

Elisabeth Rustad Edvardsen

Hvordan påvirker androgen deprivasjonsterapi glukose- og insulinrespons hos prostatakreftpasienter?

En sammenligning av glukose- og insulinrespons etter et måltid og en styrketreningsøkt hos prostatakreftpasienter på androgen deprivasjonsterapi og prostatakreftpasienter som har gjennomgått kirurgi

Masteroppgave i idrettsvitenskap
Seksjon for fysisk prestasjonsevne
Norges idrettshøgskole, 2019

Sammendrag

Bakgrunn: Prostatakreftpasienter (PCa-pasienter) som får androgen deprivasjonsterapi (ADT) opplever ofte bivirkninger i form av økt kroppsvekt, økt fettmasse, redusert muskelmasse, redusert styrke, samt metabolske endringer som økt fastende glukosekonsentrasjon, økt HbA1c og økt insulinresistens. Styrketrening har potensial til å motvirke flere av disse bivirkningene.

Hensikt: Hensikten med denne delen av PROST100-studien var å sammenligne akutte effekter av et standardisert måltid og en styrketreningsøkt hos PCa-pasienter på ADT-behandling med PCa-pasienter som ikke behandles med ADT.

Metode: Studien er en tverrsnittstudie med 11 inkluderte PCa-pasienter; 5 i ADT og 6 i ikke-ADT. Et standardisert måltid (1gr karbohydrat og 0,3gr protein/kg kroppsvekt) og en styrketreningsøkt (3x10RM, 4 øvelser) ble gjennomført for å kunne undersøke akutte responser på glukose- og insulinkonsentrasjon hos ADT og ikke-ADT. Begge gruppene hadde en tilvenningsdag med testing, to treningsdager og en eksperimentdag som bestod av fastende blodprøver (insulin, glukose og HbA1c), et standardisert måltid, blodprøver hvert 15.minutt i to timer, en styrketreningsøkt, blodprøver post-trening, et nytt standardisert måltid og blodprøver hvert 15.minutt i to timer.

Resultater: Det var ingen forskjeller mellom gruppene i fastende glukose og HbA1c. Fastende insulin og insulinresistens målt som HOMA var signifikant høyere hos ADT. Det var ingen forskjeller i glukoserespons, men ADT hadde signifikant høyere insulinrespons enn ikke-ADT fra 45 til 105 minutter etter første måltid. Vi fant videre ingen forskjeller mellom gruppene etter styrketrening og andre måltid, og i endring fra første måltid til etter trening,

Konklusjon: Disse resultatene tyder på at PCa-pasienter på ADT har dårligere insulinsensitivitet enn PCa-pasienter som har gjennomgått kirurgi, men at en tung styrketreningsøkt kan forbedre insulinsensitiviteten hos disse pasientene. Da vi har for få pasienter i hver gruppe er det for tidlig å konkludere, men resultatene stemmer overens med tidligere forskning som har vist at PCa-pasienter på ADT har dårligere insulinsensitivitet.

Nøkkelord: Prostatakraft, androgen deprivasjonsterapi, testosteron, metabolsk regulering, glukoserespons, insulinrespons, HbA1c, insulinresistens, måltid, styrketrening,

Forord

Denne masteroppgaven ble gjennomført ved seksjon for fysisk prestasjonsevne ved Norges Idrettshøgskole (NIH) som en del av PROST100-prosjektet. Arbeidet med masteroppgaven har vært en lang og tidkrevende prosess, men samtidig en veldig lærerik. Etter å ha vært ute i arbeidslivet i mange år, var det en stor omveltning å bli student på «fulltid» igjen. Den store utfordringen i hele perioden har vært å balansere jobb, studier og familieliv med aktive barn, og gjøre riktige prioriteringer for å komme i mål. Jeg har lært mye om å gjøre gode valg i hverdagen og viktigheten av å sette kortsiktige arbeidsmål og opprettholde tidsfrister jeg har satt for meg selv. Jeg har utviklet meg faglig gjennom spennende og utfordrende oppgaver.

En stor takk går til min hovedveileder Tormod Skogstad Nilsen for sitt engasjement, god opplæring og veiledning, gode faglige innspill og for all tillitt du har vist meg i det praktiste arbeidet med datainnsamling og gjennomføring av prosjektet. Tusen takk for at du alltid har tatt deg tid til å svare på viktige og mindre viktige spørsmål. Tusen takk til biveileder Truls Raastad for god hjelp, gode råd, gode svar på alle mulige spørsmål og god hjelp i slutfasen av arbeidet. Videre vil jeg takk Hege Nymo Østgaard, Marthe Valde og Vilde Handegaard på laboratoriet for all hjelp og opplæring i rutiner ved blodprøvetaking, bruk av utstyr og behandling av prøvene. Jeg vil også takke min medstudent i prosjektet Kristoffer R. Kokvik for et veldig godt samarbeid, gode samtaler og faglige diskusjoner. Det har vært veldig viktig spesielt i de fasene hvor det har gått litt tregt med framdriften. Jeg er veldig glad for å ha vært en del av en prosjektgruppe hvor samarbeidet har fungert så bra. Tusen takk!

Til slutt en stor takk til Kenneth som har sørget for familien slik at jeg fikk muligheten til å gjennomføre masterstudiet, og til Elise og Theodor som har hatt stor tålmodighet med mamma i de mest hektiske periodene.

Elisabeth Rustad Edvardsen

Oslo, 31.05.2019

Forkortelser og begrepsavklaringer

ADT	Androgen deprivasjonsterapi (her: hormonbehandling i form av Zoladex)
Antiandrogen	Stoff som hemmer virkningen av testosteron og andre androgener
AR	Androgen reseptor
BMI	Body mass index (kg/m ²)
CVD	Kardiovaskulære sykdommer
FFA	Frie fettsyrer
GLUT4	Glukosetransportør i muskelceller, hjertet og i fettvevet
GnRH	Gonadotropinfrigjørende hormon
HbA1c	Glykosylert hemoglobin
HOMA	Homeostasis Model Assessment (modell for å beregne grad av insulinresistens)
Hyperglykemi	Unormal høy konsentrasjon av glukose i blodet
Hypogonadisme	Nedsatt hormondannelse i gonadene (testikler og eggstokker)
Insulinresistens	Redusert respons på en normal fysiologisk insulinkonsentrasjon
LBM	Lean body mass
LHRH-agonist	Luteinizing hormone-releasing hormone agonist (GnRH-lignende substanser som benyttes for å redusere testosteronproduksjon i testiklene)
MetS	Metabolsk syndrom
PCa	Prostatakreft
PCa-pasienter	Prostatakreftpasienter
PSA	Prostata-spesifikt antigen
T2DM	Type 2 diabetes mellitus
1RM	1 repetisjon maksimum

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	1
Forord	3
Forkortelser og begrepsavklaringer	4
1.0 Innledning	7
1.1 Hypotese og problemstilling.....	7
2.0 Teori	9
2.1 Kreft.....	9
2.2 Prostatakreft	9
2.3 Symptomer ved prostatakreft	10
2.4 Behandling av prostatakreft.....	10
2.4.1.Kirurgi (radikal prostatektomi)	10
2.4.2 Androgen deprivasjonsterapi.....	10
2.5 Testosteron.....	11
2.6 Bivirkninger av ADT.....	12
2.7 ADT og endringer i kroppsvekt og kroppssammensetning.....	13
2.8 ADT, glukoseregulering og insulinresistens	16
2.8.1 Regulering av glukosekonsentrasjonen i blodet	16
2.8.2 HbA1c (glykosylert hemoglobin).....	17
2.8.3 Insulin og insulinsignalering	17
2.8.3 Plasmakonsentrasjoner av glukose og insulin	18
2.8.4 Insulinresistens.....	19
2.8.6 ADT, insulinresistens og glukosekonsentrasjon.....	21
2.10 Metabolsk syndrom og diabetes type 2	24
2.10.1 ADT og Diabetes type 2 og metabolsk syndrom.....	25
2.11 Akutte effekter av styrketrening på insulinsensitivitet og glukosekonsentrasjon.....	26
2.11.1 Effekter av trening.....	27
2.11.2 Mekanismer for økt insulinsensitivitet og glukoseopptak ved trening	28
2.11.3 Retningslinjer for å motvirke metabolske endringer av ADT	30
3.0 Pasienter og metode	31
3.1 Design	31
3.2 Pasienter	31
3.3 Kontrollgruppe	32
3.4 Gjennomføring.....	33
3.4.1 Dag 1: Tilvenningsdag	33
3.4.2 Dag 2: Treningsøkt 1	34
3.4.3 Dag 3: Treningsøkt 2.....	34
3.4.4 Dag 4: Eksperimentell gjennomføring	34
3.5 Blodprøver	36
3.6 Dual x-ray absorptiometry (DXA)	36
3.7 Spørreskjema	36

3.8 Statistikk.....	37
3.8.1 Størrelse på utvalget.....	37
3.8.2 Statistiske tester og analyser	37
3.9 Etske betraktninger	38
4.0 Resultater.....	39
5.0 Diskusjon	44
5.1 Metodiske betraktninger	44
5.1.1 Studiedesign og gjennomføring	44
5.1.1 Frafall og manglende verdier	46
5.1.3 Treningsintensitet på eksperimentdagen	47
5.2 Pasientutvalget og generaliserbarhet	48
5.3 Diskusjon av hovedfunnene i PROST100.....	49
5.3.1 Baselineverdier og fastende glukose, insulin og HbA1c	49
5.3.2 Glukose- og insulinrespons etter første måltid.....	51
5.3.3 Glukose- og insulinrespons etter trening og andre måltid.....	52
5.3.4 Endringer i glukose- og insulinrespons fra første til andre måltid	54
5.4 Praktisk betydning av resultatene i studiet og videre forskning.....	54
6.0 Konklusjon.....	56
Referanser	57
Tabelloversikt	65
Figuroversikt	66
Vedlegg	67

1.0 Innledning

Prostatakreft (PCa) er den vanligste kreftformen hos menn over 50 år med 4983 nye tilfeller i 2017, med høyest insidens i aldersgruppen 70-79 år (Larsen, 2018). Økningen i antall påviste tilfeller av PCa skyldes i all hovedsak en kraftig økning i bruken av prostata-spesifikt antigen (PSA)-testing, og økende gjennomsnittlig levealder i befolkningen (Solberg et al, 2015).

De ulike behandlingsalternativene er aktiv overvåkning, radikal behandling som kirurgi og stråleterapi og kombinasjoner av disse med androgen deprivasjonsterapi (ADT) (Solberg et al, 2015). ADT virker ved å redusere mengden androgener eller ved å blokkere androgen reseptor (AR) (Solberg et al, 2015), og fører til hypogonadisme med kastrasjonsnivå av sirkulerende testosteron (Cheung et al, 2014). ADT har resultert i økt grad av overlevelse, men har flere negative konsekvenser (Basaria, 2008) som seksuell dysfunksjon, hetetokter, fatigue, redusert benmasse, anemi, kognitive endringer og depresjon (Morote et al, 2015). Metabolske endringer som vektøppgang, økt fettmasse, redusert muskelmasse, økt fastende glukosekonsentrasjon og økt insulinresistens er også vanlig (Nguyen et al, 2014).

Flere studier har funnet et omvendt forhold mellom testosteronnivå og utbredelse av diabetes, og har vist at nivået av sirkulerende testosteron under normalt nivå er en uavhengig risikofaktor for diabetes type II (T2DM) og metabolsk syndrom (MetS) hos menn (Haidar et al, 2007; Basaria, 2008). Siden moderate reduksjoner i sirkulerende testosteron har blitt assosiert med økt risiko for MetS og T2DM, vil menn som får ADT-behandling muligens ha en enda høyere risiko for å få metabolske komplikasjoner (Grossmann et al, 2013).

1.1 Hypotese og problemstilling

Denne tverrsnittstudien er en fortsettelse av PEPC-studien (physical exercise and prostate cancer) som ble gjennomført ved Norges idrettshøgskole (NIH) i perioden 2010-2014. PEPC-studien var en randomisert kontrollert studie som undersøkte effekten av styrketrening på kroppssammensetning, muskelstyrke og cellulære mekanismer i muskelcellene hos menn som ble behandlet med ADT. Resultatene viste at PCa-pasientene oppnådde mindre endring i fettfri masse enn forventet, og mindre enn friske eldre menn som deltok i en sammenlignbar intervensjon ved NIH (Nilsen et al, 2015).

Hensikten med denne delen av studien er å sammenligne akutte effekter av et måltid og en styrketreningsøkt på glukose- og insulinrespons i blodet hos PCa-pasienter som behandles med ADT med PCa-pasienter som ikke behandles med ADT. På bakgrunn av ble det utarbeidet to arbeidshypoteser;

1. PCa-pasienter på ADT har dårligere insulinsensitivitet og glukoseregulering enn PCa-pasienter som har gjennomgått kirurgi
2. Insulinsensitiviteten og glukosereguleringen hos PCa-pasienter på ADT vil forbedres etter en tung styrketreningsøkt

Problemstillingen i masteroppgaven er;

Er glukose- og insulinresponsen etter et standardisert måltid og en styrketreningsøkt hos PCa-pasienter som behandles med ADT forskjellig fra PCa-pasienter som ikke behandles med ADT?

Primært endepunkt er hvordan et standardisert måltid vil påvirke glukose- og insulinresponsen hos PCa-pasienter som går på ADT sammenlignet med PCa-pasienter som ikke går på ADT. Sekundære endepunkt er hvordan en tung styrketreningsøkt vil påvirke glukose- og insulinresponsen hos de som går på ADT sammenlignet med de som ikke går på ADT, og om det er forskjell i responsen før og etter trening mellom gruppene.

2.0 Teori

2.1 Kreft

Kreft er en sykdom på cellenivå, og oppstår i genene på grunn av mutasjoner på arvestoffet i cellekjernene (Schlichting & Wist, 2018). Kreft er enkelt forklart celler med ukontrollert cellevekst og celledeling (Schlichting & Wist, 2018). Kreftcellene har fått unormale egenskaper som gjør at de; 1) er selvforsynt med vekstsignaler, 2) ikke reagerer på veksthemmere, 3) har ubegrenset replikasjonspotensiale, 4) invaderer andre celler og vev og danner metastaser, 5) har en egen angiogenese (karydannelse) og 6) unngår programmert celledød/apoptose (Hanahan & Weinberg, 2000; Hanahan & Weinberg, 2011). De senere år har man blitt klar over at kreftcellene deler enda flere kjennetegn som at de unnslipper immunsystemet, det oppstår en betennelse som fremmer svulstdannelse, de har en endret energiregulering og det oppstår genomisk instabilitet og mutasjoner (Hanahan & Weinberg, 2011).

2.2 Prostatakreft

Normal utvikling av prostata er avhengig av androgener, spesielt testosteron, som virker gjennom å binde seg til androgen reseptor (AR) (Grossman et al, 2013). De fleste prostatakreftcellene er avhengig av androgener, og ca 80% av pasientene har en slik hormonavhengig svulst (Grossman et al, 2013). I første stadium (T1 og T2) av prostatakreft (PCa) vokser svulsten innenfor selve prostata, i andre stadium (T3) har svulsten vokst inn i nærliggende organer som blære, sædleder, urinrør og endetarm, eller den har spredd seg til lymfeknutene i bekkenet og i tredje stadium (T4) har kreften spredd seg til andre steder i kroppen, for eksempel til skjelettet (Schlichting & Wist, 2018). Langvarig androgen stimulering regnes som en forutsetning for å utvikle PCa (Schlichting & Wist, 2018).

PCa er den vanligste ondartede kreftformen blant menn i Norge (Solberg et al, 2015; Schlichting & Wist, 2018), og utgjorde omtrent 27% av alle nye krefttilfeller hos menn i 2017 (Larsen et al, 2018). 4983 menn ble diagnostisert med PCa i 2017 (Larsen et al, 2018). Sykdommen rammer først og fremst eldre menn, og median alder for diagnosen var 69 år i 2017 (Larsen et al, 2018). PSA-målinger samt en stadig økende levealder hos menn har ført til at insidensen for PCa omtrent har doblet seg i Norge i løpet av de siste 25 årene (Solberg et al, 2015). Det har vært en liten økning i fem års relativ overlevelse fra 92,8% til 93,9% (Larsen et al, 2018). I 2016 døde 957 av PCa noe som utgjorde ca 9% av alle kreftrelaterte dødsfall,

og PCa var den kreftsykdommen som tok flest liv etter lungekreft (21%) og tykktarmskreft (15%) (Larsen et al, 2018).

2.3 Symptomer ved prostatakraft

Et dominerende antall diagnostiseres nå ved hjelp av PSA-måling i blodet, uten tegn på andre symptomer (Schlichting & Wist, 2018). Problemer med urintømming forekommer hos cirka 70%, akutt urinretensjon hos cirka 25% og ryggsmertor hos cirka 15% (Schlichting & Wist, 2018). Hos rundt 30% gir skjelettmetastaser de første symptomene (Schlichting & Wist, 2018).

2.4 Behandling av prostatakraft

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging er normgivende for valg av behandling i Norge (Schlichting & Wist, 2018). Type behandling bestemmes av pasientens alder og kreftsvulstens risikoprofil (Larsen et al, 2017). De som blir operert har en median alder på 63 år, mens de som får primær strålebehandling har en median alder på 69 år (Larsen et al, 2017).

2.4.1. Kirurgi (radikal prostatektomi)

Tradisjonelt har kirurgisk fjerning av prostatakjertelen vært førstevalg ved lav og middels risikoprofil, og er først og fremst aktuelt for menn under 75 år med T1 – eller T2-svulst uten tegn til spredning (Schlichting & Wist, 2018). De siste årene har det vært en økende bruk av kirurgi også ved høyrisiko PCa (Brennhovd, 2016), og vurderes også hos enkelte menn med T3-svulst (Schlichting & Wist, 2018). Ved et slikt inngrep fjernes hele prostata, samt sædblære og den delen av urinrøret som går gjennom prostata (Brennhovd, 2016). I 90% av tilfellene utføres kirurgi i Norge nå med robotassistert teknikk (Brennhovd, 2016).

2.4.2 Androgen deprivasjonsterapi

Siden androgener stimulerer tilveksten av de fleste PCa-celler, reduseres veksten ved å senke androgennivået i blodet eller ved blokkering av AR på cellenivå (Schlichting & Wist, 2018). Bortfall av sirkulerende androgener hemmer svulstveksten hos 80% av pasientene, samtidig som knokkelsmerter og andre symptomer lindres (Bjørheim, 2004). Det fører muligens til forlenget levetid hos 70-80% av de som rammes av PCa (Solberg et al, 2015). En slik terapeutisk effekt oppnås enten ved bruk av LHRH-analoger eller LHRH-antagonister

(medikamentell kastrasjon), medisinsk blokada av AR med antiandrogener eller ved bruk av andre hormonantagonister (Schlichting & Wist, 2018). Kombinasjon av antiandrogener og LHRH-agonister, såkalt total androgen blokada, gis også i noen tilfeller (Schlichting & Wist, 2018).

Gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) frigjøres i pulser fra spesialiserte nevroner i hypothalamus (Conn & Crowley, 1994; Haug et al, 2000). Dette stimulerer til frigjøring av luteiniserende hormon (LH) fra hypofysens forlapp som kun frigjøres på bakgrunn av pulserende GnRHH-sekresjon (Conn & Crowley, 1994). LH stimulerer testosteronproduksjonen i Leydig-cellene i testiklene (Haug et al, 2000; Sharifi et al, 2005). Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonister (også kalt LHRH analoger eller GnRH agonister) er GnRH-lignende substanser med langtidseffekter på hypofysecellene som benyttes for å redusere mengden testosteron som produseres i testiklene (Solberg et al, 2015; Tzortzis et al, 2017). De ulike variantene av medikamentell kastrering medfører hemmet utskillelse av LH, da en kontinuerlig stimulering av hypofysen ved GnRH-agonister reduserer hypofyseforlappens følsomhet for GnRH (Conn & Crowley, 1994). Zoladex, som ADT-pasientene i vår akuttstudie står på, er en LHRH-agonist og gis i form av hormonsprøyte (www.felleskatalogen.no). Zoladex virker ved å hemme sekresjonen av LH som igjen fører til et fall i serum testosteron (Conn & Crowley, 1994). Rundt 21 dager etter første injeksjon reduseres testosteronkonsentrasjonen til et nivå lik det du oppnår ved kirurgisk kastrasjon og forblir på dette nivået når behandlingen gjentas hver 3. måned (www.felleskatalogen.no). ADT kan gis før (neoadjuvant), under (konkominant) eller etter (adjuvant) strålebehandling eller som en kombinasjon av disse (Solberg et al, 2015).

I Norge er bruk av LHRH-agonister valgt som førstelinjebehandling (Solberg et al, 2015), og det er estimert at cirka 50% av de som får PCa vil få ADT-behandling på et eller annet tidspunkt i behandlingsforløpet (Tzortzis et al, 2017; Timilshina et al, 2018). Vanligvis starter ADT-behandling 3 til 6 måneder før strålebehandling og total behandlingstid varierer fra 6 måneder inntil 3 år avhengig av sykdomsstatus og risikogruppe (Solberg et al, 2015; Timilshina et al, 2018).

2.5 Testosteron

Testosteron er et steroidhormon som produseres i testiklene og rundt 98% av testosteronet transporteres i blodet bundet til SHGB (sexual hormone binding globulin) (Haug et al, 2000).

Mer enn 95% av sirkulerende testosteron blir produsert i testiklene, og resten skilles ut i binyrene (Guyton & Hall, 2011). Testosteron er en viktig determinant for kroppssammensetning, og fremmer vekst av LBM og undertrykker lagring av fett (Tzortzis et al, 2017). Testosteron virker på målcellen ved å binde seg til AR (Kang, 2013).

Nivået av sirkulerende testosteron reduseres med 1-2% per år fra begynnelsen av 30-årene, men reduksjonen er ikke universell og er mindre uttalt hos noen menn (Allan, 2014). En viktig faktor til reduserte nivåer av testosteron ser ut til å være overvekt, hvor det er observert rundt 30% lavere nivåer hos overvektige sammenlignet med alders-matchede normalvektige menn (Allan, 2014). I European Male Ageing Study var overvekt den viktigste indikatoren for lave testosteronnivå, mens vektreduksjon var assosiert med en proporsjonal økning i testosteronnivået (Allan, 2014).

Serum testosteron korrelerer positivt med LBM og negativt med fettmasse (Smith, 2004; Choi & Kam, 2015). Relativ muskelmasse er omvendt assosiert med insulinresistens (Kelly & Jones, 2013). Opp mot 70% av kroppens insulinsensitivitet bestemmes av muskelmassen, og redusert muskelmasse som en konsekvens av redusert testosteronnivå kan føre til insulinresistens (Kelly & Jones, 2013). Testosteronmangel er også assosiert med økt fettmasse, redusert glukosetoleranse, økt triglyseridkonsentrasjon, økt totalkolesterol og redusert HDL-kolesterol (Kelly & Jones, 2013). Kliniske studier med testosteronsupplement har resultert i forbedret insulinresistens og glykemisk kontroll, redusert fettmasse, økt LBM og redusert kolesterol- og triglyserid-nivå (Basaria et al, 2008; Kelly & Jones, 2013).

2.6 Bivirkninger av ADT

Selv om ADT-behandling virker positivt på PCa, kan behandlingen føre til bivirkninger på muskel- og skjelettsystemet i form av redusert muskelmasse og økt risiko for å utvikle osteoporose, metabolske og kardiovaskulære komplikasjoner, mentale endringer og seksuell dysfunksjon (se tabell 2.1) (Lockwood et al, 2009; Sharifi et al, 2010) Videre i oppgaven vil jeg kun komme inn på de metabolske endringene som følge av ADT.

Tabell 2.1 Oversikt over potensielle bivirkninger av ADT (Lockwood et al, 2009; Sharifi et al, 2010; Timilshina et al, 2012)

Metabolske effekter	Fysiske effekter	Mentale effekter	Seksuelle effekter
Insulinresistens/diabetes	Økt risiko for beinbrudd	Depresjon	Impotens
Økt fettmasse	Osteoporose	Redusert kognitiv funksjon	Redusert sexlyst
Vektøkning	Redusert muskelmasse	Fatigue	
Hyperlipidemi	Brystdannelse		
Metabolsk syndrom	Tap av kroppshår		
Økt risiko for anemi	Hetetokter		
	Redusert fysisk funksjonsevne		

2.7 ADT og endringer i kroppsvekt og kroppssammensetning

Vektøkning er en av de store metabolske endringene under ADT-behandling (Mitsuzuka et al, 2018). Mitsuzuka et al (2015) fulgte 177 PCa-pasienter med gjentatte målinger i løpet av ett år på ADT, og fant at vekten økte gradvis og etter 1 år hadde kroppsvekten økt med ca 3% i snitt. Tilsvarende vektøkning er rapportert i flere studier, og ser ut til å variere fra 0,4% til 3,8% ved ADT-behandling over 3-12 måneder (tabell 2.2). Det kan se ut til at langvarig ADT-behandling kan resultere i ytterligere vektøkning. Timilshina et al (2012) undersøkte vektendringer hos PCa-pasienter på langvarig ADT (n=85) sammenlignet med PCa-pasienter som ikke fikk ADT (n=86) og friske kontroller (n=86). De ble målt ved baseline, og deretter etter 3, 6, 12, 18, 24, 30 og 36 måneder. De fant at kroppsvekten økte gradvis for PCa-pasientene på ADT, mens ikke-ADT og kontrollene hadde en stabil eller redusert kroppsvekt (Timilshina et al, 2012). ADT-gruppen hadde en vektøkning på $2,6 \pm 4,3$ kg etter 24 måneder, og pasienter med normal BMI ved baseline gikk mer opp i vekt enn de som var overvektige. Videre fant de at yngre PCa-pasienter (<65 år) hadde større vektøkning enn eldre PCa-pasienter (>65 år) over en periode på 36 måneder (4,7 kg vs 1,4 kg) (Timilshina et al, 2012).

Vektøkningen under ADT ser ut til å være forårsaket av økning i fettmasse. Ifølge oppsummering av litteraturen øker fettmassen med omtrent 11% i løpet av det første året på ADT (tabell 2.2). I samme periode ser det ut som at LBM blir redusert med rundt 3% (se tabell 2.2). Økning i fettmasse samtidig som LBM reduseres kan være spesielt uheldig fordi

det regnes som den viktigste årsaken til ADT-assosiert insulinresistens (Grossmann et al, 2013). Dette kan igjen føre til økt risiko for hyperglykemi og på sikt resultere i diabetes type 2 (T2DM) (Tsai et al, 2015). Det ser ut til at PCa-pasienter på ADT lagrer mer av fett i subkutant, mens det er mer normalt at mengden visceralt fett øker hos personer med metabolsk syndrom (MetS) (Mitsuzuka et al, 2018). Økende alder er en konfunderende faktor når man undersøker effekt av ADT, i og med at aldring er assosiert med reduksjon i LBM og økning i fettmasse. Det kan derfor være vanskelig å skille effektene av ADT fra effekten av aldringsprosessen (Cheung et al, 2014).

Smith et al (2001) undersøkte blant annet endringer i fettmasse og LBM hos 22 PCa-pasienter som gikk på ADT i 3 måneder. Fettmassen økte 1,7 kg etter 3 måneder, noe som tilsvarer en økning på omtrent 8%. LBM ble redusert med 1,7 kg på tre måneder, en reduksjon på rundt 3%. Flere longitudinelle studier har vist en økning i fettmasse på 9-19% og en reduksjon i LBM på 2-4% (Berruti et al, 2002; Smith et al, 2002; Smith et al, 2004; Galvao et al, 2008). Basaria et al (2002) som undersøkte langvarig effekt av ADT (range 12-101 mnd) fant at ADT-gruppen hadde en økning i fettmasse i hele kroppen og de hadde signifikant høyere fettprosent enn ikke-ADT og kontrollgruppen ($32 \pm 5\%$ vs $26 \pm 6\%$ og $22 \pm 4\%$).

Oppsummert ser det ut til at PCa-pasienter som får ADT opplever negative endringer i kroppsvekt og kroppssammensetning. Det som er gjennomgående i studiene som har sett på dette, er at det ikke er kontrollert for kosthold og fysisk aktivitetsnivå. Disse faktorene vil i stor grad kunne påvirke kroppsvekt, LBM og fettmasse.

Tabell 2.2 Oversikt over studier som har sett på endringer i kroppsvekt og kroppssammensetning etter ADT-behandling. Standardavvik er oppgitt i parentes.

Referanse	Design	Grupper og antall deltakere	Varighet ADT-behandling	Endring i kroppsvekt	Endring i kroppssammensetning
Nowicki et al (2001)	Prospektiv studie	n= 18	12 uker	↑ 3,8%	
Smith et al (2001)	Prospektiv studie	n=22	12 uker	Ingen endring	↑Fettmasse 8,4% Baseline 20,2 kg (9,4kg) 12 uker 21,9 kg (9,6kg) ↓2,7% LBM Baseline 63,2 kg (6,8kg) 12 uker 61,5 kg (6,0kg)
Basaria et al (2002)	Tverrsnittstudie	ADT; n= 20 non-ADT; n=18 kontr; n=20	Minimum 52 uker (range 12-101 mnd – 45 mnd i gjennomsnitt)		↑fettmasse (ADT-gr) ↓LBM (ADT-gr)
Berruti et al (2002)	Longitudinell studie	n=38	52 uker		↑fettmasse 19,3% ↓LBM 1,9%
Smith et al (2002)	Longitudinell studie	n=32	48 uker	↑Vekt 2,4%	↑Fettprosent 9,4% (1,7%) ↓LBM 2,7% (0,5%) ↑subkutant fett 11,1% (3,4%)
Smith (2004)	Prospektiv studie (baseline -12 mnd)	n= 79	12 uker	↑Vekt 1,8% (+/-0,5%)	↑Fettmasse 11% (1,7%) ↓LBM 3,8% (0,6%)
Smith et al (2006)	Prospektiv studie	ADT: n=25	12 uker	↑vekt 0,4% (Baseline: 89,5 kg +/- 2,7; 12 uker: 89,9 kg +/- 2,5)	↑fettmasse i % 4,3% (Baseline: 28,7 +/-1,2 12 uker: 29,8 +/- 1,1) ↓ LBM 1,4% (Baseline: 68,1 +/- 1,1 12 uker: 67,1 +/- 1,1)
Galvao et al (2008)	Longitudinell studie	n=72	36 uker		↑Fettmasse 13,8% (2,3%) ↓LBM 2,4% (0,4%)
Hamilton et al (2011)	Prospektiv studie	n=26	52 uker	↑vekt 2,3%	↑Fettmasse 14% ↓LBM 3,6%
Smith et al (2012)	Longitudinell studie	n=252	36 mnd (median 20,4 mnd)		↓LBM 12 mnd 1% ↓LBM 24 mnd 2,1% ↓LBM 32 mnd 2,4%
Timilshina et al (2012)	Prospektiv studie	n=257	36 mnd	↑vekt 2,8% <65 år ↑4,7 kg >65 år ↑1,4 kg	
Mitsuzuka et al (2016)	Prospektiv studie (baseline – 3 mnd – 6 mnd – 9mnd – 12 mnd)	n=177	52 uker	↑vekt 2,9%	↑abd omkrets 3% ↑visceralt fett 21,2% (N=88) ↑subkutant fett 29,8% (N=88) ↓Psoas muscle 8%

2.8 ADT, glukoseregulering og insulinresistens

Før jeg kommer inn på hvordan ADT påvirker glukoseregulering, glukosekonsentrasjon i blodet og utvikling av insulinresistens, vil jeg beskrive hvordan denne reguleringen skjer under normale forhold.

2.8.1 Regulering av glukosekonsentrasjonen i blodet

Regulering av glukosekonsentrasjonen i blodet er en av kroppens best kontrollerte reguleringsmekanismer (Goodwin et al, 2010; Frayn 2010), og både for lav og for høy konsentrasjon er svært skadelig for kroppens organer og vev (Frayn, 2010). For lavt glukosenivå kan føre til død, og for høyt glukosenivå fører til skader på celler og vev ved at glukose binder seg til proteiner (Dahl & Jensen, 2016). Hormonene insulin og glukagon er de viktigste regulatorene, men glukosekonsentrasjonen påvirkes også av andre hormoner som adrenalin, nor-adrenalin og veksthormon (Haug et al, 2000). Omtrent 100 gram glykogen er lagret i leveren, som er det viktigste glykogenlageret for å regulere glukosekonsentrasjonen i blodet (Frayn 2010; Jensen et al, 2011).

Glukose transporteres raskt fra tynntarmen og føres med vena porta til leveren etter et måltid (Hjartåker et al, 2017). Noe glukose lagres i leveren og noe transporteres i blodet direkte til kroppens celler (Hjartåker et al, 2017). Glukosemolekyler fjernes kontinuerlig fra blodet av alle kroppens celler og blir erstattet av nye glukosemolekyler fra leverens glykogenolyse eller glukoneogenese (Haug et al, 2000). Omsetningen av glukose er rundt 130 mg per minutt (Frayn, 2010). Det er estimert at cirka 65 mg kommer fra nedbrytning av leverglykogen, mens resten kommer som et resultat av leverens glukoneogenese hvor laktat, alanin og glycerol blir omdannet til glukose (Frayn, 2010). Skjelettmuskulaturen tar opp glukose i to situasjoner; den ene når vi nettopp har spist og glukosenivået stiger som en følge av det (insulinstimulert glukoseopptak), og den andre når musklene utfører et arbeid og har økt energibehov (kontraksjonstimulert glukoseopptak) (Dahl & Jensen, 2016).

Glukosetransporten over cellemembranen og T-tubuli skjer ved fasilitert diffusjon via glukosetransportørene GLUT1 og GLUT4 (Richter & Hargreaves, 2013). Ekspresjonen av GLUT1 er lav i muskelcellene og translokerer ikke, mens GLUT4-ekspresjonen er mye høyere og translokerer fra intracellulære membrankomponenter og vesikler til cellemembranen og T-tubuli (Richter & Hargreaves, 2013). Det eksisterer to ulike «pooler»

av GLUT4, der den ene blir aktivert av insulin og den andre av muskelkontraksjon (Richter & Hargreaves, 2013). Det er vist at insulin og muskelkontraksjon har additiv effekt på glukosetransporten i muskulatur hos rotter, men dette har vært vanskelig å undersøke i skjelettmuskulatur hos mennesker (Richter & Hargreaves, 2013).

2.8.2 HbA1c (glykosylert hemoglobin)

Hemoglobin A1c (HbA1c) er en mindre komponent av totalt hemoglobin A (HbA), som er det oksygenbærende proteinet som gir blodet sin røde farge og er det dominerende proteinet i de røde blodcellene (Frayn, 2010). HbA1c blir formet når glukose binder seg til aminogruupper i hemoglobinmolekylet (Little & Sacks, 2009). HbA1c-nivået er proporsjonal med den gjennomsnittlige glukosekonsentrasjonen i blodet i de foregående 8-12 ukene (Frayn, 2010), og er avhengig av både glukosekonsentrasjonen i blodet og levetiden til de røde blodcellene som er rundt 120 dager (Birkeland et al, 2006; Frayn, 2010;). Det antas at glukosenivået de siste 30 dagene representerer ca 50% av HbA1c-verdien, mens perioden 90-120 dager før prøven er tatt representerer ca 10% (Vikøren et al, 2014). HbA1c brukes ved diagnostisering av T2DM (Dahl & Jensen, 2016), og blir vanligvis rapportert som prosent av totalt hemoglobin eller som mmol/mol (Little & Sacks, 2009).

2.8.3 Insulin og insulinsignalering

Insulin er et peptidhormon som produseres i β -cellene i de Langerhanske øyer i bukspyttkjertelen (Haug et al, 2000; Frayn 2010). Insulin stimulerer glukoseopptaket i cellene, oppbygging av glykogen i leveren og i skjelettmuskulaturen og hemmer lipolyse i fettvevet (Frayn, 2010). Insulin sirkulerer fritt i blodet, og påvirker målcellene ved å binde seg til spesifikke insulinreseptorer i cellemembranen (Frayn, 2010). Ved normal funksjon aktiveres en protein-signaleringskaskade som fører til translokasjon av GLUT4 fra intracellulære vesikler til plasmamembranen og t-tubuli, når insulin binder seg til insulinreseptoren i muskelcellemembranen (Jensen et al, 2011).

Den intracellulære signaleringen som insulin aktiverer forgrener seg og regulerer mange fysiologiske prosesser (Dahl & Jensen, 2016). Insulin binder seg til insulinreseptoren og starter en fosforylering av intracellulære proteiner for å øke glukoseopptaket (Dahl & Jensen, 2016). Insulinreseptoren er en tyrosinkinase, og når insulin binder seg til reseptoren tyrosinfosforyleres reseptoren, IRS-1 og IRS-2 (Dahl & Jensen, 2016). IRS-1 binder seg til og

aktiverer PI3K som fosforylerer PIP3 i cellemembranen (Dahl & Jensen, 2016). Dette rekrutterer PKB til cellemembranen som blir fosforylert av PDK1 og PKB aktiveres (Dahl & Jensen, 2016). PKB kan nå fosforylere AS160 (Dahl & Jensen, 2016). Fosforyling av AS160 fører til translokasjon av GLUT4 fra vesikler inne i cellen til cellemembranen (Frayn, 2010; Jensen et al, 2011; Di Meo et al, 2017). PKB fosforylerer også GSK3 som gjør at glykogensyntesen aktiveres (Jensen et al, 2011). Oversikt over signalveier i insulinsignaleren vises i figur 2.1.



Figur 2.1 Signalveier i insulinsignaleren for å regulere glukosetransporten og glykogenlagring i skjelettmuskulatur. Hentet fra Jensen et al, 2011.

2.8.3 Plasmakonsentrasjoner av glukose og insulin

Normal glukosekonsentrasjon i blodet i postabsorptiv fase er cirka 5 mmol/l (Frayn, 2010). Den viktigste regulatoren for insulinsekresjon er plasmakonsentrasjonen av glukose i blodet som passerer gjennom bukspyttkjertelen (Haug et al, 2000), og β -cellene i bukspyttkjertelen fungerer som en glukose-sensor (Frayn, 2010). Plasmakonsentrasjonen av insulin er typisk rundt 60 pmol/l, men variasjonen er stor (Frayn, 2010). Sekresjonen av insulin er begrenset for plasmakonsentrasjonen av glukose øker til mer enn 5 mmol/l (Frayn, 2010).

Plasmakonsentrasjonen av glukose vil øke fra rundt 15 minutter etter et måltid og vil fortsette å øke i 30-60 minutter (Frayn, 2010). Mengden glukose i et måltid (typisk 80-100gr) vil føre til at glukosekonsentrasjon vil øke til 7-8 mmol/l, mens insulinkonsentrasjonen kan komme

opp i 400-500pmol/l (Frayn, 2010). Referanseverdier for glukosekonsentrasjon er oppsummert i tabell 2.3.

Hos friske personer vil utskillelsen av insulin føre til raskt opptak av glukose fra blodbanen til muskulaturen, mens glukoseopptaket er kraftig redusert hos personer med insulinresistens eller T2DM (Jensen et al, 2011). Hos overvektige og personer med insulinresistens og/eller T2DM er det gjennomgående funn på at insulinsignaleren er redusert på flere nivåer; IRS-1, IRS-2, PI3K, PKB/Akt, GSK3 og GS (se figur 2.1) (Shulman, 2000; Jensen et al, 2011; Di Meo et al, 2017).

Tabell 2.3 Referanseverdier glukosekonsentrasjon og HbA1c. Tallene er hentet fra Nasjonal faglig retningslinje for Diabetes fra Helsedirektoratet.

	Friske	Pre-diabetes	Diabetes
Fastende plasma glukose	4,0 – 5,4 mmol/l	5,5 – 6,9 mmol/l	>7,0 mmol/l
Referanseverdier 90 min- 2 t etter måltid	<7,8 mmol/l	7,9 -11,0 mmol/l	>11,1 mmol/l
HbA1c	<6,0 % (under 42 mmol/mol)	6,0 – 6,4% (42-47 mmol/mol)	>6,5% (over 48 mmol/mol)

2.8.4 Insulinresistens

Insulinresistens defineres som redusert respons på en normal fysiologisk insulinkonsentrasjon i perifere vev (Di Meo et al, 2017), og er en sentral biokjemisk defekt som er assosiert med utvikling av MetS og T2DM (Shulman, 2000; Kelly & Jones, 2013). Biologiske variabler som muskelmasse, maksimalt oksygenopptak og spesielle signalmolekyler vil kunne påvirke insulinsensitiviteten (Langleite et al, 2016). Sentral fedme, leversteatose (fettlever), økt konsentrasjon av frie fettsyrer (FFA) i blodet, økt mengde intracellulært fett i muskelcellene samt inaktivitet og genetiske faktorer fører til utvikling av insulinresistens (Kelly & Jones, 2013). Dette har toksiske effekter på celler og vev, og kan karakteriseres som en kaloriforgiftet tilstand (Nolan et al, 2015; Methi & Thorsby, 2016).

Referansemetodene for å måle insulinresistens er euglykemisk og hyperglykemisk clamp eller Bergmans minimal model, men er kompliserte, kostbare og arbeidskrevende metoder og er ikke egnet for klinisk bruk eller masseundersøkelser (Birkeland et al, 2006). Enklere metoder

for å estimere insulinresistens er derfor utviklet, og Homeostasis Model Assessment (HOMA) er en algoritme som er avledet fra måling av fastende glukose og insulin (Birkeland et al, 2006). Formelen som brukes er $HOMA-IR = S\text{-insulin (pmol/l)} \times \text{glukose (mmol/l)} / 135$, og referanseområdet for individer med normal insulinsensitivitet er 1,1-10,7 (Birkeland et al, 2006). HOMA har god korrelasjon med euglykemisk og hyperglykemisk clamp, men den reflekterer hovedsaklig leverens insulinsensitivitet siden fastende glukose først og fremst bestemmes av leverens glukoseproduksjon som reguleres av insulin (DeFronzo & Tripathy, 2009).

Årsaken til insulinresistens er sammensatt, og flere teorier er lansert. Når cellene eksponeres for mye glukose og fett samtidig uten at cellen bruker ATP, vil tilførselen av energi (elektroner) til elektrontransportkjeden bli for stor (Dahl & Jensen, 2016). Det kan føre til at elektroner lekker ut av mitokondriene og lager reaktive oksygenradikaler (ROS) som er skadelig for cellen (Dahl & Jensen, 2016). Det har derfor blitt foreslått at muskelcellene utvikler insulinresistens for å beskytte cellene og mitokondriene mot for mye energi (Dahl & Jensen, 2016). Evnen til å lagre fett subkutant varierer fra person til person, og det spekuleres i om dette kan disponere for insulinresistens siden det er vist at forsøksdyr utvikler T2DM dersom evnen til fettlagring hemmes (Methi & Thorsby, 2016). Det har også blitt foreslått at insulinresistens er en fysiologisk beskyttelsesmekanisme mot metabolsk stress, særlig for hjertet, og at T2DM er prisen kroppen må betale for å overleve i en kaloriforgiftet tilstand (Methi & Thorsby, 2016). Når muskelcellene blir insulinresistente vil det føre til at andre celler eksponeres for mer glukose, og dermed øker risikoen for CVD og andre sykdommer/skader (Dahl & Jensen, 2016). Fettceller frisetter adipokiner, mens muskelceller frisetter myokiner og disse signalmolekylene påvirker insulinsensitiviteten i mange vev, inkludert i vevene som frigjør de (Dahl & Jensen, 2016). Dersom mengden fett øker i forhold til muskelmassen, kan det tenkes at det oppstår en ubalanse i mengden signalmolekyler og at det er ugunstig for insulinsensitiviteten (Dahl & Jensen, 2016).

Normal respons fra β -cellene på insulinresistens er øke sekresjonen av insulin, men en kronisk fysiologisk økning i plasmakonsentrasjonen av insulin er skadelig for insulinsensitiviteten og vil forverre den (DeFronzo & Tripathy, 2009). En økning i insulinkonsentrasjon på 72 pmol/l i 72-96 timer hos friske, insulinsensitive personer reduserte den insulinstimulerte glukoselagringen med 30-40% (DeFronzo & Tripathy, 2009). Ved økt insulinresistensen og økt sekresjon av insulin som ikke lenger gjør at glukosekonsentrasjonen

holdes innenfor normalområdet utvikles hyperglykemi, svarer β -cellene med å øke insulinsekresjonen ytterligere og tilstanden av både hyperglykemi og hyperinsulinemi forårsaker en nedregulering av antall insulinresptorer og intracellulære proteiner som er involvert i insulinsignaleren (DeFronzo & Tripathy, 2009).

Skjelettmuskulaturen er det viktigste vevet for insulinstimulert glukoseopptak for å fjerne glukose fra blodet og er dermed veldig viktig for hele kroppens glukosehomeostase (Jensen et al, 2011). Insulinresistens resulterer i redusert glukoseutnyttelse og omdannelse av glukose til fett (Kelly & Jones, 2013). Antall kapillærer i skjelettmuskulaturen kan være en begrensende faktor i levering av oksygen, næringssubstrat og hormoner til muskelfibrene, og det er også vist en sammenheng mellom antall kapillærer rundt muskelcellene og insulinsensitivitet hos mennesker (Snijders et al, 2017).

2.8.6 ADT, insulinresistens og glukosekonsentrasjon

I tillegg til endringer i kroppsvekt og kroppssammensetning er utvikling av insulinresistens og hyperglykemi to andre store metabolske endringer som følge av ADT (Choi & Kam, 2015). Smith et al (2006) fulgte en gruppe PCa-pasienter (n=25) fra oppstart av ADT og de 12 første ukene av ADT-behandlingen (tabell 2.4). Målinger ble foretatt ved baseline og etter 12 ukers behandling, og ADT-gruppen hadde forhøyede nivåer i fastende insulin, redusert insulinsensitivitet (HOMA), samt noe forhøyet HbA1c hos PCa-pasientene som ikke hadde kjent T2DM diagnose ved start (Smith et al, 2006). Disse resultatene støttes av Smith et al (2001) og Dockery et al (2003) som også fant redusert insulinsensitivitet etter 12 ukers ADT-behandling. Det ser dermed ut til at utviklingen av insulinresistens kan forekomme så tidlig som etter tre måneder med ADT (Allan, 2014; Tzortzis et al 2017). Harrington et al (2014) fant at insulinsensitivitet (HOMA) ble redusert med 43% etter 9 måneder på ADT, men fant ingen signifikant økning i glukosenivå.

Basaria et al (2006) fant at de som fikk ADT-behandling hadde høyere nivåer av fastende glukose og insulin samt større grad av insulinresistens målt som HOMA, da de sammenlignet PCa-pasienter som fikk ADT med PCa-pasienter som ikke fikk ADT og aldersmatchede friske kontroller etter gjennomsnittlig 45 måneder på ADT.

Oppsummert ser det ut til at forholdet mellom ADT og insulinresistens ser ut til å være et kontinuum hvor ADT-behandling i opptil 12 måneder kan resultere i redusert insulinsensitivitet, og ADT-behandling ut over 12 måneder kan føre til hyperglykemi som igjen fører til økt risiko for å utvikle MetS og T2DM (Allan, 2014; Tzortzis et al, 2017). Det er også i disse studiene gjennomgående at det ikke er kontrollert for kosthold og fysisk aktivitetsnivå. En oversikt over studiene vises i tabell 2.4.

Tabell 2.4 Oversikt over endringer i insulinresistens, insulin-og glukosekonsentrasjon under ADT-behandling.

Referanse	Design	Grupper og antall deltakere	Varighet ADT-behandling	Endringer i insulin- og glukoseparametre
Smith et al (2001)	Prospektiv studie	n=22	12 uker	Fastende insulin: Baseline 83 (42-340) pmol/l 3 mnd 131 (0-590) pmol/l
Dockery et al (2003)	Prospektiv studie	1 ADT: n=16 2 kontr: n= 15	12 uker	Fastende insulin: Baseline 49 (35) pmol/l 3 mnd 76 (56) mU/l
Basaria et al (2006)	Tverrsnittstudie	1 ADT; n=18 2 non-ADT; n=17 3 kontr; n=18	Minimum 12 mnd før oppstart av studiet. Gjennomsnittlig ADT: 45 mnd (range 12-101 mnd)	Fastende glukose ADT: 7,3 mmol/l (0,4), non-ADT 5,7 mmol/l (0,4), kontroll 5,5 mmol/l (0,4) fastende insulin ADT: 354 pmol/l, non-ADT 174 pmol/l, kontroll 83 pmol/l insulinsensitivitet HOMA: ADT: n19,14 (4,6) non-ADT: 5,75 (1,4) kontroll: 2,98 (0,6)
Smith et al (2006)	Prospektiv studie (baseline og 12 uker)	n=25	12 uker	↓insulinsensitivitet (HOMA) 12,8% (5,9%) ↑fastende plasma insulin 25,9% (9,3%): 90 pmol/l (7) vs 118. pmol/l (14) ↑Fastende glukose 2% (1,4%): 5,2 mmol/l (0,1) vs 5,3 mmol/l (0,1) ↑HbA1c 2,9% (0,8%); 5,46 (0,09) vs 5,62 (0,09)
Derweesh et al (2007)	Retrospektiv studie	n=396 Pre-diabetes n=77 T2DM n= 36 Non-T2DM n=283	Median= 60 mnd	N=77 med T2DM; 30% av disse økning i fastende glukose på 10% - 20% hadde en økning i HbA1c på 10%
Harrington et al (2014)	Prospektiv longitudinell studie (baseline-3mnd – 6mnd – 9mnd – 12 mnd)	n= 51 ADT; n= 29 Non-ADT; n=22	52 uker	↑3 mnd: insulinresistens 32% (HOMA) ↑9 mnd: insulinresistens 43% (HOMA) ↑12 mnd: insulinresistens 39% (HOMA)
Mitsuzuka et al (2015)	Prospektiv studie	n=177	52 uker	↑Fastende glukose 3,9% ↑HbA1c 2,7%

Hvilke mekanismer som gjør at ADT-behandling reduserer insulinsensitiviteten er per i dag ikke fullstendig kartlagt (Tzortzis et al, 2017), men av relevans for denne masteroppgaven er det at både naturlig lave testosteronverdier og ADT-behandling er assosiert med reduksjon i LBM og økt fettmasse som igjen er assosiert med økende forekomst av insulinresistens (McPherron et al, 2012; Kelly & Jones, 2016; Harrington et al, 2014; Tzortzis et al 2017). Det er sannsynlig at årsakene til utvikling av insulinresistens som er nevnt ovenfor (se kap 2.8.4), også vil påvirke utviklingen av insulinresistens under ADT-behandling. Det er få studier som har undersøkt mekanismene som fører til at testosteron kan øke insulinsensitiviteten og forbedre regulering av glukose- og fettmetabolismen, men det er sett at ekspresjonen av IRS1 og GLUT4 ble oppregulert i skjelettmuskulatur etter testosteronbehandling (Kelly & Jones, 2013).

2.10 Metabolsk syndrom og diabetes type 2

MetS har flere ulike definisjoner, men felles er at det forekommer en samling av metabolske forstyrrelser som øker risikoen for CVD og T2DM (Eckel et al, 2005). Dette omfatter forstyrrelser som insulinresistens, glukoseintoleranse, overvekt, økt midjeomkrets, dyslipidemi (økt konsentrasjon av FFA, økt konsentrasjon av triglyserider, redusert HDL, økt LDL) og hypertensjon (Eckel et al, 2005). Vanligvis stilles diagnosen dersom fire av disse forekommer samtidig (Eckel et al, 2005). Insulinresistens er en av de sentrale komponentene i MetS (Harrington et al, 2014).

T2DM diagnostiseres når glukosekonsentrasjon i plasma overstiger 7 mmol/l eller når konsentrasjonen overstiger 11 mmol/l to timer etter inntak av 75 gram glukose (se tabell 2.3) (Frayn, 2010). T2DM karakteriseres av stadig økende nivåer av glukose, lipider og FFA i systemisk sirkulasjon (Nolan et al, 2015). T2DM vil sjelden utvikles uten et vedvarende kalorioverskudd som følge av overspising og fysisk inaktivitet (Methi & Thorsby, 2016), og risikoen for å utvikle T2DM øker med alder, overvekt og inaktivitet (Choi & Kam, 2015).

De aller fleste som får T2DM er overvektige, mens de som ikke blir kategorisert som overvektige ofte har økt fettprosent (Choi & Kam, 2015). Det er estimert at 30-50% av menn med T2DM har lave testosteronnivå (Allan, 2014), og redusert ekspresjon av GLUT4 har blitt observert hos pasienter med T2DM (Kelly & Jones, 2013). I en amerikansk studie med yngre menn (18-35 år) hadde 33% av de med T2DM testosteronnivå som gjorde at de ble

kategorisert som hypogonadale (Allan, 2014). Flere epidemiologiske studier (Dhindsa et al, 2004; Ding et al, 2007; Kapoor et al, 2007a) støtter disse funnene. Wang et al (2011) rapporterte høy prevalens av lave testosteronnivåer hos menn med T2DM, og at lavt testosteronnivå var assosiert med hemmet insulinsensitivitet, økt fettmasse, dyslipidemi, hypertensjon og CVD. Meta-analyser fra 2010 (Brand et al) og 2011 (Corona et al) konkluderte med at testosteronnivået var lavere hos menn med MetS sammenlignet med menn uten.

Hemmet glykogensyntese i skjelettmuskulaturen ser ut til å være den primære defekten som er ansvarlig for utviklingen av insulinresistens som igjen ser ut til å være den primære defekten i utviklingen av T2DM og skjer lenge før det oppstår hyperglykemi (Petersen & Shulman, 2002; DeFronzo & Tripathy, 2009). ¹Hastigheten på glykogensyntesen hos pasienter med T2DM var ca 60% lavere enn hos friske kontroller (Petersen & Shulman, 2002). Tap av muskelmasse reduserer glukoseopptaket i musklene og dette henger igjen sammen med redusert glykogensyntese (Braga-Basaria et al, 2006).

Normalverdier av testosteron er fra 12-40 nmol/l (Raastad et al, 2010), og Ding et al (2006) rapporterte 42% lavere risiko for å utvikle T2DM med testosteronnivå på 15,6-21 nmol/l sammenlignet med testosteronnivå på 7,4-15,5 nmol/l over en periode på 5-11 år. Müller et al (2005) rapporterte at en økning i testosteronnivå på 5,3 nmol/l var assosiert med redusert risiko på 57% for å utvikle MetS. Høyest risiko for å utvikle insulinresistens hadde de med testosteronnivå under 8 nmol/l (Allan, 2014). Den øvre grensen for kastreringsnivå av testosteron er 1,7 nmol/l (Scher et al, 2008).

2.10.1 ADT og Diabetes type 2 og metabolsk syndrom

Utvikling av T2DM og MetS har blitt rapportert etter langvarig ADT-behandling. Basaria et al (2006) sammenlignet metabolske endringer hos PCa-pasienter på ADT med en gruppe PCa-pasienter som ikke gikk på ADT og friske kontroller. I ADT-gruppen (n=18) hadde 44% fastende glukosenivå som tilsvarte T2DM sammenlignet med 12 % i ikke-ADT (n=17) og

¹ Måling av konsentrasjonen av glukose-6-fosfat under hyperglykemisk-hyperinsulemisk clamp (6 personer med T2DM og 6 friske kontroller ble studert under like plasmakonsentrasjoner av insulin og glukose). Ikke-oksidativ og oksidativ glukosemetabolisme ble målt for å bestemme glykogensyntesen. Konsentrasjonen av glukose-6-fosfat var lavere hos de med T2DM (0,17 mmol/kg muskel vs 0,24 mmol/kg muskel) og den ikke-oksidative glukosemetabolismen var redusert hos de med T2DM (13 μ mol/kg kroppsvekt min vs 31 μ mol/kg kroppsvekt min).

11% i kontrollgruppen (n=18) etter gjennomsnittlig 45 måneders ADT-behandling (range 12-101 måneder) (tabell 2.2). Lage et al (2007) sammenlignet en gruppe PCa-pasienter på ADT (n=1231) med en gruppe PCa-pasienter som ikke fikk ADT (n=7250), ADT-gruppa hadde 36% høyere risiko for å utvikle T2DM etter 12 måneder på ADT. Risikoen økte til 49% etter 18 måneder (Lage et al, 2007). Dette tyder på at langvarig ADT-behandling (>12 måneder) gir en økt risiko for hyperglykemi og tidlig T2DM (Basaria et al, 2006).

En kohortstudie av Tsai et al (2015) inkluderte 12 191 PCa-pasienter, hvor 2648 fikk ADT-behandling (median varighet 357 dager). Median oppfølging var 4 år i ADT-gruppa og 5 år i gruppa som ikke fikk ADT. Denne studien viste at ADT kan øke risikoen for å få T2DM med 60% hos menn som ikke hadde kjent diabetes før PCa-diagnosen. Funnene viste også at yngre PCa-pasienter var mer utsatt for T2DM enn menn som ble diagnostisert med PCa etter fylte 70 år (Tsai et al, 2015). Keating et al (2006) gjennomførte en studie som inkluderte 37 443 pasienter, hvor 39% fikk ADT-behandling. De rapporterte at ca 11% av pasientene på ADT som ikke hadde kjent diabetes før PCa-diagnosen, utviklet T2DM etter median oppfølging på 4,5 år. Keating et al (2009) rapporterte at 22% av de som fikk ADT uten tidligere kjent diabetes utviklet T2DM. Hos PCa-pasienter med allerede kjent T2DM fører ADT til en ytterligere økning i fastende glukosenivå (Derweesh et al, 2007; Choi & Kam, 2015).

Utviklingen av MetS ser også ut til å være relatert til varigheten på ADT-behandlingen. 44% av pasientene som fikk ADT-behandling over en periode på 12-36 måneder hadde MetS, og andelen økte til 57% når behandlingen gikk ut over 36 måneder (Morote et al, 2014). I tillegg til at ADT ser ut til å øke risikoen for å utvikle T2DM og Mets, viser flere studier at mange menn som får en PCa-diagnose allerede kan være diagnostisert med T2DM og oppfylle kriterier for MetS (Braga-Basaria et al, 2006; Harrington et al, 2014; Morote et al, 2015).

2.11 Akutte effekter av styrketrening på insulinsensitivitet og glukosekonsentrasjon

Trening, diett og vektkontroll er sett på som de viktigste faktorene i behandlingen av T2DM (Dunstan et al, 2002; Mendonca et al, 2011; Adams, 2013), og flere studier har vist kliniske endringer som forbedret fastende glukose, insulinsensitivitet, glukosekonsentrasjon etter trening og redusert HbA1c (Cauza et al, 2005; Mendonca et al, 2011; Richter & Hargreaves, 2013). Trening forbedrer insulinsensitiviteten akutt både hos friske og insulinresistente

personer. Den akutte effekten av en treningsøkt kan vare opptil 48 timer etter økta (van Dijk et al, 2011), mens flere repeterte økter vil forbedre insulinsensitiviteten utover den akutte effekten (Jensen et al, 2011).

2.11.1 Effekter av trening

Cauza et al (2005) sammenlignet effekten av 16 ukers styrke- og utholdenhetstrening på metabolske faktorer hos menn i alderen 50-70 år med fastende glukose >7 mmol/l. De ble delt inn i to grupper, utholdenhetstrening (UT) og styrketrening (ST). UT syklet på ergometersykkel, mens ST trente et helkroppsprogram. ST reduserte glukosekonsentrasjonen i blodet, insulinresistens og HbA1c signifikant, og ST var bedre enn UT på alle metabolske parametere (Cauza et al, 2005). Styrketrening 3 ganger per uke i 6 uker med ettbeins benpress, ettbeins kneekstensjon og ettbeins knefleksjon (3-4 serier x 10 av 12 RM) resulterte i økt insulinsensitivitet, og viser at også et ganske lavt styrketreningsvolum påvirker virkningen av insulin (Holten et al, 2004).

Akutte økter med utholdenhetstrening, styrketrening eller en kombinasjon har vist seg å forbedre insulinsensitiviteten og/eller glukosetoleransen fra 2- 48 timer etter trening (Praet et al, 2006). Van Dijk et al (2011) sammenlignet effekten av en økt utholdenhetstrening med en styrketreningsøkt hos personer med redusert glukosetoleranse (n=15) og T2DM (n=30) i et randomisert crossover-eksperiment. Styrketreningsøkta bestod av 4 serier i nedtrekk og brystpress (1 serie 20% av kroppsvekt, 3 serier x 10 rep 40% av kroppsvekt) og 5 treningsserier á 10 repetisjoner ved 55% av 1RM (1 serie), 65% av 1RM (1 serie), og deretter tre serier på 75% av 1RM i beinpress og kneekstensjon. Utholdenhetstreninga bestod av 45 min kontinuerlig sykling på ergometersykkel med moderat intensitet (50% av Wmax). Begge disse øktene reduserte glukosekonsentrasjonen opp til 24 timer etter økta hos personer med insulinresistens og T2DM (van Dijk et al, 2012).

Black et al (2010) sammenlignet flere styrketreningsprotokoller på 24 timers insulinsensitivitet i et crossover-eksperiment hos personer med fastende glukose på 5,5-6,9 mmol/l. Fire ulike økter med enten moderat (65% av 1RM) eller høy (85% av 1RM) intensitet med en eller flere serier per øvelse med minimum 3 dagers «washout» mellom hver økt ble gjennomført. Alle protokollene forbedret fastende glukose og insulinsensitivitet (HOMA), men treningen som ble gjennomført med høy intensitet og flere serier hadde størst effekt (Black et al, 2010). Monroe et al (2019) sammenlignet også ulike styrketreningsprotokoller på

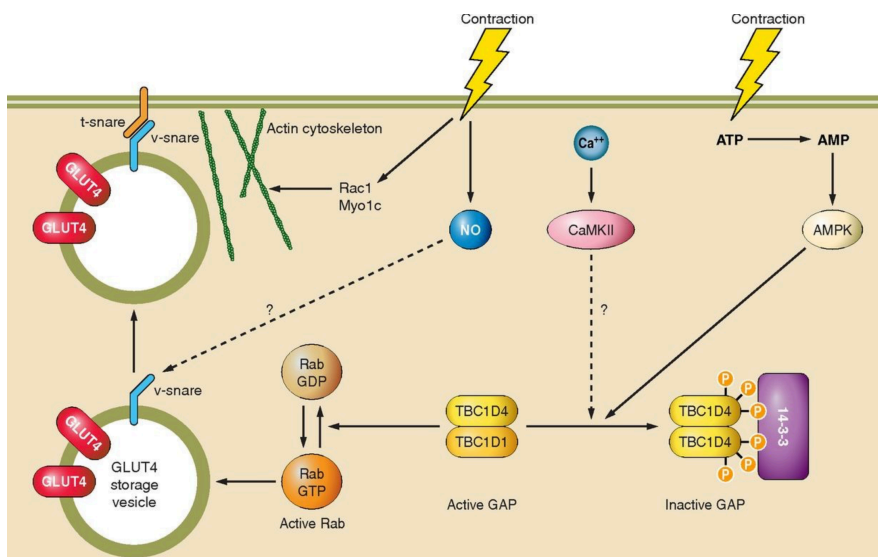
glukosekonsentrasjonen hos friske, unge styrketrente menn. De målte glukosekonsentrasjon ved baseline, pre-trening, post-trening og 10 min etter trening. Det var signifikante endringer både ved høy intensitet (7x 3 rep, 90% av 1RM) og moderat intensitet (3x9 rep, 70% av 1RM), men størst reduksjon i glukosekonsentrasjonen fra pre- til post-trening ble observert etter trening med høy intensitet (Monroe et al, 2010). Koopman et al (2005) gjennomførte en enkelt styrketreningsøkt (8x10 rep, 75% av 1RM, benpress og kneeskstensjon) for å undersøke om den kunne påvirke hele kroppens insulinsensitivitet opp til 24 timer etter trening, og de fant en forbedring på $13\pm 5\%$ (Koopman et al, 2005). Dette kan tyde på at det er et dose-respons forhold mellom volum og intensitet på styrketreningen for insulinsensitivitet og fastende glukose, og at styrketrening er effektivt for å påvirke insulinsensitiviteten akutt og regulere glukosekonsentrasjonen (Black et al, 2010; Monroe et al, 2019).

2.11.2 Mekanismer for økt insulinsensitivitet og glukoseopptak ved trening

GLUT4 er antatt å være viktig for både insulin- og kontraksjonstimulert glukosetransport i skjelettmuskulaturen (Cauza et al, 2005). Trening fører til en koordinert økning i blodtilførsel, økt rekruttering av kapillærer, økt GLUT4-translokasjon til membranen og T-tubuli og økt hastighet på metabolismen, og alle disse faktorene vil påvirke glukoseopptaket under aktivitet og glykogenlagring etter aktivitet (Richter & Hargreaves, 2013). Selv om insulinkonsentrasjonen faller under aktivitet, kan den økte blodtilførselen til muskelcellene muligens opprettholde insulintilførselen (Richter & Hargreaves, 2013).

Man antar at den kontraksjonstimulerte signaleringen er ulik insulinsignaleringen, men at de delvis konvergerer siden TBC1D1 og TBC1D4 blir aktivert av både insulin og kontraksjon (figur 2.1 og figur 2.2) (Richter & Hargreaves, 2013). De molekylære signaleringsmekanismene som fører til translokasjon av GLUT4 fra vesiklene til cellemembranen ser ut til å kreve en kompleks interaksjon mellom SNARE- og Rab-proteiner, Rab GTPaser og aktinkomponenter i cytoskjelettet (figur 2.2) (Richter & Hargreaves, 2013). Oppstrøms signalveier som leder til denne translokasjonen inkluderer muligens AMPK, CaMKII, NOS og ROS (figur 2.2) (Richter & Hargreaves, 2013).

Mens den akutte reguleringen av glukoseopptak er avhengig av GLUT4-translokasjon, er det totale glukoseopptaket også avhengig av ekspresjonen av GLUT4 (Richter & Hargreaves, 2013). Det ser ut til at AMPK og CaMKII regulerer ekspresjonen av GLUT4 (Richter & Hargreaves, 2013).



Figur 2.2 En skjematisk oversikt over signalveier for kontraksjonstimulert glukosetransport i skjelettmuskulatur. De prikkete linjene indikerer mulige signalveier. Hentet fra Richter & Hargreaves, 2013.

Styrketrening har ført til en økning i antall glukosetransportproteiner, og en enkelt treningsøkt kan øke GLUT4-konsentrasjonen i membranen og T-tubuli opptil 4 ganger (Cauza et al, 2005). En annen mulig mekanisme kan være økt antall insulinreseptorer i muskelcellemembranen etter styrketrening (Cauza et al, 2005). Inaktivitet i form av 19 dagers sengeleie førte til 16% reduksjon i antall GLUT4 i m. vastus lateralis, mens isometrisk styrketrening (30 isometriske MVC-kontraksjoner x 3 sekund i benpress) hver morgen under 19 dagers sengeleie førte til en 30% økning (Tabata et al, 1999). Det ble funnet 40% økning i ekspresjonen av GLUT4 i trent ben hos personer med T2DM sammenlignet med utrent ben etter 6 ukers styrketrening, mens økningen hos friske kontroller var på 13% (Holten et al, 2004). Dette er en rask respons til treningsstimuli, og flere studier på skjelettmuskulatur hos mennesker har vist at en enkelt treningsøkt har resultert i en umiddelbar økning i GLUT4 mRNA og den blir forhøyet i flere timer etter økta. En økning i GLUT4 mRNA fører mest sannsynlig til en økt transkripsjon av GLUT4, og fører til en økt ekspresjon av GLUT4 3-24 timer etter økta (Richter & Hargreaves, 2013). Glukoseopptaket under muskelarbeid er ikke insulinavhengig og vil fungere som normalt hos personer med T2DM (Adams, 2013). Etter aktivitet vil glukoseopptaket som er stimulert av muskelkontraksjon holde seg forhøyet i flere timer (Adams, 2013).

2.11.3 Retningslinjer for å motvirke metabolske endringer av ADT

Oppsummert opplever PCa-pasienter bivirkninger som redusert LBM, økt fettmasse og økt kroppsvekt under ADT-behandling. Videre har de økt risiko for økt fastende glukose- og insulinkonsentrasjon, økt HbA1c og redusert insulinsensitivitet og glukosetoleranse, som igjen øker risikoen for MetS og T2DM. Det finnes per i dag ingen retningslinjer for behandling av de metabolske bivirkningene av ADT, og det bør forskes mer for å få forstå sammenhengene fullt ut. Flere studier har vist god effekt av tung styrketrening på disse metabolske faktorene i andre populasjoner, men det er så vidt vi vet ikke gjennomført noen studier som undersøkt effekten av tung styrketrening på glukose- og insulinrespons hos PCa-pasienter på ADT-behandling. Siden styrketrening ser ut til å påvirke glukoseopptaket og insulinsensitiviteten akutt, er det viktig å undersøke om dette også kan påvirkes hos PCa-pasienter, slik at ADT-behandling i fremtiden kan gjennomføres i henhold til retningslinjer og treningsanbefalinger for å redusere risikoen for å utvikle MetS, T2DM og CVD (Choi & Kam, 2015).

3.0 Pasienter og metode

Denne masteroppgaven inngår i prosjektet PROST100 som gjennomføres ved Seksjon for fysisk prestasjonsevne ved NIH. Prosjektet hadde oppstart høsten 2017, men alle godkjenningene var først på plass i mai 2018. Pasientrekruttering begynte i juni 2018 og pågår fremdeles. Arbeidet med masteroppgaven ble foretatt i perioden september 2017 til mai 2019.

Studien er godkjent av Regional etisk komité (REK) (2016/640/REK), Statens legemiddelverk (EUDRACT NO. 2016-005209-38) og i protokollutvalget ved Akershus universitetssykehus (AHUS).

3.1 Design

Studien ble designet som en akutt, kontrollert tverrsnittstudie hvor PCa-pasienter på ADT ble sammenlignet med PCa-kreftpasienter som hadde gjennomgått kirurgi. Etter møte med medisinsk ansvarlig, Dr. Russnes (ved AHUS), møtte inkluderte pasienter på NIH ved fire anledninger; en tilvenningsdag, to treningsøkter og en eksperimentell dag.

Effekten av et treningsprogram eller en intervensjonsperiode er avhengig av responsen på hver eneste treningsøkt gjennom perioden. Det å gjennomføre en enkelt styrketreningsøkt hvor deltakerne gjennomførte 3x10RM i 4 øvelser for de største muskelgruppene i kroppen ga oss muligheten til å undersøke akutte responser på denne treningen.

3.2 Pasienter

Pasienter som har vært behandlet med stråling og ADT, ble rekruttert fra AHUS eller PROFO (Prostatakreftforeningen). Pasientene som ble rekruttert fra AHUS ble invitert når de besøkte poliklinikken tre måneder etter avsluttet strålebehandling. Ansvarlig onkolog vurderte om pasientene var aktuelle for å være med i studien. Pasientene som ble rekruttert gjennom PROFO ble informert om studien gjennom en informasjonsmail som ble sendt ut til medlemmene. De som var interesserte tok kontakt med prosjektkoordinator Tormod S. Nilsen som grovsorterte pasientene på inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Deretter var pasientene inne hos Dr Russnes som godkjente endelig deltakelse i studien. Pasienter som oppfylte alle inklusjons- og eksklusjonskriteriene (tabell 3.1), fikk utfyllende informasjon om studien. De

som var interessert i å være med ble kontaktet av prosjektkoordinator for å avtale oppmøtetidspunktene ved NIH.

Tabell 3.1. Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Behandlet med ADT i ADT-gruppen Ikke behandlet med ADT i kontroll-gruppen < 75 år Kan lese og skrive norsk Ansvarlig onkolog må godkjenne deltagelse Informert samtykke må være underskrevet og levert	Regelmessig styrketrening < 1 g/u siste 6 mnd Medisinering for osteoporose Bruker warfarin og marevan Ikke anbefalt å slutte på acetylsalicylsyre Kontraindikasjoner på trening: <ul style="list-style-type: none"> • Ubehandlet hypertensjon (>160/95 mmHg) • Ukontrollert kongestiv hjertesykdom • Ustabil angina pectoris • Nylig hjerteinfarkt (siste måned) • Hjertearytmier • Kronisk obstruktiv pulmonal sykdom • Alvorlig grad av astma • Nylig slag • Epilepsi • Insulinavhengig diabetes mellitus • Skjelettmetastaser Mentale kontraindikasjoner: <ul style="list-style-type: none"> • Alvorlig angst/depresjon • Demens • Kjent alkoholisme eller annet misbruk • Mentalt tilbakestående Forhold som vanskeliggjør gjennomføring av trening: <ul style="list-style-type: none"> • Ukontrollert smerte • Alvorlig grad av artrose • Planlagt kirurgisk inngrep for hofte-/kneprotese • Patologisk fraktur siste 6 mnd • Amputasjon

3.3 Kontrollgruppe

PCa-pasienter i kontrollgruppen har ikke hatt ADT-behandling. Pasientene ble identifisert ved fire ulike anledninger;

1. Pasienter som ble behandlet med adjuvant stråling ble identifisert ved poliklinikken før strålebehandlingen startet
2. Pasienter med tilbakefall etter kirurgi, og som gjennomgikk strålebehandling ble identifisert ved poliklinikken før strålebehandlingen startet
3. Pasienter som kun hadde gjennomgått kirurgi ble identifisert og invitert seks uker etter inngrepet av ansvarlig urolog

4. Pasienter ble rekruttert gjennom PROFO, og gikk gjennom samme prosedyre som ADT-gruppen for deltakelse.

3.4 Gjennomføring

Pasientene som deltok i prosjektet måtte møte på NIH ved fire anledninger.

3.4.1 Dag 1: Tilvenningsdag

Tilvenningen foregikk på NIH uken før de to treningsdagene og akuttdagen. Pasienten ble introdusert for alle testene og treningsøvelsene. Pasienten signerte samtykkeerklæring før første oppmøte. Pasientens kroppssammensetning ble målt ved hjelp av dual energy x-ray absorptiometry (DXA) (Lunar iDXA, GE Healthcare, Madison, USA). Etter 10 minutters oppvarming på ergometersykkel med lav til moderat intensitet ble det gjennomført tilvenning i protokollen for maksimal voluntær kontraksjon (MVC) i knestrekkerne og deretter 1RM styrketester. MVC ble målt i et kneekstensjonsapparat (Gym2000) med en tilkoblet kraftcelle (HBM U2AC2, Darmstadt, Tyskland). Kraftcellen var koblet til en datamaskin med Labview 2017 (Labview 8.2, National instr., Austin, Texas) som registrerte kraften som ble skapt under testen. 1 repetisjon maksimum (1RM) ble målt i ettbeins beinpress (Selection PRO Leg press, Technogym, Cesena, Italia), ettbeins kneekstensjon (Selection PRO Leg extension, Technogym, Cesena, Italia), brystpress (Selection PRO Chestpress, Technogym, Cesena, Italia) og sittende roing i apparat (Power row, Freeweight, Panatta, Italia) etter en standardisert testprotokoll.

Test av MVC ble kun gjennomført på det beinet som ble trent. Testen bestod av 3-5 maksimale forsøk. Den spesifikke oppvarmingen til testen bestod av ett forsøk på 50%, 70% og 90% av maksimal innsats. Pasientene ble bedt om å utvikle maksimal kraft så hurtig som mulig og holde i 2-3 sekunder på hvert forsøk med en pause på 30-60 sekunder mellom hvert forsøk. Tilvenningen ble gjennomført før testing av 1RM. MVC ble gjennomført før og etter styrketreningen på akuttdagen, og hensikten var å få et objektivt mål på hvor tung styrketreningsøkten på akuttdagen var.

Oppvarming til 1RM-testene bestod av fire oppvarmingsserier per testøvelse med henholdsvis 10, 6, 3 og 1 repetisjon. Alle med en belastning som gikk greit å gjennomføre. Pause mellom hvert oppvarmingssett var 1,5 minutt. Deretter økte belastningen gradvis til vi kom fram til pasientens maksimale styrke i testøvelsene. Pause mellom 1RM-forsøkene ble satt til 2

minutter. Kriterium for godkjent 1RM-test var at pasienten greide å gjennomføre øvelsen med godkjent teknikk og bevegelsesbane;

- Beinpress: riktig dybde i starten av bevegelsen og full ekstensjon i kneleddet
- Kneekstensjon: full ekstensjon i kneleddet i sluttfasen av bevegelsen, ikke løfte setet
- Brystpress: riktig start- og skulderbueposisjon gjennom hele bevegelsesbanen og full ekstensjon i albueleddet
- Sittende roing: albuene langt nok bak i sittende roing, brystet inntil brystputen

1RM-testene dannet utgangspunktet for treningsmotstanden i treningsøkt 1, treningsøkt 2 og treningen på eksperimentdagen. Tabell 4.2 viser en detaljert oversikt over treningsprogrammet med treningsbelastning, antall serier og repetisjoner.

Tabell 3.2. Treningsprogram for treningsøkt1, treningsøkt 2 og eksperimentdag. På eksperimentdagen ble det gjennomført kun et oppvarmingssett på ettbens kneekstensjon, brystpress og sittende roing.

Øvelse	Oppv 1, 10 rep		Oppv 2, 10 rep		1.set 10 rep, 70% av 1 RM		2.set 10 rep, 70% av 1RM		3.set 10 rep, 70% av 1RM	
	Kg	Anstr	Kg	Anstr	Kg	Anstr	Kg	Anstr	Kg	Anstr
Ettbens benpress										
Ettbens kneekst										
Brystpress										
Sittende roing										

3.4.2 Dag 2: Treningsøkt 1

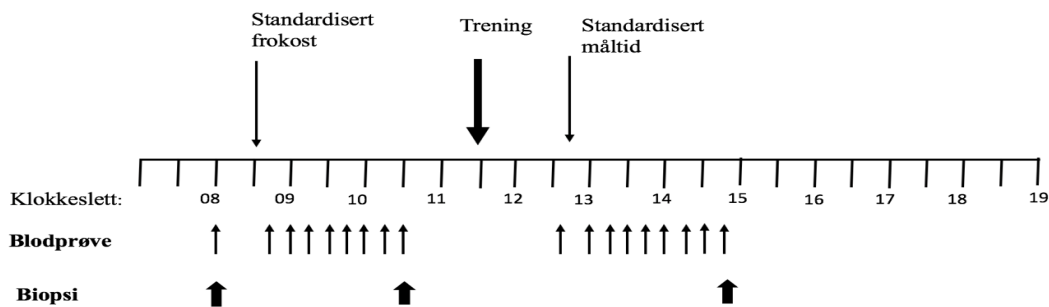
Første treningsøkt ble gjennomført 3 til 14 dager etter tilvenningsøkten på NIH. Ved oppmøte ble det tatt en blodprøve. Etter 10 min oppvarming på ergometersykkel ble det gjennomført 2 oppvarmingsserier med økende belastning og 3 treningsserier på hver øvelse. Pausene var 1,5-2 minutter mellom hver serie (tabell 4.2).

3.4.3 Dag 3: Treningsøkt 2

Ved oppmøte ble det tatt en blodprøve. Treningsøkt 2 ble gjennomført 24 timer etter treningsøkt 1. Denne økta ble gjennomført på samme måte som treningsøkt 1.

3.4.4 Dag 4: Eksperimentell gjennomføring

Pasientene møtte fastende på NIH kl 0800, og oversikt over akuttdagen vises i figur 3.1.



Figur 3.1. Oversikt over gjennomføring av eksperimentet på akuttdagen

Beskrivelse av gjennomføringen:

1. Kl 0800: venekateter ble satt inn og fastende blodprøve ble tatt, samt muskelbiopsi fra m. vastus lateralis i venstre bein
2. Kl 0840: inntak av standardisert måltid som bestod av 1 gram karbohydrat/kg kroppsvekt og 0,3 gram protein/kg kroppsvekt
3. Kl 0900-1045: blodprøver hvert 15. minutt i to timer. De to siste blodprøvene ble tatt mens pasienten ble klargjort for muskelbiopsi 2 fra m. vastus lateralis i både høyre og venstre bein. Venekateteret ble fjernet etter siste blodprøve.
4. Kl 1110: 10 min oppvarming på sykkel og MVC-test
5. Kl 1130: Treningsøkt; to oppvarmingsserier á 10 repetisjoner med økende belastning (fra 50-70% av 1RM) på beinpress, en oppvarmingsserie á 10 repetisjoner på kneekstensjon, brystpress og sittende roing. Tre treningsserier med 3x10 RM i ettbeins benpress, 3x10 RM i ettbeins kneekstensjon, 3x10RM i brystpress og 3x10RM i sittende roing. Pause mellom treningssettene var 2 minutter.
6. Kl 1235: MVC-test
7. Kl 1245: Nytt venekateter ble satt inn og det ble tatt en blodprøve akutt etter treningsøkta
8. Kl 1255: inntak av et standardisert måltid med samme mengde karbohydrat og protein som første måltid
9. Kl 1315-1500: Blodprøver hvert 15 minutt i to timer. De to siste blodprøvene ble tatt mens pasienten ble klargjort for muskelbiopsi 3 fra m. vastus lateralis i høyre og venstre bein
10. Kl 1520: Forsøksperson ferdig med akuttdagen

Eksperimentdagen ble enten gjennomført torsdag (dag 1 mandag og dag 2 tirsdag samme uke) eller fredag (dag 1 tirsdag og dag 2 onsdag samme uke).

3.5 Blodprøver

Blodprøvene ble tatt fra et perifert venekateter (BD Connecta, Becton Dickinson Infusion Therapy AB, Helsingborg, Sverige) som ble satt inn av en ingeniør på laboratoriet. Før hver blodprøve ble luftbobler, saltvannsløsning (BD Posiflush SP, Drogheda, Irland) og litt blod trukket ut av venekateteret i en 2ml engangssprøyte (Braun, Omnifix, Melsungen, Tyskland). Blod til alle prøverørene ble trukket ut med en 20ml engangssprøyte (Braun, Omnifix, Melsungen, Tyskland), og deretter overført direkte i prøverørene. Etter hver prøvetaking ble venekateteret skylt med saltvannsløsning. Rørene stod i kjøleskapet i minimum 30 min og maksimalt 2 timer før de ble sentrifugert i sentrifugen (Heraeus Megafuge 16R Centrifuge, Thermo Scientific) på laboratoriet på NIH. Alle blodprøvene, bortsett fra blodprøven for HbA1c, ble sentrifugert i 10 min ved en temperatur på 4°C og 3500 rpm. Prøvene ble fortløpende satt i kjøleskapet, sentrifugert, pipetert, merket og fryst. Plasma² ble lagret ved -80°C for senere analyser ved NIH. Prøven for HbA1c ble overført til et EDTA-rør (Vacuette), satt i kjøleskapet og levert for analyse hos Fürst mandag morgen. Prøvene for glukose og insulin ble overført til serumrør med gel (Vacuette), pipetert over i et vakuumbør uten tilsetning (Vacuette) etter sentrifugering, lagret ved -20°C og levert til Fürst for analyse mandag morgen. Fürst analyserte glukose, insulin og HbA1c.

3.6 Dual x-ray absorptiometry (DXA)

Kroppssammensetning ble analysert ved hjelp av dual x-ray absorptiometry (Lunar iDXA, GE Healthcare, Madison, USA). Resultatene fra denne testen har blitt brukt som baselinevariabler for å beskrive eventuelle forskjeller mellom gruppene.

3.7 Spørreskjema

For å kartlegge pasientenes fysiske aktivitetsnivå den siste måneden brukte vi spørreskjemaet «Godin Exercise Leisure-Time Questionnaire» (Godin et al, 1986). Skjemaet inneholdt også spørsmål om sivilstatus, utdanning, jobbsituasjon, vurdering av arbeidsevne, stillesitting,

² Når prøven er tatt i et glass med tilsetningsstoffer (EDTA) får man plasma etter sentrifugering, og serum dersom prøven er tatt i et rør uten tilsetningsstoffer. For de aller fleste analyser vil de målte konsentrasjonene i plasma eller serum være tilnærmet like (Westin et al, 2012).

kosthold, kosttilskudd, røyking, alkohol, sykdommer og medisiner. I denne masteroppgaven har jeg kun brukt informasjon om fysisk aktivitetsnivå. Pasientene rapporterte hyppighet (antall/uke) og varighet (antall minutter/gang) på gjennomført utholdenhetstrening med høy, moderat og lav intensitet, samt hyppighet(antall/uke) og varighet (minutter/gang) på styrketrening. Spørreskjema ble fylt ut før testene på tilvenningsdagen.

3.8 Statistikk

3.8.1 Størrelse på utvalget

PCa-pasientene i begge gruppene ble rekruttert fra AHus og PROFO. Basert på tall fra 2014 fikk 272 pasienter ADT-behandling i tillegg til strålebehandling. Vi forventet at ca 50% ville være potensielle deltakere, og basert på tidligere erfaringer ville 4-5 pasienter møte inklusjons- og eksklusjonskriteriene hver uke og dermed bli inkludert i studiet. For å oppdage forskjeller mellom de to gruppene (signifikansnivå på 5% og en statistisk styrke på 90%) måtte det være 13 pasienter i hver gruppe. Siden dette var en del av en større studie hvor det primære endepunktet var å se på forskjeller i fosforylering av p70S6K, måtte det være 19 pasienter i hver gruppe basert på erfaringer fra laboratoriet på NIH. Planen var derfor å inkludere 20 pasienter i hver gruppe, og ut ifra dette ville vi gjøre en retrospektiv styrkeberegning for å se på styrken på dataene. Siden glukose- og insulinrespons var et av de sekundære endepunktene ble det ikke gjort en egen styrkeberegning for disse dataene.

3.8.2 Statistiske tester og analyser

Alle analyser ble gjennomført i Graphpad Prism 8. Signifikansnivået ble satt til $p < 0,05$, mens en p-verdi fra 0,05-0,09 kunne antyde tendenser til forskjeller. Alle figurer ble utarbeidet i Graphpad Prism. Deskriptive data er presentert som gjennomsnitt \pm standardavvik (SD) med korresponderende 95% konfidensintervall (KI). Samtlige variabler ble testet for normalfordeling. Der dataene var normalfordelte ble uparet T-test gjennomført for å se om det var signifikante forskjeller mellom gruppene på de antropometriske variablene, styrketestene, fastende glukose, fastende insulin, HbA1c og selvrapportert fysisk aktivitet. I de tilfellene hvor dataene ikke var normalfordelt ble Mann-Whitney U gjennomført. Toveis ANOVA (mixed models) ble brukt for å sammenligne gjennomsnittsverdiene i begge gruppene på alle måletidspunktene for glukose- og insulinkonsentrasjon. Dette er en strengere test enn å beregne areal under kurven (AUC) som kanskje ville gitt flere signifikante forskjeller mellom gruppene.

3.9 Ethiske betraktninger

Denne akuttstudien ble gjennomført i samsvar med Helsinkideklarasjonen og ble godkjent av Regional Etisk komité (avdeling Sørøst), Statens legemiddelverk og protokollutvalget ved AHus. Alle i prosjektet har signert skjema for taushetsplikt, og all bruk av data skal godkjennes av prosjektkoordinator Tormod S. Nilsen. Alle deltakerne fikk skriftlig og muntlig informasjon om hensikten med studien og hvordan den skulle gjennomføres. Samtlige pasienter leverte skriftlig samtykkeerklæring før tilvenningen. Hvis det ble oppdaget at pasientene hadde sykdom som ikke var kjent for pasienten ble det gitt beskjed til ansvarlig lege, og deretter til pasientens fastlege.

4.0 Resultater

Studien hadde oppstart ved NIH i august 2018 og pågår fremdeles. Totalt 13 pasienter var inkludert i PROST100-studien per 10.mai 2019, og 11 pasienter inkludert i denne delen av studien. Deskriptive data for utvalget er presentert i tabell 4.1. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene ved baseline, bortsett fra at ikke-ADT var signifikant høyere ($p=0,026$), hadde signifikant større LBM ($p=0,029$) og var sterkere i kneekstensjon ($p=0,032$), samt at de rapporterte flere minutter lett utholdenhetstrening per uke enn ADT ($p=0,039$) (tabell 4.1).

Tabell 4.1 Bakgrunnsvariabler hos ADT og ikke-ADT. Standardavvik (SD) er oppgitt i parentes.

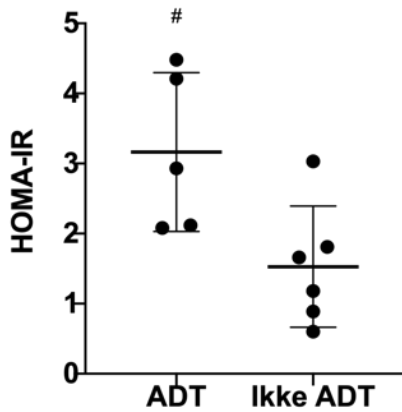
	ADT n=5	Ikke ADT n=6	Forskjell mellom gruppene (p-verdi)
Alder (år)	68 (9,9)	66,5 (4,5)	0,744
Høyde (cm)	174,6 (3,2)	183,7 (6,9)	0,026
Vekt (kg)	84,5 (14,2)	85,7 (9,2)	0,865
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	27,6 (4)	25,5 (3,2)	0,914
Fettmasse (kg)	28,6 (9,6)	21,7 (7,5)	0,217
Fettmasse (%)	34,1 (5,9)	25,9 (6,6)	0,061
LBM (kg)	53,5 (4,7)	60,8 (4,6)	0,029
Varighet ADT (måneder)	33 (29)		
1RM ettbeins benpress	74 (33)	80 (18)	0,708
1RM kneekstensjon	34,5 (3,3)	43,8 (7,5)	0,032
1RM brystpress	57 (8,2)	57 (19,3)	0,993
1RM sittende roing	35,2 (4,8)	46,3 (14,1)	0,132
Hard/moderat uth (min/uke)	213 (137)	245 (136)	0,708
Lett uth (min/uke)	30 (52)	174 (124)	0,039
Styrketrening (min/uke)	56 (88)	60 (76)	0,937

Det var videre ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i fastende glukosekonsentrasjon og HbA1c (tabell 4.2). Ikke-ADT hadde signifikant lavere fastende insulinkonsentrasjon enn ADT ($p=0,022$).

Tabell 4.2 Fastende plasmakonsentrasjoner av glukose, insulin og HbA1c hos ADT og ikke-ADT. SD er oppgitt i parentes.

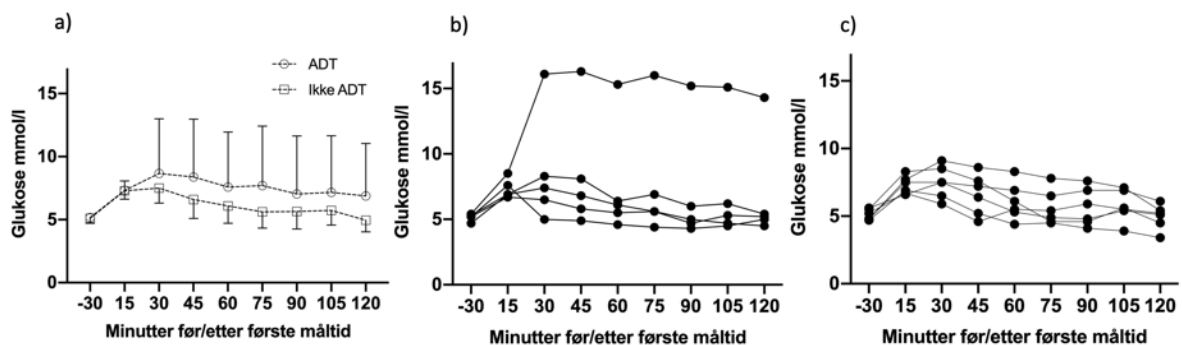
	ADT n=5	Ikke-ADT n=6	Forskjell mellom gruppene (p-verdi)
Fastende glukose (mmol/l)	5,2 (0,3)	5,1 (0,4)	0,389
Fastende insulin (pmol/l)	83,4 (31,7)	39,8 (20,6)	0,022
HbA1c (mmol/mol)	42,4 (9,1)	37 (2,8)	0,100

Insulinresistens målt som HOMA viste en signifikant forskjell mellom gruppene i favør ikke-ADT ($p=0,024$) (figur 4.1). Da disse verdiene er baselineverdier valgte jeg å presentere disse dataene først.



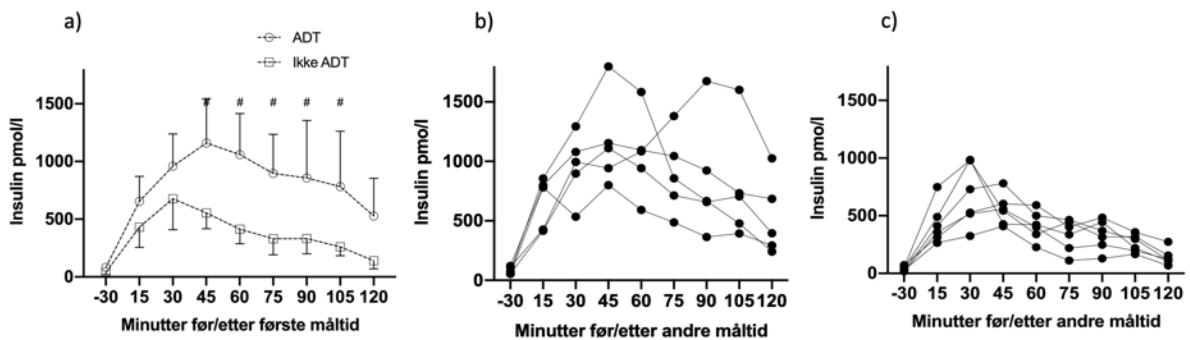
Figur 4.1 Insulinresistens målt ved HOMA-IR hos ADT og ikke-ADT.

Hovedproblemstillingen for masteroppgaven var å undersøke om et standardisert måltid ville påvirke glukose- og insulinresponsen forskjellig hos PCa-pasienter som gikk på ADT sammenlignet med PCa-pasienter som ikke gikk på ADT. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i glukosekonsentrasjonen i blodet etter første måltid på noen tidspunkter i løpet av de 120 minuttene vi målte (figur 4.2).



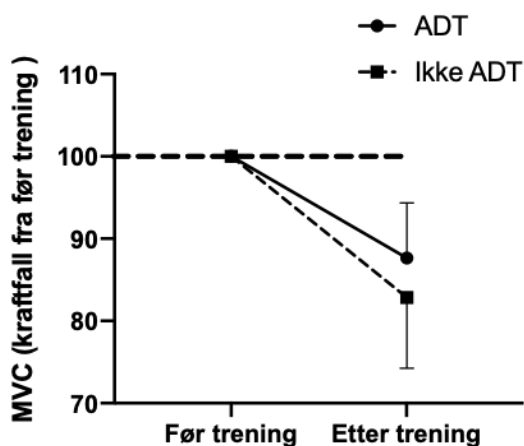
Figur 4.2 Glukosekonsentrasjoner i blodet fra før (-30 minutter) til to timer etter første måltid hos ADT og ikke-ADT: a) glukosekonsentrasjon hos ADT og ikke-ADT, b) individuelle glukosekonsentrasjoner hos ADT og c) individuelle glukosekonsentrasjoner hos ikke-ADT.

Det var imidlertid signifikante forskjeller mellom gruppene i insulinkonsentrasjon i blodet etter første måltid på alle måletidspunktene fra og med 45 til 105 minutter etter måltid (figur 4.3).



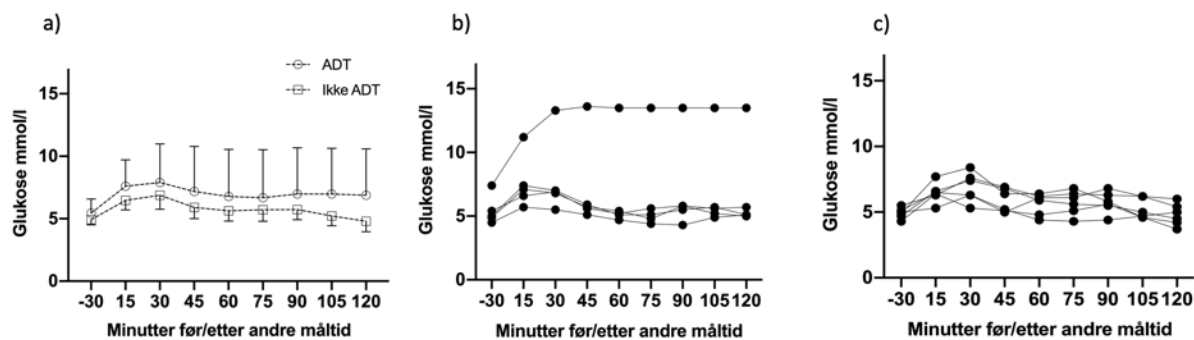
Figur 4.3 Insulinkonsentrasjoner i blodet fra før (-30 minutter) til to timer etter første måltid hos ADT og ikke-ADT: a) insulinkonsentrasjon hos ADT og ikke-ADT b) individuelle insulinkonsentrasjoner hos ADT og c) individuelle insulinkonsentrasjoner hos ikke-ADT

Begge gruppene hadde signifikant reduksjon i maksimal voluntær kontraksjon fra før til etter trening. ADT hadde et kraftfall på $12 \pm 7\%$ ($p=0,008$), mens ikke-ADT hadde et kraftfall på $17\% \pm 9\%$ ($p=0,002$). Det var ingen signifikant forskjell i MVC mellom gruppene (figur 4.4).

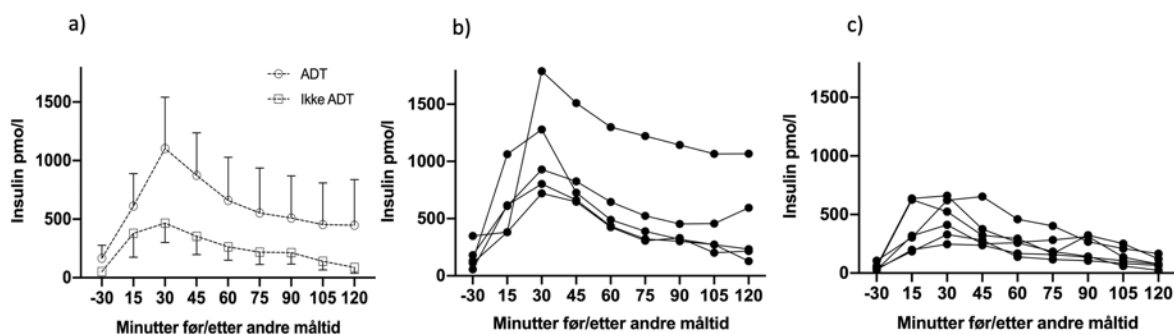


Figur 4.4 Prosentvis endring i maksimal voluntær kontraksjon fra før til etter trening i ADT og ikke ADT.

Videre så vi på hvordan en styrketreningsøkt påvirket glukose- og insulinresponsen etter et standardisert måltid hos PCa-pasienter som gikk på ADT sammenlignet med PCa-pasienter som ikke gikk på ADT. Det var ingen signifikante forskjeller i glukosekonsentrasjonen (figur 4.5) eller insulinkonsentrasjonen (figur 4.6) mellom gruppene etter trening og andre måltid.

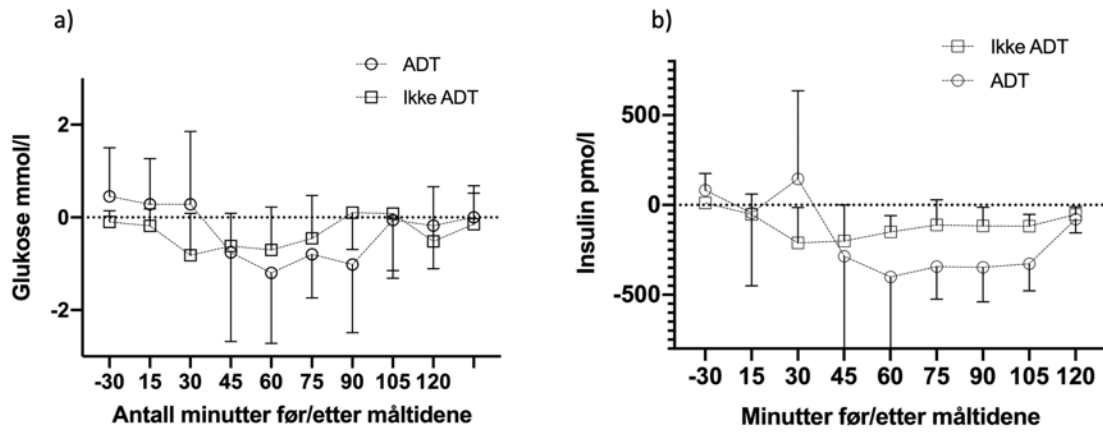


Figur 4.5 Glukosekonsentrasjon i blodet post-trening (-30 minutter) til to timer etter andre måltid hos ADT og ikke-ADT; a) glukosekonsentrasjon hos ADT og ikke-ADT b) individuelle glukosekonsentrasjoner hos ADT og c) individuelle glukosekonsentrasjoner hos ikke-ADT



Figur 4.6 Insulinkonsentrasjon i blodet post-trening (-30 minutter) og etter andre måltid hos ADT og ikke-ADT; a) insulinkonsentrasjon hos ADT og ikke-ADT b) individuelle insulinkonsentrasjoner hos ADT og c) individuelle insulinkonsentrasjoner hos ikke-ADT

Til slutt så vi på om det var forskjeller i endring i glukosekonsentrasjon og insulinkonsentrasjon mellom gruppene på alle måletidspunktene etter første og andre måltid for å se om responsen ble påvirket av treningsøkten. Det var ingen signifikante forskjeller i endring mellom gruppene på noen av måletidspunktene, hverken for glukose eller insulin (figur 4.6 og 4.7).



Figur 4.7. Endringer i glukose- og insulinkonsentrasjon fra første til andre måltid. a) endringer i glukosekonsentrasjon fra første til andre måltid for begge gruppene og b) endringer i insulinkonsentrasjon fra første til andre måltid for begge gruppene

5.0 Diskusjon

Hovedfunnene i denne masteroppgaven var at det ikke var noen signifikante forskjeller i glukosekonsentrasjon etter et standardisert måltid mellom ADT og ikke-ADT.

Glukosekurvene i figur 4.2 viser at glukosekonsentrasjonen ligger litt høyere på alle måletidspunktene bortsett fra baseline og 15 minutter etter måltidet hos ADT sammenlignet med ikke-ADT, selv om forskjellene ikke er signifikante. Insulinkonsentrasjonen var imidlertid signifikant høyere på alle måletidspunkt fra 45 til 105 minutter etter måltidet hos ADT. Det kan dermed se ut som at insulinsensitiviteten er noe dårligere hos ADT sammenlignet med ikke-ADT. Insulinkurvene i figur 4.3 viser at insulinkonsentrasjonen ligger høyere hos ADT på alle måletidspunktene. Den akutte effekten av styrketreningsøkten ser ut til å påvirke insulinresponsen hos PCa-pasientene på ADT i positiv retning, da det ikke er noen signifikante forskjeller mellom gruppene. Den individuelle insulinresponsen er mer lik responsen hos ikke-ADT etter andre måltid (figur 4.5), men endringen er ikke statistisk signifikant. Så vidt vi kjenner til er det ingen andre studier som har undersøkt dette tidligere.

5.1 Metodiske betraktninger

PROST100-studien er en tverrsnittstudie hvor hensikten var å undersøke effekten av en styrketreningsøkt på muskelproteinsyntese og cellulære mekanismer i muskelcellene, og glukose- og insulinrespons hos PCa-pasienter på ADT-behandling.

5.1.1 Studiedesign og gjennomføring

Denne tverrsnittstudien undersøkte hvordan ADT påvirket glukose- og insulinrespons hos PCa-pasienter etter et måltid og en styrketreningsøkt, og sammenlignet den med responsen hos PCa-pasienter som ikke fikk ADT. Dette gir et «øyeblikksbilde» og kan være lite egnet til å avklare forholdet mellom årsak og virkning (Laake et al, 2015). Man bør være forsiktige i tolkningen av resultatene da et slikt studiedesign medfører en viss risiko for systematiske målefeil (bias) og påvirkning av konfunderende faktorer (Laake et al, 2015). Potensielle konfunderende faktorer kan være forskjeller i kosthold, aktivitetsnivå og treningsstatus blant deltakerne og om de er pre-disponert for å utvikle T2DM.

Spørreskjema er den mest benyttede metoden for å registrere fysisk aktivitet (Torstveit et al, 2018). Svakheterne ved selvrapporing er at mengde aktivitet ofte blir overrapportert siden fysisk aktivitet ofte er en ønsket atferd fører samt at de som svarer har ulik oppfatning av

begreper som brukes (Torstveit et al, 2018). Overestimering av fysisk aktivitet ved selvrapporing i forhold til aktivitetsmålinger gjort med akselerometer var 114% (range -57 til 2695%) hos menn (Prince et al, 2008). Det er også utfordringer knyttet til rapportering retrospektivt (Torstveit et al, 2018), og i vårt skjema skulle pasientene rapportere gjennomsnittlig ukentlig trening/aktivitet den siste måneden.

Forberedelser ble gjort gjennom pilotforsøk, samt testing og trening med hverandre. Protokollene ble vurdert etter hver gjennomføring og forbedret ved behov før oppstart av studien. Den viktigste årsaken til pilotforsøkene var å optimalisere protokollen med inntak av deuteriumoksid (D₂O), og finne best tidspunkt for inntak for pasientene.³Varigheten på treningsøkta på eksperimentdagen ble redusert for å gjøre eksperimentdagen noe kortere for pasientene.

Tre testledere gjennomførte testing og treningsøktene, og alle hadde god erfaring med dette. Testens pålitelighet øker testpersonen er velkjent med øvelsen, har prøvd og kjenner til oppvarmingsrutinene og er noe kjent med sitt nivå (Raastad et al, 2010). Manglende tilvenning i forkant av 1RM-testene kan påvirke resultatet, men valg av testøvelser som ikke er teknisk krevende kan veie opp for det. Tverrsnittarealet i en muskelgruppe er den viktigste faktoren for den maksimale styrken, men den påvirkes også av grad av aktivering, samspill mellom ulike muskler og teknikk (Raastad et al, 2010). Selv om våre pasienter rapporterte at de var fysisk aktive var det forskjell i hvor kjent de var med tung styrketrening og øvelsene i test- og treningsprogrammet. For å optimalisere studiedesignet og testresultatene burde vi hatt en til to tilvenningsøkter før 1RM-testene, men for å begrense antall oppmøter ble ikke dette gjennomført. Om testresultatene hadde blitt annerledes med en tilvenningsprotokoll er usikkert, siden pasientene var veldig motiverte og belastningen ble økt til de ikke greide å gjennomføre repetisjonen med tilfredsstillende teknikk. Alle gjennomførte testene og treningsøktene. Testene er kun reliable når testlederne benytter samme protokoll og kommer til samme resultat (Raastad et al, 2010), og siden to testledere gjennomførte tilvenning og treningsøkter sammen på pilotforsøkene og de fem første pasientene ble vi godt samkjørte.

³ Kun en oppvarmingsserie ble gjennomført på ettbeins kneekstensjon, brystpress og sittende roing mot to på treningsøkt 1 og treningsøkt 2

Venekateter satt inn av en bioingeniør og det kun var jeg som tok og behandlet blodprøvene. Prøvetakingen ble gjennomført etter protokollen for alle pasientene utenom hos én pasient som dermed ikke ble inkludert i datasettet til denne masteroppgaven. Alle prøvene ble tatt på planlagte tidspunkt med 15 minutters intervall.

Blinding er nødvendig for å sikre at registrering og fortolkning ikke påvirkes av subjektive antagelser om effekten av eksperimentet (Lindbæk & Skovlund, 2002), og i PROST100 ble blinding gjennomført ved at databehandler ikke visste hvilken type behandling pasientene hadde gjennomgått før data var ferdig samlet inn, organisert og var klare for analyser.

5.1.1 Frafall og manglende verdier

Per 10.mai 2019 hadde én pasient trukket seg fra studien, og én pasient ble ekskludert fordi vi ikke fikk tatt blodprøver. Manglende verdier er vanlig og vanskelig å unngå i epidemiologiske og kliniske studier (Sterne et al, 2009). I vårt datamateriale har vi noen manglende verdier for glukose- og insulinkonsentrasjoner på tre måletidspunkter etter hverandre (75, 90 og 105 min etter andre måltid) for en pasient forårsaket av hemolyse⁴ i blodprøvene. For en pasient fikk vi ikke tatt blodprøven 105 min etter andre måltid på grunn av redusert blodstrøm fra venekateteret. I tillegg hadde vi to verdier som vi mener ikke stemmer; en glukoseverdi 15 min etter første måltid for en pasient i ikke-ADT, og en insulinverdi 75 min etter første måltid for en pasient i ADT som vi valgte å ikke legge inn i datasettet.

Risikoen for bias på grunn av manglende verdier er avhengig av årsaken til at verdiene mangler, og Little & Rubin (2002) har klassifisert tre årsaker;

1. Missing completely at random (MCAR): manglende verdier er ikke relatert til den manglende verdien eller andre verdier i datasettet, uavhengig av om de mangler eller er observert
2. Missing at random (MAR): manglende verdier er ikke relatert til den manglende verdien, men er relatert til andre observerte verdier for andre variabler
3. Missing not at random (MNAR): manglende verdier er relatert til de manglende verdiene

⁴ Erytrocyttene sprekker og hemoglobin og andre komponenter siver ut i prøvematerialet

Årsaken til de manglende verdiene i vårt datasett er MCAR da de hverken er relatert til den manglende verdien eller til andre verdier i datasettet. Vi tror at årsaken til hemolyse i de tre blodprøvene enten er relatert til prøvetakingen eller behandlingen av prøven, og at de to utelatte verdiene på insulin og glukose skyldes analysefeil eller feil ved registrering av resultatet hos Fürst. Grunnen er at insulin- og glukosekonsentrasjonen er målt i samme prøve. Siden glukosekonsentrasjonen i prøven som hadde en urealistisk insulinkonsentrasjon virker å stemme, og insulinkonsentrasjonen i prøven som hadde en urealistisk glukosekonsentrasjon virker å stemme er dette en plausibel forklaring. Den siste manglende verdien 105 minutter etter andre måltid hos en pasient skyldes manglende blodstrøm i venekateteret, og skyldes muligens at venekateteret lå annerledes i blodåren og dermed stengte for blodstrømmen. Vi brukte nesten 15 minutter på å få orden på dette slik at venekateteret ble klart til den siste blodprøven.

Ved manglende verdier har man to muligheter; enten ekskludere pasientene med manglende verdier eller imputere de manglende verdiene (Sterne et al, 2009). I vårt tilfelle ville en ekskludering av disse pasientene medført at antall pasienter i hver gruppe ville blitt enda lavere og dermed ytterligere tap av statistisk styrke, og vi valgte derfor å imputere disse verdiene. De kan erstattes ved å imputere verdier fra de observerte verdiene (feks gjennomsnittet av de observerte verdiene), bruke en «missing category indicator» eller erstatte den manglende verdien med den siste målte verdien («last value carried forward») (Sterne et al, 2009). Vi vurderte flere framgangsmåter, og endte opp med å bruke gjennomsnittsverdiene på målingen før og målingen etter da dette så ut til å være de mest sannsynlige verdiene når vi sammenlignet med verdiene på samme prøvetidspunkt innad i gruppene.

5.1.3 Treningsintensitet på eksperimentdagen

Vår hypotese var at en tung styrketreningsøkt på store muskelgrupper ville påvirke den akutte glukose- og insulinresponsen etter andre måltid hos PCa-pasientene på ADT. Hypotesen støttes av studiene til Black et al (2010) og Monroe et al (2019) som viste at styrketrening med høy intensitet og stort volum hadde god effekt på glukosekonsentrasjonen og insulinsensitiviteten, selv om dette ikke var hos PCa-pasienter. Vi benyttet MVC-målinger før og etter økta for å ha et objektivi mål på intensiteten, da en reduksjon i kraft mellom 10 og 20% på MVC er vanlig rett etter en tung styrketreningsøkt (Raastad et al, 2010). MVC-testen

etter økta ble gjennomført omtrent 30 minutter etter at beintreningen var ferdig, og begge gruppene hadde en kraftreduksjon som viser at styrketreningen ble gjennomført etter intensjonen (figur 4.4).

5.2 Pasientutvalget og generaliserbarhet

Før resultatene kunne diskuteres, var det viktig å diskutere den eksterne validiteten til pasientutvalget som ble inkludert i studiet og dermed være avgjørende for i hvilken grad resultatene kan generaliseres. I klinisk forskning inkluderer man et utvalg av pasienter, og prøver å trekke slutninger om en populasjon på bakgrunn av dette (Lindbæk & Skovlund, 2002). For at dette skal være gyldig må utvalget av pasienter være representativt for populasjonen, en styrkeberegning på antall deltakere må være gjort og frafallet bør være lavt (Lindbæk & Skovlund, 2002). Det ble ikke gjort en egen styrkeberegning for endepunktene i denne delen av PROST100. van Dijk et al (2011) inkluderte 15 personer i hver av sine tre grupper da de skulle sammenligne effekten av en utholdenhetsøkt og en styrketreningsøkt på 24 timers glykemisk kontroll. Perley & Kipnis (1967) undersøkte insulinrespons på oralt og intravenøst glukoseinntak hos friske, normalvektige med diabetes og overvektige med diabetes og hadde henholdsvis 12, 19 og 16 i hver gruppe. Dermed ser det ut til at antall pasienter i våre grupper (n=5 i ADT og n=6 i ikke-ADT) vil være begrensende.

Median alder for PCa-pasienter i 2017 var 69 år; 69 år for de som fikk primær strålebehandling og 63 år for de som ble operert (Larsen et al, 2018). I PROST100 var gjennomsnittlig alder 68 år i ADT og 66,5 år i ikke-ADT (tabell 4.1). Dette er i samsvar med gjennomsnittlig alder for pasientgruppen.

Videre kan det tenkes at pasientene som var interessert i å delta var i overkant interesserte i trening og dermed kanskje også hadde et høyere aktivitetsnivå enn andre PCa-pasienter. Generaliserbarheten av våre resultater vil kanskje bli begrenset hvis våre pasienter har et høyere aktivitetsnivå enn de fleste PCa-pasientene. Det finnes per i dag, så vidt jeg vet, ingen kartlegging av aktivitetsvanene til prostatakreftpasienter i Norge, men ifølge Statistisk Sentralbyrås (SSB) levekårsundersøkelse fra 2015 hadde 48% av mennene i alderen 65-79 år et selvrapportert fysisk aktivitetsnivå som gjorde at de ble svette og andpustne mer enn 150 minutter per uke (Grøholt et al, 2018). Etter 65 års alder ble daglig aktivitetsnivå redusert fra 36 til 31 minutter i gjennomsnitt, med et tydelig fall etter fylte 75 år (Grøholt et al, 2018).

PCa-pasientene i begge våre grupper hadde gjennomsnittlig mer enn 150 minutter per uke med moderat til hard utholdenhetstrening, og det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene (tabell 4.1). Ikke-ADT gjennomførte signifikant mer lett utholdenhetstrening enn ADT, mens det ikke var noen forskjell mellom gruppene på antall minutter styrketrening per uke. Det er funnet gode sammenhenger mellom grad av stillesitting og HbA1C-nivå, og jo mer tid brukt til stillesitting desto mer økte risikoen for økte nivåer av HbA1c (Dahl & Jensen, 2016). Undersøkelser har også vist at insulinsensitiviteten var lavere på dager med sammenhengende stillesitting i 5 timer, sammenlignet med dager med 2 minutter gange hvert 20. minutt (Dahl & Jensen, 2016). Disse faktorene vil selvfølgelig kunne gjenspeile glukose- og insulinkonsentrasjonene i positiv retning for begge gruppene, og vil kanskje ikke gi et helt riktig bilde av hvordan dette ser ut hos gjennomsnittspasienten.

I samme aldersgruppe rapporterte SSB at andelen overvektige og personer med fedme ($BMI \geq 25$) økte fra 43 til 56% i perioden 1998-2015 (Grøholt et al, 2018). Det var ingen signifikant forskjell i BMI mellom gruppene (ADT: 28 vs 26 hos ikke-ADT). I ADT var det to pasienter som hadde en BMI som tilsvarende fedme grad 1 ($BMI=32$), noe som tilsvarende 40% av gruppa. Resten av pasientene hos ADT ble kategorisert som normalvektige. Hos ikke-ADT var det to pasienter (40%) som ble kategorisert som overvektige ($BMI=29$) og resten som normalvektige ($BMI \leq 25$). Om disse tallene gjenspeiler populasjonen er vanskelig å si da utvalget er for lite.

5.3 Diskusjon av hovedfunnene i PROST100

5.3.1 Baselineverdier og fastende glukose, insulin og HbA1c

Ved baseline fant vi ingen signifikante forskjeller mellom gruppene, bortsett fra i LBM ($p=0,029$), høyde ($p=0,026$) og 1RM i kneekstensjon ($p=0,032$) i favør av ikke-ADT. Den signifikante forskjellen i LBM kan mest sannsynlig forklares av høydeforskjellen mellom gruppene. I ADT-gruppa var alle 180 cm eller lavere, mens i ikke-ADT var det kun to som var lavere enn 180 cm. BMI var lik i begge gruppene og støtter derfor opp om denne antagelsen. En stor andel av PCa-pasientene som går på ADT opplever endringer i kroppssammensetning og vektøkning (Berruti et al, 2002; Smith et al, 2004; Timilshina et al, 2012; Mitsuzuka et al, 2018). Det var ingen forskjeller i vekt, men ADT hadde tendens til høyere fettprosent ($p=0,061$), 34% vs 29%.

Det var ingen forskjeller mellom gruppene i 1RM i ettbeins benpress, brystpress og sittende roing, men ikke-ADT var sterkere i kneekstensjon ($p=0,032$) (se tabell 4.1). Styrkeforskjellen kan muligens forklares med bakgrunn høydeforskjell og lengre lårbein da det generelt sett er god sammenheng mellom lengden på knoklene og momentarmen muskelen har over et ledd, slik at personer med lange ekstremiteter kan kompensere med relativt store momentarmer (Raastad et al, 2010).

Det var ingen forskjeller i selvrapportert aktivitetsnivå, bortsett fra at ikke-ADT hadde en større mengde lett utholdenhetstrening enn ADT ($p=0,039$). Det er lett å overrapportere fysisk aktivitetsnivå (Prince et al, 2008), og det er usikkert hvor nøyaktig rapporteringen er. Jeg har likevel valgt å bruke disse dataene videre.

Gjennomsnittlig varighet på ADT var 33 måneder (range 16-84 måneder), og i studiene som har sett på fastende glukose og insulin, ser det ut til at fastende insulin og grad av insulinresistens øker allerede i løpet av de første 12 ukene, mens fastende glukose først øker ved ADT-behandling utover 12 måneder (Smith et al, 2002; Dockery et al, 2003; Basaria et al, 2006; Smith et al, 2006; Mitsuzuka et al, 2015). Fastende glukose var lik i begge gruppene (ca 5 mmol/l), og lå i normalområdet (tabell 2.3). ADT-behandlingen har dermed ikke hatt negativ innvirkning på fastende glukose for disse pasientene.

Fastende plasmakonsentrasjonen av insulin er typisk rundt 60pmol/l (Frayn, 2010), Fastende insulin var signifikant lavere hos ikke-ADT (40 pmol/l vs 83 pmol/l) (tabell 4.2). Denne forskjellen kan skyldes ADT-behandlingen, men siden vi ikke har baselineverdier for insulin ved oppstart på ADT kan vi ikke konkludere med det. Pasienten som hadde gått lengst på ADT hadde den høyeste fastende insulinkonsentrasjonen (121 pmol/l), mens fastende glukose var på 4,7 mmol/l. Ellers så det ikke ut til at det var det noen sammenheng mellom varighet på ADT og metabolske endringer i ADT. Vi kan ikke si noe om årsaken til forskjellene mellom gruppene i fastende insulin, men mulige forklaringer kan være at ADT hadde en noe høyere fettprosent enn ikke-ADT (34 vs 29%) og lavere LBM (54 vs 61kg).

I tillegg vil trening/fysisk aktivitetsnivå de siste dagene påvirke både fastende insulin- og glukosekonsentrasjon siden muskelkontraksjon øker translokasjonen av GLUT4 via andre signalveier enn insulin og dermed fører til økt glukosetransport inn i muskelcellen, selv om

insulinsensitiviteten er redusert (Richter & Hargreaves, 2013). I tillegg kan antall insulinreseptorer i cellemembranen øke (Cauza et al, 2005). Kostholdet vil også være en avgjørende faktor for å holde fastende glukose på et normalt nivå (Hjartåker et al, 2017).

Selv om det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene i HbA1c, lå ADT-gruppa akkurat på et nivå som tilsvarte pre-diabetes (42 mmol/mol), mens ikke-ADT hadde normal HbA1c (37 mmol/mol) (tabell 2.3 og tabell 4.2). Dette kan tyde på at ADT ikke hadde like god glukoseregulering som ikke-ADT og at glukosekonsentrasjonen i blodet over tid har vært noe høyere hos ADT. Ingen av gruppene var utenfor normalområdet for insulinresistens målt ved HOMA, men ADT-gruppa hadde signifikant høyere verdi enn ikke-ADT. Dette kan tyde på at de måtte frigjøre mer insulin for å håndtere samme mengde glukose enn de i ikke-ADT, og hadde sammenheng med at ADT hadde høyere fastende insulinverdier. Dette er i overensstemmelse med tidligere studier som viser at PCa-pasienter på ADT har større risiko for å utvikle insulinresistens (Basaria et al, 2006; Lage et al, 2007).

5.3.2 Glukose- og insulinrespons etter første måltid

Hovedproblemstillingen var å se hvordan et standardisert måltid ville påvirke glukose- og insulinresponsen hos PCa-pasienter på ADT sammenlignet med PCa-pasienter som ikke gikk på ADT. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i glukosekonsentrasjonen i blodet etter første måltid på noen tidspunkter i løpet av de 120 minuttene vi målte, selv om glukosekurvene i figur 4.2 viser at ADT-gruppen hadde høyere glukosekonsentrasjon på alle måletidspunktene, bortsett fra fastende glukose målt 30 minutter før måltidet. De individuelle kurvene i figur 4.2 b og c viser at responsen var ganske lik, men det var en pasient som skilte seg ut i ADT. Han hadde gått på ADT i 19 måneder. To timer etter måltid var glukosekonsentrasjonen 14,3 mmol/l, noe som tilsa at han hadde T2DM ifølge referanseverdiene i tabell 2.3. Dette støttes også av HbA1c som ble målt til 56 mmol/mol (tabell 2.3), samt en fettprosent på 42, BMI på 32 og fastende insulin på 112 pmol/l. Disse faktorene påvirker kroppens glukoseregulering og dermed også risikoen for å utvikle T2DM (Choi & Kam, 2015; Methi & Thorsby, 2016). De aller fleste som får T2DM er overvektige, mens de som ikke blir kategorisert som overvektige ofte har økt fettprosent (Choi & Kam, 2015).

Det var signifikante forskjeller mellom gruppene i insulinkonsentrasjon i blodet etter første måltid på alle tidspunkter fra 45 til 105 minutter. Figur 4.3 viser at insulinkonsentrasjonen lå

høyere i ADT på alle måletidspunktene i perioden etter måltidet, også på tidspunktene hvor forskjellene ikke var signifikante. Fra og med 45 minutter måtte ADT skille ut mer insulin for å håndtere glukosekonsentrasjonen i blodet, noe som tyder på redusert insulinsensitivitet (DeFronzo & Tripathy, 2009). Flere studier har vist at insulinsensitiviteten reduseres allerede etter 12 uker på ADT (Basaria et al, 2006; Smith et al, 2006; Harrington et al, 2014). Alle våre pasienter har gått på langvarig ADT og dersom vi ser på de individuelle insulinkurvene (figur 4.3 b og c), kan det se ut til at ADT har en tregere respons med opptil tre ganger så høye konsentrasjoner som ikke-ADT. Dette kan forklares med at ADT hadde høyere fettprosent som sammen med overvekt/fedme, økt konsentrasjon av FFA i blodet og økt mengde intracellulært fett i muskelcellene kan føre til insulinresistens (Kelly & Jones, 2013). Da to av pasientene i ADT hadde fedme grad 1, støtter det opp om denne konklusjonen. ADT hadde også lavere LBM, noe som også kan påvirke insulinsensitiviteten (Langleite et al, 2016). Vi har imidlertid forklart forskjellen i LBM med høydeforskjell da BMI er lik når vi så på gjennomsnittet i gruppene. Normal insulinkonsentrasjon etter et måltid med 80-100 gram karbohydrater ligger rundt 400-500 pmol/l. Insulinkonsentrasjonen hos ADT var over 1000 pmol/l 30, 45 og 60 minutter etter måltidet, mens den hos ikke-ADT lå over 500 pmol/l kun etter 30 minutter (figur 4.3). Selv om det ser ut til å være gjennomgående at ADT-behandling opptil 12 måneder fører til økt risiko for å utvikle insulinresistens og at risikoen for hyperglykemi øker når ADT-behandlingen varer lengre enn 12 måneder (Allan, 2014; Tzortzis et al, 2017) var det kun en av pasientene i ADT som hadde glukosenivåer som tilsvarte T2DM etter langvarig ADT.

Når vi i vår studie ikke finner signifikante forskjeller i fastende glukose selv etter langvarig ADT kan forklaringen ligge i at våre pasienter er sprekere enn pasientene som er inkludert i tidligere studier der det ikke er kontrollert for fysisk aktivitetsnivå og hvor trening ikke har vært en del av studiene. Det ser per nå ikke ut til at det er noen sammenheng mellom varighet på ADT og grad av insulinresistens hos våre pasienter, men det kan skyldes det lave antall deltakere i studien.

5.3.3 Glukose- og insulinrespons etter trening og andre måltid

Det var ingen signifikante forskjeller i glukosekonsentrasjon mellom gruppene etter trening og andre måltid, men ADT hadde fremdeles litt høyere glukosekonsentrasjon på alle måletidspunkter (figur 4.5). Etter trening og andre måltid var det ingen signifikante forskjeller mellom gruppene, selv om ADT også her lå høyere på alle måletidspunktene (figur 4.6). Dette

tyder på at styrketreningen hadde en akutt effekt på insulinsensitiviteten hos ADT og at de kunne skille ut mindre insulin for å håndtere samme mengde glukose etter treningen. ADT ser ut til å ha en mye mer normal glukose- og insulinrespons etter trening, spesielt dersom vi ser på de individuelle kurvene, og responsen ligner mer på responsen vi ser hos de i ikke-ADT (figur 4.5 og 4.6). Det kan se ut til at styrketrening har samme effekt på insulinsensitiviteten hos PCa-pasienter på ADT, som hos friske personer og personer med insulinresistens. En tung styrketreningsøkt kan påvirke hele kroppens insulinsensitivitet opp til 24 timer etter økta, det viser at styrketrening er effektivt for å påvirke insulinsensitiviteten via kontraksjonsstimulert translokasjon av GLUT4 til cellemembranen og T-tubuli som blant annet reguleres av AMPK (Koopman et al, 2005; Black et al, 2010; Richter & Hargreaves, 2013; Monroe et al, 2019). Koopman et al (2005) fant en økning i hele kroppens insulinsensitivitet på så mye som 13,4% 24 timer etter en hard styrketreningsøkt. Dette støttes av en studie som undersøkte insulinrespons etter 10 dager uten trening hos godt utholdenhetstrenerne personer (n=8). Oral glukose toleransetest (100 gram glukose) førte til at insulinkonsentrasjonen var 100% høyere etter 10 dager uten trening, mens en treningsøkt på dag 11 reduserte insulinkonsentrasjonen nesten tilbake til «trent» nivå (Heath et al, 1983). Årsaken til disse forbedringene kan være en økning i antall glukosetransportproteiner eller insulinreseptorer i cellemembranen, da en styrketreningsøkt kan øke GLUT4-konsentrasjonen i membranen opptil 4 ganger og/eller øke antall insulinreseptorer i muskelcellemembranen (Cauza et al, 2005).

Pasienten som hadde mye høyere glukosekonsentrasjon enn de andre i ADT etter første måltid, lå også mye høyere enn de andre i ADT etter trening. Glukosekonsentrasjon var over 15 mmol/l fra 30 til 105 min etter første måltid og 14,3 mmol/l etter 120 minutt, men etter andre måltid var den ikke høyere enn 13,5 mmol/l på noe tidspunkt. To timer etter trening og andre måltid lå den på 13,5 mmol/l. Det var fremdeles noe høyt og selv om styrketreningsøkta reduserte glukoseresponsen hos denne pasienten må det sannsynligvis flere repeterte økter til for å oppnå en kronisk reduksjon i glukosekonsentrasjonen.

Det er vist at styrketrening kan forbedre blodprofilen, forbedre glukosetoleransen og insulinsensitiviteten, noe som har vist seg å være spesielt viktig for den eldre populasjonen (Kraemer et al, 2002). Den treningsinduserte forbedringen i insulinsensitivitet er assosiert med økt proteinuttrykk av GLUT4 og IRS-1 i insulinresistent muskulatur (Henriksen, 2002). Det er også vist at en enkelt utholdenhetsøkt (60-70% av VO_2max) i 30-60 minutter kan redusere plasmakonsentrasjonen av glukose og forbedre insulinsensitiviteten betydelig på

grunn av kontraksjonsstimulert translokasjon av GLUT4 i insulinresistent muskulatur, både hos unge, eldre og insulinresistente personer helt opptil 48 timer etter trening (Henriksen, 2002; Koopman, 2004).

For å øke helseeffektene av styrketrening, må treningen gjennomføres etter noen viktige prinsipper hvor progressiv «overload» er et av de viktigste (Kraemer et al, 2002). Resultatene fra en studie på friske menn i alderen 50-65 år (n=11) viste at styrketrening over en 16 ukers periode hadde potensiale til å øke insulinets virkning og redusere fastende insulinkonsentrasjon (Miller et al, 1994).

Styrketrening vil i større grad opprettholde muskelmassen under ADT enn utholdenhetstrening, og siden skjelettmuskulaturen er det viktigste vevet for insulinstimulert glukoseopptak for å fjerne glukose fra blodet vil muskelmassen dermed være viktig for hele kroppens glukosekontroll (Jensen et al, 2011). Disse foreløpige resultatene fra PROST100-studien og resultater fra andre studier som har sett på akutte effekter av styrketrening tyder på at det vil være viktig å implementere tung styrketrening som en del av behandlingen for PCa-pasienter som går på ADT for å motvirke de metabolske bivirkningene av behandlingen..

5.3.4 Endringer i glukose- og insulinrespons fra første til andre måltid

Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene når vi så på endringer i glukose- og insulinrespons fra første til andre måltid. Siden det var ikke var noen forskjell mellom gruppene hverken etter første eller andre måltid, var det naturlig at det ikke var noen forskjeller i endring i glukose. Siden det var signifikante forskjeller mellom gruppene i insulinrespons på flere tidspunkt etter første måltid, men ikke etter andre måltid så var det en forventning om at vi skulle oppdage signifikante forskjeller i endring mellom gruppene. En grunn til at vi ikke oppdaget det kan være at vi har for få pasienter i hver gruppe til å oppdage forskjeller i endring mellom gruppene, eller at det var for stor variasjon i endringene.

5.4 Praktisk betydning av resultatene i studiet og videre forskning

Det blir viktig å fortsette rekrutteringen av pasienter til studien slik at antall pasienter i hver gruppe gjør det mulig å oppdage reelle forskjeller i glukose- og insulinrespons hos PCa-pasienter på ADT-behandling sammenlignet med PCa-pasienter som gjennomgår kirurgi. Etter det arbeidet som er gjort fram til nå sitter jeg igjen med flere spørsmål; Vil vi finne flere forskjeller i baselineverdiene som støtter opp under tidligere forskning som viser forskjeller i

fettmasse, LBM, BMI, fastende glukose og HbA1c etter langvarig ADT? Vil de signifikante forskjellene vi har oppdaget til nå fortsatt være der? Vil de forsterkes eller svekkes? Vil vi finne forskjeller i glukoserespons i tillegg til de forskjellene vi har funnet i insulinrespons? Og vil de akutte effektene det ser ut til at styrketrening har på insulinrespons hos ADT-pasientene fortsatt være der og forsterkes?

Dette blir viktig for å kunne forske videre på hvordan styrketreningen for denne pasientgruppen bør utformes og gjennomføres for å redusere de negative effektene ADT ser ut til å ha på metabolske faktorer. Dersom det viser seg at en tung styrketreningsøkt har en kortvarig effekt på insulinsensitiviteten vil det være rimelig å tro at flere repeterte tunge styrketreningsøkter vil kunne ha en kronisk innvirkning på insulinsensitiviteten så lenge treningenshyppighet og treningsvolum opprettholdes eller økes. Det vil derfor være spennende å forske videre på forholdet mellom dose og respons, og sammenligne hvordan ulike treningsdesign påvirker disse metabolske faktorene.

Vi skal være forsiktige med å trekke noen slutninger på bakgrunn av disse resultatene da pasientutvalget var for lite, men resultatene viser lovende tendenser da det er ut til at insulinsensitiviteten forbedres hos ADT etter en tung styrketreningsøkt. Vi hadde ikke trodd at vi kom til å finne noen signifikante forskjeller mellom gruppene, og ble overrasket over de forskjellene vi fant med så få pasienter. Det at det ikke var større forskjeller mellom gruppene ved baseline kan kanskje tyde på at det er mulig å forebygge de metabolske faktorene som endrer seg ved ADT hvis pasientene har en fysisk aktiv livsstil. For å eventuelt kunne si noe om sammenhengen mellom endringer i metabolske faktorer og trening, bør det undersøkes videre.

6.0 Konklusjon

Ingen statistisk signifikante forskjeller ble funnet HbA1c eller i glukoserespons mellom gruppene etter et standardisert måltid. Insulinrespons var signifikant høyere fra 45 til 105 minutter etter måltidet hos ikke ADT, og insulinresistens målt som HOMA var signifikant høyere hos ADT. Disse resultatene tyder på at PCa-pasienter på ADT har dårligere insulinsensitivitet enn PCa-pasienter som har gjennomgått kirurgi. Det var videre ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i insulin- og glukoserespons etter trening, noe som tyder på økt insulinsensitivitet hos ADT etter en tung styrketreningsøkt. Når vi så på endring i insulin- og glukoserespons mellom gruppene fra før til etter trening var det ingen forskjell.

Lav statistisk styrke på grunn av et lavt antall pasienter i denne studien kan kamuflere flere forskjeller mellom gruppene, men det vil eventuelt vise seg når flere pasienter er inkludert. Likevel er dette spennende funn siden vi har funnet noen forskjeller i et relativt lite utvalg.

Referanser

- Adams, PO. *The impact of brief high-intensity exercise on blood glucose levels*. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity; Targets and Therapy 6, 113-122 (2013)
- Allan, Carolyn A. *Sex steroids and glucose metabolism*. Asian Journal of Andrology 16, 232-238 (2014)
- Basaria S, Lieb J II, Tang AM, DeWeese T, Carducci M, Eisenberger M, Dobs AS. *Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients*. Clinical Endocrinology, vol 56 issue 6: 779-786 (2002)
- Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. *Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy*. Cancer 106; 581-587 (2006)
- Basaria, S. *Androgen Deprivation Therapy, Insulin Resistance, and Cardiovascular Mortality: An Inconvenient Truth*. Journal of Andrology, vol 29, No 5, 534-539 (2008)
- Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, Isaia G, Tarabuzzi R, Reimondo G, Mari M, Ardisson P, De Luca S, Fasolis G, Fontana D, Rossetti SR, Angeli A. *Changes in Bone Mineral Density, Lean Body Mass and Fat Content as Measured by Dual Energy X-ray Absorptiometry in Patients With Prostate Cancer Without Apparent Bone Metastases Given Androgen Deprivation Therapy*. Journal of Urology vol 167 issue 6: 2361-2367 (2002)
- Birkeland KI, Skeie S, Hanssen KF. *Biomarkører ved diabetes*. Norsk Epidemiologi 16 (1): 15-21 (2006)
- Bjørhiem, J. *Antiandrogener med androgen effekt*. Tidsskriftet for den Norske Lægeforening nr 5: 124 (2004)
- Black LE, Swan PD, Alvar BA. *Effects of intensity and volume on insulin sensitivity during acute bouts of resistance training*. Journal of Strength and Conditioning research 24 (4): 1109-1116 (2010)
- Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. *Metabolic Syndrome in Men with Prostate Cancer Undergoing Long-Term Androgen Deprivation Therapy*. Journal of Clinical Oncology 24: 3979-3983 (2006)
- Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, van der Schouw. *Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analyses of observational studies*. International Journal of Epidemiology 40: 189-207 (2010)
- Brennhovd, B. *Kirurgisk behandling av prostatakreft*. Onkonytt, No 1 (2016)
- Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Metz-Schimmerl S, Pacini G, Wagner O, Georg P, Prager R, Kostner K, Dunky A, Haber P. *The Relative Benefits of Endurance and Strength Training on the Metabolic Factors and Muscle Function of People with Type 2 Diabetes Mellitus*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation vol 78 (12): 1298-1304 (2005)

- Cheung AS, Zajac JD, Grossmann M. *Muscle and bone effects of androgen deprivation therapy: current and emerging therapies*. *Endocrine-Related Cancer* 21: R371-R394 (2014)
- Choi, SM & Kam, SC. *Metabolic effects of androgen deprivation therapy*. *Korean Journal of Urology* 56: 12-18 (2015)
- Conn, PM & Crowley, WF Jr. *Gonadotropin-releasing hormone and its analogs*. *The New England Journal of Medicine*, vol 324 no 2: 93-103 (1994)
- Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, Lenzi A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. *Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analyses study*. *Journal of Sexual Medicine* 8: 272-283 (2011)
- Dahl HA & Jensen J. *Treningens biologiske grunnlag*. Cappelen Damm Akademisk (2016)
- DeFronzo RA & Tripathy D. *Skeletal Muscle Insulin Resistance is the Primary Defect in Type 2 Diabetes*. *Diabetes Care* 32 (suppl 2): 157-163 (2009)
- Derweesh IT, DiBlasio CJ, Kincade MC, Malcolm JB, Lamar KD, Patterson AL, Kitabchit AE, Wake RW. *Risk of new-onset diabetes mellitus and worsening glycemic variables for established diabetes in men undergoing androgen-deprivation therapy for prostate cancer*. *British Journal of Urology Investigation* vol 100 issue 5: 1060-1065 (2007)
- Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. *Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89:5462-5468 (2004)
- Di Meo S, Iossa S, Venditti P. *Improvement of obesity-linked skeletal muscle insulin resistance by strength and endurance training*. *Journal of Endocrinology* 234; R159-R181 (2017)
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. *Sex differences of endogenous hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analyses*. *Journal of American Medical Association* 295: 1288-1299 (2006)
- Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C. *Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia*. *Clinical Science* vol 104 (2): 195-210 (2003)
- Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, Zimmet P. *High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 25(10): 1729-1736 (2002).
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. *The metabolic syndrome*. *The Lancet*, vol 365, Issue 9468, 1415-1428 (2005)
- Felleskatalogen AS. *Felleskatalogen*. Hentet 29.mai 2015
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/zoladex-3-6-mg-astrazeneca-565662> (2015)

- Frayn, KN. *Metabolic Regulation – A Human Perspective*. Third Edition. Wiley Blackwell (2010)
- Galvao DA, Spry NA, Taaffe DR, Newton RU, Stanley J, Shannon T, Rowling C, Prince R. *Changes in muscle, fat and bone mass after 36 weeks of maximal androgen blockade for prostate cancer*. *British Journal of Urology International* vol 102 issue 1: 44-47 (2008)
- Godin G, Jobin J, Bouillon J. *Assessment of Leisure Time Exercise Behavior by Self-Report: A Concurrent Validity Study*. *Canadian Journal of Public Health*, vol 7 No 5: 359-362 (1986)
- Goodwin ML. *Blood Glucose Regulation during Prolonged, Submaximal Continuous Exercise: A Guide for Clinicians*. *Journal of Diabetes Science and Technology* vol 4 issue 3: 694-705 (2010)
- Grossmann M, Cheung AS, Zajac JD. *Androgens and prostate cancer; pathogenesis and deprivation therapy*. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 27, 613-616 (2013)
- Grøholt EK, Hånes H, Bøhler L. *Folkehelse rapporten*. Folkehelseinstituttet. Hentet 25.mai 2019: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/grupper/eldre/> (2014)
- Guyton, AC & Hall, JE. *Textbook of Medical Physiology (12th edition)*. Saunders, Philadelphia, USA (2011)
- Haidar A, Yassin A, Saad F, Shabsigh R. *Effects of androgen deprivation on glycaemic control and on cardiovascular biochemical risk factors in men with advanced prostate cancer with diabetes*. *The Aging Male* 10(4): 189-196 (2007)
- Hamilton EJ, Gianatti E, Strauss BJ, Wentworth J, Lim-Joon D, Bolton D, Zajac JD, Grossmann M. *Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy*. *Journal of Clinical Endocrinology* vol 74 issue 3: 377-383 (2011)
- Hanahan D & Weinberg RA. *The Hallmarks of Cancer*. *The Cell*, vol 100: 57-70 (2000)
- Hanahan D & Weinberg RA. *The Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. *The Cell*, vol 144, issue 5: 646-677 (2011)
- Harrington JM, Schwenke DC, Epstein DR, Bailey DE. *Androgen-Deprivation Therapy and Metabolic Syndrome in Men with Prostate Cancer*. *Oncology Nursing Forum* vol 41, 21-29 (2014)
- Haug E, Sand O, Sjaastad ØV. *Menneskets fysiologi*. Universitetsforlaget (2000)
- Helsedirektoratet. *Nasjonalt faglig retningslinje for diagnostikk av diabetes*. Hentet 25.mai 2018 <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/diagnostikk-av-diabetes-risikovurdering-og-oppfolging-av-personer-med-hoy-risiko-for-a-utvikle-diabetes#diagnostiske-kriterier-for-diabetes> (2018)

Heath GW, Gavin JR, Hinderliter M, Hagberg M, Bloomfield SA, Holloszy JO. *Effects of exercise and lack of exercise on glucose tolerance and insulin sensitivity*. Journal of Applied Physiology vol 55 issue 2: 512-517 (1983)

Henriksen, EJ. *Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance*. Journal of Applied Physiology 93 (2): 788-796 (2002)

Hjartåker V, Pedersen JI, Müller H, Anderssen SA. *Grunnleggende ernæringslære*. 3. utgave Gyldendal Akademisk (2017)

Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JFP, Dela F. *Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes*. Diabetes vol 53: 292-305 (2004)

Jensen J, Rustad PI, Kolnes AJ, Lai YC. *The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise*. Frontiers in Physiology, vol 2, 1-11 (2011).

Kang H-Y. *Beyond the male sex hormone: deciphering the metabolic and vascular actions of testosterone*. Journal of Endocrinology 217: 3, C1-C3 (2013)

Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. *Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlation with bioavailable testosterone and visceral adiposity*. Diabetes Care 30: 911-917 (2007a)

Keating, NL, O'Malley J, Smith MR. *Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer*. Journal of Clinical Oncology 24: 4448-4456 (2006)

Kelly DM & Jones H. *Testosterone: a metabolic hormone in health and disease*. Journal of Endocrinology 217:3, R25-R45 (2013)

Koopmann R, Manders RJF, Zorenc AHG, Hul GBJ, Kuipers H, Keizer HA, van Loon LJC. *A single session of resistance exercise enhances insulin sensitivity for at least 24 h in healthy men*. European Journal of Applied Physiology vol 94 issue 1-2: 180-187 (2005)

Lage MJ, Barber BL, Markus RA. *Association Between Androgen-Deprivation Therapy and Incidence of Diabetes Among Males with Prostate Cancer*. Adult Urology 70(6):1104-1108 (2007)

Langlete TM, Jensen J, Norheim F, Gulseth HL, Tangen DS, Kolnes KJ, Heck A, Storås T, Grøthe G, Dahl MA, Kielland A, Holen T, Noreng HJ, Stadheim HK, Bjørnerud A, Johansen EI, Nellemann B, Birkeland KI, Drevon CA. *Insulin sensitivity, body composition and adipose depots following 12 w combined endurance and strength training in dysglycemic and normglycemic sedentary men*. The Journal of Metabolic Diseases vol 121, issue 4: 167-179 (2016)

Larsen, I. K. (2018). *Cancer in Norway 2017 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway* Retrieved from <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>

- Laake P, Olsen BR, Benestad HB. *Forskning I medisin og biofag*. Gyldendal Norsk Forlag AS (2008)
- Lindbæk, M & Skovlund, E. *Kontrollerte kliniske forsøk – jakten på sann effekt av behandling*. Tidsskriftet for den Norske Lægeforening nr 27: 122: 2631-2635 (2002)
- Little RJ & Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. Hoboken NJ: Wiley
- Little RR & Sacks, DB. *HbA1c: how do we measure it and what does it mean?* Journal of Endocrinology, Diabetes and Obesity 16: 113-118 (2009)
- Lockwood GT, Canfield SE, Du XL. *Review of Major Adverse Effects of Androgen-deprivation Therapy in Men with Prostate Cancer*. Cancer Juni 1. -2388-2399 (2009)
- McPherron AC, Guo T, Bond ND, Gavrilova O. *Increasing muscle mass to improve metabolism*. Adipocyte vol 2 issue 2: 92-98 (2012)
- Mendonca ML, Jorge P, Neves de Oliveira V, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz ALD, Resende ES, Ropelle ER, Carvalheira JB, Espindola FS, Jorge PT, Geloneze B. *The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus*. Metabolism clinical and experimental 60, 1244-1252 (2011)
- Methi T & Thorsby PM. *Insulinresistens – kroppens forsvar mot kaloriforgiftning?* Tidsskriftet for den Norske Lægeforening nr 11: 1015-1017 (2016)
- Miller JP, Pratley RE, Goldberg AP, Gordon P, Rubin M, Treuth MS, Ryan AS, Hurley BF. *Strength training increases insulin action in healthy 50- to 65-yr-old men*. Journal of Applied Physiology 77: 1122-1127 (1994)
- Mitsuzuka K & Arai Y. *Metabolic changes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy – a review*. International Journal of Urology 25: 45-53 (2018)
- Mitsuzuka K, Kyan A, Sato T, Orikasa K, Miyazato M, Aoki H, Kakoi N, Narita S, Koie T, Namima T, Toyoda S, Fukushima Y, Habuchi T, Ohyama C. *Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer*. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 19, 57-62 (2015)
- Monroe J, Naugle K, Naugle K. *Effect of Acute Bouts of Volume-Matched High-Intensity Resistance Training Protocols on Blood Glucose Levels*. Journal of Strength and Conditioning Research (jan 2019)
- Morote J, Gómez-Caamano A, Alvarez-Ossorio JL, Pesqueira D, Taberner A, Gomez Veiga F, Lorente JA, Porrás M, Lobato JJ, Ribal MJ, Planas J. *The Metabolic Syndrome and its Components in Patients with Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy*. Journal of Urology vol 193, 1963-1969 (2015)
- Müller M, Grobbee DE, Tonkelaar IS, Lamberts SWJ, van der Schouw YT. *Endogenous Sex Hormones and Metabolic Syndrome in Aging Men*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism vol 90 issue 5: 2618-2623 (2005)

Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, Penson DF, Rosario DJ, Tombal B, Smith MR. *Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them*. European Association of Urology 67: 825-836 (2015)

Nilsen T, Raastad T, Skovlund E, Courneya KS, Langberg CW, Lilleby W, Fosså SD, Thorsen L. *Effects of strength training on body composition, physical functioning and quality of life in prostate cancer patients during androgen deprivation therapy*. Acta Oncologica Vol 54, issue 10: 1805-1813 (2015)

Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, Pedersen O, Prentki M. *Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications of the Management of Subsets of Type 2 Diabetes*. Diabetes vol 64: 673-686 (2015)

Nowicki M, Bryc W, Kokot F. *Hormonal regulation of appetite and body mass in patients with advanced prostate cancer treated with combined androgen blockade*. Journal of Endocrinology Investigation 24: 31-36 (2001)

Perley MJ & Kipnis DM. *Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects*. The Journal of Clinical Investigation 46 (12): 1954-1962 (1967)

Petersen KF & Shulman GI. *The Pathogenesis of Skeletal Muscle Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus*. American Journal of Cardiology vol 90 (suppl) 11G-18G (2002)

Praet SF, Manders RJ, Lieveise AG, Kuipers H, Stehouwer CD, Keizer HA, van Loon LJ. *Influence of Acute Exercise on Hyperglycemia in Insulin-Treated Type 2 Diabetes*. Medicine & Science & in Sports & Exercise 6: 2037-2044 (2006)

Prince SA, Adamo KB, Hamel ME, Hardt J, Connor GS, Tremblay M. *A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review*. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity vol 5: 56 (2008)

Richter EA & Hargreaves M. *Exercise, GLUT4 and Skeletal Muscle Glucose Uptake*. American Journal of Physiology – Physiological Reviews 93:993-1017 (2013)

Raastad T, Paulsen G, Refsnes PE, Rønnestad BR, Wisnes AR. *Styrketrening – i teori og praksis*. 1. utgave Gyldendal Norsk Forlag AS (2010)

Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higano C, Bubley GJ, Dreicer R, Petrylak D, Kantoff P, Basch E, Kelley WK, Figg WD, Small EJ, Beer TM, Wilding G, Martin A, Hussain M. *Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group*. Journal of Clinical Oncology 26 (7): 1148-1159 (2008)

Schlichting E & Wist, E. *Kreftsykdommer – en basisbok for helsepersonell*. Gyldendal Norsk Forlag AS (2018)

Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. *Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer*. Journal of the American Medical Association, vol 294 No. 2 (2005)

Shulman, GI. *Cellular mechanism of insulin resistance*. Journal of Clinical Investigation 106 (2): 171-176 (2000)

Smith, JC, Bennet S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. *The effects of Induced Hypogonadism on Arterial Stiffness, Body Composition and Metabolic Parameters in Males with Prostate Cancer*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, vol 86 (9): 4261-4267 (2001)

Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, Kantoff PW. *Changes in Body Composition during Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, vol 87 issue 2: 599-603(2002)

Smith, MR. *Changes in fat and lean body mass during androgen deprivation therapy for prostate cancer*. Journal of Urology 63 (4): 742-745 (2004)

Smith, MR, Lee H, Nathan DM. *Insulin Sensitivity during Combined Androgen Blockade for Prostate Cancer*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, vol 9 (4): 1305-1308 (2006)

Snijders T, Nederveen JP, Verdijk LB, Houben AJHM, Goossens GH, Parise G, van Loon LC. *Muscle fiber capillarizations as determining factor on indices of insulin sensitivity in humans*. Physiological Reports vol 5 issue 10: 2-5 (2017)

Solberg A., Angelesen A, Berge V, Lilleby W, Iversen JR, Kleppe O, Kvåle R. (2015). *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft* (pp. 76). Retrieved from <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/981/Prostatahandlingsprogram%20IS-2358.pdf>

Sterne JA, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, Carpenter JR. *Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls*. British Medical Journal 338: b2393 (2009)

Tabata I, Suzuki Y, Fukunaga T, Yokozeki T, Akima H, Funato K. *Resistance training affects GLUT-4 content in skeletal muscle of humans after 19 days of head-down bed rest*. Journal of Applied Physiology 86: 900-914 (1999)

Timilshina N, Breunis H, Alibhai, SMH. *Impact of Androgen Deprivation Therapy on Weight Gain Differs by Age in Men with Nonmetastatic Prostate Cancer*. The Journal of Urology vol 188, Issue 6: 2183-2189 (2012)

Torstveit MK, Lohne-Seiler H, Berntsen S, Anderssen SA. *Fysisk aktivitet og helse – Fra begrepsforståelse til implementering av kunnskap*. Cappelen Damm Akademisk (2018)

Tsai H-T, Keating NL, van Den Eeden SK, Haque R, Cassidy-Bushrow, Yood MU, Smith MR, Potosky AL. *Risk of Diabetes Among Patients Receiving Primary Androgen Deprivation*

Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. Journal of Urology 193 (6): 1956-1962 (2015)

Tzortzis V, Samarinas M, Zachos I, Oeconomou A, Pisters LL, Bargiota A. *Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: focus on metabolic complications.* Hormones 16(2): 115-123 (2017)

van Dijk JW, Manders RJF, Tummers K, bonomi AG, Stehouwer CDA, Hartgens F, van Loon LJC. *Both resistance- and endurance-type exercise reduce the prevalence of hyperglycaemia in individuals with impaired glucose tolerance and in insulin-treated and non-insulin-treated type 2 diabetic patients.* Diabetologica 55: 1273-1282 (2012)

Vikøren TB, Berg JP, Berg TJ. *Feilkilder ved bruk av hemoglobin A1c.* Tidsskriftet for den norske legeforening nr 4, 134: 417-421 (2014)

Wang C, Jackson G, Jones TH, Matsumoto AM, Nehra A, Perelman MA, Swerdloff RS, Traish A, Zitzmann M, Cumingham G. *Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes.* Diabetes Care 34: 1669-1675 (2011)

Westin AA, Larsen R-A, Espnes KA, Spigset O. *Legemiddelanalyser i Norge.* Tidsskriftet for den norske legeforening nr 21, 132: 2382-2387 (2012)

Tabelloversikt

Tabell 2.1: Oversikt over potensielle bivirkninger av ADT

Tabell 2.2: Oversikt over studier som har sett på endringer i kroppsvekt og kroppssammensetning etter ADT-behandling

Tabell 2.3: Referanseverdier glukosekonsentrasjon og HbA1c

Tabell 2.4: Oversikt over endringer i insulinresistens, insulin- og glukosekonsentrasjon under ADT-behandling

Tabell 3.1: Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Tabell 3.2: Treningsprogram for treningsøkt 1, treningsøkt 2 og eksperimentdagen

Tabell 4.1: Bakgrunnsvariabler hos ADT og ikke-ADT

Tabell 4.2: Fastende plasmakonsentrasjoner av glukose, insulin og HbA1c

Figuroversikt

Figur 2.1: Signalveier i insulinsignalering for å regulere glukosetransport og glykogenlagring i skjelettmuskulatur

Figur 2.2 En skjematisk oversikt over signalveier for kontraksjonstimulert glukosetransport i skjelettmuskulatur

Figur 3.1: Oversikt over gjennomføring av eksperimentet på akuttdagen

Figur 4.1: Insulinresistens målt ved HOMA-IR

Figur 4.2: Glukosekonsentrasjoner i blodet etter første måltid

Figur 4.3: Insulinkonsentrasjoner i blodet etter første måltid

Figur 4.4: Prosentvis endring i maksimal voluntær kontraksjon fra før til etter trening i ADT og ikke ADT

Figur 4.5: Glukosekonsentrasjon i blodet post-trening og glukosekonsentrasjoner i blodet etter andre måltid

Figur 4.6: Insulinkonsentrasjon i blodet post-trening og insulinkonsentrasjoner i blodet etter andre måltid

Figur 4.7: Endringer i glukose- og insulinkonsentrasjon fra første til andre måltid

Vedlegg

Vedlegg 1: Godkjenning fra REK (regional etisk komité)

Vedlegg 2: Godkjenning fra Statens legemiddelverk

Vedlegg 3: Godkjenning fra Protokollutvalget ved Akershus Universitetssykehus

Vedlegg 4: Informasjonsskriv og samtykkeerklæring PROST100

Vedlegg 5: Spørreskjema «Godin Exercise Leisure-Time Questionnaire»

Vedlegg 6: Testprotokoll 1RM

Region: REK sør-øst	Saksbehandler: Anne Schiøtz Kavli	Telefon: 22845512	Vår dato: 21.09.2016	Vår referanse: 2016/640/REK sør-øst A
			Deres dato: 08.06.2016	Deres referanse:

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Truls Raastad
Norges idrettshøgskole

2016/640 Hvordan påvirker hormonbehandling for prostatakreft muskelrespons på trening og mat?

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst) i møtene 28.04.2016 og 25.08.2016. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven § 10, jf. forskningsetikkloven § 4.

Forskningsansvarlig: Norges idrettshøgskole

Prosjektleder: Truls Raastad

Opprinnelig prosjektbeskrivelse (redigert av REK)

Formålet med prosjektet er å undersøke om hormonbehandling ved prostatakreft påvirker den normale stimuleringen av muskelproteinsyntese etter måltid og trening samt hvordan hormonbehandling påvirker muskulatur og videre hvordan styrketrening kan tilrettelegges for å motvirke potensielt negative effektene av hormonbehandling.

En vanlig bivirkning av hormonbehandling er tap av muskelmasse og økning i fettmasse. Særlig kan endringen i kroppssammensetning påvirke muskulaturens sensitivitet for insulin, som igjen kan påvirke blodsukkerregulering. Normalt stimuleres muskulaturen etter inntak av mat og etter styrketrening, men tidligere studier tyder på at denne responsen er hemmet under hormonbehandling. I denne studien vil prostatakreftpasienter på hormonbehandling sammenlignes med pasienter som ikke får hormonbehandling.

Det planlegges å inkludere 40 pasienter med prostatakreft fra Oslo universitetssykehus, 20 som gjennomgår hormonbehandling og 20 pasienter som ikke mottar hormonbehandling.

Pasientene vil informeres om prosjektet ved poliklinikken, og interesserte vil få utfyllende informasjon om prosjektet av prosjektmedarbeidere.

Deltakelse i prosjektet medfører at man må møte to ganger på Norges idrettshøgskole. Den første dagen vil deltakerne få informasjon om hva som skjer dag 2, og muskelstyrke i ben og kroppssammensetning måles. Det antas at dette tar omtrent to timer.

Dag 2 må pasientene møte fastende klokken 07.00. Det skal gjennomføres styrketreningsøkter og målinger av muskelstyrke på ulike tidspunkt i løpet av dagen. Det skal settes inn to venekateter. I løpet av dagen blir det tatt blodprøver på en rekke ulike tidspunkt samt infusjon av stabile isotoper. Det skal videre tas muskel biopsi på fire ulike tidspunkt. Deltakerne vil bli servert to standardiserte måltider og proteintilskudd i løpet av dagen.

Besøksadresse:
Gullhaugveien 1-3, 0484 Oslo

Telefon: 22845511
E-post: post@helseforskning.etikk.no
Web: <http://helseforskning.etikk.no/>

All post og e-post som inngår i saksbehandlingen, bes adressert til REK sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to the Regional Ethics Committee, REK sør-øst, not to individual staff

Saksbehandling

Søknad om forhåndsgodkjenning ble behandlet av komiteen i møte den 28.04.2016, der søknaden ble avslått med hjemmel i helseforskningsloven § 10, jf. § 5.

Følgende inngikk i komiteens vurdering, jf. brev av 19.05.2016:

«I prosjektet skal problemstillingen knyttet til hvorvidt trening kan påvirke tap av muskelmasse undersøkes. I så måte anser komiteen at forskningsspørsmålene som reises er høyst relevante.

Imidlertid er det en rekke forhold ved prosjektet som medfører at komiteen ikke kan godkjenne prosjektet slik det er planlagt gjennomført.

Komiteen vil innledningsvis bemerke at dette er forskning på en sårbar gruppe pasienter, kreftpasienter i aktiv behandling. Komiteen anser, på prinsipielt grunnlag, at det må stilles strenge krav til forskning på sårbare grupper av pasienter. Slik komiteen forstår prosjektet er belastningen kreftpasientene utsettes for i prosjektet relativt stor.

Prøvetakingen i seg selv ansees som omfattende og forbundet med stort ubehag for pasientene. Det vises her til innsetting av venekateter, infusjon av isotoper og spesielt gjennomføring av fire muskelbiopsier. Etter komiteens syn er det ikke redegjort for det vitenskapelige grunnlaget for den omfattende prøvetakingen i prosjektet eller hvordan nytteverdien ved innhenting av et så stort antall prøver kan veie opp for den ulempe det må være for deltakerne å gjennomføre disse.

Videre er det ikke redegjort for hvorvidt undersøkelsene som skal gjennomføres kan forenkles. Etter komiteens syn er det til stor belastning for deltakerne å måtte møte fastende ved et såpass tidlig tidspunkt for deretter å gjennomføre en lang dag med prøvetaking og treningsintervensjon. Det planlegges ikke for å dekke reiseutgifter eller gi deltakerne annen kompensasjon for å delta i prosjektet. Selv for friske, unge mennesker vil deltakelse være utfordrende, og man kan stille spørsmålsteget ved om ikke mange av deltakerne i denne pasientgruppen vil oppleve undersøkelsesdagen som utmattende.

Det fremgår hverken av søknad eller protokoll hvorfor man ønsker å undersøke problemstillingen rundt hvordan hormonbehandling påvirker proteinsyntese i muskel hos menn med prostatakreft. Det antas at deltakere ikke vil ha noen direkte nytte av å være med i prosjektet. Det er videre uklart for komiteen i hvilken grad resultatene av prosjektet vil ha nytte for pasientgruppen, og heller ikke om det vil være mulig å gjennomføre prosjektet på mindre sårbare personer. Andre grupper, som må ansees som friske og dermed mindre sårbare, mottar hormonbehandling for ulike tilstander, og det bør redegjøres for hvorvidt prosjektet kan gjennomføres i andre grupper av personer. Dette omfatter fore eksempel kvinner i overgangsalder.

Etter en samlet vurdering har komiteen kommet til at prosjektet av disse grunner ikke kan godkjennes slik det er beskrevet i søknad og protokoll.»

Prosjektleder har klaget på komiteens vedtak, i klage mottatt 08.06.2016. Supplerende informasjon om revisjon av informasjonsskrivet er mottatt i e-post av 24.08.2016, der det informeres om at setningen «samtykke til bruk av data i andre prosjekter» er slettet, at man ønsker å oppbevare biologisk materiale til 2025 samt at forventet prosjektslutt er i 2020.

Om klagen

Prosjektleder redegjør i klagen utfyllende om hvorfor man ønsker å undersøke problemstillingen. Det argumenteres for at prostatakreftpasienter på Androgen Deprivasjons terapi (ADT) opplever store negative endringer i kroppssammensetning som medfører redusert muskelmasse og økt fettmasse. Disse endringene er direkte relatert til bortfall av testosteron og gir redusert funksjonsnivå og en betydelig økt risiko for en rekke

følgesykdommer. Forskning som kan fremskaffe kunnskap om hvordan man best kan motvirke bivirkningene av ADT vil potensielt ha stor betydning for pasientenes funksjonsnivå, risiko for følgesykdommer og livskvalitet.

Det begrunnes hvorfor denne problemstillingen ikke kan undersøkes hos mindre sårbare grupper, og hvorfor antall tester og biopsier ikke kan reduseres uten å redusere nytten av prosjektet. Testdagen legges opp slik at den skal oppleves som minst mulig slitsom for deltakerne. De vil få rikelig tid til å slappe av og gjøre andre ting mellom testene og biopsiene. Blodprøver tas der de befinner seg slik at det er mulig å lese, se på TV eller prate med andre deltakere mens blodprøvene tas. De kan fritt bevege seg rundt i lokalet under infusjon av isotoper.

Man forventer at de prostatakreftpasienter som melder seg som deltakere til prosjektet vil være i relativt god form, og man understreker at man vil gi god informasjon om hva testdagen innebærer.

Vurdering av klagen

Klagen ble behandlet av komiteen i møtet 25.08.2016.

Komiteen har vurdert klagen og finner at søker har gitt nye opplysninger knyttet til relevans av forskningen for pasientgruppen. Belastningen pasientene utsettes for i prosjektet vurderes etter prosjektleders tilbakemelding som akseptabel.

Komiteen har imidlertid enkelte kommentarer til informasjonsskrivet som må etterkommes.

Det er kun vedlagt ett informasjonsskriv. Dersom man planlegger å bruke dette til pasienter både med og uten hormonbehandling må det settes inn en setning om at det skal inkluderes pasienter som mottar hormonbehandling og pasienter som ikke har fått hormonbehandling i prosjektet slik at det er klart for begge grupper hvorfor de forespørres om å delta i prosjektet.

Det søkes om opprettelse av en ny spesifikk biobank, «AXASP-Study» med ansvarshavende Truls Raastad ved Norges idrettshøgskole. Det er oppgitt ulik dato for prosjektslutt og biobank. Det gjøres oppmerksom på at en prosjektspesifikk biobank ikke kan ha varighet utover prosjektets sluttdato. Komiteen antar at dette betyr at man ønsker en prosjektperiode med varighet til 2025.

I informasjonsskrivet er dato for sletting av kodeliste/koblingsnøkkel oppgitt til 2036. Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene oppbevares i 5 år etter prosjektslutt. Opplysningene skal oppbevares aidentifisert, dvs. atskilt i en nøkkel- og en datafil. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres. Årstallet for sletting av kodeliste må derfor endres til 2030.

I søknadsskjemaet oppgis det at blodprøver og muskelvev er planlagt analysert i Danmark, USA, Storbritannia og New Zealand. I informasjonsskrivet står det imidlertid kun at prøvene vil bli analysert i USA og Norge. Dersom det planlegges å analysere prøver i andre land enn Norge og USA må dette tydelig fremkomme av informasjonsskrivet.

Prosjektet godkjennes på vilkår av at informasjonsskrivet revideres i henhold til komiteens merknader.

Vedtak:

Prosjektet godkjennes med hjemmel i helseforskningsloven §§ 9 og 33 under forutsetning av at ovennevnte vilkår om revisjon av informasjonsskriv oppfylles.

Det bes om at revidert informasjonsskriv innsendes til vårt arkiv.

Komiteen godkjenner opprettelse av en spesifikk forskningsbiobank, «AXASP-Study» med ansvarshavende Truls Raastad ved Norges idrettshøgskole. Biobankregisteret ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt vil få kopi av dette brev.

Det innsamlede biologiske materialet skal oppbevares avidentifisert og destrueres ved prosjektperiodens utløp.

Med hjemmel i helseforskningsloven § 29 tillater komiteen at humant biologisk materiale utføres til utlandet.

Godkjenningen er videre gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden og protokollen, og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Godkjenningen gjelder til 31.12.2025.

Komiteens avgjørelse var enstemmig.

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for «Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse- og omsorgssektoren».

Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene oppbevares i 5 år etter prosjektslutt. Det skal i denne perioden ikke forskes på opplysningene. De skal oppbevares avidentifisert, dvs. atskilt i en nøkkel- og en datafil. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres.

Dersom det skal gjøres endringer i prosjektet i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, må prosjektleder sende endringsmelding til REK, jf. helseforskningsloven § 11.

Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema, jf. helseforskningsloven § 12, senest et halvt år etter prosjektslutt.

Klageadgang

Komiteens vedtak kan påklages til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag, jf. helseforskningsloven § 10 tredje ledd og forvaltningsloven § 28. En eventuell klage sendes til REK sør-øst A. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet, jf. forvaltningsloven § 29.

Med vennlig hilsen

Knut Engedal
Professor dr. med.
Leder

Anne Schiøtz Kavli
Seniorkonsulent

Kopi turid.sjostedt@nih.no; Norges idrettshøgskole ved øverste administrative ledelse:
til: postmottak@nih.no; Biobankregisteret: biobankregisteret@fhi.no

Norwegian School of Sport Sciences
PB 4014, Ullevål Stadion
0806 OSLO

Unntatt offentlighet jf.
Offl §13 første ledd, jf. fvl. §13 første
ledd nr2, jf. lml. §30

Deres ref.:	Dato:	Vår ref.:	Saksbehandler:
	31.01.2018	17/17101-11	Anette Solli Karlsen

ZOLADEX – KLINISK UTPRØVNING - EUDRACT NO. 2016-005209-38

Vi viser til korrespondanse i ovenfor nevnte sak, senest vårt brev, datert 2018-01-09 og deres brev, datert 2018-01-23.

Vurdering av studien er gjort med hjemmel i § 1-4 og kapittel 4 i *Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker av 30 oktober 2009*.

Våre spørsmål er tilfredsstillende besvart og vi har ingen ytterligere kommentarer.

Legemiddelverket har ingen innvendinger mot at studien starter.

Konklusjon: Studien er godkjent.

Vi ønsker lykke til med prosjektet og ser frem til å motta årsrapport og/eller sluttrapport når disse foreligger.

Vi gjør oppmerksom på at godkjenningen ikke omfatter eventuelle tillatelser til tilvirkning og/eller innførsel til Norge.

Legemiddelverkets vedtak kan påklages, jf. forvaltningsloven § 28. En eventuell klage sendes til Legemiddelverket. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet, jf. forvaltningsloven § 29. Mer informasjon om klageadgang, samt skjema finnes [her](#).

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Anette Solli Karlsen
Ph D, Seniorrådgiver

Statens legemiddelverk
Postboks 6167 Etterstad, 0602 Oslo
Besøksadresse: Strømsveien 96, 0663 Oslo
post@legemiddelverket.no
legemiddelverket.no

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Tlf.: 22 89 77 00
Kto.: 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Kopi:

REK Sør-Øst Regional Komité for medisinsk forskningsetikk

Mottaker:

Norwegian School of Sport Sciences, PB 4014, Ullevål Stadion, 0806 OSLO

PERSONVERNOMBUDETS UTTALELSE

Til: Kjell Magne Russnes, Onkologisk avdeling

Kopi: Anita Berg Petersen, avdelingsleder Onkologisk avdeling

Fra: Personvernombudet ved Akershus universitetssykehus

Saksbehandler: Ingrid Ursin

Dato: 09. februar 2018

Offentlighet: Ikke unntatt offentlighet

Sak: Personvernombudets uttalelse til innsamling og behandling av personopplysninger

Saksnummer/
Personvernnummer: 17-189

Personvernombudets uttalelse til innsamling og behandling av personopplysninger for forskning i prosjektet **«Effekt av hormonbehandling på tilpasninger til styrketrening og blodsukkerregulering»**

Prosjektbeskrivelse:

En kjent bivirkning av hormonbehandling for prostatakraft er tap av muskelmasse, og dermed er trening generelt og styrketrening spesielt, å anbefale i tiden man står på slik behandling. Eksisterende litteratur og erfaringer fra pasientsamtaler, peker imidlertid på at responsen til styrketrening er mindre når man behandles med hormonbehandling for prostatakraft. I og med at muskelmassen er viktig for blodsukkerreguleringen er det indikasjoner i litteraturen på at denne også forringes som følge av hormonbehandling for prostatakraft.

I dag er det kun to studier som direkte har sammenlignet treningseffekt mellom menn som får hormonbehandling med personer som ikke mottar slik behandling, og det er metodiske svakheter knyttet til begge studiene. Vi ønsker derfor å sammenligne den basale proteinmetabolismen, samt effekt av styrketrening på proteinmetabolismen og blodsukkerreguleringen hos prostatakraftpasienter på eller uten hormonbehandling.

Viser til innsendt melding om behandling av personopplysninger / helseopplysninger. Det følgende er et formelt svar på meldingen. Forutsetningene nedenfor må være oppfylt før rekruttering av pasienter til prosjektet kan starte.

Med hjemmel i Personopplysningsforskriftens § 7-12 jf. Personopplysningsloven § 31, har Datatilsynet, ved oppnevning av personvernombud, fritatt sykehuset fra meldeplikten til Datatilsynet. Forskningsprosjekter (studier) som omfatter høsting, lagring og tilgjengeliggjøring samt behandling av person-/helseopplysninger, meldes derfor til sykehusets personvernombud, se særlig personopplysningsforskriften § 7-27 første ledd om forskningsprosjekter, som lyder slik:

Behandling av personopplysninger i forbindelse med et forskningsprosjekt er unntatt fra konsesjonsplikt etter personopplysningslovens § 33 første ledd dersom prosjektet er tilrådd av personvernombud. Omfatter prosjektet medisinsk og helsefaglig forskning, skal det i tillegg være tilrådd av en regional forskningsetisk komité.

Personvernombudet har vurdert det til at den planlagte databehandlingen av personopplysninger / helseopplysninger tilfredsstillende de krav som stilles i helseforsknings- og personvernlovgivningen. Personvernombudet har ingen innvendinger til at den planlagte databehandlingen av personopplysninger / helseopplysninger kan igangsettes under forutsetning av følgende:

1. Forskningsansvarlig / databehandlingsansvarlig er Norges Idrettshøgskole.
2. Forskningsprosjektet er organisert under Norges Idrettshøgskole
3. Avdelingsleder og forskningsansvarlig i divisjonen/klinikken ved Ahus har godkjent gjennomføringen av prosjektet.
4. Prosjektet er vurdert og godkjent av REK og retter seg etter vilkår/forutsetninger gitt av REK.
5. Behandling av personopplysningene / helseopplysninger (sensitive opplysninger) i prosjektet skjer i samsvar med og innenfor det formål som er oppgitt i meldingen.
6. REK har godkjent forskningsbiobanken med Truls Raastad som ansvarshavende.
7. All utføring av biologisk materiale er godkjent av REK og innenfor det pasientene samtykker til.
8. Prosjektleder påser nødvendige avtaleinngåelser forut for prosjektstart, med tanke på samarbeid og utlevering/utføring av opplysninger/biologisk materiale.
9. Prosjektleder påser at alle medarbeidere i forskningsprosjektet undertegner bruker- og taushetserklæring/ sikkerhetsinstruks
10. Prosjektleder påser å følge gjeldende prosedyrer for tilgangsstyring til forskningsdataene, slik at kun autoriserte får tilgang.
11. Informasjons- og samtykkeskjema som benyttes er godkjent av REK.
12. Data lagres som oppgitt i meldingen. Det forutsettes at valgt løsning har tilfredsstillende informasjonssikkerhet, dvs, er risikovurdert og godkjent.
13. Kodeliste som kobler aidentifiserte data (*indirekte identifiserbare helseopplysninger*) med personopplysninger lagres som angitt i meldingen og oppbevares separat nedlåst på adgangsbegrenset rom på sykehuset.
14. Prosjektstutt er 31.12.2025. Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene likevel bevares inntil 31.12.2030, da skal data slettes eller anonymiseres ved at kodelisten slettes og eventuelle andre identifikasjonsmuligheter i databasen fjernes (senest 6 mnd etter sluttdato).
15. Dersom formålet, utvalget av inkluderte eller databehandlingen endres må personvernombudet gis forhåndsinformasjon om dette i likhet med REK.

Prosjektet er registrert i sykehusets offentlig tilgjengelig database over forsknings- og kvalitetsprosjekter.

Lykke til med studien!

Med vennlig hilsen
for Personvernombudet

Ingrid Ursin



Akershus universitetssykehus HF

Epost: personvern@ahus.no

Web: www.ahus.no

Dokumentet er signert elektronisk



FORESPØRSEL OM DELTAKELSE I FORSKNINGSPROSJEKTET

HVORDAN VIRKER HORMONBEHANDLING PÅ EFFEKT AV STYRKETRENING?

Dette er et spørsmål til deg om å delta i et forskningsprosjekt for å undersøke om hormonbehandling for prostatakreft påvirker effekten av styrketrening. En vanlig bivirkning av hormonbehandling er tap av muskelmasse og økning i fettmasse som kan ha konsekvenser for helsen til pasienten. Særlig kan endringen i kroppssammensetning påvirke muskulaturens sensitivitet for insulin, som igjen kan påvirke blodsukkerreguleringen. Det er vist at styrketrening kan motvirke tap av muskelmasse, men effekten av treningen synes å være mindre enn om man ikke går på hormonbehandling. En undersøkelse gjennomført ved Norges idrettshøgskole i samarbeid med Oslo universitetssykehus viste at prostatakreftpasienter som ble behandlet med hormonbehandling oppnådde omtrent 1/3 av økningen i muskelmasse som man ser hos friske eldre menn. Vi ønsker derfor å invitere prostatakreftpasienter som enten står på hormonbehandling, eller som aldri har mottatt slik behandling, til deltakelse i en studie. Hensikten med studien er å undersøke om hormonbehandling påvirker muskelmassen og eventuelle tilpasninger til styrketrening. Ny kunnskap rundt dette kan bidra til å forstå hvordan hormonbehandling påvirker muskulaturen, og hvordan trening kan planlegges for å motvirke tap av muskelmasse. Det er professor Truls Raastad ved Norges idrettshøgskole som er ansvarlig for forskningsprosjektet.

HVA INNEBÆRER PROSJEKTET?

Dersom du ønsker å delta må du møte opp på Norges idrettshøgskole ved fire anledninger: Ved første oppmøte vil du få prøve de fysiske testene og få informasjon alle målinger i prosjektet, i tillegg til at vi måler kroppssammensetningen din med en DXA-scan, dette tar omtrent to timer. Ved andre oppmøte skal du gjennomføre en treningsøkt og drikke deuterium-beriket vann (tungtvann) som skal benyttes for å måle oppbygning av muskelprotein, dette tar omtrent 4 timer. Ved tredje oppmøte skal du bare gjennomføre en treningsøkt, dette tar i overkant av én time. Det fjerde oppmøtet er en forsøksdag som tar en hel dag (ca. 7-8 timer). På forsøksdagen planlegges det flere blodprøver, som tas gjennom et venekateter, og fire vevsprøver fra en muskel (muskelbiopsi) på yttersiden av låret. På grunn av at vi måler oppbygning av muskelprotein, må de tre siste oppmøtene finne sted samme uke.

Mer utfyllende informasjon om alle målingene som gjøres i prosjektet finner du i vedlegg A.

Ved det fjerde oppmøtet, som er forsøksdagen, er det viktig at du møter fastende. Du vil møte på idrettshøgskolen kl. 08:00 om morgenen, og du må sette av hele dagen dersom du ønsker å delta. For å måle størrelsen på oppbygningen av muskelproteiner gjennom perioden fra du inntok deuterium-vannet til denne dagen, vil vi starte med en blodprøve gjennom et venekateter og en muskelbiopsi fra en muskel på det ene låret ditt. Venekateteret vil bli brukt til å ta flere blodprøver for å se på hvordan blodsukkeret og insulin responderer på matinntak og trening. Det er ingen kjent risiko med å innta deuterium-vann.

Etter muskelbiopsien og blodprøven, vil du få servert en frokost som består av cornflakes med melk og et proteintilskudd. Cornflakes inneholder mye karbohydrater og er godt egnet til å studere blodsukkerrespons. Etter frokosten vil vi derfor ta flere blodprøver for å undersøke blodsukker- og insulinresponsen etter måltidet. Omtrent to timer etter måltidet vil vi ta en ny muskelbiopsi fra begge lårene dine, før muskelstyrken blir målt og så gjennomfører du en ny treningsøkt. Etter treningsøkten du får servert et nytt cornflakes måltid samt et

proteintilskudd, og så vil vi ta flere blodprøver. Omtrent to timer etter treningsøkten vil vi ta de siste muskelbiopsiene, fra begge lårene også denne gangen, og det er siste du gjør på forsøksdagen.

I prosjektet vil vi innhente og registrere opplysninger om deg. Opplysningene du oppgir i spørreskjemaet på tilvenningsdagen, samt resultatene fra de ulike målingene vil bli lagret i henhold til gjellende regelverk. Opplysningene og resultatene dine vil bare bli delt med personer som er tilknyttet studien. Alle som er tilknyttet studien har taushetsplikt.

MULIGE FORDELER OG ULEMPER

Dersom du ønsker å delta i prosjektet, vil du få mer oppfølging enn det som er standard, i form av individuell tilbakemelding på de fysiske testene, DXA scan og treningsanbefalinger basert på disse. Du vil også få muligheten til å benytte treningssenteret ved Norges idrettshøgskole gratis i inntil 5 måneder etter deltakelse.

Du må imidlertid påregne noe tidsbruk og noen kostnader i forbindelse med reise til Norges idrettshøgskole. Venekateter og muskelbiopsier kan medføre en liten infeksjonsfare og du kan oppleve ubehag under inngrepet. Du kan også oppleve moderate smerter i ett til to døgn etter muskelbiopsien (omtrent som en lårhøne). Muskelbiopsiene etterlater små arr, som vil bli mindre tydelige med tiden. Enkelte opplever fortykninger av huden i arrområdet.

FRIVILLIG DELTAKELSE OG MULIGHET FOR Å TREKKE SITT SAMTYKKE

Det er frivillig å delta i prosjektet. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du trekker deg fra prosjektet, kan du kreve å få slettet innsamlende prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til prosjektet, kan du kontakte Tormod S. Nilsen på epost t.s.nilsen@nih.no, eller på telefon 95069857.

HVA SKJER MED OPPLYSNINGENE OM DEG?

Opplysningene som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med prosjektet. Du har rett til innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg og rett til å få korrigeret eventuelle feil i de opplysningene som er registrert. Du har også rett til å få innsyn i sikkerhetstiltakene ved behandling av opplysningene.

Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjenne opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger gjennom en navneliste. Det er kun Tormod S. Nilsen som har tilgang til denne listen.

Opplysningene om deg vil bli anonymisert eller slettet senest fem år etter prosjektslutt.

DELING AV DATA OG OVERFØRINGER TIL UTLANDET

Ved å delta i prosjektet, samtykker du også til at blodprøver og kan overføres til utlandet som ledd i forskningssamarbeid og publisering. Prosjektleder vil sikre at dine opplysninger blir ivaretatt på en trygg måte.

Koden som knytter deg til dine personidentifiserbare opplysninger vil ikke bli utlevert.

HVA SKJER MED PRØVER SOM BLIR TATT AV DEG?

Prøvene som tas av deg skal oppbevares i en forskningsbiobank tilknyttet prosjektet. Blodprøver og muskelbiopsier vil bli fryst ned og vil bli oppbevart i en forskningsbiobank uten kommersielle interesser (vurdert av regional etisk komité). Professor Truls Raastad er ansvarlig for biobanken.

Biobanken opphører ved prosjektslutt.

I tillegg skal blodprøver vil bli analysert ved Universitet i Oslo, Universitetet i København (Danmark) og ved Først i Oslo. Muskelbiopsiene vil bli analysert ved NIH, Kings College (London, U.K.)

FORSIKRING

Deltakere i prosjektet er forsikret dersom det skulle oppstå skade eller komplikasjoner som følge av deltakelse i forskningsprosjektet. NIH er en statlig institusjon og er således selvassurandør. Dette innebærer at det er NIH som dekker en eventuell erstatning og ikke et forsikringsselskap.

ØKONOMI

Prosjektet er fullfinansiert av Aktiv mot kreft. Det er ingen utfordringer knyttet til etiske eller praktiske sider ved økonomien i prosjektet. Det finnes ingen interessekonflikter mellom sponsorer og studien.

GODKJENNING

Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk har vurdert prosjektet, og har gitt forhåndsgodkjenning (2016/ 640/REK sør-øst)

Etter ny personopplysningslov har dataansvarlig Tormod S. Nilsen og prosjektleder Truls Raastad et selvstendig ansvar for å sikre at behandlingen av dine opplysninger har et lovlig grunnlag. Dette prosjektet har rettslig grunnlag i EUs personvernforordning artikkel 6a og artikkel 9 nr. 2 og ditt samtykke.

Du har rett til å klage på behandlingen av dine opplysninger til Datatilsynet.

KONTAKTOPPLYSNINGER

Dersom du har spørsmål til prosjektet kan du ta kontakt med Tormod S. Nilsen, prosjektkoordinator, på epost: t.s.nilsen@nih.no eller på telefon 95069857.

Personvernombud ved institusjonen er Karine Justad, e-post: karine.justad@nih.no.

VEDLEGG A: UTFYLLENDE INFORMASJON METODENE I STUDIEN

Hensikten med studien er å undersøke hvordan hormonbehandling for prostatakraft påvirker responsen til et måltid og styrketrening. Responsen til måltidet og treningsøkten vil bli evaluert med fysiske tester og med analyser av blodprøver og muskelbiopsier på ulike tidspunkt. Du behøver bare å møte opp ved Norges idrettshøgskole, men enkelte analyser av muskelbiopsiene vil bli gjennomført ved laboratorier som vi har samarbeidsavtaler med. Ved å signere på samtykket bakerst i dokumentet, samtykker du samtidig på at noen av blodprøvene og muskelbiopsiene kan analyseres ved andre laboratorier enn på Norges idrettshøgskole.

STYRKETESTER

Muskelstyrken i låret vil bli målt på ulike måter. I øvelsen kneekstensjon vil din statiske muskelstyrke bli målt ved at du presser alt du kan mot en motstand og kraften vil bli registrert av en sensor, og din dynamiske muskelstyrke målt ved at du gjennomfører øvelsen flere ganger med stadig økende motstand. Den høyeste motstanden (antall kilo) du klarer å gjennomfører hele øvelsen med blir registrert som din maksimale dynamiske muskelstyrke. I øvelsene **beinpress, brystpress og sittende roing** vil din dynamiske muskelstyrke bli målt, ved at du gjennomfører øvelsene flere ganger med stadig økende motstand. Den høyeste motstanden (antall kilo) du klarer å gjennomfører hele øvelsen med blir registrert som din maksimale dynamiske muskelstyrke.

DXA-SCAN

Kroppssammensetningen din (vekt av muskelmasse, fettmasse og beinmasse) vil bli målt ved hjelp av et røntgenbasert instrument som kalles dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Undersøkelsen gjennomføres på Norges idrettshøgskole, og medfører bare en marginal strålebelastning. I dette forskningsprosjektet vil resultatet av undersøkelsen kun bli vurdert i forskningsøyemed.

BLODPRØVER

Det tas egne blodprøver i dette forskningsprosjektet. Blodprøvene tas gjennom et venekateter for å begrense antall stikk i huden. Du vil få tilbakemelding dersom noen av prøvene dine viser verdier utenfor referanseområdet.

MUSKELBIOPSIER

I dette forskningsprosjektet er det planlagt fire muskelbiopsier. To og to muskelbiopsier kan tas gjennom den samme åpningen i huden, slik at det bare blir ett snitt som etterlater arr på det ene låret ditt og to på det andre.

Muskelbiopsiene tas ut på følgende måte:

- Huden og bindevevet rundt muskelen lokalbedøves der biopsien skal tas.
- Et snitt på ca. 1-2 cm gjøres gjennom huden og bindevevet.
- En prøvetakningsnål med diameter på 6mm føres inn og 1-3 små biter av muskelen tas ut (totalt 2-300 milligram).
- Snittet lukkes med sårstrips. Du må derfor være forsiktig med å få vann på sårområdet den første tiden etter inngrepet. Du vil få mer informasjon om dette, samt et eget informasjonsskriv, etter at biopsiene er tatt.

SPØRRESKJEMA

I tillegg til de fysiske testene og biologiske prøvene vil vi be deg fylle ut et spørreskjema som inneholder spørsmål knyttet til demografiske forhold, arbeid, andre sykdommer, medisinbruk og livsstil.

TRENINGSØKTENE

Hvis du sier ja til å delta i prosjektet skal du gjennomføre tre styrketreningsøkter på Norges idrettshøgskole. Treningsøkten består av øvelser for beina og for overkroppen. Det er viktig at du er motivert til å gjennomføre treningen, og at du ikke har skader eller sykdommer som gjør det vanskelig å gjennomføre treningsøkten uten tillempinger i treningsøvelsene.

JEG SAMTYKKER TIL Å DELTA I PROSJEKTET OG TIL AT MINE PERSONOPPLYSNINGER OG MITT BIOLOGISKE MATERIALE BRUKES SLIK DET ER BESKREVET

Sted og dato

Deltakers signatur

Deltakers navn med trykte bokstaver

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om prosjektet

Sted og dato

Signatur

Rolle i prosjektet

Id nr.:

Instruksjoner for utfylling av spørreskjema

Vi ber deg om å svare på dette spørreskjema så godt du kan ved å krysse av for det svaret som passer best for deg. Bruk blå eller sort kulepenn.

Dato for utfylling: 2019
Dag Måned År

Bakgrunnsopplysninger

Hva er din nåværende sivilstatus?

Aldri vært gift Gift/samboende Enkemann/enke Separert/skilt

Hvilken utdanning er den høyeste du har fullført?

Grunnskolen 7-10 år Universitet/høyskole (mindre enn 4 år)
 Artium, videregående skole Universitet/høyskole (4 år eller mer)

Hva er din nåværende arbeidssituasjon (sett ett kryss)

I fullt eller delvis arbeid, uten sykemelding/trygdeytelser
 Gradert sykemelding i kombinasjon med lønnet arbeid
 Fullt sykemeldt
 Mottar arbeidsavklaringspenger
 Mottar uføretrygd
 Arbeidsledig/permittert
 Pensjonist
 Annet, beskriv _____

Hvis du er gradert sykemeldt, hvor mange prosent sykemeldt er du?

Hvis du mottar arbeidsavklaringspenger, hvor mange prosent er du arbeidsufør?

Hvis du mottar uføretrygd, hvor mange prosent er du uføretrygdet?

Hvor mange poeng vil du gi din nåværende arbeidsevne?

La oss gå ut i fra at arbeidsevnen din på sitt beste i ditt arbeidsliv ville fått 10 poeng.

0 poeng innebærer at du ikke er i stand til å arbeide i det hele tatt. Sett kun ett kryss ved det tallet som du mener best tilsvarer din nåværende arbeidsevne:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Fysisk aktivitet

Når du skal svare på de neste spørsmålene ber vi deg tenke på din gjennomsnittlige ukentlige trening i løpet av den siste måneden. Når du svarer på disse spørsmålene skal du merke deg følgende:

- Ta bare med treningsøkter som varte 10 minutter eller lenger
- Ta bare med trening du har gjort i løpet av fritiden (altså ikke i arbeidstiden eller husarbeid)
- Merk deg at hovedforskjellen mellom de tre første kategoriene (a, b og c) er intensiteten av kondisjonstrening og at siste kategori (d) gjelder styrketrening. NB: ikke overlapp minutter i de ulike kategoriene

Skriv ned hvor mange ganger per uke i gjennomsnitt du gjorde en aktivitet i første kolonne, og hvor lenge du holdt på per gang i gjennomsnitt på andre kolonne. Skriv inn "0" dersom du ikke utførte noe aktivitet i en av kategoriene

Tenk tilbake på din gjennomsnittlige ukentlige trening DEN SISTE MÅNEDEN. Hvor mange ganger i løpet av en vanlig 7-dagersuke gjennomførte du følgende trening?

	Ganger per uke i gjennomsnitt	Hvor lenge per gang i gjennomsnitt (antall minutter)
a. <u>HARD</u> KONDISJONSTRENING (VELDIG ANSTRENGENDE, HJERTET SLÅR FORT, BLIR SVETT) (f.eks. løping, aerobictimer, skigåing, fotball, squash, rask svømming, rask sykling)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
b. <u>MODERAT</u> KONDISJONSTRENING (MODERAT, BLIR LITT SVETT) (f.eks. rask gange, lett sykling, rolig svømming, tennis, volleyball, badminton, slalåm, folkedans)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
c. <u>LETT</u> KONDISJONSTRENING (MINIMALT ANSTRENGENDE, BLIR IKKE SVETT) (f.eks. lett gange, golf, yoga, fiske, bowling)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
d. <u>STYRKETRENING</u> (MODERAT TIL HARD ANSTRENGELSE) (f.eks. trene med vekter, styrkeapparater, sit-ups, push-ups (armhevinger), trene med strikk)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Har du vanligvis minst 30 minutter fysisk aktivitet daglig på arbeid og/eller i fritiden?

Ja Nei

Omtrent hvor mange timer sitter du i ro på en vanlig hverdag?

Regn med både jobb og fritid. Antall timer:

Kosthold

(Ta utgangspunkt i hva du har spist den siste måneden når du svarer på spørsmålene under)

Hvor ofte spiser du grønnsaker (ferske, frosne eller tillagede)?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> To ganger per dag eller oftere | <input type="checkbox"/> Noen ganger i uken |
| <input type="checkbox"/> En gang per dag | <input type="checkbox"/> En gang i uken eller mindre |

Hvor ofte spiser du frukt eller bær (ferske, frosne, konserverte, juice etc)?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> To ganger per dag eller oftere | <input type="checkbox"/> Noen ganger i uken |
| <input type="checkbox"/> En gang per dag | <input type="checkbox"/> En gang i uken eller mindre |

Hvor ofte spiser du fisk eller skalldyr (som hovedrett, i salat eller som pålegg)?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Tre ganger i uken eller mer | <input type="checkbox"/> En gang i uken |
| <input type="checkbox"/> To ganger i uken | <input type="checkbox"/> Noen ganger i måneden eller mindre |

Hvor ofte spiser du kaker, sjokolade, godteri, potetgull eller drikker brus/saft med sukker?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> To ganger per dag eller oftere | <input type="checkbox"/> Noen ganger i uken |
| <input type="checkbox"/> En gang per dag | <input type="checkbox"/> En gang i uken eller mindre |

Hvor ofte spiser du bearbejdede kjøttprodukter til middag/varm lunsj (kjøttdeig, pølse, hamburger, kjøttboller o.l.) ?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Fem ganger i uken eller mer | <input type="checkbox"/> To til tre ganger i uken |
| <input type="checkbox"/> Fire ganger i uken | <input type="checkbox"/> En gang i uken eller mindre |



Hvilken type smør/margarin bruker du oftest på brødskeen?

- Bruker ikke
- Hardt smør/margarin (meierismør, Bremykt, Melange, kokosfett, o.l.)
- Margarin (Vita, Soft Flora, Brelett o.l.)

Hvilken type smør/margarin/olje bruker du oftest til matlaging?

- Bruker ikke
- Smør, hardt fra kjøleskapet (meierismør, Bremykt, Melange, kokosfett, o.l.)
- Margarin, mykt fra kjøleskapet (Vita, Soft Flora, Brelett o.l.)
- Flytende margarin og oljer (flytende melange, raps, soya, olivenolje o.l.)

Hvis du spiser brød/knekkebrød, hva spiser du mest av i løpet av uken?

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Fint/halvgrovt brød (under 50% sammalt mel) | → |  |
| <input type="checkbox"/> Grovt brød (50% eller mer sammalt mel) | → |  |

Tar du noe kost-tilskudd?

- Ja Nei

Hvis ja, hva tar du?

- Tran, trankapsler/fiskeoljekapsler, omega-3 tilskudd,
- Multivitamin tilskudd (spesifiser gjerne under)
- Helsekosttilskudd (spesifiser gjerne under)

Røyk/alkohol

Røyker du? (sett ett kryss)

- Nei, jeg har aldri røykt Ja, røyker av og til (fest/ferie, ikke daglig)
 Nei, jeg har sluttet å røyke Ja, røyker daglig

Hvor ofte drikker du 5 glass eller mer av øl, vin eller brennevin ved samme anledning?

- Aldri Ukentlig Månedlig Daglig

Omtrent hvor ofte har du i løpet av de siste 12 månedene drukket alkohol (ikke regn med lettøl)?

- 6-7 ganger per uke Ca. 1 gang per uke Noen få ganger i året
4-5 ganger per uke 2-3 ganger per måned Ingen ganger siste året
2-3 ganger per uke Ca. 1 gang per måned Aldri drukket alkohol

Har du, eller har du noen gang hatt, noen av disse sykdommene/plagene?

	Har du eller har du hatt denne plagen/sykdommen?		Hvis ja; Begrenser plagen/sykdommen deg i aktiviteter i dag?	
	Ja	Nei	Ja	Nei
a. Hjertesykdom (f. eks hjerteinfarkt, hjertesvikt, hjertekrampe (angina pectoris))	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Høyt blodtrykk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Kronisk lungesykdom (f. eks astma, kronisk bronkitt eller kols)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Diabetes (sukkersyke)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Nyresykdom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Leversykdom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Magesår eller tarmsykdom (f. eks Crohns sykdom, ulcerøs kolitt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Reumatisk sykdom (f. eks leddgikt, Bekhterevs sykdom)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Slitasjegikt (artrose)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. Andre muskel-/skjelettplager	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. Epilepsi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. Hjerneslag/hjerneblødning/blodpropp i hjernen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. Depresjon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. Andre psykiske plager som du har søkt hjelp for	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
n. Anemi (lav blodprosent).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
o. Lavt stoffskifte (hypothyreose)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p. Høyt stoffskifte (hyperthyreose)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bruker du noe form for medisiner?

For hva? _____

Hvilke? _____

Tilvenningsdag

MVC

Rygg:

Ankelpølle:

1RM beinpress

Sjekkpunkter:

- Startposisjon stol

--

Oppvarmings serie:	10 rep	6 rep	3 rep	1 rep
Belastning:				

1RM-Forsøk:	1	2	3	4	5
Belastning:					

Kommentar:

1RM kneekstensjon

Sjekkpunkter:

- Sittestilling
- Ankelpølle
- Startposisjon (2)
- Fullt ekstendert (merk med teip)
- Kontakt mellom sete og rumpe

Oppvarmings serie:	10 rep	6 rep	3 rep	1 rep
Belastning:				

1RM-Forsøk:	1	2	3	4	5
Belastning:					

Kommentar:

1RM brystpress

Sjekkpunkter:

- Sittehøyde (Håndledd ved bryst)
- Informere om «samle skulderblad bak»
- Albuer skal opp 45
- Assistere ved start og slutt

--

Oppvarmings serie:	10 rep	6 rep	3 rep	1 rep
---------------------------	---------------	--------------	--------------	--------------

Belastning:				
--------------------	--	--	--	--

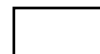
1RM-Forsøk:	1	2	3	4	5
Belastning:					

Kommentar:

1RM sittende roing

Sjekkpunkter:

- Innstilling setehøyde
- Kontakt med brystpute
- Bryst frem, skuldre bak
- Beinplassering på gulvet foran personen



Oppvarmings serie:	10 rep	6 rep	3 rep	1 rep
Belastning:				

1RM-Forsøk:	1	2	3	4	5
Belastning:					

Kommentar: