framtida studier.

6.3. Cytokinhypotesen

Inkluderade studier varierade i evidensgrad där tre studier graderades till måttligt starkt evidensvärde (3p) och två studier graderades till begränsad evidensstyrka (2p). Dessa, totalt fem, studiers slutsatser skiljer sig däremot avsevärt från varandra vilket även gäller för metodval samt när och hur träningen var upplagd. Main L. et.al.(2009, 2010) använde sig av ett liknande studieupplägg i båda studierna med åtta veckors träning inför respektive världsmästerskap i rodd. IL-6 och TNF- α studerades i båda studierna och kunde associeras med olika typer av obehag. I Main L. et.al.(2009 associerades IL-6 och TNF- α med självuppskattad stress och 2010 associerades IL-1 β och TNF- α med depression och sömnstörningar medan IL-6 associerades med både depression, sömnstörning och trötthet, vilket är i linje med Nimmo M .A. & Ekblom B. (2007).

I Main et al. (2009) dras slutsatsen att ”Resultaten stödjer preliminärt associationen mellan uppskattad stress och inflammatorisk respons till träning”, vilket bör anses som riktigt. Men då det gäller Main et al. (2010), som utfördes under lika lång tid och i liknande sammanhang, kan slutsatsen att ”Cytokiner kan vara den orsakande faktorn för överträning” ifrågasättas. På sin höjd har man studerat en möjlig initiation av överansträngning hos atleterna och därmed borde slutsatsen gälla för överansträngning men inte för överträning. Trots detta är resultatet av intresse och, om det sätts in i ett större sammanhang tillsammans med Nimmo M .A. & Ekblom B. (2007) samt Zhu et al. (2006), så kan man misstänka att en form av funktionell överansträngning kunde ha initierats hos vissa atleter under studiens gång. Studierna skiljer sig åt i evidensstyrka. Main L.et.al (2009) graderades som begränsad (2p) medan Main L. et.al (2010) graderades till måttlig evidensstyrka (2p) vilket innebär, tillsammans med det låga antal försökspersoner som deltog i respektive studie, att resultatet antagligen inte kommer hålla inför nya rön.

Robson-Ansley et al. (2007) resultat är helt i enlighet med Nimmo M .A. & Ekblom B. (2007). Nedsatt neutrophil frisättning samt uppreglerad IL-6 plasmakoncentration vid andra veckan tillsammans med känslor av ”obehag” rapporterades. Forskarna har dock inte gjort

någon uppföljning vilket gör att vi inte vet hur lång tid återhämtningen tog. Därmed kan vi inte säga något om detta skulle ha varit en normal reaktion på akut intensifierad träning utan långvarig maladaptation, eller om vi i den aktuella studien såg ett fall där atleter utvecklade överansträngning. Studiens slutsats är dock väldigt försiktig och talar endast om vad som observerades. Evidensstyrkan graderades till måttligt stark (3p) men antalet studiedeltagare är även här något litet.

Ziemann et al. (2013) fann att cytokinhalterna IL-1 β och TNF- α var högst precis efter tävlingssäsongen men minskade med hela 40 % efter tre dagars vila. IL-6 var uppreglerat över hela studien och som högst efter tre dagars vila. Forskarna skriver i sin slutsats att lägre halter HSP 27 (heat shock protein 27) tillsammans med högre halter proinflammatoriska cytokiner skulle kunna fungera som en indikator för överansträngning.

Frågan som måste ställas är vilka cytokiner som kan användas som markör. Zhu et al. (2006) visade som sagt att TNF- α spelar en roll i att avbryta serotonin signalering till postsynapsen och skulle därmed kunna vara en orsakande faktor till flertalet patogena psykologiska symptom. Dock glömmar man att inledningsvis redogöra för vilka funktioner de olika cytokinerna har i kroppen. Antalet försökspersoner var här 15 stycken och evidensstyrkan graderades till måttligt stark (3p) vilket gör att resultaten kan sägas stödja cytokinhypotesen som en förklaring för överansträngning.

Som bekant reflekterade Nimmo M .A. & Ekblom B. (2007) runt cytokin IL-6 och dess möjliga roll i frisättning av leverglukos till blodet. Detta skulle betyda att IL-6 utsöndring är en relevant och nödvändig del i kroppens akuta återhämtning, kanske även en del av den totala återhämtningen om koncentrationen generellt är oförändrad - så långt Ziemann et al. (2013) kunde se. Fler studier, av hög kvalitet, skulle behövas för att pröva detta.

Även IL-10 visade sig vara uppreglerat efter tävlingssäsongen men till skillnad från IL-6 uppreglerades IL-10 för att i slutet av lägret vara som högst. Detta skulle kunna vara en indikator för mottaglighet för sjukdomar (bakteriell eller virusbaserad infektion) som Smith (2003) påtalat.

Ziemann et al. (2013) skriver om överansträngning men glömmar att undersöka de psykologiska uttrycken för överansträngning och hur dessa skulle ha varierat i relation till HSP 27 och cytokinkoncentrationen. Detta gör att slutsatsen blir svår att acceptera. En alternativ slutsats skulle kunna vara att atleter efter en tävlingssäsong kommer ha högre halter

proinflammatoriska cytokiner samt lägre koncentration HSP 27 i blodet vilket skulle kunna indikera ett behov av vila och återhämtning.

Smith et al. (2011) såg däremot inga signifikanta förändringar av cytokinkoncentration i blodet. Detta kan ha berott på tiden för studiens genomförande. Fyra veckor kan möjligen vara för kort tid för att se någon skillnad. En annan orsak kan även ha varit träningsupplägget. Träningsmängden ökade med 10 % varje vecka under överbelastningsperioden för att under sista veckan, vid den s.k. minitaper perioden minska i träningsvolym med 20 %. Det står inte heller klart om tränaren använde sig av hård träning/lätt träning principen eller ej.

Sammanfattningsvis verkar cytokinhypotesen kunna förklara både immunologiska och vissa psykologiska symptom som associeras med överträning och överansträngning men det är oklart hur cytokinhalten skulle kunna förklara atletens nedsatta prestationsförmåga. Detta i kombination med att evidensgraderingen hamnar mellan måttligt stark (3p) och begränsad evidensstyrka (2p) vilket gör att det inte går att säga att cytokinhypotesen konklusivt kan förklara överträning. Därför måste hypotesen förkastas som förklaring för överträning. Den fysiologiska mekanismen som förklarar de immunologiska och psykologiska symptomen behålls däremot i åtanke.

6.4. Glutaminhypotesen

Evidensgraderingen av de inkluderande artiklarna visade att majoriteten av studierna var måttligt starka med endast en studie som bedömdes som begränsad.

Coutts et al. (2007) bedömdes ha väldigt stark evidensgrad (5p). Här testades totalt 18 rugbyspelare som delades upp slumpvis i två grupper där den ena gruppen tränade på vad som bedömdes vara en normal nivå medan den andra gruppen tränade med en högre intensitet. Försöket pågick i 6 veckor följt av 1 veckas progressiv träningsreduktion. Hos den grupp som ökade sin träningsintensitet hade endast glutamin/glutamat-förhållandet förändrats signifikant i jämförelse med värden som uppmätts innan träningsveckorna genomfördes, Skillnaden gällde en signifikant lägre nivå av förhållandet. Man genomförde även försök med s.k. multistage fitness test.

Slutsatsen var att glutamin/glutamat förhållandet tillsammans med resultat från multistage fitness test skulle kunna vara ett användbart verktyg för att bedöma atleternas svar på träningen. I studien fann man inga indikationer som tydde på att atleterna skulle ha varit

övertränade eller drabbade av överansträngning. Huruvida atleterna i studien var övertränade eller ej går inte att säga eftersom inga psykologiska tester genomfördes under studien.

Halson et al. (2003) bedömdes som måttligt stark (3p). Man undersökte hur intensiv träning påverkade plasmacytokiner samt hur glutamin/glutamat-förhållandet såg ut. Resultatet visade att varken cytokinet IL-6 eller TNF- α förändrades efter träningsperioden. Däremot fann forskarna en signifikant lägre glutamin/glutamat (glu/gla)-halt efter de 2 veckornas högre träningsintensitet. Glu/gla förhållandet återgick efter 2 veckors återhämtning till baslinjevärden. I slutsatsen skriver Halson et al. (2003) att cytokiner inte verkar vara relaterade till sämre prestation eller till humörförändringar. Däremot kan glu/gla vara en indikator på överansträngning eller överträning, enligt forskarna. Det är möjligt att cytokiner inte är signifikant uppreglerade efter endast 2 veckors intensivträning. Att glu/gla däremot förändras i relation till träningsintensitet är väldigt intressant speciellt med tanke på Coutts et al. (2007) studieresultat, men påståendet att relationen glu/gla skulle kunna vara en indikator för överansträngning och överträning måste ifrågasättas.

I båda ovanstående studierna fann forskarna ingen skillnad i halten glutamin i blodet. Rowbottom et al. (1997) såg däremot att halten plasmaglutamin ökade progressivt under hela säsongen (juli-november). Slutsatsen var att det går att använda glutamin som en indikator för överträning men när man genomförde studien testade man endast biokemiska markörer som inte ställdes i relation till psykologiska screeningmetoder. Studien undersökte inte heller hur atleternas immunförsvar förändrades eller ens om atleterna blev övertränade under perioden. Studien undersökte hur atleterna utvecklades under säsongen genom att mäta hur atleten presterade på ett löpband. Detta genererade resultat som visade att anaeroba tröskelvärden ökade signifikant över säsongen. Därmed kan även atletens generella prestation ha förbättrats, om än väldigt lite, vilket knappast kan förenas med överträning.

Plasmaglutamin kan påverkas av så många olika faktorer och det är inte klart hur överträning skulle kunna påverka den halten. Samtidigt kan halten glutamin inte förklara vare sig immunförsvarets reaktion eller de psykologiska symptomen. (Kreher & Schwartz 2012) Smith & Norris (2000) fann i sin studie att glutamin minskade samt att glutamat ökade i plasma när träningsintensiteten ökade. Därför föreslår man att glutamin och glutamat reflekterar en persons träningsolerans. Glutamin skulle reflektera en persons tolerans för träningsvolym och glutamat skulle reflektera toleransen för träningsintensitet. Kingsbury et al. (1998) bedömde att de atleter med ihållande låga halter plasma aminosyror, speciellt glutamin, led av kronisk trötthet. Här drog man däremot inte slutsatsen, som i andra studier,

att den låga halten glutamin skulle orsaka kronisk trötthet/överträning. Exakt vilka mekanismer som skulle kunna ligga bakom de låga halterna går forskarna inte in på.

För att summera verkar glutamin och överansträngning eller överträning inte vara relaterade i den mån att halten glutamin skulle vara en markör för vardera tillståndet. Slutsatserna som säger att detta vore fallet har inte tagit med andra faktorer i studien som kan ha påverkat glutamin. Smith & Norris (2000) samt Coutts et al. (2007) går inte så långt i sina slutsatser som många andra. De säger istället att halten glutamin och förhållandet mellan glutamin och glutamat skulle kunna fungera som, enligt Coutts et al. (2007), ett verktyg för att bedöma en atlets tränings svar eller, som Smith & Norris (2000) föreslår, som en modell för atletens ”träningstolerans”. Båda slutsatserna öppnar därmed upp för forskning på en träningsmarkör som kan valideras och reliabilitetstestas.

Det finns väldigt få bevis för glutaminets immunosuppressiva roll. Glutaminhalten kan inte heller förklara de olika symptomen som har associerats med överträning och eftersom halten glutamin eller förhållandet glutamin/glutamat nu föreslås som ett mått på tränings svar eller träningstolerans så kan glutaminhypotesen inte antas. Hypotesen måste förkastas i sin helhet som förklaring till överträning.

6.5. Oxidativ stress-hypotesen

Tanskanen et al. (2009) fann att det antioxiderande systemet hos övertränade atleter var nedsatt vilket kunde ses genom den högre oxidativa stressen i vila hos övertränade jämfört med kontrollgrupp. Margonis et al. (2007) fann å sin sida att perioder av hård styrketräning ledde till en reduktion av det antioxiderande systemets kapacitet. Tanskanen genomförde sina försök på atleter som redan var diagnostiserade med överträning och dessa följdes åt under 6 månaders tid, medan Margonis endast följde atleterna under 12 veckor vilket gör det tveksamt att atleterna utvecklade överträning. Det går inte heller att säga något om atleterna utvecklade överansträngning då psykologisk screening inte genomfördes. Men oxidativ stress, även om det inte kan förklara alla symptom hos överträning, verkar följa och kan möjligen spela en roll i atletens nedsatta prestationsförmåga. Resultaten från Tanskanen et al. (2009) är dock mer tillförlitliga då studien graderades till stark evidensstyrka (4p) medan Margonis et al. (2007) graderades till begränsad evidensstyrka (2p).

Enligt Howatson (2015) borde varje atlet screenas för förändringar i Redox homeostasis för att undersöka träningstoleransen. Därmed skulle toppning kunna optimeras effektivt. Enligt Kreher & Swartz (2012) kan man inte se vad som skulle komma först av överträning och

oxidativ stress eller vad som skulle orsaka vad. Margonis et al. (2007) visade i sin studie att oxidativ stress följde på en period hård träning och Tanskanen et al. (2009) konstaterade att övertränade atleter faktiskt visade tecken på nedsatt antioxiderande kapacitet. De två studierna tillsammans indikerar att oxidativ stress kommer först men frågan består i om det är oxidativ stress som orsakar överträning, eller överansträngning, eller ej. Studierna som inkluderats är små och fler liknande studier verkar inte finnas idag. Kreher och Swartz (2012) skriver dock att oxidativ stress inte förklarar alla symptom vilket gör att hypotesen måste förkastas som förklaring till överträning.

Oxidativ stress kan däremot utgöras av mekanismer som är relaterade till överträning, även om det inte orsakar överträning, vilket gör att mekanismen behålls i betänkande.

7. Sammanfattande diskussion

Övertränade atleter verkar använda mer fett och aminosyror som energikälla tidigare i det fysiska arbetet jämfört med icke övertränade atleter (Petibois et al. 2003) vilket kan förklara varför prestationsnivå går förlorad. FFA-energiframställning kräver att atleten måste gå ner till ca 55 % av VO₂ max.

Snyder A. et.al.(1995) kunde se att atleterna utvecklade symptom för överansträngning trots att glykogennivåer hölls stabila. Tillskott av glykogen kan skjuta upp tröttheten men förhindrar inte att överansträngning, och antagligen även överträning, utvecklas enligt både Achten J.et.al. (2003) och Halson S. Et.al.(2004). Inte heller kan minskade halter glykogen förklara de psykologiska symptom som har påträffats i tidigare studier såsom förändrad aptit, störd sömnrhythm, depression och nedsatt motivation.

Den ökade halten kortisol som kommer som en effekt av ökat energibehov under träning skulle kunna förklara en del av de immunologiska symptomen då högre halter kortisol fördröjer neutrofil (nedreglera antalet lymfocyter) enligt Nimma och Ekblom (2007) men de psykologiska symptomen måste studeras vidare. Både Achten J. et.al.(2003) och Halson S. Et.al. (2004) var av god kvalitet och båda kom fram till liknande slutsatser. Studien som genomfördes utav Snyder A.et.al. (1995) var däremot av begränsad kvalitet.

Studien som genomfördes av Petibois et al. (2003) med FT-IR spektrometri ger också hopp om att kunna studera överträning och överansträngning utan att som forskare aktivt gå in i träningsplaneringen och därigenom försöka provocera fram överansträngning eller överträning genom att öka t.ex. intensiteten. Istället skulle det kunna gå att studera atleternas blodvärden i kombination med mätning av de molekyler man är intresserade av att mäta. Om samma förlopp påträffas som hos Petibois et al. (2003) så skulle det även gå att studera hur blodvärden varierar över tid. Både metabola faktorer och cytokinuttryck kan studeras.

Cytokinerna TNF- α och IL-1 β stimulerar återupptag av serotonin *in vitro* (Zhu et al. 2006) vilket skulle kunna förklara den ökade känsligheten hos 5-HT receptorer som Budgett et al. (2008) påvisat i sin studie. Därmed kan hjärnan uppfatta en minskad serotonininnehållning vilket gör att symptomen av psykisk ohälsa börjar utvecklas om inte atleten får tillräckligt med vila. Den exakta mekanismen behöver studeras ytterligare men om serotonininnehållning till postsynaps minskar så skulle relationen dopamin/serotonin rubbas och därmed leda till förlorad motivation och känsla av trötthet, vilket skulle vara i linje med Meeusen et al. (2006). Men om nu återupptaget av serotonin accelereras så måste hypotesen dopamin/serotonin åter

revideras då det sagts att högre halter serotonin skulle leda till psykisk ohälsa. Inte lägre. Här krävs det fler studier.

Att andra cytokiner har associerats med psykologiska symptom är klarlagt, men om faktisk kausalitet existerar mellan cytokin och psykologiska och immunologiska symptom återstår att se. Det krävs mer studier av högre kvalitet för att kunna konklusivt säga hur cytokiner och överansträngning och överträning är relaterade.

Resultaten som påträffats vid studier av oxidativ stress verkar indikera att överansträngda atleter har en nedsatt antioxidativ förmåga, som Tanskanen et al. (2009) beskriver det. Även Margonis et al. (2007) visar att en period hård träning verkar sänka kroppens antioxidativa förmåga, men om detta orsakar överträning är svårt att med säkerhet uttala sig om.

Det verkar även som att glutaminkoncentration skulle kunna fungera som en form av träningstoleransmarkör. Därmed skulle det gå att använda oxidativ stress tillsammans med glutamin/glutamat-koncentrationer som markörer för träningstolerans.

Slutsatsen för det här arbetet är följande hypotes:

Glykogentillskott kan bidra till att skjuta upp de negativa symptomen som associeras med överträning, men inte förhindra dem. Eftersom energibehovet blivit större börjar kroppen utsöndra cytokiner där IL-6 stimulerar till att levern frisätter glykogen samtidigt som cytokinet signalerar till hjärnan att homeostasis är rubbad. Skulle IL-6 ihop med TNF- α och IL-1 β samt IL-10 signaleras till hjärnan så kan serotonin signalering till postsynaps påverkas genom att transportproteiniet SERT:s aktivitet uppregleras och återtransporterar serotonin till presynaps, vilket skulle kunna påverka motivationen, känslan av trötthet och leda till depressions liknande symptom. Immunförsvarets aktivitet blir nedsatt som en kombination av det ökade fritt cirkulerande kortisol och cytokin vilket skapar ett ”fönster” där patogen enklare kan ta sig in i kroppen och spridas vilket gör att atleten insjuknar.

Homeostasis är rubbad i kroppen vilket leder till en naturlig stressreaktion som, om tillräcklig vila och återhämtning inte ges, kommer övergå till ett kroniskt tillstånd med psykisk ohälsa, nedsatt förmåga hos immunförsvaret att bekämpa infektioner och förlorad prestationsförmåga som konsekvens.

7.1. Framtida forskning

Ett flertal av de studier som graderades för den här uppsatsen var av begränsad vetenskaplig grad när det gäller mekanismerna som leder till överträning. Problemet är överträningens

natur. Atlet A kan nå nya personliga framgångar medan atlet B blir just övertränad. Det går inte att förutse vem som drabbas. I dagsläget vet vi att höga halter träning (volym och intensitet) och för litet tid för återhämtning i kombination med självupplevd stress verkar leda till överansträngning och i förlängningen överträning (Mackinnon 2000). Mot bakgrund av detta skulle det vara önskvärt att framtida forskning inriktas mot någon form av blindning och randomisering. Det är även önskvärt att släppa fokus på överansträngning och överträning för att istället studera hur hög träningsvolym och träningsintensitet akut påverkar atletens fysiologi (metabola faktorer, cytokinuttryck, glutamin/glutamat relation). Det skulle även kunna studeras hur återhämtningstid påverkar atletens fysiologi och kanske även problematisera begreppet återhämtning mer än i nuläget.

I många av de graderade artiklarna talades det i slutsatsen om att x skulle vara en god markör för överträning. Men ofta var dessa studier utförda under alldeles för kort period för att överträning ens skulle ha utvecklats. Framtida studier bör därför vara mer noga i hur man använder de olika begreppen. Symptom som visar sig efter tre veckors träning går helt enkelt inte att jämföra med symptom som varit ihållande under veckor till månader.

7.2. Förslag på studiedesign

Då överträning tycks utvecklas hos atleter över tid, kommer det behövas longitudinella studier över minst en säsong för att kartlägga fysiologiska förändringar som har associerats med överträning. Och eftersom överträning är ett så komplext område bör flera olika metoder kombineras i en eller flera studier.

Med utgångspunkt i de resultat som Petibois C. et.al. presenterat finns det en möjlighet att studera hur överträning och överansträngning utvecklas. I studien använde man sig av FT-IR-spektrometri och kunde där se att atleter som senare fick diagnosen överträning tidigt uppvisade skillnader i glucoproteinen α_1 - acid glycoprotein och α_2 - macroglobulin (kortare sackaridkedjor), kortare FFA och högre andel aminosyror som oxiderats för att producera ATP jämfört med icke övertränade atleter. Här kunde de första skillnaderna ses efter 5-7 veckor. (Petibois C. et.al.2003). Förslagsvis skulle blodprover kunna tas i början av säsongen för att sen tas en gång per vecka. Det som studeras skulle kunna vara cytokinuttryck samt oxidativ stress.

I kombination med blodprover bör även atleten testas biomekaniskt och psykologiskt. De biomekaniska studiemomentens syfte skulle vara att testa atletens förmåga att genom egen vilja aktivera muskeln och hur detta har påverkas över tid och i relation till vilka fysiologiska

uttryck (cytokin, oxidativ stress, metabola faktorer). Den psykologiska screeningens syfte skulle vara att studera atletens beteende, humör och motivation och hur dessa faktorer förändrats över tid. Om resultat från FT-IR-spektrometri överensstämmer med Petibois et.al. så kan resultaten från andra mätningar följas upp.

Förhoppningsvis är detta föreslagna angreppssätt ytterligare ett steg på vägen att kartlägga orsaket till och förebygga överträning - idrottens glädjedödare.

Källförteckning

Armstrong L.E. & Van Hest J. (2002). The unknown mechanism of the overtraining syndrome. *Sports Medicine* Vol 32. Nr 3, ss.185-209.

Budgett R., Hiscock N., Arida R. & Castell L M. (2008). The effects of the 5 –HT_{2c} agonist m-chlorophenylpiperazine on elite athletes with unexplained underperformance syndrome (Overtraining). *British Journal of Sports Medicine*. Vol. 44 ss. 280-283.

Breedlove S. Watson N. (2013). *An introduction to Behavioral, Cognitive and Clinical Neuroscience, seventh edition*. Massachusetts. USA. Sinauer Associates, Inc. S. 506

Brändén H. & Andersson J. (2004). *Grundläggande Immunologi*. Studentlitteratur AB. Sverige S. 15 ff.

Cabral-Santos C., Gerosa-Neto J., Sayuri Inoue D., Panissa V., Gobbo L., Zagatto A., Campos E. & Lira F. (2015). Similar Anti-Inflammatory Acute Responses from Moderate-Intensity Continuous and High-Intensity Intermittent Exercise. *Journal of Sports Science and Medicine*. Vol. 14. ss. 849-856.

Cederberg J.(2001). *Oxidative stress, antioxidativ defence and outcome of gestation in experimental diabetic pregnancy*. Diss. Uppsala Universitet. Uppsala:Univ.

Davis, J. M. & Bailey, S. P. (1997). Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 29(1), ss. 45-57.

Dick W. (2014) *Sports training principles*. Great Britain sixth edition, s. 342

Egidius H. (2016) Psykologiguiden. 19/6 2016

<http://www.psykologiguiden.se/psykologilexikon?Lookup=mental%20tr%C3%B6tthet,%20psykisk%20tr%C3%B6tthet,%20mental%20uttr%C3%B6ttbarhet>

Friberg P. & Ljung T. (2004) Stressreaktionernas Biologi. *Läkartidningen* nr 12 volym 101. ss. 1089-1094.

Gastmaan U. & Lehmaan M. (1998). Overtraining and the BCAA hypothesis. *Med. Sci. Sports Exerc.* Vol 30. Nr. 7. ss.1173-1178.

Hansson D. & Löwenberg J. (2012) *Överträning – Idrottens glädjedödare*. Examensarbete 15 hp vid hälsopromotionsprogrammet inriktning idrottsvetenskap 2009- 2012 vid Göteborgs Universitet i Göteborg, 2012:1. Göteborg: Göteborgs Universitet.

- Hackney A. Clinical management of immunosuppression in sportsmen – women: Recommendations for Sports Medicine physicians and physiotherapists. *Acta kinesiologiae Universitatis Tartuensis*. Vol 18. ss. 20-28.
- Hoffman J. (2014). *Physiological aspects of Sport training and performance*. USA. Human kinetics. s. 188.
- Jeukendrup A. (2002). Regulation of Fat Metabolism in skeletal muscle. *Annals New York academy of Science*. Vol. 967. ss. 217-235.
- Kreher J. & Schwartz J. (2012). Overtraining syndrome: A practical Guide. *Sports Health* Vol 4 no 2. ss. 128-138.
- Kreider R., Fry A. & O'toole M. (1998). *Overtraining in Sport*. ss. 3, 4 & 14. Human Kinetics.
- Kenney W., Wilmore J. & Costill D. (2008). *Physiology of Sport and Exercise*. USA. Human kinetics fourth edition. s. 352.
- Kenttä G. (2001) *Overtraining, Staleness and burnout in sports*. Stockholms Universitet. Stockholm : Univ.
- Koutedakis Y., Frischknecht R., Vrbocá G., Sharp C. & Budgett R. (1994) Maximal voluntary quadriceps strength patterns in Olympic overtrained athletes. *Medicine and Science in Sport and Exercise*. Vol 27. Nr. 4. ss. 566-572.
- Lewis N. & Howatson G. (2015). Alterations in Redox Homeostasis in the Elite Endurance Athlete. *Sports Medicine* Vol. 45. ss. 379-409.
- Mackinnon L. (2000). Overtraining effects on immunity and performance in athletes. *Immunology and cell biology*. Vol. 78. ss. 502-509.
- Main L.K., Dawson B., Heel K., Grove J., Landers G. & Goodman G. (2010). Relationship Between Inflammatory Cytokines and Self-Report Measures of Training Overload. *Research in Sports Medicine*. Vol 18 ss. 127-139.
- Meeusen R., Duclos M., Foster C., Fry A., Gleeson M., Nieman D., Raglin J., Rietjens G., Steinacker J. & Urhausen A. (2013). Prevention, diagnosis and treatment of the overtraining syndrome: Joint consensus statement of the European College of Sport Science (ECSS) and the American College of Sports Medicine (ACSM). *European Journal of Sport Science*, January; 13(1): 1_24.

- Meeusen R., Watson P., Hasegawa H., Roelands B. & Piacentini M. (2006). Central fatigue: the serotonin hypothesis and beyond. *Sports Medicine*. Vol 36. Nr 10. ss. 881-909.
- Morgan, W.P., Brown, D.R., Raglin, J.S., O'Connor, P.J., Ellickson, K.A. (1987) Psychological monitoring of overtraining and staleness. *British Journal of Sports Medicine*. 1987;21:107–114.
- Nimmo M.A. & Ekblom B. (2007). Fatigue and illness in athletes. *Journal of sports sciences*. Vol 25. (S1). S93-S.102.
- Petibois C., Cazorla G., Poortmans J-R. & Deleris G. (2003). Biochemical Aspects of Overtraining in Endurance Sports. The metabolism alteration process syndrome. *Sports Medicine*. vol 33. Nr 2. ss. 83-94.
- Petibois C., Cazorla G., Poortmans J-R. & Deleris G. (2002). Biochemical Aspects of Overtraining in Endurance Sports. A Review. *Sports Medicine*. Vol. 32. Nr. 13. ss. 867- 878.
- Rennie M.J. & Tipton K.D. (2000) Protein and amino acid metabolism during and after exercise and the effects of nutrition. *Annual Review of Nutrition*. Vol. 20. S. 457 – 483.
- Shepard R. (2001). Chronic Fatigue syndrome. An update. *Sports Medicine*. 31(3), ss.167-194.
- Slattery K., Bentley D. & Coutts A. (2015). The Role of Oxidative, Inflammatory and Neuroendocrinological Systems During Exercise Stress in Athletes: Implications of Antioxidant Supplementation on Physiological Adaptation During Intensified Physical Training. *Sports Medicine*. Vol 45. ss. 453-471.
- Smith L. (2003). Overtraining, Excessive exercise, and altered immunity. Is this a T helper-1 versus T helper-2 lymphocyte response? *Sports Medicine*. Vol. 33 nr.5. ss. 347-364.
- Smith L.L. (2004) Tissue Trauma: The underlying cause of overtraining syndrome? *Journal of Strength and Conditioning Research*. Vol 18. Nr. 1 ss.185-193.
- Smith T.B. Hopkins G. Lowe T. (2011) Are there useful physiological or psychological markers for monitoring overload training in elite rowers? *International journal of sports physiology and performance*. Nr 6. ss.469-484.
- Steinacker J., Lormes W., Reissnecker S. & Liu Y. (2004). New aspects of the hormone and cytokine response to training. *European Journal of Applied Physiology*. Vol 91. ss. 382-391.

U.S department of health and human service. Institute of Medicine (2015) *Chronic fatigue syndrome. A toolkit for providers*. Washington D.C. U.S department of health and human service.

Venkatraman J. & Pentergast D. (2002). Effects of dietary intake on immune function in athletes. *Sports Medicine*. Vol. 32. Nr. 5. S. 323 – 337.

Walsh N., Blannin A., Robson P. & Gleeson M. (1998). Glutamine, Exercise and immune function. Links and possible Mechanism. *Sports Medicine*. Vol 26. Nr 3. S. 177-191.

Wyatt F., Donaldson A. & Brown E. (2013). The overtraining syndrome: A meta – analytic review. *Journal of Exercise Physiology*. Vol 16. Nr 2. S.12-23.

Zhu C-B., Blakely R. & Hewlett W. (2006). The Proinflammatory Cytokines Interleukin-1beta and Tumor Necrosis Factor-Alpha Activate Serotonin Transporters.

Neuropsychopharmacology. Nr. 31. ss. 2121-2131.

Ziemann E. Zembron – Lacny A. Kasperska A. Antosiewicz J. Grzywacz T. Garsztka T. Laskowski R. (2013) Exercise Training-Induced Changes in Inflammatory Mediators and Heat Shock Proteins in Young Tennis Players. *Journal of Sports Science and Medicine*. Vol 12. S. 282 – 289.

Bilaga 1 Relevansprovning

Bilaga 1. Mall för bedömning av relevans

REVIDERAD 2014

Författare: _____ År: _____ Artikelnummer: _____

1. Studiepopulation	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpl
a) Är den population som deltagarna togs från tydligt beskriven och relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är sättet att rekrytera deltagare acceptabelt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är studiens inklusionskriterier adekvata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Är studiens exklusionskriterier adekvata? ¹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Undersökt intervention	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpl
a) Är den undersökta interventionen relevant? ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är den undersökta interventionen administrerad/utförd på ett korrekt sätt? ³	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är den undersökta interventionen administrerad/utförd på ett reproducerbart sätt? ⁴	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Jämförelseintervention	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpl
a) Är jämförelseinterventionen relevant? ⁵	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Kan man utesluta att val av jämförelseintervention, dos eller administrationssätt/utförande medfört ett systematiskt fel till förmån för endera interventionen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Effektmått	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpl
a) Har undersökta effektmått klinisk relevans?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Studielängd ⁶	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpl
a) Är studiens längd adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är uppföljningstiden adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Total bedömning av studie relevans	
Relevant <input type="checkbox"/>	Inte relevant <input type="checkbox"/>

Bilaga 2 Kvalitetsgranskning av randomiserade studier

Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier

REVIDERAD 2014

Granskningen av en studie gäller i första hand studiekvalitet, det vill säga risk för systematiska fel och risk för intressekonflikter (A). I den sammanvägda bedömningen av alla inkluderade studier enligt GRADE inkluderar man också studiernas överensstämmelse (B), överförbarhet (C), precision (D), publikationsbias (E), effektstorlek (F), dos-respons-samband (G) och sannolikhet att effekten är underskattad (H).

Författare: _____ År: _____ Artikelnummer: _____

Alternativet "oklart" används när uppgiften inte går att få fram från texten. Alternativet "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant. Specificera i kommentarsfältet.

A. Granskning av studiens begränsningar – eventuella systematiska fel (bias)	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
A1. Selektionsbias				
a) Användes en lämplig randomiseringsmetod?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Om studien har använt någon form av begränsning i randomiseringsprocessen (t ex block, strata, minimisering), är skälen till detta adekvata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var grupperna sammansatta på ett tillräckligt likartat sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Om man har korrigerat för obalanser i baslinjevariabler, har det skett på ett adekvat sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för selektionsbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	
A2. Behandlingsbias				
a) Var studiedeltagarna blindade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var behandlare/prövare blindade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var följsamhet i grupperna acceptabel enligt tillförlitlig dokumentation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Har deltagarna i övrigt behandlats/exponerats på samma sätt bortsett från interventionen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för behandlingsbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	

A. fortsättning	Ja	Nej	Oklart	Ej till- lämpligt
A3. Bedömningsbias (per utfallsmått)				
a) Var utfallsmåttet okänsligt för bedömningsbias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var de personer som utvärderade resultaten blindade för vilken intervention som gavs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var personerna som utvärderade utfallet opartiska?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Var utfallet definierat på ett lämpligt sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Var utfallet identifierat/diagnostiserat med validerade mätmetoder?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Har utfallet mätts vid optimala tidpunkter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Var valet av statistiskt mått för rapporterat utfall lämpligt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Var den analyserade populationen (ITT eller PP) lämplig för den fråga som är föremål för studien?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för bedömningsbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	
A4. Bortfallsbias (per utfallsmått)				
a) Var bortfallet tillfredsställande lågt i förhållande till populationens storlek?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var bortfallet tillfredsställande lågt i förhållande till storleken på utfallet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var bortfallets storlek balanserad mellan grupperna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Var relevanta baslinjevariabler balanserade mellan de som avbryter sitt deltagande och de som fullföljer studien?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Var den statistiska hanteringen av bortfallet adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Var orsakerna till bortfallet analyserade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för bortfallsbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	

A. fortsättning	Ja	Nej	Oklart	Ej till- lämpligt
A5. Rapporteringsbias				
a) Har studien följt ett i förväg publicerat studieprotokoll?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Angavs vilket/vilka utfallsmått som var primära respektive sekundära?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Redovisades alla i studieprotokollet angivna utfallsmått på ett fullständigt sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Mättes biverkningar/komplikationer på ett systematiskt sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Redovisades enbart utfallsmått som angivits i förväg i studieprotokollet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Var tidpunkterna för analys angivna i förväg?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för rapporteringsbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	
A6. Intressekonfliktbias				
a) Föreligger, baserat på författarnas angivna bindningar och jäv, låg eller obefintlig risk att studiens resultat har påverkats av intressekonflikter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Föreligger, baserat på uppgifter om studiens finansiering, låg eller obefintlig risk att studien har påverkats av en finansiär med ekonomiskt intresse i resultatet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Föreligger låg eller obefintlig risk för annan form av intressekonflikt (t ex att författarna har utvecklat interventionen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för intressekonfliktbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	

Sammanvägning av risk för bias (per utfallsmått)	Låg	Medelhög	Hög
A1. Selektionsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A2. Behandlingsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A3. Bedömningsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A4. Bortfallsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A5. Rapporteringsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A6. Intressekonfliktbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:			
Sammanfattande bedömning av risk för systematiska fel (bias):	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>

Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE

B. Bristande överensstämmelse mellan studierna				
Hanteras endast på syntesnivå				
C. Granskning av studiens överförbarhet				
	Ja	Nej	Delvis	Ej till- lämpligt
a) Överensstämmer sammanhanget och kontrollgruppens villkor med den situation som SBU-/HTA-rapportens slutsatser avser?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är den inkluderade studiepopulationen tillräckligt lik den population som SBU-/HTA-rapportens slutsatser avser?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är interventionen relevant för de förhållanden som SBU-/HTA-rapportens slutsatser avser?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av brister i överförbarhet:	Inga <input type="checkbox"/>	Vissa <input type="checkbox"/>	Stora <input type="checkbox"/>	
D. Granskning av precision				
	Ja	Nej	Delvis	Ej till- lämpligt
a) Är precisionen acceptabel med hänsyn till antal inkluderade individer och antal händelser (utfall)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
E. Granskning av publikationsbias				
Hanteras endast på syntesnivå				

F. Granskning av effektstorlek	Ja	Nej	Delvis	Ej till- lämpligt
---------------------------------------	-----------	------------	---------------	------------------------------

a) Var effekten stor (t ex RR <0,5 eller >2,0)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

b) Var effekten mycket stor (t ex RR <0,2 eller >5,0)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Kommentar:

G. Granskning av dos-responssamband	Ja	Nej	Delvis	Ej till- lämpligt
--	-----------	------------	---------------	------------------------------

a) Finns stöd för ett dos-responssamband mellan exponering och utfall?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Kommentar:

H. Sannolikhet att effekten är underskattad pga confounders
--

Inte aktuellt på RCT:er

Bilaga 3 Kvalitetsgranskning av observationsstudier

Bilaga 3. Mall för kvalitetsgranskning av observationsstudier

REVIDERAD 2014

Granskningen av en studie gäller i första hand studiekvalitet, det vill säga risk för systematiska fel och risk för intressekonflikter (A). I den sammanvägda bedömningen av alla inkluderade studier enligt GRADE inkluderar man också studiernas överensstämmelse (B), överförbarhet (C), precision (D), publikationsbias (E), effektstorlek (F), dos-respons-samband (G) och sannolikhet att effekten är underskattad (H).

Författare: _____ År: _____ Artikelnummer: _____

Alternativet "oklart" används när uppgiften inte går att få fram från texten. Alternativet "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant.

A. Granskning av studiens begränsningar – eventuella systematiska fel (bias)	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
A1. Selektionsbias				
a) Var de observerade grupperna rekryterade på ett tillräckligt likartat sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var de jämförda gruppernas sammansättning tillräckligt lika vid studiestart?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Har korrigerande av obalanser i baslinjevariabler mellan grupper med olika exponering/behandling gjorts på ett adekvat sätt i den statistiska analysen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för selektionsbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	
A2. Behandlingsbias				
a) Var villkoren (utöver den behandling eller exponering som studerades) för grupperna under behandlings-/exponeringstiden tillräckligt likartade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var följsamhet gentemot behandling/exponering acceptabel i grupperna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för behandlingsbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	

A. fortsättning	Ja	Nej	Oklart	Ej till- lämpligt
A3. Bedömningsbias (per utfallsmått)				
a) Var utfallsmåttet okänsligt för bedömningsbias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var personerna som utvärderade utfallet <i>blindade</i> för studiedeltagarnas exponeringsstatus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var personerna som utvärderade utfallet <i>opartiska</i> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Var utfallet definierat på ett lämpligt sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Mättes utfallet på ett adekvat sätt med standardiserade/definierade mätmetoder?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Mättes utfallet på ett adekvat sätt med validerade mätmetoder?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Har variationer i exponering över tid tagits med i analysen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Har utfallet mätts vid optimal(a) tidpunkt(er)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Var observatörsöverensstämelsen acceptabel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Har studien tillämpat ett lämpligt statistiskt mått för rapporterad effekt/samband?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för bedömningsbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	
A4. Bortfallsbias (per utfallsmått)				
a) Var bortfallet tillfredsställande lågt i förhållande till populationens storlek?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var bortfallet lika stort inom grupperna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var relevanta baslinjevariabler lika fördelade mellan bortfallen i interventions- och kontrollgruppen alternativt mellan olika exponeringsgrupper?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Var relevanta baslinjevariabler lika fördelade mellan analys- och bortfallgruppen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Var den statistiska hanteringen av bortfallet adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för bortfallsbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	

A. fortsättning	Ja	Nej	Oklart	Ej till- lämpligt
A5. Rapporteringsbias				
a) Följde studien ett i förväg fastlagt studieprotokoll?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var utfallsmåtten relevanta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Mättes biverkningar/komplikationer på ett systematiskt sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Var tidpunkterna för rapporterad analys relevanta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för rapporteringsbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	
A6. Intressekonfliktbias				
a) Föreligger, baserat på författarnas angivna bindningar och jäv, låg eller obefintlig risk att studiens resultat har påverkats av intressekonflikter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Föreligger, baserat på uppgifter om studiens finansiering, låg eller obefintlig risk att studien har påverkats av en finansiär med ekonomiskt intresse i resultatet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Föreligger låg eller obefintlig risk för annan form av intressekonflikt (t ex att författarna har utvecklat interventionen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för intressekonfliktbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	
Sammanvägning av risk för bias (per utfallsmått)				
	Låg	Medelhög	Hög	
A1. Selektionsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
A2. Behandlingsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
A3. Bedömningsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
A4. Bortfallsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
A5. Rapporteringsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
A6. Intressekonfliktbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kommentarer:				
Sammanfattande bedömning av risk för systematiska fel (bias):	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	

Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE

B. Bristande överensstämmelse mellan studierna

Hanteras endast på syntesnivå

C. Granskning av studiens överförbarhet

	Ja	Nej	Delvis	Ej till- lämpligt
--	----	-----	--------	----------------------

a) Överensstämmer sammanhanget och kontrollgruppens villkor med den situation som SBU-/HTA-rapportens slutsatser avser?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

b) Är den inkluderade studiepopulationen tillräckligt lik den population som SBU-/HTA-rapportens slutsatser avser?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

c) Är interventionen relevant för de förhållanden som SBU-/HTA-rapportens slutsatser avser?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Kommentar:

Bedömning av brister i överförbarhet: Inga Vissa Stora

D. Granskning av precision

	Ja	Nej	Delvis	Ej till- lämpligt
--	----	-----	--------	----------------------

a) Är precisionen acceptabel med hänsyn till antal inkluderade individer och antal händelser (utfall)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Kommentar:

E. Granskning av publikationsbias

Hanteras endast på syntesnivå

F. Granskning av effektstorlek

	Ja	Nej	Delvis	Ej till- lämpligt
--	----	-----	--------	----------------------

a) Var effekten stor (t ex RR <0,5 eller >2,0)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

b) Var effekten mycket stor (t ex RR <0,2 eller >5,0)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Kommentar:

G. Granskning av dos-responssamband

	Ja	Nej	Delvis	Ej till- lämpligt
--	----	-----	--------	----------------------

a) Finns stöd för ett dos-responssamband mellan exponering och utfall?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Kommentar:

H. Sannolikhet att effekten är underskattad pga confounders

	Ja	Nej	Delvis	Ej till- lämpligt
--	----	-----	--------	----------------------

Vid enstaka tillfällen kan evidensstyrkan höjas om det är mycket sannolikt att effekten är underskattad.

a) Finns det starkt stöd för att confounders som studien inte kunnat ta hänsyn till skulle stärka sambandet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Kommentar: