



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2020 30 stp

Fakultet for landskap og samfunn (LANDSAM)

Androgen deprivasjonsterapi og insulinsensitivitet hos prostatakreftpasienter

En sammenligning av insulinsensitivitet hos prostatakreftpasienter som mottar androgen deprivasjonsterapi i dag med prostatakreftpasienter som aldri har mottatt androgen deprivasjonsterapi.

Mari Nybøe Herse
Master i folkehelsevitenskap

Forord

Jeg har vært så heldig å få skrive min masteroppgave som en del av PROST100- prosjektet som gjennomføres ved institutt for fysisk prestasjonsevne ved Norges idrettshøgskole.

Prosessen med masteroppgaven har vært lang, lærerik og krevende. Spesielt covid-19 pandemien ga meg nye utfordringer. Laboratoriet ble stengt en periode. Det medførte at jeg ble nødt til å endre på den opprinnelige planen og problemstillingen, noe som resulterte i en litt annen masteroppgave enn tenkt, men sånn måtte det bli. Jeg har lært at å forske innebærer å håndtere uforutsette hindringer, være løsningsorientert og gjøre det beste ut av det.

Jeg vil rette en stor takk til min hovedveileder ved NMBU, Ingeborg Pedersen, for støtte når det så mørkt ut under covid-19. Takk for gode tilbakemeldinger og faglige innspill. Takk for at du alltid var tilgjengelig når jeg trengte det.

Takk til biveileder Tormod Skogstad Nilsen ved NIH for at du tok meg inn i prosjektet. Det har vært så gøy og lærerikt å få være med å trene mennene, og få innblikk i hvordan et forskningsprosjekt kan gjennomføres. Takk for hjelp og støtte når frustrasjonen meldte seg, og for svar på ukurante tider.

Videre må jeg takke Hege Nymo Østgaard og Elise Lander på laben, for god opplæring, veiledning og støtte når jeg sto fast. Jeg har lært ting jeg verken hadde hørt om, eller trodd at jeg noen gang skulle gjøre (les: western blot).

Og så Vetle da – tusen takk for oppussing av leilighet mens jeg skrev, for kaffeleveringer på NIH, og for middager etter lange dager på laben. Og oppmuntring og trøst når jeg helst ville gi opp. Det har til tider vært en frustrerende prosess som har gått hardt utover deg.

Takk til mamma og pappa for korrekturlesing og strenge, konstruktive og fine tilbakemeldinger.

Mari Nybø Herse

Oslo, 14. august 2020

Sammendrag

Bakgrunn: Prostatakreftpasienter som mottar androgen deprivasjonsterapi (ADT) opplever bivirkninger som redusert muskelmasse, økt fettmasse og metabolske forandringer som insulinresistens. Det kan føre til utvikling av diabetes type 2. Fysisk aktivitet forebygger utvikling av blant annet hjerte- og karsykdommer, diabetes type 2, angst og depresjon hos ellers friske mennesker, men det er i dag uvisst om pasienter på ADT oppnår samme effekt. I tillegg kan fysisk aktivitet bidra til økt livskvalitet og mestring.

Hensikt: Hensikten var å undersøke eventuelle forskjeller i insulinsensitivitet, herunder CS, HSP70 og GLUT4, mellom prostatakreftpasienter som mottar ADT og pasienter som bare har vært operert.

Metode: Studien er en tverrsnittstudie med totalt 12 deltakere, hvorav en gruppe med seks deltakere blir behandlet med androgen deprivasjonsterapi og en gruppe, også med seks deltakere, kun har vært gjennom kirurgi. Kroppssammensetning ble målt med DXA-scan. Blodprøver og muskelbiopsier ble tatt fastende. Metabolismeindikatorer fra biopsier er citrat syntase (CS) som mål på mitokondriefunksjon, HSP70 som mål på cellulært stress og GLUT4 som mål på glukoseopptak ble undersøkt med western blot. Insulinsensitivitet, målt som HOMA-IR, er målt fra fastende blodprøve,

Resultater: Det var ingen forskjell mellom gruppene for citrat syntase (CS), HSP70 eller GLUT4. Det var heller ikke forskjell i insulinresistens målt som HOMA-IR. Deltakerne i begge grupper rapporterte et høyt fysisk aktivitetsnivå. Prostatakreftpasientene i ADT-gruppen hadde mindre fettfri masse og redusert muskelstyrke sammenlignet med kirurgigruppen.

Konklusjon: Til tross for redusert fettfri masse, lavere muskelstyrke i bein og tendenser til noe lavere lett fysisk aktivitetsnivå, var det ingen forskjeller mellom ADT- gruppen og kirurgigruppen i HOMA-IR, GLUT4, CS eller HSP70. Det tyder på at ADT-behandlingen i dette utvalget ikke har hatt stor, negativ effekt.

Nøkkelord: prostatakraft, androgen deprivasjonsterapi, ADT, testosteron, insulinresistens, HOMA-IR, CS, HSP70, GLUT4, fysisk aktivitet, trening, empowerment, folkehelse.

Abstract

Background: Prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy experience side effects such as reduced muscle mass, increased fat mass and metabolic disorders such as insulin resistance. It can lead to the development of type 2 diabetes. Physical activity and exercise seem to prevent these side effects. Physical activity prevents cardio-vascular diseases, type 2 diabetes, anxiety and depression. Furthermore, it can improve quality of life, coping and mastery.

Objective: To investigate possible differences in insulin sensitivity, including CS, HSP70 and GLUT4, between patients treated with ADT and operated patients.

Methods: Cross-sectional study with 12 participants, six treated with ADT and six operated. Body composition was measured with DXA-scan. Fasting blood tests and muscle biopsies were taken at the experimental day. Metabolic measurements from biopsies were citrate synthase (CS) measuring mitochondrial function, HSP70 measuring cellular stress and GLUT4, measuring glucose uptake, were detected using western blot. Insulin sensitivity, HOMA-IR, were detected in fasting blood tests.

Results: No significant differences between the groups for citrate synthase (CS), HSP70, HOMA-IR or GLUT4. Participants in both groups reported high levels of physical activity. Patients treated with ADT had less lean body mass and reduced muscle strength compared to operated patients.

Conclusion: Despite reduced lean body mass, reduced muscle strength in legs and tendency towards lower levels of light endurance training, no differences between the ADT- group and operated group in HOMA-IR, CS, HSP70 and GLUT4 were observed. It indicates that ADT treatment did not have a great, negative impact on the patients in this sample.

Key words: prostate cancer, androgen deprivation therapy, ADT, testosterone, insulin resistance, HOMA-IR, CS, HSP70, physical activity, empowerment, public health

Innholdsfortegnelse

Forord

Sammendrag

Abstract

Forkortelser og forklaringer

1.0	Innledning	1
2.0	Prostatakreftekt og fysisk aktivitet	2
2.1	<i>Fysisk aktivitet og folkehelse</i>	2
2.2	<i>Prostatakrefte</i>	3
2.2.1	Testosteronets funksjon	3
2.3	<i>Symptomer og behandling</i>	4
2.4	<i>ADT og bivirkninger</i>	6
2.4.1	Endring i kroppssammensetning	6
2.4.2	Insulinresistens	8
2.4.3	Metabolsk syndrom og diabetes type 2	10
2.4.4	Redusert mitokondriefunksjon	11
2.5	<i>Metabolske effekter av fysisk aktivitet</i>	13
2.6	<i>Oppsummering</i>	14
2.7	<i>Hensikt</i>	15
2.7.1	Hypoteser	15
3.0	Metode	16
3.1	<i>Rekruttering og deltakere</i>	16
3.1.1	Inklusjons-og eksklusjonskriterier	16
3.2	<i>Gjennomføring av studien</i>	17
3.2.1	Akuttdag	18
3.3	<i>Spørreskjema</i>	19
3.4	<i>Analyser</i>	19
3.4.1	Blodprøver og biopsier	19
3.4.2	Totalproteinmåling	20
3.4.3	Western blot	20
3.5	<i>Variabler</i>	22
3.6	<i>Statistiske analyser</i>	22
4.0	Resultater	24
4.1	<i>Deskriptive data</i>	24
4.2	<i>Metabolske forandringer</i>	25
4.2.1	Citrat syntase	25
4.2.2	HOMA-IR	26
4.3	<i>Glukosetransportør 4 (GLUT4)</i>	28
4.4	<i>Heat Shock Protein 70 (HSP70)</i>	29
5.0	Etiske betraktninger	29

6.0	Diskusjon	30
6.1	<i>Kroppssammensetning og muskelstyrke</i>	31
6.2	<i>Metabolske forandringer</i>	32
6.2.1	Mitokondriefunksjon	32
6.2.2	<i>Insulinresistens og glukoseopptak</i>	34
6.2.3	<i>Cellulært stress</i>	36
6.3	<i>Metodediskusjon</i>	37
6.3.1	Studiens design og folkehelse relevans	37
6.3.2	Rekruttering og utvalg	38
6.3.4	Intern validitet	39
6.3.5	Ekstern validitet og generaliserbarhet	41
6.3.6	Studiens reproduserbarhet og repeterbarhet, reliabilitet	41
7.0	Konklusjon	43
8.0	Litteraturliste	44
	Vedlegg	

Forkortelser og forklaringer

ADT	Androgen deprivasjonsteori (hormonbehandling)
Androgen	Mannlig kjønnshormon, blant annet testosteron
Antiandrogen	Stoff som hemmer virkningen av androgener
AR	Androgen reseptor, substans androgener binder seg til for å utføre virkning i cellen
HKS	Kardiovaskulære sykdommer, hjerte- og karsykdommer
GLUT4	Glukosetransportør, bidrar til glukoseopptak
GnRH	Gonadotropinfrigjørende hormon, frigjøres fra hypofysen og stimulerer til produksjon av testosteron i testiklene
Hyperglykemi	For høy konsentrasjon av glukose i blodet
Hypogonadisme	Nedsatt produksjon av kjønnshormoner (testikler og eggstokker)
Hyperinsulinemi	For høye nivåer av insulin
LHRH – agonist	Luteinizing hormone-releasing hormone agonist, ligner på GnRH og hemmer produksjon av testosteron
PSA	Prostata spesifikt antigen, brukes til å stille diagnose

1.0 Innledning

Prostatakraft er den hyppigste kreftformen i Norge. Hvert år blir omtrent 5000 menn diagnostisert med prostatakraft. Omlag 1 av 3 kreftdiagnoser hos menn er prostatakraft (Cancer Registry of Norway, 2018). Økt oppmerksomhet rundt kreftsykdom generelt, raskere diagnostisering, samt ny og bedre kreftbehandling gjør at stadig flere overlever en kreftsykdom. Det innebærer imidlertid at flere og flere lever med psykiske og somatiske senvirkninger av behandlingen (Cancer Registry of Norway, 2018).

Androgen deprivasjonsterapi (ADT) har vist seg å være en svært effektiv behandlingsform for prostatakraft, men har en rekke uheldige bivirkninger (Gupta, Salmane, Slovin, & Steingart, 2017; Levine et al., 2010; Nguyen et al., 2015; Owen, Daly, Livingston, & Fraser, 2017; Roberts, Hevener, & Barnard, 2013). Behandlingen kan føre til endret kroppssammensetning med økt fettmasse og redusert muskelmasse, redusert benmineraltetthet og fatigue, som kan bidra til inaktivitet (Gupta et al., 2017; Levine et al., 2010; Nguyen et al., 2015; Owen et al., 2017; Roberts et al., 2013). I tillegg ser man forhøyede blodlipider og redusert insulinsensitivitet (Owen et al., 2017). For pasientene som mottar hormonbehandling vil de kunne oppleve en dobbel, negativ effekt med tanke på utvikling av insulinresistens både som følge av redusert energinivå og dermed redusert aktivitet, og konsekvensene av endring i kroppssammensetning. På sikt vil disse metabolske endringene kunne føre til en økt risiko for blant annet diabetes type 2 og hjerte- og karsykdommer (Gupta et al., 2017).

Mennesker som er regelmessig i fysisk aktivitet opplever større grad av mestring, trivsel og økt livskvalitet sammenlignet med de som er fysisk inaktive. Trening og fysisk aktivitet reduserer risiko og symptomer på blant annet angst og depresjon, diabetes type 2 og hjerte- og karsykdommer, i tillegg til å forbedre kognitiv og fysisk funksjon uavhengig av alder (Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2018).

Mange prostatakraftpasienter opplever også redusert livskvalitet (Cancer Registry of Norway, 2018). I Nasjonal kreftstrategi – leve med kreft, er et av hovedmålene bedre livskvalitet for kreftpasienter og kreftoverlevende (Helse- og omsorgsdepartementet, 2018). Kunnskap om hvordan de kan mestre utfordringene de møter er avgjørende for pasientenes livskvalitet (Helse- og omsorgsdepartementet, 2018). Opplevelse av nettopp mestring og kontroll over

egen helse er sentralt i helsefremmende arbeid (Lindacher, Curbach, Warrelmann, Brandstetter, & Loss, 2018). Økt fysisk aktivitet er et gjennomgående folkehelseiltak i ulike politiske dokumenter på grunn av både helsefremmende og sykdomsforebyggende effekter på vår fysiske og mentale helse, og livskvalitet (Helse- og omsorgsdepartementet, 2018).

2.0 Prostatakreftkrefte og fysisk aktivitet

I dette kapittelet vil jeg ta for meg folkehelsearbeid og helsefremmende arbeid, herunder fysisk aktivitet. Deretter følger en presentasjon av prostatakreft og symptomer før jeg forklarer testosteronets sentrale rolle i prostatakreft. Videre går jeg gjennom ulike former for behandling, før jeg presenterer bivirkninger av ADT, herunder insulinregulering generelt, hva som gjelder for prostatakrefter spesielt og deretter utvikling av insulinresistens og diabetes type 2.

2.1 Fysisk aktivitet og folkehelse

Forebyggende helsearbeid dreier seg om å hindre utvikling av sykdom (Naidoo, 2016). Fysisk aktivitet har en rekke forebyggende effekter på ulike sykdommer og tilstander, både fysiske og psykiske. Gjennom regelmessig fysisk aktivitet reduseres risiko for livsstilssykdommer, slik som hjerte- og karsykdommer, diabetes, overvekt og noen typer kreft. Fysisk aktivitet kan bidra til å forebygge eller reversere utviklingen av disse sykdommene. Effektene av fysisk aktivitet kan vise seg allerede etter en enkelt treningsøkt. Man har sett at blodtrykket går ned, insulinsensitiviteten forbedres og kognisjonen blir bedre. Dersom man regelmessig trener med moderat til høy intensitet blir disse effektene tydeligere og langvarige (Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2018).

Regjeringens kreftstrategi *Leve med kreft (2018- 2022)* inneholder nasjonale målsetninger for kreftbehandling (Helse- og omsorgsdepartementet, 2018). Et mål er bedre livskvalitet for pasienter og pårørende. Et annet er at flere skal overleve kreft, og leve lenger. I rapporten «Folkehelse og bærekraftig samfunnsutvikling» legger Helsedirektoratet frem ulike innspill til hvordan man kan videreutvikle folkehelsepolitikken (Helsedirektoratet, 2018a). Et av forslagene er å benytte fysisk aktivitet i behandling av eksisterende sykdom, men også for å forebygge at helseplager kan utvikle seg til diagnostiserbar sykdom på et senere tidspunkt (Helsedirektoratet, 2018a). Både forbedring og opprettholdelse av fysisk form, samt bedre

mental helse gjør pasientene bedre rustet for å tåle behandling og rehabilitering (Helse- og omsorgsdepartementet, 2018).

2.2 Prostatakreft

Prostatakreft er den hyppigste kreftformen i Norge (Cancer Registry of Norway, 2018). Hvert år blir omtrent 5000 menn diagnostisert med prostatakreft (Cancer Registry of Norway, 2018; Culp, Soerjomataram, Efstathiou, Bray, & Jemal, 2019). Prostatakreft rammer i hovedsak eldre menn, og i Norge er nesten halvparten av mennene over 70 år når de får diagnosen (Cancer Registry of Norway, 2018). Antall tilfeller av prostatakreft har økt kraftig siden 1950- tallet. Økningen skyldes høyere levealder og økt bruk av testing for prostata- sensitivt antigen (PSA) som bidrar til at sykdom og tilbakefall kan påvises tidligere enn før (Cancer Registry of Norway, 2018; Solberg et al., 2015). Risikofaktorer for å utvikle prostatakreft er høy alder, familiær opphopning eller opphopning i ulike etninske grupper. For eksempel har afro-amerikanske menn høyere risiko for prostatakreft. Dersom førstelinjeslektninger (foreldre og barn) har blitt diagnostisert med prostatakreft, dobles risikoen for å selv å utvikle prostatakreft. Menn med BRCA2 (brytkreftgen 2) genfeil har også forhøyet risiko (Solberg et al., 2015).

Prostata er en kjertel som inngår i det mannlige reproduksjonssystemet. Normal utvikling og funksjon av prostata avhenger av androgener, spesielt testosteron, som binder seg til og utøver sin virkning i cellene gjennom androgen reseptor (AR) (Heinlein & Chang, 2004). Likeledes finner man også AR hos de fleste prostatakreftceller, og det er vist at kreftsvulster i prostata vokser når testosteron er tilgjengelig (Culig & Santer, 2014).

Over 80 % av prostakreftsvulster er avhengig av testosteron sirkulerende i blodbanen for å vokse (Heinlein & Chang, 2004).

2.2.1 Testosteronets funksjon

Testosteron er et steroidhormon som produseres i Leydigcellene i testiklene (Sand, 2012). Hormonet har flere fysiologiske funksjoner i kroppen (Saad, Röhrig, von Haehling, & Traish, 2017). Hormonet er blant annet nødvendig for å opprettholde muskelmasse, bentetthet og kroppssammensetning (Saad et al., 2017). Sirkulerende i blodet er 98% av testosteronet bundet til SHBG (sex- hormone binding globulin) eller proteinet albumin (Basaria & Dobs, 2001). De resterende 2% sirkulerer fritt i blodet og regulerer biologisk aktivitet i kroppen.

Testosteron i fri form binder seg til målcellene gjennom AR (androgen reseptor) (Basaria & Dobs, 2001).

Produksjonen av testosteron avtar med økende alder (Basaria & Dobs, 2001). Det skyldes blant annet færre Leydigceller som kan produsere testosteron (Basaria & Dobs, 2001). Allerede fra 30-års alder reduseres testosteronnivåene med 1-2 % i året (Kovac, Pastuszak, Lamb, & Lipshultz, 2014). Ved 80 års alder har man sett at testosteronmengden er omtrent 75 % av hva den er i 20-årene (Snyder et al., 1999). Redusert testosteron fører til endringer i kroppssammensetning (Snyder et al., 1999). Mindre serum testosteron bidrar til økt kroppsvekt, redusert fettfrimasse og økt fettmasse (Allan, Strauss, & McLachlan, 2007). Hypogonadisme, redusert produksjon av kjønnshormon, er assosiert med overvekt, insulinresistens, metabolsk syndrom og diabetes type 2 (Pivonello et al., 2019). Man har sett en invers sammenheng mellom abdominal fedme og redusert testosteron, og at redusert testosteron bidrar til økt fettansamling hos menn (Salam, Kshetrimayum, & Keisam, 2012). Fettceller, adipocytter, inneholder enzymet aromatase, som omdanner testosteron til østradiol. Med økende fettmasse omdannes stadig større andel av testosteronet til østradiol, og testosteronnivåene synker. Med redusert testosteron øker fettmassen ytterligere, som medfører en negativ spiral av redusert testosteron og økende vekt (Kelly & Jones, 2015).

2.3 Symptomer og behandling

Prostatakreft i tidlig stadium gir sjelden tydelige symptomer (Solberg et al., 2015). Svulstene vokser svært langsomt og det kan gå flere år før symptomene oppstår (Solberg et al., 2015). Vannlatingsproblemer, problemer med å tømme blæren eller svak urinstråle er symptomer som øker mistanken om prostatakreft (Larsen, 2015). De aller fleste diagnostiseres ved måling av prostataspesifikt antigen (PSA). Forhøyede nivåer av PSA i blodet kan påvise kreft på et tidlig stadium (Larsen, 2015).

Avhengig av sykdomsutviklingen finnes det ulike behandlingsalternativer (Solberg et al., 2015). Helsedirektoratets «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft» er anbefalinger for valg av behandling for prostatakreft i Norge (Solberg et al., 2015). Målet med retningslinjene er å sikre at behandlingen er lik over hele landet, og av så god kvalitet som mulig (Solberg et al., 2015).

I Norge er de meste brukte behandlingene aktiv overvåkning med jevnlig blodprøver og vevsprøver, radikal behandling, herunder kirurgisk inngrep og strålebehandling, eller disse i kombinasjon med hormonbehandling (ADT) (Solberg et al., 2015).

Stadieinndeling av prostatakreft baseres på sykdomsutviklingen, og kalles TNM-klassifisering. I det første stadiet, kalt T1 og T2, vokser svulsten kun innenfor prostatakjertelen. I stadium to, T3, har svulsten vokst ut av selve prostata. Ved tredje stadium, T4, har svulsten begynt å vokse inn i andre omkringliggende organer som urinrør og blærehals (Solberg et al., 2015). Stadium N er delt inn i N0 og N1. Ved N0 er det ingen spredning til lymfer, mens ved N1 er det påvist spredning til lymfer. Siste stadium M påviser eventuelle skjelettmetastaser (spredning til skjelettet) (Solberg et al., 2015).

Kirurgi gjennomføres som kurativ behandling ved sykdom i et tidlig stadium (Brennhovd, 2016). Under operasjonen fjernes hele prostatakjertelen og deler av urinrøret som går gjennom prostata (Solberg et al., 2015). Tidligere har kirurgi i hovedsak vært brukt ved sykdom i et tidlig stadium, men de siste årene brukes også kirurgi hos pasienter i høyrisikogruppe (Brennhovd, 2016). Stråling benyttes også som kurativ behandling. Den skal forhindre utvikling av sykdommen, hindre metastaser og bidra til at kreftcellene dør uten for mange bivirkninger. Ved tidlig stadium kan stråling benyttes som alternativ til kirurgi. Strålebehandling gis ofte i kombinasjon med både hormonbehandling og kirurgi (Solberg et al., 2015).

Androgen deprivasjonsterapi (ADT) er en mye brukt ved middels- og høyrisiko prostatakreft. For å forhindre tilførsel av testosteron behandles mange prostatakreftpasienter med androgen deprivasjonsterapi (hormonbehandling, ADT). Økt fettmasse, redusert insulinsensitivitet, økt risiko hjerte- og karsykdommer, diabetes type 2 og redusert livskvalitet er noen av bivirkningene av behandlingen (Helse- og omsorgsdepartementet, 2018). Behandlingen har vist seg å øke overlevelsen hos prostatakreftpasienter (Nguyen et al., 2015).

Omtrent 80 % av alle PCa-pasienter har androgenavhengig kreftsvulst, som er avhengig av testosteron for å vokse (Edmunds, Tuffaha, Galvão, Scuffham, & Newton, 2020; Heinlein & Chang, 2004). ADT fungerer ved å enten hemme testosteronets virkning gjennom AR (androgen reseptor), ved å senke nivået av testosteron i serum, eller ved en kombinasjon av de to. Testosteronnivåene må reduseres med over 90 % for at behandlingen skal være effektiv (Sharifi, Gulley, & Dahut, 2010).

Hjernens hypotalamus fungerer, sammen med hypofysen, som et styringsorgan for kroppens endokrine system (Sand, 2012). Hypotalamus skiller ut gonadotropinfrigjørende hormon (GNRH, eller luteiniserende hormon-frigjørende hormon, LHRH) som stimulerer produksjon av luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulende hormon (FSH). I hypofysens forlapp dannes blant annet hormonene LH og FSH som begge stimulerer produksjonen av testosteron i testiklene (Sand, 2012). Hormonene fra hypotalamus regulerer utskillelsen av hormonene fra hypofysen. Hormonet LH stimulerer utskillelse av testosteron ved å virke direkte på Leydigcellene i testiklene som produserer androgenet testosteron (Sand, 2012).

For å oppnå kastasjonsnivåer av testosteron brukes LHRH- analoger, LHRH- antagonister som enten reduserer sensitiviteten for GNRH/LHRH eller blokkerer bindingssetet til GNRH/LHRH i hypofysen (Heidenreich et al., 2014; Holm, 2017). Begge deler fører til redusert stimuli for testosteronproduksjon i testiklene. I tillegg har man sett at østrogen bidrar til å hemme GNRH, på samme måte som ADT, og dermed også mengden sirkulerende testosteron (Kelly & Jones, 2015). I Norges nasjonale retningslinjer er LHRH- agonister er førstelinjebehandling hos pasienter med medium- eller høy risiko sykdom, og også ved prostatakreft med påvist spredning (Solberg et al., 2015).

2.4 ADT og bivirkninger

Selv om ADT gir økt overlevelse blant prostatakreftpasienter, fører behandlingen til en rekke negative bivirkninger (Collier, Ghosh, McGlynn, & Hollins, 2012; Nguyen et al., 2015). Vanlige bivirkninger av ADT er osteoporose, redusert seksuallyst, kognitive svekkelser, endringer i kroppssammensetning slik som redusert muskelmasse, økt fettmasse og redusert insulinsensitivitet (Collier et al., 2012; Levine et al., 2010).

2.4.1 Endring i kroppssammensetning

To vanlige bivirkninger av ADT er endring i kroppsvekt og kroppssammensetning (Owen et al., 2017). Vektøkningen ser ut til å ha sammenheng med hvor lenge pasientene har blitt behandlet med ADT. Det er større vektøkning jo lenger de har mottatt ADT (Storer, Miciek, & Trivison, 2012). Samtidig som kroppsvekten til prostatakreftpasienter øker, reduseres fettfri masse og fettmassen øker. Smith et al (2006) og Galvão et al (2008) fant endring i kroppssammensetning allerede etter noen måneder (Galvão et al., 2008; Smith, Lee & Nathan, 2006). Funnene tyder på at effektene av ADT på kroppsvekt og kroppssammensetning starter

relativt tidlig etter oppstart av behandling. Reduksjon i fettfri masse og økning i fettmasse påvirker kroppens glukoseregulering og er sentralt i utvikling av insulinresistens (Hamilton et al., 2011). Studier som har undersøkt endring i kroppssammensetning er oppsummert i tabell 1.

Tabell 1. Oversikt over studier som har undersøkt endring i kroppssammensetning og hvilke variabler som er målt. Pil opp er økning, pil ned er reduksjon. Tallene er gjennomsnittlig endring med standardavvik i parentes.

Referanse	Design	Antall deltakere	Lengde ADT	Endring i vekt	Endring i kroppssammensetning
(Smith et al., 2002)	Longitudinell	N= 32	48 uker	↑ 2,4 % (± 0,8%)	Fettmasse: ↑ 9,4 % (±1,7%) Fettfri masse: ↓ 2,7% (± 0,5%)
(Smith, 2004)	Prospektiv	N= 79	12 mnd	1,8 % ↑ (± 0,5%)	Fettmasse: 11% ↑ (± 1,7%) Fettfri masse: 3,8% ↓ (± 0,6%)
(Smith et al., 2006)	Prospektiv	N=25	12 uker	0,6% ↑ (± 0,7%, baseline 89,5 kg, 12 uker 89,9 kg)	Fettmasse: 4,3% (± 1,3% - baseline: 28,7 %). 12 uker: 29,8%). Fettfri masse: 1,4 % ↓ (± 0,5%, baseline 68,1%. 12 uker 67,1%).
(Galvão et al., 2008)	Prospektiv	N= 72	36 uker		Fettmasse: 13,8 % ↑. Fettfri masse: 2,4 % ↓
(Smith et al., 2008)	Prospektiv	N= 26	12 mnd	3,1 % ↑ (± 0,9%)	Fettmasse: 11,2% ↑ (± 1,5%) Fettfri masse: 3,6 % ↓ (± 0,5%)
(Hamilton et al., 2011)	Prospektiv	N=26	12 mnd	2,3 % ↑	Fettmasse: 14 % ↑ Fettfri masse: 3,6 % ↓
(Spry et al., 2013)	Prospektiv	N=72	33 mnd		Fettmasse: 13,2 % ↑ Fettfri masse: 2,9% ↓
(Owen et al., 2019)	Tverrsnitt	PCa ADT n= 72 PCa non ADT n= 52 Friske n= 70			ADT vs non ADT Fettmasse: 5,4 % høyere hos ADT Fettfri masse: 5,4 % nedgang hos ADT ADT vs friske Fettmasse: 3, 8% høyere hos ADT. Fettfri masse: 8% lavere hos ADT.

2.4.2 Insulinresistens

Kroppens energibehov i normaltilstand er nokså stabilt gjennom dagen, mens energiinntaket fordeles på måltidene. Kroppen er derfor avhengig av en konstant tilførsel av energi til celler og vev uavhengig av måltidene. Glukosemetabolismen er spesielt nøye regulert ettersom nervesystemet er avhengig av glukose (Bender, 2011). Insulin og glukagon er to av det mest sentrale hormonene i glukosemetabolismen. Insulin er anabolt og stimulerer til opptak av glukose, mens glukagon er katabolt, nedbrytende, og stimulerer til nedbrytning av kroppens glykogenlagre (Bender, 2011).

Glukose brytes raskt ned i tarmen og fraktes med portåren til lever (Pedersen, 2013). Noe av glukosen blir tatt opp der, men mesteparten fortsetter i sirkulasjonssystemet. Det medfører en økning i glukosekonsentrasjonen i blodet rett etter et måltid. Denne økningen stimulerer betacellene i pankreas (bukspyttkjertelen) til å skille ut insulin, som fører til økte insulinnivåer i blodbanen (Pedersen, 2013). Insulin stimulerer cellene til opptak og lagring av glukose fra blodbanen (Bender, 2011). Normalt ligger glukosekonsentrasjonen i blodet på 3,5-5 mmol/L. Etter matinntak kan konsentrasjonen stige til mellom 8 og 10 mmol/L. Hos friske mennesker vil glukosekonsentrasjonen synke til et normalt nivå noen timer etter måltidet på grunn av utskillelsen av insulin fra betacellene, det insulinet produseres (Pedersen, 2013).

Glukose tas opp i musklene på to ulike måter, enten avhengig av insulin, for eksempel etter et måltid, eller ved fysisk aktivitet (kontraksjon) når muskelen har et større behov for energi (Klip, McGraw, & James, 2019). Begge formene for glukoseopptak innebærer en translokering av GLUT4 transportprotein fra lagringsvesikler til cellemembranen (Stanford & Goodyear, 2014).

Insulinresistens er en kronisk tilstand der enten følsomheten for insulin er redusert, eller insulinproduksjonen ikke tilfredsstillende for kroppens behov (Pedersen, 2013). For prostatakreftpasienter på ADT reduseres insulinsensitiviteten allerede de første tre månedene av behandlingen (Smith et al., 2006). Redusert insulinsensitivitet fører til at det insulinavhengige glukoseopptaket blir dårligere (Bird & Hawley, 2017). Konsekvensen er forhøyet glukosekonsentrasjon i blodet og økt risiko for insulinresistens og diabetes type 2.

Det har vist seg å være en sammenheng mellom mengde testosteron og utvikling av diabetes type 2. Pitteloud et al (2005) fant at menn med lave nivåer av testosteron var med insulinresistente enn menn med normale nivåer (Pitteloud et al., 2005). Menn med testosteronmangel har to ganger så dårlig insulinsensitivitet sammenlignet med menn med normale testosteronnivåer (Pitteloud et al., 2005). Andre har sett at menn med overvekt og diabetes type 2 har lavere nivåer av testosteron sammenlignet med menn med tilsvarende vekt. Det tyder på at testosteronnivåer henger sammen med utvikling av diabetes type 2 (Stellato, Feldman, Hamdy, Horton, & McKinlay, 2000). Overvekt defineres som kroppsmasseindeks (KMI) mellom 25.0 og 29.9. Økning i vekt skyldes akkumulering av fett. Fettakkumulering fører blant annet til metabolske forandringer i kroppen. Metabolske endringer som følge av overvekt og fedme er sterkt assosiert med insulinresistens (Frayn, 2010).

De bakenforliggende årsakene til den sterke sammenhengen mellom overvekt og insulinresistens er ikke helt klarlagt (Frayn, 2010). Studier på overvektige dyr har imidlertid vist færre insulinreseptorer, redusert aktivitet av reseptor tyrosin kinase som er nødvendig for insulinets funksjon i cellene, og forandringer i signalveier som gjør cellene mindre sensitive for insulin. Disse effektene er ikke like godt dokumentert hos mennesker (Frayn, 2010). En mulig forklaring hos mennesker er at insulinresistens skyldes fettlagring i lever og muskel. Fettcellene er fulle og greier ikke ta unna tilførselen fra maten, som fører til at fett lagres i muskelvev og lever i stedet for i fettvev. Fett lagret i insulinsensitivt vev, slik som lever og muskler, i stedet for i fettvev, kan føre til uregelmessigheter i insulinsignaleren (Frayn, 2010). En annen årsak er at mennesker genetisk har ulik fettlagringskapasitet (Methi, 2016). Kroppen håndterer kalorioverskudd ved å lagre det som fett. Dersom man har stor lagringskapasitet vil man kunne opprettholde et høyt matinntaket uten metabolske forandringer. Individuer med stor lagringskapasitet kan ha en høy KMI, men et normalt blodsukker. Andre, som har lavere lagringskapasitet vil kunne ha en relativt normal KMI, men med høyt blodsukker og dermed utvikle metabolske forandringer raskere (Methi, 2016). En siste forklaring er at økt fettmasse skiller ut fettvevshormoner, adipokiner. Disse kan føre til negative effekter i andre vev og at utskillelsen av fettvevshormonet adiponektin, et annet fettvevshormon, reduseres med økende fettmasse og at adiponektin dermed induserer insulinsensitivitet (Frayn, 2010).

Insulin er et hormon som produseres i betacellene i pankreas. Insulin stimulerer til opptak av glukose i muskler og fettvev, til syntese av glykogen og protein i lever og hemmer lipolyse av fett (Guo, 2014). Når insulin skilles ut binder det seg til insulinreseptorer (tyrosin kinase reseptor) på målcellen, og glukosen fraktes av GLUT4 inn i cellen (DeFronzo & Tripathy, 2009; Richter & Hargreaves, 2013).

Hos friske menn har man funnet en invers sammenheng mellom lave nivåer av testosteron og høyere nivåer av insulin (Kelly et al., 2016). Ved insulinresistens, slik som en del PCa-pasienter som behandles med ADT opplever, blir glukose i mindre grad tatt opp i cellene fra blodbanen. Insulinutskillelsen kan være på et normalt nivå, men at cellene responderer dårligere på insulinet (Pedersen, 2013). Det vil dermed ta lenger tid før glukosekonsentrasjonen normaliseres, selv om insulinproduksjonen er tilstrekkelig god (Bender, 2011). Betacellene responderer på hyperglykemi (høyt blodsukker) ved å ytterligere øke insulinutskillelsen, som resulterer i hyperinsulinemi. Sammen fører hyperglykemi og hyperinsulinemi til færre insulinreseptorer og intracellulære komponenter som deltar i insulinsignalisering (DeFronzo & Tripathy, 2009). Insulinresistens er fremtredende hos personer med overvekt og fedme. Økte triglyserider i blodet, redusert HDL- kolesterol, høyt blodtrykk og glukoseintoleranse er assosiert med insulinsensitivitet. Uten forbedret insulinsensitivitet vil man på sikt kunne utvikle diabetes type 2 (Bird & Hawley, 2017).

Insulinresistens måles gjennom HOMA- IR. HOMA- IR står for Homeostatic Model Assesment for Insulin Resistance, og måler betacellefunksjon og grad av insulinsensitivitet i fastende plasma glukose og insulin. Forholdet mellom glukose og insulin i fastende tilstand avgjør graden av insulinsensitivitet (Wallace, Levy, & Matthews, 2004). HOMA- IR brukes i diagnostisering av diabetes type 2. De mest presise metodene for å måle insulinresistens er euglykemisk og hyperglykempisk glukose clamp, men disse er ressurskrevende og dyre, og lite egnet til store studier. Derfor er HOMA (homeostatis model assesment) mye brukt. For HOMA-IR er referanseområdet for normal insulinsensitivitet 1,1- 10,7 mmol/l (Birkeland, 2006).

2.4.3 Metabolsk syndrom og diabetes type 2

Insulinresistens er foreslått som en forsvarmekanisme for hjertet som en konsekvens av kaloriforgiftning. Når lagringskapasiteten er brukt opp, lagres fett i andre vev og organer, som

for eksempel i pankreas. Økende blodglukose, lipider og frie fettsyrer i blodet kan på sikt virke toksisk i kroppen, og føre til kaloriforgiftning (Methi, 2016).

Dersom hjertet overbelastes kan det føre til hjertesvikt, og det utvikles insulinresistens for å forhindre et slikt utfall av kaloriforgiftning (Taegtmeyer, Beauloye, Harmancey, & Hue, 2013). Det hevdes derfor at type 2 diabetes er prisen man må betale for å leve i en kaloriforgiftet tilstand (Methi, 2016).

Metabolsk syndrom er en samlebetegnelse på en rekke tilstander i kroppen som fører til økt risiko for utvikling av hjerte- karsykdommer og diabetes type 2. Tilstandene som inngår i betegnelsen metabolsk syndrom er redusert insulinsensitivitet, overvekt, høyt blodtrykk, økte triglyserider i blodet og redusert HDL- kolersterol. Dersom man har tre av disse fem tilstandene blir man diagnostisert med metabolsk syndrom (Grundy, 2012).

Diabetes type 2 skyldes enten redusert utskillelse av insulin, eller redusert virkning av insulin i cellene. Overvekt, inaktivitet og fettriikt kosthold er viktige determinanter for utvikling av sykdommen. Diagnosen stilles ved langtidsblodsukker (HbA1c) er over 48 mmol/mol, ved fastende glukose i plasma over 7 mmol/mol, eller glukosekonsentrasjon i plasma over 11,1 mmol/mol to timer etter oral glukosetoleransetest (Helsedirektoratet, 2016). Størsteparten av de som diagnostieres med diabetes type 2 er overvektige. Det skyldes i hovedsak at fettakkumulering bidrar til insulinresistens (Frayn, 2010).

2.4.4 Redusert mitokondriefunksjon

Citrat syntase (CS) er et protein som har en svært sentral rolle i nesten alle metabolske signalveier i levende celler. CS finnes i cellenes mitokondrier (Frayn, 2010). Reduksjon av testosteron fører til skade på mitokondriene og på den måten bidra til redusert funksjon i vev, blant annet muskeltap, som følge av aldring. Pasienter som får ADT vil dermed kunne fremskynde aldersindusert muskeltap og skader på mitokondriene (Velarde, 2014). Redusert mitokondriefunksjon- og innhold målt som CS har vist seg å være sentralt i utvikling av diabetes type 2 da redusert mitokondriefunksjon og oksidativ kapasitet er nært assosiert med insulinresistens (Ørtenblad et al., 2005).

Mitokondrienes oppgave er å omdanne næringsstoffer til energi i form av ATP gjennom sitronsyresyklusen. CS er en katalysator for å omforme oksalasetat til citrat og acetyl CoA til

CoA i det første steget sitronsyresyklusen (Frayn, 2010). CS brukes også som et mål på mitokondriefunksjon og innhold. Mitokondriene tilpasser seg kontinuerlig cellenes energibehov, og dysfunksjonelle mitokondrier fører til redusert ATP- produksjon og energi til cellene. På sikt fører det til skader i cellene (Russell, Foletta, Snow, & Wadley, 2014). Økende alder fører til redusert mitokondriinnhold og tap av muskelmasse (Crane, Devries, Safdar, Hamadeh, & Tarnopolsky, 2009). Aldring fører til et kronisk stress i cellene. I takt med redusert mitokondriefunksjon- og innhold svekkes cellenes kapasitet til oksidativ fosforylering (forming av ATP). Dette er utgangspunktet for «mitochondrial theory of aging» som går ut på at redusert kapasitet til å håndtere oksidativt stress over tid vil medføre skader i celler og vev og bidra til aldring. Opphopning av biprodukter fra sitronsyresyklusen kan potensielt skade cellene ytterligere dersom mitokondriefunksjonen allerede er redusert som følge av økende alder (Remmen & Richardson, 2001). Svekket oksidativ kapasitet i cellene er assosiert med insulinresistens og diabetes type 2 (Menshikova et al., 2006). Andre studier har vist at mitokondriene i muskler til personer med diabetes type 2 er små, antallet er mindre og funksjonen er redusert (Menshikova et al., 2006).

Som følge av økende alder reduseres nivåene av testosteron sirkulerende i blodet. Lave nivåer av testosteron ser ut til å påvirke mitokondriefunksjon. Dette bidrar til en negativ spiral av skader på mitokondriene. Opphopning av skadete mitokondrier bidrar til redusert produksjon av testosteron (Velarde, 2014).

2.4.5 Endringer i cellulært stress

HSP 70 er et heat shock protein. HSP- proteiner er, intracellulært, helt nødvendige for tilstrekkelig folding og refolding av proteiner (Njemini et al., 2011). De er viktige for å identifisere skadete og ødelagte proteiner, for å hindre opphopning og skader i cellene. I tillegg sørger de for at nye proteiner fraktes til stedene der de skal fungere (Njemini et al., 2011). Man har sett at HSP70 også har en sentral rolle i ekstracellulære prosesser. Heat shock proteiner brukes som mål på cellulært stress (Cobley et al., 2014). Ved ubalanse i cellene forårsaket av ulike stressorer, oppreguleres HSP70 for å stabilisere og forhindre skader og celledød (Krüger, Reichel, & Zeilinger, 2019). Hos pasienter som gjennomgår ADT-behandling, kan behandlingen teoretisk sett øke det cellulære stresset i muskulatur og dermed økte mengder HSP70. Det er ikke funnet studier som direkte har undersøkt om HSP70 er høyere hos ADT-pasienter, men Nilsen et al (2015) fant at nivåene av HSP70 ble redusert i

treningsgruppen. Det kan tyde på at styrketrening normaliserer cellulært stress (Nilsen et al., 2016).

Det har vist seg at ekstracellulære HSP70 bidrar til en reaktivering av immunforsvarets T-celler. HSP70 ser ut til å kunne kontrollere akutte inflammatoriske tilstander i kroppen. Andre funn tyder imidlertid på at en opphopning av HSP70 kan bidra til å forverre kronisk inflammasjon (Krüger et al., 2019). Trening, infeksjoner og metabolske forandringer, slik som aldring, påfører stress i cellene og oppregulerer mengden HSP70. Trening fører til et akutt, men relativt kortvarig stress i cellene. HSP70 oppreguleres i blod og vev for å hindre oksidativt stress i å skade cellene. Etter endt treningsøkt, når kroppen henter seg inn og homeostasen normaliseres, synker nivåene av HSP70 igjen (Krüger et al., 2019). HSP70 kan derfor både brukes som et mål på stress, men også på hvor fort kroppen henter seg inn igjen etter å ha blitt påført stress (Krüger et al., 2019). Hvor mye HSP70 oppreguleres avhenger av varighet og intensitet på treningen. Trening med både moderat og høy intensitet fører til en økning av sirkulerende HSP70 (Krüger et al., 2019). Aldring virker som en kronisk stressor i cellene og reduserer cellenes kapasitet til å håndtere stress (Njemini et al., 2011). Likevel har man sett forhøyede nivåer av HSP70 hos eldre, sammenlignet med yngre (Njemini et al., 2011). Det kan tyde på at eldre er i en mer aktivert tilstand enn yngre (Njemini et al., 2011). Aldring er som nevnt assosiert med kronisk inflammasjon, noe som også bidrar til en oppregulering av HSP70 og kan forklare forhøyede nivåer hos eldre, til tross for redusert stresskapasitet (Bird & Hawley, 2017).

2.5 Metabolske effekter av fysisk aktivitet

Ettersom GLUT4 er så nært relatert til fysisk aktivitet har jeg valgt å presentere GLUT4 sammen med metabolske effekter av fysisk aktivitet, i stedet for i et lite, eget underkapittel.

Regelmessig trening og fysisk aktivitet fører til forbedret mitokondriefunksjon og økt mitokondrieinnhold. Under trening øker stresset i cellene. Det fører til en aktivering av biogenesen i mitokondriene og dermed økt mitokondrieinnhold i cellene (Russell et al., 2014). Fordi stresset ikke er kronisk, slik som aldring, vil mitokondriene kunne restituere seg etter trening og stresset bidrar til å forbedre det cellulære miljøet, i motsetning til aldring, som svekker mitokondriefunksjon (Russell et al., 2014)

Regelmessig fysisk aktivitet og trening gir en rekke helsefordeler. Fysisk aktivitet og trening, i kombinasjon med kosthold, vil føre til vektnedgang (Bird & Hawley, 2017). For overvektige bidrar vektnedgang til å reversere negative helseeffekter av overvekten, som redusert insulinsensitivitet. Redusert insulinsensitivitet kjennetegnes av at kroppen ikke tar opp all tilgjengelig glukose og dermed øker mengden glukose i blodet (Bird & Hawley, 2017). Glukoseopptaket stimuleres som nevnt av både utskillelse av insulin eller ved muskelkontraksjon, og begge deler er avhengig av GLUT4 til å frakte glukosen (Richter & Hargreaves, 2013). Kontraksjonsindusert glukoseopptak skjer ved fasilitert diffusjon avhengig av glukosetransportøren GLUT4 i cellemembranen (Richter & Hargreaves, 2013). I hvile ligger GLUT4 i intracellulære lagringsvesikler. Under fysisk aktivitet skjer en translokasjon av GLUT4 fra vesiklene til cellemembranen. Trening fører til en økning i antall GLUT4 transportproteiner som bidrar til å forbedre og øke opptaket av glukose i skjelettmusklene (Richter & Hargreaves, 2013). Fysisk aktivitet bidrar dermed til å bedre både glukoseopptak og insulinsensitivitet. Det er en gunstig effekt hos personer der virkningen av insulin er redusert som følge av overvekt. Trening over tid vil forbedre insulinsensitiviteten og dermed reversere eller forebygge utvikling av for eksempel diabetes type 2 (Bird & Hawley, 2017). Hvorvidt man finner lignende effekter hos overvektige prostatakreftpasienter på ADT er ikke kjent i dag.

2.6 Oppsummering

Prostatakreftpasienter opplever en rekke negative bivirkninger som følge av hormonbehandlingen. Vanlige bivirkninger er redusert muskelmasse og økt fettmasse. Det fører i mange tilfeller til redusert muskelstyrke og funksjon. I tillegg ser man redusert insulinsensitivitet som på sikt kan bidra til utviklingen av diabetes type 2 (Helse- og omsorgsdepartementet, 2018). Det er imidlertid ikke bare fysiske bivirkninger av behandling. Pasienter forteller om redusert livskvalitet og depresjon (Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2018).

Fysisk aktivitet og trening kan redusere en rekke av disse bivirkningene, og er derfor en del av politiske mål og strategier for å bedre pasientenes hverdag. Med regelmessig trening og fysisk aktivitet ser det ut til at pasientene tåler behandlingen bedre, rehabiliteres fortere, reduserer risiko for utvikling av tilleggssykdommer som diabetes type 2 (Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2018).

2.7 Hensikt

Hensikten med masteroppgaven var å undersøke om prostatakreftpasienter som mottar hormonbehandling har dårligere insulinsensitivitet, herunder endringer i glukoseopptak, redusert mitokondriefunksjon, og økt cellulært stress, enn prostatakreftpasienter som kun har gjennomgått kirurgi.

2.7.1 Hypoteser

- Gruppen som går på ADT har en mindre gunstig kroppssammensetning (større fettmasse og lavere muskelmasse) og lavere muskelstyrke enn gruppen som kun har fått kirurgi.
- Gruppen som går på ADT har lavere nivåer av CS enn gruppen som kun har fått kirurgi
- Gruppen som går på ADT har høyere nivåer av HSP70 enn gruppen som kun har fått kirurgi
- Gruppen som går på ADT har lavere nivåer av GLUT4 enn gruppen som kun har fått kirurgi
- Gruppen som går på ADT har lavere insulinsensitivitet enn gruppen som kun har fått kirurgi

3.0 Metode

Masteroppgaven er den del av PROST100 prosjektet som gjennomføres ved institutt for fysisk prestasjonsevne på Norges idrettshøgskole (NIH). PROST100 er designet som en tverrsnittstudie. Tverrsnittstudier kjennetegnes av at målingene gjøres på et gitt tidspunkt. Tverrsnittstudier er egnet til å si sammenhenger, men ikke årsak (Levin, 2006).

3.1 Rekruttering og deltakere

Utvalget bestod av prostatakreftpasienter som hadde fått strålebehandling og som mottok hormonbehandling i form av Zoladex under hele perioden de deltok i studien, og en annen gruppe som kun hadde gjennomgått kirurgi, og som aldri hadde mottatt ADT.

Deltakerne ble i hovedsak rekruttert gjennom Prostatakreftforeningen (PROFO) og noen ved klinikken på Akershus Universitetssykehus. Deltakerne måtte godkjennes av lege før de fikk delta i studien.

3.1.1 Inklusjons-og eksklusjonskriterier

Tabell 2. Oversikt over inklusjons- og eksklusjonskriterier i PROST100.

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Intervensjonsgruppe: behandles med Zoladex i dag	Trent styrke regelmessig, >1 gang i uken siste 6 mnd
Kontrollgruppe: har aldri mottatt Zoladex	Bruker Warfarin, Marevan, eller tilsvarende
Mellom 18 og 75 år	Behandlet for osteoporose
Må kunne lese og skrive norsk i tilstrekkelig grad til å avgi informert samtykke	Tilstander som kontraindikerer trening:
Godkjent deltakelse av onkolog	Ubehandlet hypertensjon
	Ustabil angina pectoris
	Nylig hjerteinfarkt, <1 år
	Hjertearytmi
	Alvorlig astma
	Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)
	Nylig slag, <1 år
	Epilepsi
	Insulinavhengig diabetes
	Skjelettmetastaser

	<p>Tilstander som påvirker om pasienten kan fullføre trening:</p> <p>Ukontrollert smerte</p> <p>Alvorlig artritt</p> <p>Planlagt hoft- eller kneoperasjon</p> <p>Amputasjoner</p> <p>Rullator- eller rullestolavhengig</p> <p>Patologiske brudd siste 6 mnd</p> <p>Kognitive kontraindikasjoner:</p> <p>Alvorlig angst eller depresjon</p> <p>Demens</p> <p>Alkohol- eller stoffmisbruk</p> <p>Psykisk utviklingshemming</p>
--	--

I denne masteroppgaven ble det inkludert totalt 12 deltakere, hvorav seks ble behandlet med ADT, og seks hadde gjennomgått kirurgi.

3.2 Gjennomføring av studien

Under vil jeg presentere de delene av studien som er relevant for denne oppgaven. Selve datainnsamlingen i studien er mer omfattende enn det som kommer frem her, men det er ikke relevant for målingene som er inkludert i masteroppgaven. Deltakerne møtte på Norges idrettshøgskole ved tre anledninger før akuttdagen. På akuttdagen ble i hovedsak all datainnsamling gjort.

Første dag på NIH, kalt tilvenningsdag, ble deltakerne presentert for studien og opplegget slik det ville være for dem. De signerte samtykkeerklæring (vedlegg 4) og fylte ut et spørreskjema (vedlegg 5). Deretter ble deltakerenes kroppssammensetning målt med en dual x-ray absorptiometry test (DXA) (Lunar iDXA, GE Healthcare, Madison, USA). Deltakerne gjennomførte styrketester i de øvelsene de skulle testes i på akuttdagen, for å finne hvilken belastning/ vekt de skulle trene med på påfølgende dagene og for å sikre at øvelsene ble gjort riktig.

Deltakerne møtte så på NIH ved to anledninger til, før akuttdagen. Disse to dagene ble det gjennomført en styrketreningsøkt. Dag 2 ble gjennomført fra 3 til 14 dager etter

tilvenningsdagen. På dag 2 gjennomførte deltakerne en styrketreningsøkt. Dag 3 ble gjennomført 48 timer etter dag 2. Deltakerne gjennomførte nok en treningsøkt, tilsvarende den de gjennomførte på dag 2. Dette for at deltakerne skulle være godt kjent med øvelsene før akuttdagen.

Deltakerne gjennomførte 10 minutter oppvarming på ergometersykkel før styrketestene alle dagene. Deretter ble det gjennomført tilvenning til studieprotokollen for maksimal viljestyrt kontraksjon (MVC) i knestrekke etterfulgt av 1 repetisjon maksimum (1RM) styrketester i ettbens benpress, ettbens kneekstensjon, brystpress og sittende roing etter testprotokollen. Alle apparatene var fra Selection PRO serien fra Technogym (Cesena, Italia).

3.2.1 Akuttdag

Akuttdagen begynte kl 08 og deltakerne møtte fastende på NIH. Blodprøver og biopsiene som er inkludert i oppgaven ble tatt ved ankomst ca kl 08 på akuttdagen.

Beskrivelse av akuttdagen:

- Kl. 08: Venekateter ble lagt inn og fastende blodprøve ble tatt. Deretter ble fastende muskelbiopsi i m. vastus lateralis venstre ben tatt.
- Kl. 08:45: Deltakerne ble gitt et standardisert, karbohydratrikt måltid basert på deltakerens kroppsvekt. Måltidet bestod av cornflakes med melk og en melkebasert proteindrikk.
- Kl. 09:00- 11:00: Blodprøver ble tatt hvert 15. minutt i 2 timer for å måle glukose- og insulinbelastning. Under siste blodprøve ble deltaker klargjort for ny muskelbiopsi fra m. vastus lateralis i begge lår.
- Kl. 11:15: 10 minutter oppvarming på ergometersykkel og en MVC- test.
- Kl. 11:30: Deltakerne gjennomførte 2 oppvarmingssett med 10 repetisjoner og økende belastning på benpress, før 3 treningssett med 10 RM og økende belastning. Ett oppvarmingssett med 10 repetisjoner for kneekstensjon, brystpress og sittende roing. Deltakerne gjennomførte 3 treningssett av 10 RM i kneekstensjon, brystpress og sittende roing. Rett etter trening ble det gjennomført nok en MVC- test.
- Kl. 12:45: Standardisert måltid tilsvarende første måltid.
- Kl. 13:00- 15:00: Blodprøver ble tatt hvert 15. minutt i 2 timer gjennom et venekateter for å måle glukose- og insulinrespons etter trening.
- To timer etter treningsøkten tas en siste muskelbiopsi fra begge lår.

3.3 Spørreskjema

For å kartlegge deltakernes aktivitetsnivå ble «Godin Exercise Leisure-Time Questionnaire» brukt. Deltakerne selvrapporterte varighet (minutter/uke) og hyppighet (ganger/uke) hard, moderat og lett utholdenhetstrening og styrketrening. Spørreskjemaet inneholdt også spørsmål om blant annet alder, utdanning, yrke, sivilstatus, kosthold, røyking, sykdommer og medisinbruk. I denne oppgaven er imidlertid bare svar knyttet til utholdenhetstrening og styrketrening benyttet.

3.4 Analyser

3.4.1 Blodprøver og biopsier

Blodprøvene ble sendt til Fürst laboratorium, hvor glukose og insulin ble analysert etter standard metoder. HOMA-IR, mål på insulinsensitivitet, ble analysert av fastende blodprøver fra akutt dagen.

Biopsiene ble tatt under lokalbedøvelse via et snitt i huden og bindevevsposen rundt muskelen, med Bergström nål tilkopleet vakuum. Totalt 50 mikrogram av muskelbiopsien ble lagt av til homogenat, frosset umiddelbart etter veiing i isopentan nedkjølt på tørris, og lagret ved minus 80 grader.

Forut for analysene var utgangspunktet at muskelbiopsien som var forbeholdt Western blot ble homogenisert, og homogenatet ble fordelt (fraksjoneres) i fire subcellulære fraksjoner: cellemembran-, celleskjelett-, cytosol- og nukleærfraksjon. I denne oppgaven er det imidlertid kun benyttet homogenat.

Extraction Buffer (EB) I, II, III og IV, Benzonase®, Protease inhibitor cocktail (PINC), fra ProteoExtract® Subcellular Proteome Extraction Kit (Cat# 539790, Calbiochem, USA) ble benyttet. 0.5 ml prekjølt Extraction Buffer I (EB I) og 5 µl PINC (ekvilibrert til romtemperatur) og tilsatt til vevsrøret. Muskelen ble deretter homogenisert med OMNI-knivhomogenisator i 3x5 sekunder eller til alt vev er homogenisert. Til slutt ble de ulike fraksjonene og homogenatet aliquotert i oppbevaringsrør og lagret ved -80°C før videre analyser.

3.4.2 Totalproteinmåling

For de aktuelle muskelprøvene, ble totalt proteininnhold målt. Proteinkonsentrasjonen dannet grunnlaget for hvordan muskelprøvene til Western blot skulle fortynnes med de ulike løsningene.

Bovine gamma globulin (Bio- Rad, USA) ble brukt som standardprotein 0,125-1,5 mg/ml. Muskelprøvene ble fortynnet 1:4 med dH₂O (ultrarent vann) for å få lik proteinkonsentrasjon som standardproteinene. Standardprotein, prøver og kontroll ble pipettert i 96- brønns mikroplate (Greiner bio- one, Tyskland), med totalt 5 ul i hver brønn. Deretter ble det tilsatt 25 ul av reagens A+S (80ul + 4 ml), og 200 ul av reagens B i hver brønn. Mikroplaten sto mørkt i 15 minutter før analysering. Proteinkonsentrasjonen hadde en feilmargin på 10% (CV<10%). De som var over > 10 % ble kjørt på nytt. Proteinkonsentrasjonen hadde en feilmargin på 10% (CV<10%). De som var over > 10 % ble kjørt på nytt. Analysene ble gjort med Multiskan™ FC Microplate Photometer (Thermo Fisher, USA).

3.4.3 Western blot

Muskelbiopsiene ble analysert med Western blot metode. Metoden er godt egnet til å detektere og analysere proteiner med antistoffer. Ved bruk av western blot kan det være mulig å finne ut mengde proteiner totalt og i cellemembran (The Human Protein Atlas, undated).

Til å begynne med ble homogenatet pipettert over i eppendorfrør sammen med dH₂O-vann, NuPAGE® LSD Sample Buffer (4x) (Kat.Nr# NP008, Novex Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) og NuPAGE® Sample Reducing Agent (10x) (Kat.Nr# NP009, Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific, Carlsbad, CA, USA). Hver prøve ble tilsatt 7,5 ul sample reducing agent og 18,8 ul samplebuffer. Deretter ble de ristet og sentrifugert for å sørge for at de ble tilstrekkelig blandet. Prøvene som skulle inkuberes med CS og HSP70 sto på varmeblokk, 70 °C i 10 min. For GLUT4 sto prøvene ferdig blandet mørkt og i romtemperatur over natten.

Etter varmebehandling og/ eller romtemperatur over natt, ble de ferdig blandete prøvene pipettert over i 12-brønns geler. Proteinmengden varierte fra 15- 30 ul. Loading volume/ total mengde i hver brønn var 35 ul. Kun baselineverdier ble benyttet. I hver gel var det to kontrollprøver. Kontrollprøvene var like for alle gelene i kjøringen. Prøver fra pasienter som hadde fått ADT og pasienter som ikke hadde fått ADT ble pipettert i par og med duplikat på samme gel.

Før å skille ut proteinene ble prøvene kjørt i en elektroforese i ca 55 minutter på 200 volt. Etter elektroforesen ble proteinene overført til en PVDF- membran ved blotting. Blottingen sto 90 minutter på 30 volt. Etter blotting ble membranene blokkert i 5% melkeløsning under risting i romtemperatur i 2 timer. Før inkubering av primært antistoff ble membranene kuttet etter vektmarkørene til de aktuelle proteinene. Inkubering av primært antistoffer ble gjort over natt, ved 4°C under svak risting.

Neste dag ble membranene vasket i TBS-T i 15 minutter, deretter 3x5 minutter i TBS. Etter vasking ble membranene inkubert i sekundært antistoff i romtemperatur i 2 timer under risting før en ny runde med vasking.

Før bildetaking ble membranene inkubert i Chelimescent Substrate SuperSignal® West Dura (Thermo Scientific, Rockford, IL, USA) i ca 5 minutter. ChemiDoc™ MP Imaging System fra Bio-RAD (Hercules, CA, USA) ble brukt til å ta bilder av, og analysere, membranene.

Tabell 3: Oversikt over primære og sekundert antistoff.

	Fortynning	Vertdyr	Produsent	Kat no.
Citrat syntase	1:4000	Kanin	Abcam	ab96600
HSP70	1:4000	Mus	Enzo Life Sciences	ADI-SPA-810
GLUT4	1:200 000	Kanin	Ikke-kommersielt, gave fra Jørgen Jørgensen	ukjent
Goat anti- rabbit (sekundært antistoff)	1: 3000	Geit	Cell Signaling	7074S
Goat anti-mouse (sekundært antistoff)	1:30 000	Geit	Thermo Fisher	31430



Figur 1: Representative western blot bånd for analyserte proteiner. ADT er ADT-gruppen og kirurgi er kirurgigruppen. Kontroll er kontrollprøven som er lik for alle kjøringene. Gelene er kjørt med duplikater slik at det er to like prøver fra hver deltaker i hver enkelt gel

3.5 Variabler

Av bakgrunnsvariablene er alder og utholdenhetstrening lett og moderat/ hard hentet fra spørreskjema som deltakerne fylte ut på tilvenningsdagen.

Høyde, vekt, kroppsmasseindeks, fettprosent og fettfri masse er hentet fra DXA- scan som ble gjennomført på tilvenningsdagen.

Målinger for brystpress og kneekstensjon ble målt dagen for datainnsamling (akuttdagen). Jeg har valgt å inkludere data fra to styrkeøvelser, kneekstensjon og brystpress. Kneekstensjon er valgt fordi biopsiene er tatt fra lårene. Brystpress er inkludert for å få et mer helhetlig inntrykk av deltakernes muskelstyrke.

Insulinsensitivitet (HOMA- IR) ble målt i fastende blodprøve tatt på akuttdagen.

Biopsiene ble tatt fastende på akuttdagen. Citrat syntase, HSP70 og GLUT4 er analysert fra disse biopsiene.

3.6 Statistiske analyser

Testing for normalfordelingen er mulig, men det er ikke sikkert at normalfordelingen er reell basert på utvalgsstørrelsen. Derfor har jeg valgt å kjøre uparete, ikke- parametriske tester på alle variablene. Det ble utført en ikke-parametrisk to-utvalgs t-test (Mann- Whitney) for å undersøke mulige forskjeller i citrat syntase (CS), HSP70 og GLUT4 mellom ADT og kirurgigruppen. Det ble gjennomført en Spearman korrelasjon for CS mot selvrappert

fysisk aktivitet med moderat/hard intensitet oppdelt og, Spearman korrelasjon for insulinsensitivitet (HOMA- IR) mot kroppsmasseindeks (KMI) for både ADT- og kirurgigruppen.

For deskriptive data ble ikke-parametrisk to-utvalgs t-test (Mann- Whitney) brukt for å undersøke forskjeller mellom gruppene. Data er presentert i tabell nr. 4, og oppgitt med gjennomsnitt \pm standardavvik og p- verdi mellom gruppene.

Alle statistiske analyser ble gjort i Prism GraphPad Prism 5 (version 5; GraphPad Software, Inc., <http://www.graphpad.com>). Signifikansnivået er satt til 5%.

Alle figurer er generert i GraphPad Prism.

4.0 Resultater

4.1 Deskriptive data

Deskriptive data er presentert i tabell 4. ADT- pasientene hadde lavere fettfri masse enn kirurgigruppen ($p=0,02$) og var svakere i kneekstensjon ($p=0,006$). Det var antydning til at ADT- pasientene rapporterer noe mindre lett utholdenhetstrening enn kirurgigruppen ($p=0,06$).

For alder, høyde, vekt, fettprosent og utholdenhet moderat/hard, KMI og insulinsensitivitet målt med HOMA-IR var det ikke signifikante forskjell mellom gruppene.

Tabell 4. Bakgrunnsvariabler for ADT og kirurgigruppen pasienter. Gjennomsnitt \pm standardavvik og p-verdi oppgitt.

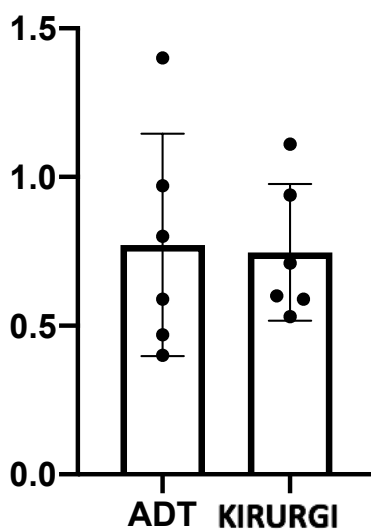
	ADT (n=6)	Kirurgigruppen (n=6)	p- verdi
Alder (år)	67,7 \pm 8,9	63,9 \pm 7,1	0,3095
Høyde (cm)	175,7 \pm 3,9	180,8 \pm 6,3	0,1948
Vekt (kg)	86,1 \pm 13,3	91,8 \pm 11,6	0,4848
KMI (kroppsmasseindeks)	27,8 \pm 3,7	28,3 \pm 4,9	0,9740
Varighet ADT (mnd)	40,8 \pm 32,4		
Fettfri masse(kg)	54,3 \pm 4,6	61,5 \pm 2,5	0,0022
Fettprosent (%)	34,5 \pm 5, 4	30,0 \pm 6,0	0,2403
Fysisk aktivitet moderat/hard (min/uke)	156 \pm 117	215 \pm 122	0,4177
Fysisk aktivitet lett (min/uke)	108 \pm 222,6	158 \pm 65,85	0,0584
Kneekstensjon	34 \pm 3	43 \pm 5	0,0065
Brystpress	60 \pm 7	56 \pm 16	0,6212

4.2 Metabolske forandringer

4.2.1 Citrat syntase

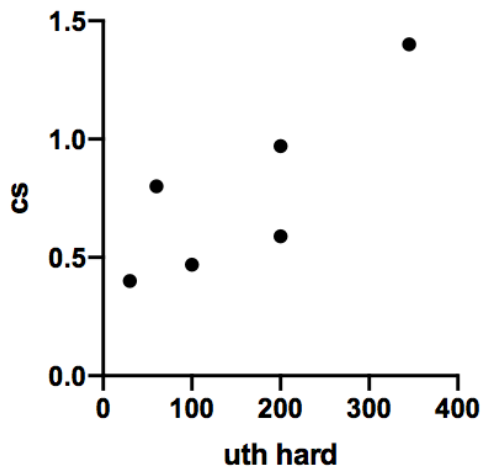
Citrat syntase brukes som mål på mitokondriefunksjon- og innhold. Høye nivåer av CS tyder på god mitokondriefunksjon.

Det var ingen signifikant forskjell ($p=0,8506$) i citrat syntase mellom ADT og kirurgigruppen. Den tallmessige spredningen i målingene er større i ADT- gruppen enn i kirurgigruppen (figur 2).

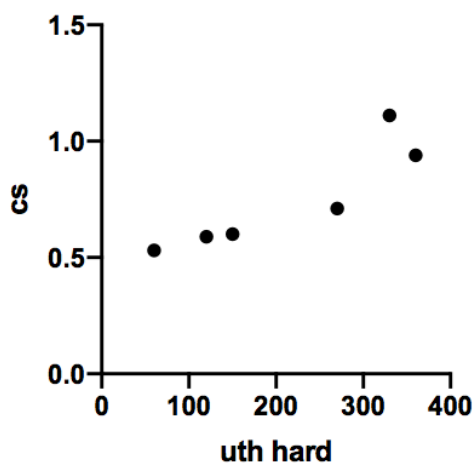


Figur 2: Individuelle verdier er vist som punkter i stolpediagrammet. Gjennomsnitt og standardavvik for CS. ADT- gruppen: $0,77 \pm 0,37$, kirurgigruppen: $0,75 \pm 0,23$.

Det var sammenheng ($r=0,78$, $p=0,078$) mellom mengde citrat syntase og moderat/hard utholdenhet i ADT- gruppen. Vi så derimot et en sterk, positiv korrelasjon ($r=0,94$, $p=0,02$) mellom mengde CS og moderat/hard utholdenhetstrening i kirurgigruppen.



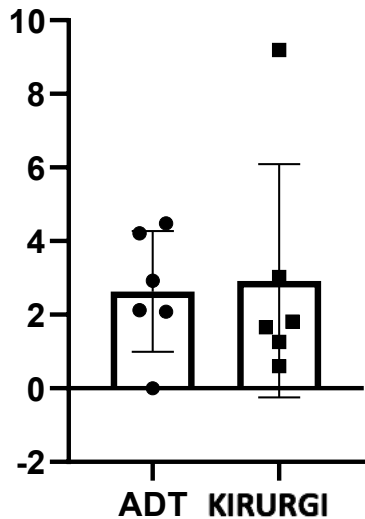
Figur 3: Sammenheng mellom moderat/ hard utholdenhetstrening og CS i ADT- gruppen ($r=0,78$, $p=0,078$).



Figur 4: Sammenheng mellom moderat/ hard utholdenhetstrening og CS i kirurgigruppen ($r=0,94$, $p=0,02$).

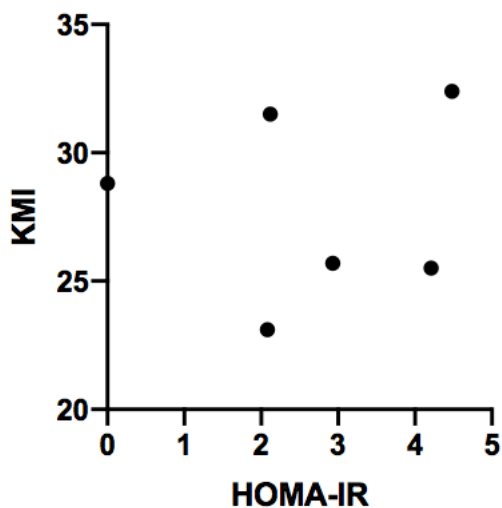
4.2.2 HOMA-IR

For insulinresistens, målt som HOMA- IR var det ingen signifikant forskjell ($p=0,5887$) mellom gruppene. Gjennomsnitt for ADT gruppen var $2,6 \pm 1,2$. For kirurgigruppen var gjennomsnittet $2,9 \pm 3,2$. Den tallmessige spredningen er større i kirurgigruppen enn i ADT-gruppen.

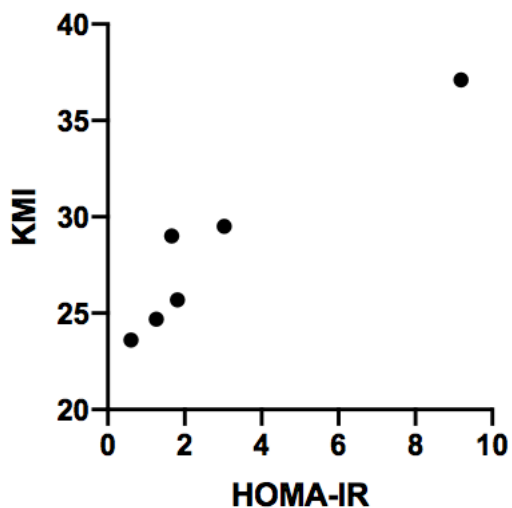


Figur 5: Individuelle verdier er vist som punkter i stolpediagrammet. Gjennomsnitt og standardavvik for HOMA-IR. ADT gruppen: 2,64 ±1,16, kirurgigruppen: 2,92±3,17.

Insulinresistens målt ved HOMA- IR vil kunne påvirkes av kroppsmasseindeks (KMI). Korrelasjon mellom HOMA- IR og KMI viste ingen signifikant sammenheng ($r=0,31$) i ADT-gruppen. Det var imidlertid sammenheng ($r= 0,94$) mellom insulinresistens og KMI hos kirurgigruppen gruppen.



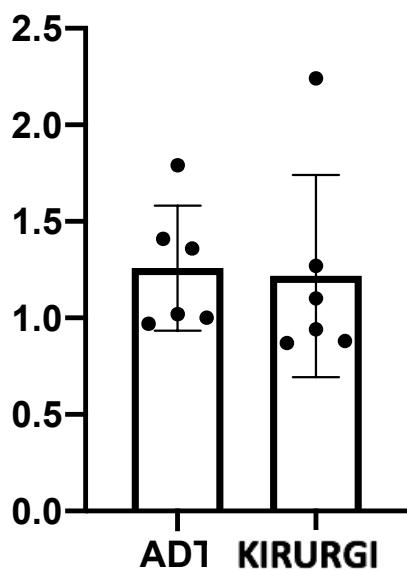
Figur 6: Sammenheng mellom HOMA-IR og KMI i ADT-gruppen ($r=0,3$, $p=0,56$).



Figur 7: Sammenheng mellom HOMA-IR og KMI i kirurgigruppen ($r= 0,94$, $p=0,02$)

4.3 Glukosetransportør 4 (GLUT4)

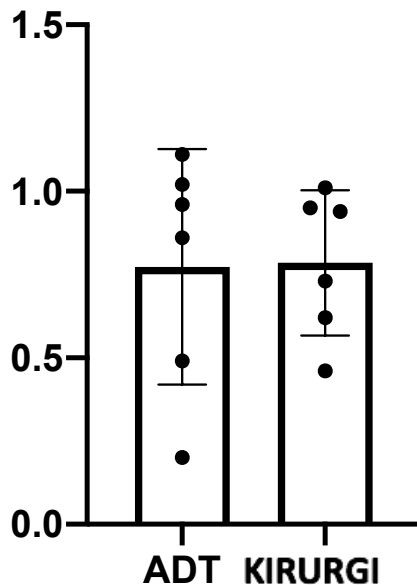
Det var ingen signifikant forskjell ($p=0,6562$) i GLUT4 mellom gruppene. For GLUT4 er den tallmessige spredningen i målingene større i kirurgigruppen gruppen.



Figur 8: Individuelle verdier er vist som punkter i stolpediagrammet. Gjennomsnitt og standardavvik for GLUT4. ADT- gruppen: $1,26 \pm 0,32$, kirurgigruppen: $1,22 \pm 0,52$.

4.4 Heat Shock Protein 70 (HSP70)

HSP70 brukes som en markør på cellulært stress. Høye verdier tyder på en ubalanse i cellene. Det var ingen signifikant forskjell ($p=0,701$) for HSP70 mellom ADT og kirurgigruppen. Som for CS er det også her større spredning i ADT- gruppen, enn i kirurgigruppen



Figur 9: Individuelle verdier er vist som punkter i stolpediagrammet. Gjennomsnitt og standardavvik for HSP70. ADT-gruppen: $0,77 \pm 0,35$, kirurgigruppen: $0,79 \pm 0,22$.

5.0 Etske betraktninger

Studien er godkjent av Regional etisk komité (REK), Statens legemiddelverk og protokollutvalget ved Akershus Universitetssykehus (AHUS) (vedlegg 1, 2 og 3). Ettersom studien allerede var godkjent da jeg kom inn i prosjektet var det ikke nødvendig for meg å søke egen godkjenning til denne masteroppgaven.

De pasientene som ønsket å delta kontaktet prosjektkoordinator Tormod Skogstad Nilsen for mer utfyllende informasjon. Han gjorde en grovsortering basert på inklusjons- og eksklusjonskriteriene. For pasientenes sikkerhet og helse måtte de godkjennes av studiens ansvarlige lege før deltakelse.

Skriftlig, informert samtykke fra deltakerne måtte leveres inn før undersøkelsene av dem kunne begynne. Da samtykkeerklæring var signert ble det laget et unikt deltakernummer som identifiserer deltakerne slik at deres anonymitet ivaretas.

Data lagres på et sikkert, dedikert område på NIH. Data lagres uidentifisert, hvor deltakerne kun kan gjenkjennes ved et unikt deltakernummer. Dataene lagres frem til 31.12.2030. Prosjektansvarlig oppbevarer navn, og fødselsnummer, samt hvorvidt pasientene ble behandlet med ADT eller ikke i en låst safe.

6.0 Diskusjon

Hensikten med masteroppgaven var å undersøke om prostatakreftpasienter som mottar hormonbehandling har dårligere insulinsensitivitet, herunder endringer i glukoseopptak, redusert mitokondriefunksjon, og økt cellulært stress, enn prostatakreftpasienter som kun har gjennomgått kirurgi.

For å undersøke dette ble det gjort analyser av insulin og glukose i fastende blodprøver for å bestemme HOMA-IR, samt western blot for analyser av mengde CS, HSP70 og GLUT4 i muskelbiopsier tatt fra låret til deltakerne i fastende hvile.

Det var signifikant lavere fettfri masse og styrke i kneekstensjon i ADT-gruppen enn i kirurgigruppen. Det var også en tendens til at kirurgigruppen rapporterte om mer lett utholdenhetstrening enn ADT- gruppen.

Hovedfunnene i denne masteroppgaven er at det ikke var noen signifikante forskjeller i insulinresistens målt med HOMA-IR eller mengde av CS, HSP70 og GLUT4 i muskel mellom deltakerne som mottar hormonbehandling og deltakerne som kun er operert.

Det var en tendens til sammenheng ($r=0,78$, $p=0,078$) mellom mengde CS og moderat/hard utholdenhet i ADT- gruppen. Det var derimot en sterkere sammenheng ($r=0,94$, $p=0,02$) mellom mengde CS og moderat/hard utholdenhetstrening i kirurgigruppen.

Korrelasjon for HOMA- IR og KMI viste svak sammenheng ($r=0,3$, $p=0,56$) i ADT- gruppen. Det var sterkere sammenheng ($r=0,94$, $p=0,0167$) mellom insulinresistens og KMI hos kirurgigruppen.

6.1 Kroppssammensetning og muskelstyrke

Kroppssammensetningen var ulik mellom gruppene. Deltakerne i begge gruppene defineres som overvektige da gjennomsnittlig KMI er over 25, på henholdsvis 27 i ADT gruppen og 28 i kirurgigruppen (U.S. Department of Health and Human Services, 2000). ADT- gruppen hadde imidlertid lavere fettfri masse sammenlignet med kirurgigruppen.

Forskjellen i fettfri masse stemmer overens med annen forskning som viser at fettfri masse reduseres og fettmassen og fettprosenten øker hos personer som får hormonbehandling (Owen et al., 2019). For ADT-pasienter er kastrasjonsnivåer av testosteron som følge av behandlingen en utløsende faktor for redusert muskelmasse (Kelly & Jones, 2015).

ADT- gruppen var svakere i kneekstensjon enn kirurgigruppen. Funnet samsvarer med annen forskning som viser redusert styrke hos ADT-pasienter (Storer et al., 2012). Forskjellen kan forklares i reduksjon i muskelmasse og økning i fettmasse som følge av hormonbehandlingen. Med redusert muskelmasse svekkes også pasientenes muskelstyrke (Clay et al., 2007). Begge gruppene rapporterte tilnærmet lik mengde med moderat/hard utholdenhetstrening, men det var en tendens til forskjell i lett aktivitetsnivå. Det må imidlertid nevnes at disse pasientene ikke har trent regelmessig styrketrening. Styrketrening har i flere studier vist seg å være svært gunstig for pasienter som mottar ADT, og pasientene kan oppnå forbedret muskelstyrke og fysisk funksjon, selv om kroppssammensetningen ofte forblir uendret (Storer et al., 2012). Funnene tyder likevel på at styrketrening, i kombinasjon med utholdenhetstrening, kan være nyttig for pasienter som behandles med ADT, heller enn ren utholdenhetstrening (Storer et al., 2012).

Kirurgigruppen var sterkere i kneekstensjon enn ADT-gruppen. Det kan forklares i reduksjon i muskelmasse og økning i fettmasse som følge av hormonbehandlingen. Det kan i midlertid også skyldes høydeforskjell. Forskjell i høyde var ikke signifikant, men gjennomsnittlig høyde i ADT- gruppen var lavere enn i kirurgigruppen. Høyde henger sammen med lengde på lårbeinet. Det er vist sammenheng mellom beinlengde og momentet til muskelen over et ledd. Det vil si at personer med lange knokler kan kompensere med stort moment og blir dermed sterkere (Raastad, 2010).

For pasientene som mottar hormonbehandling kan endringen i kroppssammensetning være svært uheldig. Slike endringer henger sammen med redusert insulinsensitivitet og insulinresistens (Smith et al., 2006). Det gir økt risiko for utvikling av hjerte- og karsykdommer eller diabetes type 2. Mange pasienter opplever i tillegg redusert livskvalitet og depresjon, på grunn av alle kroppslige og psykiske forandringer som følge av behandling (Edmunds et al., 2020). Depresjon kan føre til en ytterligere reduksjon av aktivitetsnivået (Achtien, van Lieshout, Wensing, van der Sanden, & Staal, 2019).

Kunnskap om hvordan man kan forebygge disse bivirkningene, som gjennom fysisk aktivitet, kan bidra til økt livskvalitet og mestring for pasientene, og forebygge utvikling av eventuelle tilleggssykdommer. Det vil være i tråd med både kreftstrategiens nasjonale målsetninger om bedre livskvalitet og FNs bærekraftsmål om å redusere risiko for tidlig død som følge av ikke-smittsomme sykdommer som kreft, hjerte- og karsykdommer og diabetes type 2 (Helse- og omsorgsdepartementet, 2018).

På grunn av signifikant forskjell i fettfri masse og kneekstensjon kan man spekulere i om ADT- pasienter må ha et høyere fysisk aktivitetsnivå enn pasienter som ikke behandles med ADT fordi endringene i kroppssammensetning som følge av behandlingen er for store til å motvirke med et normalt, høyt aktivitetsnivå.

6.2 Metabolske forandringer

6.2.1 Mitokondriefunksjon

Vi fant ingen forskjell i CS blant deltakerne i denne studien, som var motstridende med hypotesen. Kastrasjonsnivåer av testosteron som følge av behandling kan ha direkte innvirkning på mitokondriefunksjon- og innhold, ikke bare som følge av endring i kroppssammensetning og aktivitetsnivå. Rovira- Llopis et al (2017) viste for eksempel at lave testosteronverdier (4 ng/ml) var assosiert med høyere nivåer av oksidativt stress, målt som membranpotensial og ROS (reaktive oksygenforbindelser) og redusert mitokondriefunksjon blant menn med diabetes og lave nivåer av testosteron (Rovira-Llopis et al., 2017).

Menshikova et al (2006) rapporterte at mitokondrieinnhold og funksjon hos eldre (gjennomsnittlig alder 67,3 år) ble klart forbedret ved fysisk aktivitet med moderat intensitet (Menshikova et al., 2006). Det kan være med på å forklare de manglende forskjellene i CS

mellom gruppene i denne studien. I ADT-gruppen var gjennomsnittlig moderat/ hard utholdenhetstrening 156 minutter/uke og 215 minutter/uke i kirurgigruppen, mens de rapporterte henholdsvis 108 og 158 minutter/ uke lett utholdenhetstrening. Mengden fysisk aktivitet samsvarer med hva som er blitt rapportert i en undersøkelse gjort blant friske voksne eldre (Hansen, Holme, Anderssen, & Kolle, 2013). At deltakerne er aktive vil være positivt for begge gruppene med tanke på utvikling av sekundære sykdommer, slikt som diabetes type 2. Det er vist at fysisk aktivitet er med på å både forebygge, men også reversere uheldige effekter som følge av endring i kroppssammensetning og insulinregulering hos friske og personer med diabetes type 2 (Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2018).

En upublisert metaanalyse fra Nilsen et al (2020) viser en svak økning i fettfri masse hos eldre ADT-pasienter som trente, sammenlignet med ADT-pasienter som ikke trente. Manglende forskjell i CS mellom gruppene kan tyde på at deltakerne som mottar hormonbehandling greier å opprettholde mitokondriefunksjon- og innhold gjennom å være fysisk aktive og trene (Nilsen et al, upublisert).

Vi fant imidlertid en positiv sammenheng mellom CS og moderat/hard utholdenhetstrening i kirurgigruppen. Det samsvarer med Menshikova et al (2006) som fant forbedret mitokondriefunksjon av trening med moderat intensitet hos eldre. Vi fant tendens til sammenheng i ADT- gruppen. Man kan spekulere i om ADT resulterer i så stor variasjon innad gruppen at det må større utvalg til å avdekke eventuelle sammenhenger. Til tross for at det ikke er noen signifikant forskjell mellom aktivitetsnivået til ADT- gruppen og kirurgigruppen tyder tendensen til sammenhengen mellom CS og moderat/hard utholdenhetstrening i ADT- gruppen på at responsen på trening er annerledes eller redusert i forhold til kirurgigruppen. Det kan også ses i sammenheng med at ADT-gruppen har mindre fettfri masse enn kirurgigruppen, som diskutert under 6.1. Redusert muskelmasse henger sammen med redusert mengde CS (Romanello & Sandri, 2016).

Vi ser imidlertid at spredningen i målingene er større i ADT- gruppen enn i kirurgigruppen. Det er delvis i samsvar med Nilsen et al (2015), der spredningen i målingene til stryketreninggruppen var større enn i kontrollgruppen. Det kan dermed spekuleres i om det er stor heterogenitet i hvordan ADT påvirker ulike pasienter. På samme måte som at ulike personer responderer ulikt på samme treningsprogram (Mann, Lamberts, & Lambert, 2014) kan det tenkes at ulike personer responderer forskjellig på ADT også, og at dette gjenspeiles i

spredningen i resultatene våre. Det må imidlertid studier med langt større utvalg til for å undersøke dette.

Kelley et al (2002) sammenlignet mitokondriefunksjon hos normalvektige, overvektige og hos personer med fedme og fant at mitokondriefunksjon ble redusert i takt med at vekten økte (Kelley, He, Menshikova, & Ritov, 2002). Som diskutert i avsnitt 6.1 fører hormonbehandlingen for mange til økt vekt og fettmasse og redusert muskelmasse. Vi fant at kirurgigruppen hadde signifikant mer fettfri masse sammenlignet med ADT-gruppen. I sammenheng med funnene til Kelley et al (2002) kan det tenkes at pasientene som behandles med ADT opplever redusert mitokondriefunksjon som følge av overvekt. Deltakerne er klassifisert som overvektig på grunn av gjennomsnittlig KMI over 25. Allerede med KMI over 25 øker risikoen for utvikling av diabetes type 2 (U.S. Department of Health and Human Services, 2000). Videre er det vist at testosteronnivåene synker når fettmassen øker (Kelly & Jones, 2015). Disse funnene viser igjen viktigheten av å opprettholde en normalvekt, og eventuelt vektreduksjon for å forebygge negative effekter som følge av ADT. Det blir dermed svært viktig for prostatakreftpasienter å forsøke å opprettholde en normal vekt, for å forhindre redusert mitokondriefunksjon- og innhold.

6.2.2 Insulinresistens og glukoseopptak

Når det gjelder insulinresistens, målt som HOMA-IR fant vi heller ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Det var ikke i samsvar med hypotesen om redusert insulinsensitivitet hos ADT- pasienter. Begge gruppene er likevel godt innenfor normalområdet for normal insulinsensitivitet på 1,1 til 10,7 mmol/l (Birkeland, 2006).

Insulinresistens er en bivirkning av ADT, som følge av endret kroppssammensetning (Basaria, 2008). Som diskutert i 6.1 hadde ADT- gruppen signifikant mindre fettfri masse enn kirurgigruppen, som kan medvirke til redusert insulinsensitivitet (Bird & Hawley, 2017). HOMA- IR, sammen med mitokondriefunksjon- og innhold, er sentralt i utvikling av diabetes type 2.

ADT-behandlingen vil kunne føre til forskjeller mellom gruppene, da behandlingen fører til kastrasjonsnivåer av testosteron. Lave nivåer av testosteron (4ng/ml) er, som nevnt, sentralt i utvikling av overvekt og insulinresistens (Rovira-Llopis et al., 2017). At vi ikke fant noen

forskjell i HOMA-IR kan skyldes god mitokondriefunksjon hos deltakerne i begge gruppene. Bruce et al (2003) fant at insulinsensitiviteten ble forbedret i takt med forbedret mitokondriefunksjonen (Bruce et al., 2003). Høyere oksidativ kapasitet, cellenes mulighet til å håndtere stress og forhindre celledød, som er et mål på mitokondriefunksjon, henger sammen med forbedret insulinsensitivitet blant eldre og overvektige (Menshikova et al., 2006). At vi ikke fant noen signifikant forskjell, verken i HOMA-IR eller CS, kan tyde på at deltakerne har et så høyt nivå av fysisk aktivitet at de greier å opprettholde mitokondriefunksjon og dermed forebygger redusert insulinsensitivitet.

Vi fant en svak sammenheng mellom HOMA- IR og KMI i ADT- gruppen, i motsetning til kirurgigruppen, der det var en sterk korrelasjon. Forskjell i korrelasjonene kan tyde på at det i ADT- gruppen er større individuelle forskjeller og respons på behandling som gir utslag på en annen måte enn hos kirurgigruppen. Det var imidlertid noe overraskende at korrelasjonen var svak da annen litteratur er så klar på sammenhengen mellom HOMA-IR og KMI, også hos prostatakreftpasienter som mottar ADT (Basaria, 2008; Smith et al., 2006).

Videre har man sett at utvikling av insulinresistens og diabetes type 2 også henger sammen med mengden GLUT4 (Shan, Chen, Zhu, Jiang, & Zhou, 2011). Dyrestudier har vist at GLUT4 reduseres i insulinsensitivt vev hos rotter med metabolsk syndrom som utviklet insulinresistens på sikt (Leguisamo et al., 2012). Vi fant imidlertid ingen forskjell ($p=0,66$) mellom gruppene i mengde GLUT4, som var i strid med vår hypotese om redusert GLUT4 hos ADT- gruppen. For ADT- pasientene er det positivt at de ikke har lavere GLUT4 nivåer enn kirurgigruppen da det kan tyde på at de ikke har redusert glukoseopptak som også støttes av at det heller ikke var forskjell i HOMA-IR mellom gruppene.

Deltakernes aktivitetsnivå kan også bidra til økt glukoseopptak, og dermed forbedret insulinsensitivitet. Kroppen tar opp glukose enten ved hjelp av insulin eller ved kontraksjon under trening og fysisk aktivitet (Richter & Hargreaves, 2013). Det vil si at trening bidrar til å øke kroppens glukoseopptak (Richter & Hargreaves, 2013). Tilstrekkelig med trening og fysisk aktivitet kan kompensere for defekt insulinstimulert glukoseopptak og dermed forebygge forhøyet blodglukose og insulinresistens (Levin, 2006). Det kan tenkes at deltakerne i ADT-gruppen greier å opprettholde et tilstrekkelig glukoseopptak gjennom fysisk aktivitet og trening, og det derfor ikke er noen tydelige forskjeller i insulinresistens mellom gruppene. Regelmessig trening og fysisk aktivitet vil antakelig kunne forebygge utvikling av

diabetes type 2 for prostatakreftpasienter som mottar hormonbehandling (Bird & Hawley, 2017).

6.2.3 Cellulært stress

For HSP70 fant vi ingen signifikant forskjell ($p=0,69$) mellom gruppene. Dette var ikke i samsvar med hypotesen i denne studien om at HSP70 er oppregulert hos prostatakreftpasienter som mottar hormonbehandling.

Hormonbehandlingen fører til et kronisk, oksidativt stress i cellene på grunn av blant annet testosteronmangel og endring i kroppssammensetning. Ved ubalanse eller stress i cellene oppreguleres HSP70 for å stabilisere det cellulære miljøet gjennom både fjerning av skadete og denaturerte proteiner, men også folding og transport av nye proteiner (Njemini et al., 2011).

Njemini et al (2007) fant at HSP70 er kronisk forhøyet hos eldre sammenlignet med yngre (Rose Njemini, Lambert, Demanet, Kooijman, & Mets, 2007). Ved aldring ser man kroniske inflammasjonstilstander i kroppen. Det fører til cellulært stress og dermed en aktivering av HSP70 som kan forklare hvorfor HSP70 ofte er oppregulert hos eldre (Bird & Hawley, 2017). Ved muskelsvinn har man også sett at HSP70 oppreguleres. ADT-gruppen har mindre muskelmasse enn kirurgigruppen. Vi hadde derfor forventet at HSP70 skulle vært oppregulert i ADT-gruppen som en indikasjon på et økt muskelcellestress.

At vi ikke fant noen forskjell mellom gruppene kan skyldes at deltakerne er i samme aldersgruppe, og opplever en oppregulering av HSP70 som følge av aldringsprosesser i kroppen alle sammen. Det kan videre tenkes at det verste cellulære stresset hos ADT-pasientene har normalisert seg. Gjennomsnittlig varighet av ADT blant deltakerne var 40,8 måneder. Det har vist seg at de største endringene i kroppssammensetning skjer i løpet av de første seks månedene av hormonbehandlingen (Storer et al., 2012). Kroppssammensetningen fortsetter å endre seg, men ikke like drastisk som i starten. Det kan dermed tenkes at HSP70 verdiene har normalisert seg nok til at vi ikke klarer å påvise forskjeller i studieutvalget vårt. Det samme vil gjelde i forhold til fysisk aktivitet og trening. Fysisk aktivitet og trening virker som stressorer i muskelcellene som fører til akutt oppregulering av HSP70 (Krüger et al., 2019). Når man trener regelmessig tolereres imidlertid dette stresset bedre og det er ikke lenger behov for den akutte stressresponsen og nivåer av stressproteiner normaliseres. Derfor

kan det tenkes at deltakernes aktivitetsnivå vil være med å påvirke nivåene av HSP70, men at biopsitidspunktet i denne undersøkelsen ikke fanger opp eventuelle forskjeller. Det er ikke tidligere undersøkt om HSP70 nivåer hos ADT-pasienter er høyere enn hos jevnaldrende friske menn, men i en tidligere studie ble det observert at regelmessig styrketrening reduserte HSP70 nivåene hos en gruppe med ADT-pasienter og dette ble tolket som om at regelmessig trening normaliserte HSP70 nivåene (Nilsen et al 2016). Aktivitetsnivået kan derfor også ha påvirket HSP70 nivået og grad av cellulært stress i våre grupper.

6.3 Metodediskusjon

6.3.1 Studiens design og folkehelserelevans

Folkehelse dreier seg i stor grad om helse på befolkningsnivå (Helsedirektoratet, 2018b). Det kan dermed diskuteres hvorvidt denne oppgaven er direkte relevant i et folkehelseperspektiv. For det første dreier folkehelsearbeidet seg også om befolkningsgrupper (Helsedirektoratet, 2018b). Hvert år diagnostieres omtrent 5000 menn med prostatakrefte. I forhold til Norges mannlige befolkning er det omtrent en av syv, altså ikke en veldig stor andel (Cancer Registry of Norway, 2019). Det er imidlertid omtrent 50 000 menn som lever med, eller har overlevd, prostatakrefte i Norge i dag (Cancer Registry of Norway, 2019). Mange av dem har opplevd eller lever med bivirkninger av behandling (Cancer Registry of Norway, 2019). Med bakgrunn i dette kan det argumenteres for at å undersøke prostatakreftepasienter vil bidra til bedre folkehelse.

Western blot som metode er velprøvd i biokjemisk og fysiologisk forskning (Bass et al., 2017). Deteksjon av proteiner i muskulatur er antakelig bedre egnet i medisinsk forskning, og ikke nødvendigvis en metode som er egnet i folkehelsevitenskap. Likevel kan resultater fra western blot bidra med nyttig kunnskap inn i folkehelsearbeidet, da det kan gi en bredere forståelse av ulike prosesser i kroppen og hvordan det kan knyttes til både forebyggende og helsefremmende arbeid.

PROST- 100 er en tversnittstudie. Tversnittstudier kan si noe om tilstanden til deltakerne på akkurat det tidspunktet målingene gjøres, men kan ikke si noe om årsak eller virkning (Setia, 2016). I tillegg er det risiko for konfunderende faktorer slik som aktivitetsnivå, høyde, kosthold og disponering for sykdom, som det på grunn av utvalgsstørrelsen ikke er kontrollert

for i denne undersøkelsen. Man må derfor være dette bevisst i tolkning og konklusjoner basert på resultatene ettersom konfunderende faktorer kan påvirke både eksponering og utfall.

Studiens design kan være med å påvirke rekrutteringen. PROST 100 har mange invasive inngrep. Deltakerne skal gjennom fem biopsier og en rekke blodprøver. Det er nærliggende å tenke at man kunne hatt flere deltakere dersom studien hadde færre invasive inngrep. I tillegg kan det tenkes at fokuset på trening vil skremme de som er inaktive, eller lite vant til å trene, fra å melde seg. En studie med repeterte muskelbiopsier fra før behandlingsstart og på ulike tidspunkt gjennom behandlingen vil kunne besvare slike spørsmål, gitt at studieutvalget er tilstrekkelig stort.

6.3.2 Rekruttering og utvalg

I denne masteroppgaven er det totalt seks deltakere under ADT- behandling og seks som ikke har fått ADT. Av hensyn til tidsfrister for innlevering og som følge av forhold som var utenfor vår kontroll måtte analysene til denne masteroppgaven starte før rekrutteringen av deltakere til studien var fullført. Selv om vi har muskelbiopsier fra totalt 20 deltakere, med ujevn fordeling mellom ADT og kirurgipasienter, ble det gjort en vurdering på at det ville være hensiktsmessig i denne masteroppgaven å gjennomføre analyser på likt antall deltakere i begge gruppene. Dersom utvalget var større ville det vært mulig og kontrollert for konfunderende faktorer med betydning for resultatene. Det ville gitt sikrere resultater.

Rekruttering til studien er ikke ferdig. Det har tatt lang tid å få rekruttert nok deltakere. I tillegg har ansvarlig lege byttet sykehus og få godkjent studien i protokollutvalget på det nye sykehuset har tatt lang tid. At rekrutteringsprosessen tar lang tid kan forklares med omfattende inklusjons- og eksklusjonskriterier, få potensielle deltakere i nærområdet og som nevnt, mange og invasive inngrep. Det kan tenkes at potensielle deltakere opplever å ikke få noe igjen for å delta, og at avveiningen av egen vinning og mange invasive inngrep ikke går i favør av deltakelse. Som en liten kompensasjon får deltakerne tilbud om gratis trening ved NIH i fem måneder. Det kan tenkes at vi ville fått et større, og mer representativt utvalg med et annet studiedesign. Begrenset representativitet fører til at resultatene i mindre grad speiler populasjonen, noe som må tas hensyn til i tolkningen.

Norske anbefalinger for fysisk aktivitet for voksne er 150 minutter moderat til hard trening i uken (Folkehelseinstituttet, 2017). Gjennomsnittet for ADT- gruppen var 155 minutter

moderat/hard utholdenhetstrening i uken, mens det var 215 minutter for kirurgigruppen gruppen. I tillegg rapporterte de henholdsvis 108 minutter lett utholdenhetstrening i ADT-gruppen og 153 minutter i kirurgigruppen gruppen. Deltakerne i denne undersøkelsen oppfyller myndighetenes anbefalinger for fysisk aktivitet, i tillegg til at de også rapporterte en stor andel lett utholdenhetstrening. På landsbasis er det bare 30 % av voksne som oppfyller anbefalingene (Folkehelseinstituttet, 2017). På bakgrunn av dette kan utvalget anses for å være blant de sprekeste i sin aldersgruppe, noe som vil være med å påvirke generaliserbarheten, i den grad at funnene bare kan generaliseres til de pasientene med høyest aktivitetsnivå.

6.3.2.1 Ekstremverdier og spredning i målingene

I resultatene for alle proteinene er det flere ekstremverdier, både høye og lave.

For CS i ADT- gruppen er det en svært høy verdi. Det samme gjelder i kirurgigruppen for GLUT4 og HOMA- IR. For HSP70 er det en lav verdi i ADT-gruppen.

Disse kan ha vært med å påvirke resultatene. Ekstremverdiene ble ikke fjernet fordi de utgjør en naturlig variasjon i utvalget. Ekstremverdier har betydning for både gjennomsnitt og standardavvik. I tillegg vil de kunne påvirke resultatenes signifikans ved at det blir vanskeligere å finne forskjeller. Dersom utvalget hadde vært større ville ekstremverdiene antakelig ikke gjort et så stort utslag. Utvalgsstørrelsen er, som tidligere diskutert, en utfordring i denne studien.

6.3.4 Intern validitet

Validitet handler om i hvilken grad studien undersøker det man faktisk ønsker å måle, eller ulike faktorer forstyrrer målingene. Intern validitet omhandler i hvilken grad man har oversikt over bias og skjevheter i studien. For å oppnå intern validitet må konfunderende faktorer og skjevheter reduseres så mye som mulig (Godwin et al., 2003).

Utvalgsskjevhet kan være med på å redusere intern validitet (Slack & Draugalis, 2001). En utfordring med dette utvalget er, som diskutert over, at deltakerne er over gjennomsnittet spreke. I tillegg kan det tenkes at de som melder seg til deltakelse er spesielt interessert i både trening og kosthold, og at de dermed ikke representerer gjennomsnittspasienten.

Deltakernes aktivitetsnivå er selvrapportert. Selvrapporterte data er mindre valide enn objektivt målte data (Folkehelseinstituttet, 2017). Det er en rekke utfordringer knyttet til selvrapportering. Mange over- eller underrapporterer. Det er vist gjennom nasjonal og internasjonal forskning at bruk av spørreskjema for å rapportere aktivitetsnivå fører til overrapportering (Folkehelseinstituttet, 2017). En annen utfordring i denne undersøkelsen er at rapporteringen av aktivitet ble gjort til prosjektkoordinatoren på Idrettshøgskolen. Det kan tenkes at situasjonen med oppmøte på idrettshøgskolen og rapportering til prosjektkoordinator har ført til noe overrapportering da deltakerne kan ha ønsket å virke mer aktive enn de faktisk var. Slike målefeil er en utfordring da de kan føre til at resultatene baserer seg på feil data og dermed svekker validiteten

For å redusere risiko for overrapportering kunne spørreskjemaet om trening vært fylt av deltakerne før de møtte på tilvenningsdagen på idrettshøgskolen. Både fordi deltakerne virker å være svært aktive, men også fordi aktivitetsnivå er selvrapportert må man være forsiktig med å trekke konklusjoner basert på disse funnene. Utvalget burde vært større for å kunne trekke noen slutninger.

For å få så valide data som mulig er randomisering og blinding nødvendig (Slack & Draugalis, 2001). Ved randomisert utvalg får man sørget for at gruppene er så like som mulig slik at sjansen for at konfunderende faktorer påvirker resultatene er minimale. På den måten kan man i stor grad konkludere med at forskjeller mellom gruppene skyldes eksponering og ikke andre faktorer. Ved blinding er ikke deltakerne klar over om de blir plassert i intervensjon- eller kontrollgruppen (Slack & Draugalis, 2001). Randomisering var i dette tilfellet ikke mulig da behandlingen ble gitt på bakgrunn av pasientens diagnostikk og helt uavhengig av denne studien. Likeledes var deltakerne selvsagt også klar over hvilken behandling de har fått. Forfatteren av denne masteroppgaven var imidlertid blindet for gruppetilhørighet for å forhindre påvirkning underveis i analyser. Ikke før alle undersøkelser og analyser var gjennomført fikk forfatteren vite hvilke deltakere som mottok ADT og hvilke som har vært gjennom kirurgi.

6.3.5 Ekstern validitet og generaliserbarhet

Ekstern validitet handler om i hvilken grad resultatene fra undersøkelsen kan generaliseres til å gjelde for andre utvalg og under andre betingelser enn hva gjelder for studiens utvalg (Slack & Draugalis, 2001).

Prostatakraft er den vanligste kreftformen blant menn i alderen 50- 69 og 70+ (Cancer Registry of Norway, 2018). Median alder for diagnosetidspunkt er 69 år (Cancer Registry of Norway, 2018). Gjennomsnittlig alder for deltakerne i denne undersøkelsen er 67 år i ADT gruppen og 63 i kirurgigruppen gruppen. Utvalget er representativt for populasjonen med tanke på alder. Som diskutert under 6.3.2 er deltakerne trolig blant de sprekeste i sin aldersgruppe, spesielt interessert i trening og kosthold, og dermed i mindre grad representative for gjennomsnittspasienten. Med omfattende inklusjons- og eksklusjonskriterier kan trolig risikoen for at konfunderende faktorer påvirker resultatet reduseres, men utvalget vil bli begrenset. Det kan ha vært tilfellet i denne undersøkelsen. Leseren må dermed være observant på disse utfordringene når undersøkelsen leses.

6.3.6 Studiens reproduserbarhet og repeterbarhet, reliabilitet

I denne undersøkelsen er det brukt ulike verktøy, både i tester og analysene, som kan føre til variasjon i resultatene og påvirke både repeterbarhet og reproduserbarhet. Repeterbarhet viser i hvor stor grad gjentatte målinger med lik metode og materiale samsvarer når de gjennomføres under samme vilkår, med samme utstyr og av samme person. Jo likere målingene blir, jo bedre er repeterbarheten (Bartlett & Frost, 2008). Reproduserbarhet dreier som hvordan gjentatte målinger, med lik metode og materiale samsvarer når de gjennomføres under ulike vilkår, slik som andre personer, ulikt utstyr, laboratorium eller andre tidspunkt (Bartlett & Frost, 2008). En studie har god reliabilitet dersom repeterbarheten og reproduserbarheten er god. Med høy reliabilitet er målefeil og skjevheter små i forhold til de sanne forskjellene i utvalget (Bartlett & Frost, 2008).

Western blot som metode er utsatt for flere feilkilder. Metoden inneholder en rekke trinn der resultatet avhenger av vedkommende som gjennomfører metoden og som påvirker både repeterbarhet og reproduserbarheten til undersøkelsen, og dermed reliabiliteten.

Første steg i metoden er å pipettere løsninger og muskelvev over i små eppendorfrør. Fordi det gjøres manuelt er det ikke garantert at mengdene stemmer, til tross for at pipetten er stilt

inn på riktig mengde. Det kan være feil med pipetten, eller vedkommende som pipetterer kan være unøyaktig. Da vil ikke resultatene bli de samme selv under like omstendigheter. For å redusere risiko for feilkilder hadde forfatteren en lang periode med opplæring og testkjøringer. I tillegg til kontroll og oppfølging av bioingeniør underveis i kjøringene. For å kontrollere at riktig proteinmengde ble pipettert i brønnene, ble det alltid kjørt duplikater av hver prøve på gelene. I tillegg til to kontrollprøver i hver gel. For rådata ble det først tatt gjennomsnitt av duplikatene og deretter delt på kontrollprøven. Kontrollprøvene var med for å kunne sammenligne proteiner i på tvers av duplikatene, men også for å kunne sammenligne med duplikatene med hverandre. Tallverdiene i figurene for proteinene er generert som et forholdstall av gjennomsnittet av duplikatene delt på kontrollprøvene. De sier derfor ikke noe om mengde protein.

Resultatene fra western blot har en godtatt feilmargin på 20 prosent. Prøvene blir pipettert i gel sammen med duplikater og kontrollprøver. Kontrollprøvene er like for alle gelene i kjøringene, for å kunne sammenligne på tvers av både duplikater og geler. Dersom feilmarginen er større enn 20 % blir enten duplikatet forkastet i de tilfellene der prøven og kontrollprøven er fine, eller så kjøres hele gelen på nytt. Western blot er dermed ikke så godt egnet til å undersøke mindre forskjeller. En utfordring med reproduserbarhet og repeterbarhet med western blot er at prosedyrer for kjøringene optimaliseres i hvert enkelt laboratorium. Det innebærer at selv om fremgangsmåten i hovedsak er den samme, kan det være ulike protokoller for gjennomføring i ulike laboratorier.

7.0 Konklusjon

Til tross for redusert fettfrimasse, lavere muskelstyrke i bein og tendenser til noe lavere lett fysisk aktivitet i ADT-gruppen så var det ingen forskjell mellom ADT- gruppen og kirurgigruppen i insulinfølsomhet, GLUT 4, CS eller HSP70 nivåer i muskulatur. Dette tyder på at ADT-behandling i dette utvalget ikke har hatt stor negativ effekt. Dette kan skyldes et høyt moderat til hardt fysisk aktivitetsnivå. Ettersom omtrent 50 000 menn lever med en prostatakreftdiagnose er økt kunnskap om utfordringer for denne gruppen relevant i et folkehelseperspektiv. Kunnskap om hvordan man kan forebygge bivirkningene av ADT vil kunne bidra til både bedre livskvalitet for pasientene, men også redusere risikoen for å utvikle diabetes type 2. I tillegg vil pasientene være bedre rustet til å tåle behandling dersom de er regelmessig i fysisk aktivitet. Kunnskap om fysisk aktivitet som en del av behandling og rehabilitering er i tråd med politiske føringer, noe som denne studien bidrar til.

8.0 Litteraturliste

- Achttien, R., van Lieshout, J., Wensing, M., van der Sanden, M. N., & Staal, J. B. (2019). Symptoms of depression are associated with physical inactivity but not modified by gender or the presence of a cardiovascular disease; a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 19(1), 95. doi:[10.1186/s12872-019-1065-8](https://doi.org/10.1186/s12872-019-1065-8)
- Allan, C. A., Strauss, B. J. G., & McLachlan, R. I. (2007). Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. *International Journal of Impotence Research*, 19(5), 448-457. doi:[10.1038/sj.ijir.3901552](https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901552)
- Bartlett, J. W., & Frost, C. (2008). Reliability, repeatability and reproducibility: analysis of measurement errors in continuous variables. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 31(4), 466-475. doi:[10.1002/uog.5256](https://doi.org/10.1002/uog.5256)
- Basaria, S., & Dobs, A. S. (2001). Hypogonadism and androgen replacement therapy in elderly men. *The American Journal of Medicine*, 110(7), 563-572. doi:[10.1016/S0002-9343\(01\)00663-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00663-5)
- Bass, J. J., Wilkinson, D. J., Rankin, D., Phillips, B. E., Szewczyk, N. J., Smith, K., & Atherton, P. J. (2017). An overview of technical considerations for Western blotting applications to physiological research. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 27(1), 4-25. doi:[10.1111/sms.12702](https://doi.org/10.1111/sms.12702)
- Bender, D. A. (2011). Carbohydrate metabolism. In C. A. P. Geissler, H. J. (Ed.), *Human Nutrition* (Twelfth ed.). London: Churchill Livingstone Elsevier.
- Bird, S. R., & Hawley, J. A. (2017). Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ open sport & exercise medicine*, 2(1), e000143-e000143. doi:[10.1136/bmjsem-2016-000143](https://doi.org/10.1136/bmjsem-2016-000143)
- Birkeland, K. I., Skeie, S., Hanssen, K.F. (2006). Biomarkører ved diabetes. *Norsk epidemiologi*, 16(1), 15-21. doi:[10.5324/nje.v16i1.200](https://doi.org/10.5324/nje.v16i1.200)
- Brennhovd, B. (2016). Kirurgisk behandling av prostatakreft. *Onkonytt*. Retrieved from <https://onkonytt.no/kirurgisk-behandling-av-prostatakreft/>
- Cancer Registry of Norway. (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>
- Cancer Registry of Norway. (2019). *Cancer in Norway 2018 - cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. Retrieved from Oslo: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
- Clay, C. A., Perera, S., Wagner, J. M., Miller, M. E., Nelson, J. B., & Greenspan, S. L. (2007). Physical Function in Men With Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy. *Physical Therapy*, 87(10), 1325-1333. doi:[10.2522/ptj.20060302](https://doi.org/10.2522/ptj.20060302)
- Collier, A., Ghosh, S., McGlynn, B., & Hollins, G. (2012). Prostate cancer, androgen deprivation therapy, obesity, the metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: a review. *Am J Clin Oncol*, 35(5), 504-509. doi:[10.1097/COC.0b013e318201a406](https://doi.org/10.1097/COC.0b013e318201a406)
- Culig, Z., & Santer, F. R. (2014). Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 33(2), 413-427. doi:[10.1007/s10555-013-9474-0](https://doi.org/10.1007/s10555-013-9474-0)
- Culp, M. B., Soerjomataram, I., Efstathiou, J. A., Bray, F., & Jemal, A. (2019). Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*. doi:[10.1016/j.eururo.2019.08.005](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.005)

- DeFronzo, R. A., & Tripathy, D. (2009). Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 32 Suppl 2(Suppl 2), S157-S163. doi:[10.2337/dc09-S302](https://doi.org/10.2337/dc09-S302)
- Edmunds, K., Tuffaha, H., Galvão, D. A., Scuffham, P., & Newton, R. U. (2020). Incidence of the adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic literature review. *Supportive Care in Cancer*. doi:[10.1007/s00520-019-05255-5](https://doi.org/10.1007/s00520-019-05255-5)
- Folkehelseinstituttet. (2017). Fysisk aktivitet i Norge: Folkehelse rapporten - Helsetilstanden i Norge. Retrieved from <https://www.fhi.no/nettpub/hin/levevaner/fysisk-aktivitet/>
- Folkehelseinstituttet. (2017). *Nasjonale landsrepresentative kartlegginger av fysisk aktivitet, fysisk form og tid i ro*. Retrieved from Oslo: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2017/nasjonale-landsrepresentative-kartlegginger-av-fysisk-aktivitetfysisk-form-og-tid-i-ro-rapport-2017.pdf>
- Frayn, K. (2010). *Metabolic regulation - a human perspective* (Third ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Galvão, D. A., Spry, N. A., Taaffe, D. R., Newton, R. U., Stanley, J., Shannon, T., . . . Prince, R. (2008). Changes in muscle, fat and bone mass after 36 weeks of maximal androgen blockade for prostate cancer. *BJU International*, 102(1), 44-47. doi:[10.1111/j.1464-410X.2008.07539.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07539.x)
- Godwin, M., Ruhland, L., Casson, I., MacDonald, S., Delva, D., Birtwhistle, R., . . . Seguin, R. (2003). Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC medical research methodology*, 3, 28-28. doi:[10.1186/1471-2288-3-28](https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-28)
- Grundy, S. M. (2012). Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(7), 635-643. doi:[10.1016/j.jacc.2011.08.080](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.080)
- Guo, S. (2014). Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *The Journal of endocrinology*, 220(2), T1-T23. doi:[10.1530/JOE-13-0327](https://doi.org/10.1530/JOE-13-0327)
- Gupta, D., Salmane, C., Slovin, S., & Steingart, R. M. (2017). Cardiovascular Complications of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 19(8), 61. doi:[10.1007/s11936-017-0563-1](https://doi.org/10.1007/s11936-017-0563-1)
- Hamilton, E. J., Gianatti, E., Strauss, B. J., Wentworth, J., Lim-Joon, D., Bolton, D., . . . Grossmann, M. (2011). Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clinical Endocrinology*, 74(3), 377-383. doi:[10.1111/j.1365-2265.2010.03942.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03942.x)
- Heidenreich, A., Bastian, P. J., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., van der Kwast, T., . . . Mottet, N. (2014). EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *European Urology*, 65(2), 467-479. doi:[10.1016/j.eururo.2013.11.002](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.002)
- Heinlein, C. A., & Chang, C. (2004). Androgen Receptor in Prostate Cancer. *Endocrine Reviews*, 25(2), 276-308. doi:[10.1210/er.2002-0032](https://doi.org/10.1210/er.2002-0032)
- Helse- og omsorgsdepartementet. (2018). *Leve med kreft - Nasjonal kreftstrategi (2018-2022)*. Oslo. Retrieved from https://www.regjeringen.no/contentassets/266bf1eec38940888a589ec86d79da20/regjeringens_kreftstrategi_180418.pdf
- Helsedirektoratet. (2016). Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. Retrieved from <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/diagnostikk-av-diabetes->

[risikovurdering-og-oppfølging-av-personer-med-hoy-risiko-for-a-utvikle-diabetes#diagnostiske-kriterier-for-diabetes](#)

- Helsedirektoratet. (2018a). *Folkehelse og bærekraftigsamfunnsutvikling: Helsedirektoratets innspill til videreutvikling av folkehelsepolitikken*. Retrieved from Oslo: https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/folkehelse-og-baerekraftig-samfunnsutvikling/Folkehelse%20og%20baerekraftig%20samfunnsutvikling.pdf/_attachment/inline/3bee41d0-0b38-4957-913e-bedad965e37a:a89f2b8d35a30992c90f2f4c4f872d2ffdd0abaa/Folkehelse%20og
- Helsedirektoratet. (2018b). *Konseptualisering av rusmiddelforebygging i et folkehelseperspektiv* (IS-2785). Retrieved from Oslo https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/konseptualisering-av-rusmiddelforebygging-i-et-folkehelseperspektiv/Konseptualisering%20av%20rusmiddelforebygging%20i%20et%20folkehelseperspektiv.pdf/_attachment/inline/c2bb89ec-76e5-4780-a437-60cf7cde2606:73e65
- Holm, H. V., Dahl, A. A., Klepp, O. H. & Fosså, S. D. (2017). Moderne behandling av prostatakraft med fjernmetastaser *Tidsskrift for Den norske legeforening*. Retrieved from <https://tidsskriftet.no/2017/06/klinisk-oversikt/moderne-behandling-av-prostatakraft-med-fjernmetastaser>
- Kelly, D. M., Akhtar, S., Sellers, D. J., Muraleedharan, V., Channer, K. S., & Jones, T. H. (2016). Testosterone differentially regulates targets of lipid and glucose metabolism in liver, muscle and adipose tissues of the testicular feminised mouse. *Endocrine*, 54(2), 504-515. doi:[10.1007/s12020-016-1019-1](https://doi.org/10.1007/s12020-016-1019-1)
- Kelly, D. M., & Jones, T. H. (2015). Testosterone and obesity. *Obesity Reviews*, 16(7), 581-606. doi:[10.1111/obr.12282](https://doi.org/10.1111/obr.12282)
- Klip, A., McGraw, T. E., & James, D. E. (2019). Thirty sweet years of GLUT4. *The Journal of biological chemistry*, 294(30), 11369-11381. doi:[10.1074/jbc.REV119.008351](https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.008351)
- Kovac, J. R., Pastuszak, A. W., Lamb, D. J., & Lipshultz, L. I. (2014). Testosterone supplementation therapy in the treatment of patients with metabolic syndrome. *Postgraduate medicine*, 126(7), 149-156. doi:[10.3810/pgm.2014.11.2843](https://doi.org/10.3810/pgm.2014.11.2843)
- Krüger, K., Reichel, T., & Zeilinger, C. (2019). Role of heat shock proteins 70/90 in exercise physiology and exercise immunology and their diagnostic potential in sports. *Journal of Applied Physiology*, 126(4), 916-927. doi:[10.1152/jappphysiol.01052.2018](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01052.2018)
- Larsen, S. M. (2015). Sykdommer i mannlige kjønnsorganer. In M. Ørn, S., J. & Bach-Gransmo, E. (Ed.), *Sykdom og behandling*. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Levin, K. A. (2006). Study design III: Cross-sectional studies. *Evidence-Based Dentistry*, 7(1), 24-25. doi:[10.1038/sj.ebd.6400375](https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6400375)
- Levine, G. N., D'Amico, A. V., Berger, P., Clark, P. E., Eckel, R. H., Keating, N. L., . . . Zakai, N. (2010). Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Cardiovascular Risk. *Circulation*, 121(6), 833-840. doi:[10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192695](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192695)
- Lindacher, V., Curbach, J., Warrelmann, B., Brandstetter, S., & Loss, J. (2018). Evaluation of Empowerment in Health Promotion Interventions: A Systematic Review. *Evaluation & the Health Professions*, 41(3), 351-392. doi:[10.1177/0163278716688065](https://doi.org/10.1177/0163278716688065)
- Menshikova, E. V., Ritov, V. B., Fairfull, L., Ferrell, R. E., Kelley, D. E., & Goodpaster, B. H. (2006). Effects of exercise on mitochondrial content and function in aging human skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 61(6), 534-540. doi:[10.1093/gerona/61.6.534](https://doi.org/10.1093/gerona/61.6.534)

- Methi, T., Thorsby, P.M. (2016). Insulinresistens – kroppens forsvar mot kaloriforgiftning? *Tidsskrift for Den norske legeförening*, 11(136), 1015-1017. doi:[10.4045/tidsskr.16.0259](https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.0259)
- Nguyen, P. L., Alibhai, S. M., Basaria, S., D'Amico, A. V., Kantoff, P. W., Keating, N. L., . . . Smith, M. R. (2015). Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol*, 67(5), 825-836. doi:[10.1016/j.eururo.2014.07.010](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.010)
- Njemini, R., Bautmans, I., Onyema, O. O., Van Puyvelde, K., Demanet, C., & Mets, T. (2011). Circulating heat shock protein 70 in health, aging and disease. *BMC Immunol*, 12, 24. doi:[10.1186/1471-2172-12-24](https://doi.org/10.1186/1471-2172-12-24)
- Njemini, R., Lambert, M., Demanet, C., Kooijman, R., & Mets, T. (2007). Basal and infection-induced levels of heat shock proteins in human aging. *Biogerontology*, 8(3), 353-364. doi:[10.1007/s10522-006-9078-y](https://doi.org/10.1007/s10522-006-9078-y)
- Owen, P. J., Daly, R. M., Livingston, P. M., & Fraser, S. F. (2017). Lifestyle guidelines for managing adverse effects on bone health and body composition in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer: an update. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 20(2), 137-145. doi:[10.1038/pcan.2016.69](https://doi.org/10.1038/pcan.2016.69)
- Owen, P. J., Daly, R.M., Dalla Via, J., Mundell, N.L., Livingston, P.M., Rantalainen, T., Fraser, S.F. (2019). The clinical relevance of adiposity when assessing muscle health in men treated with androgen deprivation for prostate cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 10(5), 1036-1044. doi:[10.1002/jcsm.12446](https://doi.org/10.1002/jcsm.12446)
- Pedersen, J. I., Müller, H., Hjartåker, A. & Anderssen, S. A. (2013). *Grunnleggende ernæringslære* Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Physical Activity Guidelines Advisory Committee. (2018). *2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report*. Retrieved from Washington, DC: https://health.gov/sites/default/files/2019-09/PAG_Advisory_Committee_Report.pdf
- Pitteloud, N., Mootha, V. K., Dwyer, A. A., Hardin, M., Lee, H., Eriksson, K.-F., . . . Hayes, F. J. (2005). Relationship Between Testosterone Levels, Insulin Sensitivity, and Mitochondrial Function in Men. *Diabetes care*, 28(7), 1636-1642. doi:[10.2337/diacare.28.7.1636](https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1636)
- Pivonello, R., Menafra, D., Riccio, E., Garifalos, F., Mazzella, M., de Angelis, C., & Colao, A. (2019). Metabolic Disorders and Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Frontiers in endocrinology*, 10, 345-345. doi:[10.3389/fendo.2019.00345](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00345)
- Richter, E. A., & Hargreaves, M. (2013). Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*, 93(3), 993-1017. doi:[10.1152/physrev.00038.2012](https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2012)
- Roberts, C. K., Hevener, A. L., & Barnard, R. J. (2013). Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 1-58. doi:[10.1002/cphy.c110062](https://doi.org/10.1002/cphy.c110062)
- Russell, A. P., Foletta, V. C., Snow, R. J., & Wadley, G. D. (2014). Skeletal muscle mitochondria: A major player in exercise, health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1840(4), 1276-1284. doi:[10.1016/j.bbagen.2013.11.016](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.11.016)
- Raastad, T., Paulsen, G., Refsnes, P.E., Rønnestad, B.R., Wisnes, A.R. (2010). *Styrketrening - i teori og praksis* (1 ed.): Gyldendal Norsk Forlag.
- Salam, R., Kshetrimayum, A. S., & Keisam, R. (2012). Testosterone and metabolic syndrome: The link. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 16 Suppl 1(Suppl1), S12-S19. doi:[10.4103/2230-8210.94248](https://doi.org/10.4103/2230-8210.94248)

- Sand, O., Sjaastad, Ø. V., Haug, E. & Bjålie, J. G. (2012). *Menneskekroppen. Fysiologi og anatomi*. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Setia, M. S. (2016). Methodology Series Module 3: Cross-sectional Studies. *Indian journal of dermatology*, 61(3), 261-264. doi:[10.4103/0019-5154.182410](https://doi.org/10.4103/0019-5154.182410)
- Sharifi, N., Gulley, J. L., & Dahut, W. L. (2010). An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Endocrine-related cancer*, 17(4), R305-R315. doi:[10.1677/ERC-10-0187](https://doi.org/10.1677/ERC-10-0187)
- Slack, M. K., & Draugalis, J. R., Jr. (2001). Establishing the internal and external validity of experimental studies. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 58(22), 2173-2181. doi:[10.1093/ajhp/58.22.2173](https://doi.org/10.1093/ajhp/58.22.2173)
- Smith, M. R. (2004). Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Urology*, 63(4), 742-745. doi:[10.1016/j.urology.2003.10.063](https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.10.063)
- Smith, M. R., Finkelstein, J. S., McGovern, F. J., Zietman, A. L., Fallon, M. A., Schoenfeld, D. A., & Kantoff, P. W. (2002). Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2), 599-603. doi:[10.1210/jc.87.2.599](https://doi.org/10.1210/jc.87.2.599)
- Smith, M. R., Lee, H., McGovern, F., Fallon, M. A., Goode, M., Zietman, A. L., & Finkelstein, J. S. (2008). Metabolic changes during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *Cancer*, 112(10), 2188-2194. doi:[10.1002/cncr.23440](https://doi.org/10.1002/cncr.23440)
- Smith, M. R., Lee, H., & Nathan, D. M. (2006). Insulin Sensitivity during Combined Androgen Blockade for Prostate Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(4), 1305-1308. doi:[10.1210/jc.2005-2507](https://doi.org/10.1210/jc.2005-2507)
- Smith, M. R., Lee, H., Nathan, D.M. (2006). Insulin Sensitivity during Combined Androgen Blockade for Prostate Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(4), 1305-1308. doi:[10.1210/jc.2005-2507](https://doi.org/10.1210/jc.2005-2507)
- Snyder, P. J., Peachey, H., Hannoush, P., Berlin, J. A., Loh, L., Lenrow, D. A., . . . Strom, B. L. (1999). Effect of Testosterone Treatment on Body Composition and Muscle Strength in Men Over 65 Years of Age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(8), 2647-2653. doi:[10.1210/jcem.84.8.5885](https://doi.org/10.1210/jcem.84.8.5885)
- Solberg, A., Angelsen, A., Berge, V., Lilleby, W., Iversen, J. R., Klepp, O., . . . Kvåle, R. (2015). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft. Retrieved from <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/prostatakraft-handlingsprogram>
- Spry, N. A., Taaffe, D. R., England, P. J., Judge, J. S., Stephens, D. A., Peddle-McIntyre, C., . . . Galvão, D. A. (2013). Long-term effects of intermittent androgen suppression therapy on lean and fat mass: a 33-month prospective study. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 16(1), 67-72. doi:[10.1038/pcan.2012.33](https://doi.org/10.1038/pcan.2012.33)
- Stanford, K. I., & Goodyear, L. J. (2014). Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ*, 38(4), 308-314. doi:[10.1152/advan.00080.2014](https://doi.org/10.1152/advan.00080.2014)
- Stellato, R. K., Feldman, H. A., Hamdy, O., Horton, E. S., & McKinlay, J. B. (2000). Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes care*, 23(4), 490-494. doi:[10.2337/diacare.23.4.490](https://doi.org/10.2337/diacare.23.4.490)
- Storer, T. W., Miciek, R., & Travison, T. G. (2012). Muscle function, physical performance and body composition changes in men with prostate cancer undergoing androgen

- deprivation therapy. *Asian journal of andrology*, 14(2), 204-221.
doi:[10.1038/aja.2011.104](https://doi.org/10.1038/aja.2011.104)
- Saad, F., Röhrig, G., von Haehling, S., & Traish, A. (2017). Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men. *Gerontology*, 63(2), 144-156.
doi:[10.1159/000452499](https://doi.org/10.1159/000452499)
- Taegtmeyer, H., Beauloye, C., Harmancey, R., & Hue, L. (2013). Insulin resistance protects the heart from fuel overload in dysregulated metabolic states. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 305(12), H1693-H1697.
doi:[10.1152/ajpheart.00854.2012](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00854.2012)
- The Human Protein Atlas. (undated). Western blot In *The Human Protein Atlas*. Retrieved from <https://www.proteinatlas.org/learn/method/western+blot>
- U.S. Department of Health and Human Services, N. (2000). *The practical guide : identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults* (00-4084). Retrieved from <https://search.library.wisc.edu/catalog/9999921043202121>
- Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes care*, 27(6), 1487-1495. doi:[10.2337/diacare.27.6.1487](https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487)
- Ørtenblad, N., Mogensen, M., Petersen, I., Højlund, K., Levin, K., Sahlin, K., . . . Gaster, M. (2005). Reduced insulin-mediated citrate synthase activity in cultured skeletal muscle cells from patients with type 2 diabetes: Evidence for an intrinsic oxidative enzyme defect. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1741(1), 206-214. doi:[10.1016/j.bbadis.2005.04.001](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2005.04.001)

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»

Region: REK sør-øst	Saksbehandler: Anne S. Kavli	Telefon: 22845512	Vår dato: 12.03.2018	Vår referanse: 2016/640/REK sør-øst A
			Deres dato: 20.02.2018	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?

Forskningsansvarlig: Norges idrettshøgskole
Prosjektleder: Truls Raastad

Vi viser til søknad om prosjektendring datert 20.02.2018 for ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden er behandlet av leder for REK sør-øst på fullmakt, med hjemmel i helseforskningsloven § 11.

Vurdering

REK har vurdert følgende endringer i prosjektet:

- Nye medarbeidere. Lecturer Julien Ochala, Kings College, London, Group leader Pernille Højman, Centre for Inflammation and Metabolism, Copenhagen, Associate Professor Lars Holm, University of Copenhagen, Professor Gerrit van Hal, University of Copenhagen og Professor Jostein Hallén, Norges idrettshøgskole søkes knyttet til prosjektet.
- Revidert protokoll. Prosjektet er meldepliktig til SLV og protokollen er derfor oppdatert i henhold til Statens legemiddelverks retningslinjer for forskningsprotokoller.
- Endring i rekrutteringsprosedyrer. For å sikre jevn inklusjon i studien søkes det om tillatelse til identifisere pasienter som er egnet for studien via pasientlister og pasientregistre. Pasientene vil deretter forespørres om å delta i prosjektet.

Komiteens leder har vurdert søknaden og har ingen innvendinger til de endringer som er beskrevet.

Vedtak

Komiteen godkjenner med hjemmel i helseforskningsloven § 11 annet ledd at prosjektet videreføres i samsvar med det som fremgår av søknaden om prosjektendring og i samsvar med de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Dersom det skal gjøres ytterligere endringer i prosjektet i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, må prosjektleder sende ny endringsmelding til REK.

Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene oppbevares i 5 år etter prosjektslutt. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres.

Opplysningene skal oppbevares avidentifisert, dvs. atskilt i en nøkkel- og en datafil. Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for «Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse- og omsorgssektoren».

Prosjektet skal sende sluttmelding til REK, se helseforskningsloven § 12, senest 6 måneder etter at prosjektet er avsluttet.

Klageadgang

REKs vedtak kan påklages, jf. forvaltningslovens § 28 flg. Klagen sendes til REK sør-øst A. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK sør-øst A, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Med vennlig hilsen

Knut Engedal
Professor dr. med.
Leder

Anne S. Kavli
Seniorkonsulent

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

Postadresse:
Postboks 95
1478 Lørenskog

Sentralbord:
02900

Org.nr:
NO 983 971 636 MVA

www.ahus.no

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 tilfredsstiller 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 avidentifiserte data (*indirekte identifiserbare helseopplysninger*) med personopplysninger lagres som angitt i meldingen og oppbevares separat nedlåst på adgangsbegrenset rom på sykehuset.
14. Prosjektsslutt 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 få 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 innsamlede 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 korrigert 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 gjenkjennende 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 prostatakreft 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 MÅNE DEN. 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. HARD KONDISJONSTRENING (VELDIG ANSTRENGENDE, HJERTET SLÅR FORT, BLIR SVETT) (f.eks. løping, aerobic timer, skigåing, fotball, squash, rask svømming, rask sykling)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
b. MODERAT 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. LETT 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. STYRKETRENING (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 brødkåven?

- 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:

- Sitte høyde (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
- Bein plassering på gulvet foran personen

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

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

Kommentar:

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



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway