



Wydział Lekarski II

Zakład Chemii Ogólnej
Katedry Chemii i Biochemii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

mgr Joanna Grupińska

**Zmiana stanu odżywienia, sposobu żywienia
i jakości życia kobiet z rakiem piersi w trakcie
pooperacyjnej chemioterapii**

Promotor

Prof. dr hab. n. med. Maria Iskra

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Poznań

2018

*Serdeczne podziękowania dla Pani prof. dr hab. n. med. Marii Iskry,
za ogromne wsparcie, zaangażowanie, życzliwość
i cenne uwagi przekazane w trakcie powstawania niniejszej pracy.*

*Serdeczne podziękowania składam również Panu dr n. med. Jackowi Brzezińskiemu
za opiekę merytoryczną, nieustanny optymizm oraz wsparcie w przeprowadzeniu badań.*

Spis treści

1. WSTĘP	7
1.1. RAK PIERSI – CHARAKTERYSTYKA CHOROBY	7
1.1.1. EPIDEMIOLOGIA I ETIOPATOGENEZA.....	7
1.1.2. DIAGNOSTYKA I KLASYFIKACJA RAKA PIERSI	8
1.1.3. CHEMIOTERAPIA JAKO JEDNA Z METOD LECZENIA RAKA PIERSI.....	9
1.2. STAN ODŻYWIENIA JAKO CZYNNIK PROGNOSTYCZNY W CHOROBY NOWOTWOROWEJ.....	10
1.2.1. WSKAŹNIKI ANTROPOMETRYCZNE	10
1.2.2. OCENA STANU ODŻYWIENIA	14
1.3. ROLA DIETOTERAPII W RAKU PIERSI	17
1.3.1. WPŁYW STYLU ŻYCIA NA ROZWÓJ RAKA PIERSI	17
1.3.2. OGÓLNE ZALECENIA ŻYWIENIOWE DLA PACJENTEK Z RAKIEM PIERSI	20
1.4. PARAMETRY STRESU OKSYDACYJNEGO I BIOLOGICZNIE AKTYWNE CZĄSTECZKI O POTENCJALNEJ ROLI W CHOROBY NOWOTWOROWEJ.....	23
1.4.1. 8-HYDROKSY-2'-DEOKSYGUANOZYNA.....	23
1.4.2. CAŁKOWITA POJEMNOŚĆ ANTYOKSYDACYJNA.....	26
1.4.3. APELINA.....	28
1.4.4. BIAŁKO WIĄŻĄCE RETINOL 4	31
1.5. OCENA JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTÓW Z CHOROBY NOWOTWOROWĄ	33
1.5.1. MIĘDZYNARODOWY KWESTIONARIUSZ JAKOŚCI ŻYCIA.....	34
1.5.2. SZPITALNA SKALA LĘKU I DEPRESJI (HADS)	35
2. CEL PRACY	36
3. MATERIAŁ I METODY	37
3.1. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY	37
3.2. ANALIZOWANE PARAMETRY	41
3.2.1. OCENA STANU ODŻYWIENIA	41
3.2.2. OCENA SPOSOBU ŻYWIENIA	41
3.2.3. METODY ANALITYCZNE	44
3.2.4. OCENA JAKOŚCI ŻYCIA	49
3.2.5. BADANIA ANKIETOWE	50
3.3. ANALIZA STATYSTYCZNA.....	51
4. WYNIKI	52
4.1. STAN ODŻYWIENIA BADANEJ GRUPY	52
4.2. SPOSÓB ŻYWIENIA BADANEJ GRUPY	58

4.3. WPŁYW CHEMIOTERAPII NA OCENIANE PARAMETRY I ICH KORELACJE ...	62
4.3.1. PARAMETRY ANALITYCZNE	62
4.3.2. BIOMARKERY STRESU OKSYDACYJNEGO, APELINA I RBP-4	62
4.4. JAKOŚĆ ŻYCIA BADANEJ GRUPY	76
5. DYSKUSJA.....	80
5.1. STAN ODŻYWIENIA BADANEJ GRUPY PACJENEK Z RAKIEM PIERSI W TRAKCIE POOPERACYJNEJ CHEMIOTERAPII	80
5.2. SPOSÓB ŻYWIENIA PACJENEK Z RAKIEM PIERSI W TRAKCIE POOPERACYJNEJ CHEMIOTERAPII	82
5.3. WPŁYW CHEMIOTERAPII NA PARAMETRY STRESU OKSYDACYJNEGO I BIOLOGICZNE AKTYWNE CZĄSTECZKI ORAZ KORELACJE MIĘDZY NIMI	89
5.4. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENEK Z RAKIEM PIERSI W TRAKCIE POOPERACYJNEJ CHEMIOTERAPII.....	94
WNIOSKI	97
STRESZCZENIE.....	98
SUMMARY	100
BIBLIOGRAFIA.....	102
SPIS TABEL.....	116
SPIS RYCIN	119
ZAŁĄCZNIKI.....	120

SPIS STOSOWANYCH SKRÓTÓW

8-OHdG - 8-hydrokso-2'-deoksyguanozyna

ABSI – wskaźnik kształtu ciała (ang. *A Body Shape Index*)

AGE – zaawansowane produkty glikacji białek (ang. *advanced glycation end products*)

AI – poziom wystarczającego spożycia (ang. *adequate intake*)

APJ – receptor dla apeliny (ang. *apelin receptor*)

APLN - apelina

BAI – wskaźnik otluszczenia ciała (ang. *Body Adiposity Index*)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*)

CAT - katalaza

CLA – sprzężone kwasy linolowe (ang. *conjugated linoleic acids*)

CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-Reactive Protein*)

CT – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*)

DXA – densytometria (ang. *dual-energy x-ray absorptiometry*)

EAR – średnie zapotrzebowanie dla grupy (ang. *estimated average requirement*)

EBM – medycyna oparta na dowodach (ang. *evidenced based medicine*)

ER – receptor estrogenowy (ang. *estrogen receptor*)

FFM – zawartość beztłuszczowej masy ciała (ang. *free-fat mass*)

FM – zawartość tkanki tłuszczowej (ang. *fat mass*)

FRAP – ang. *Ferric Reducing Antioxidant Power*

GLUT4 – transporter glukozy 4 (ang. *glucose transporter 4*)

GP_x – peroksydaza glutationowa (ang. *glutathione peroxidase*)

GR – reduktaza glutationowa (ang. *glutathione reductase*)

HADS – Szpitalna Skala Lęku i Depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

HbA1c – hemoglobina glikowana

HER2 – przez błonowy receptor o aktywności kinazy tyrozynowej (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*)

HOMA-IR – wskaźnik insulinooporności (ang. *Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance*)

IARC - Międzynarodowa Agencja Badań Nowotworów (ang. *International Agency for Research on Cancer*)

IG – indeks glikemiczny

IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor-1*)

IL-12 – interleukina 12

Ki-67 – marker proliferacji komórkowej

MDA – dialdehyd malonowy (ang. *malonyldialdehyde*)

MR – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance*)

NADH – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (ang. *nicotinamide adenine dinucleotide*)

NF- κ B – jądrowy czynnik transkrypcyjny κ B (ang. *nuclear factor κ B*)

NK – limfocyty naturalni zabójcy (ang. *natural killers*)

NNKT – niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe

ORAC – zdolność pochłaniania reaktywnych form tlenu przez przeciwutleniacze (ang. *Oxygen Radical Absorbance Capacity*)

QoL – jakość życia (ang. *quality of life*)

PgR – receptor progesteronowy (ang. *progesterone receptor*)

RBP-4 – białko wiążące retinol-4 (ang. *retinol binding protein-4*)

RDA – poziom zalecanego spożycia (ang. *recommended dietary allowances*)

rft – reaktywne formy tlenu

SHBG - globulina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormon binding globulin*)

STRA6 – gen indukowany przez kwas retinowy (ang. *stimulated by retinoic acid gene 6*)

TAC – całkowita zdolność antyoksydacyjna (ang. *total antioxidant capacity*)

TEAC – ang. *Trolox-Equivalent Antioxidant Capacity*

TNF α – czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor α*)

UACR – wskaźnik albumina-kreatynina w moczu (ang. *urinary albumin-creatinine ratio*)

UICC - Międzynarodowa Unia Przeciwrakowa (ang. *International Union Against Cancer*)

VDR – receptor dla witaminy D (ang. *vitamin D receptor*)

VEGF – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor*)

WC – obwód talii (ang. *waist circumference*)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

WHOQoL – Międzynarodowy Kwestionariusz Jakości Życia (ang. *World Health Organization Quality of Life*)

WHR – Wskaźnik talia-biodro (ang. *waist to hip ratio*)

wr – wolne rodniki

1. WSTĘP

1.1. RAK PIERSI – CHARAKTERYSTYKA CHOROBY

1.1.1. EPIDEMIOLOGIA I ETIOPATOGENEZA

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w żeńskiej populacji Polski. Według najbardziej aktualnych danych opublikowanych w Krajowym Rejestrze Nowotworów [1], aż 22% wszystkich nowotworów złośliwych w grupie polskich kobiet stanowią guzy w obrębie piersi. Są one drugą, co do częstości występowania, przyczyną zgonów Polek z powodu choroby nowotworowej, pomiędzy rakiem płuca, zajmującym pierwsze miejsce i rakiem jelita grubego, będącym na miejscu trzecim. Częstość zachorowania wzrasta sukcesywnie od lat 80' ubiegłego wieku. W Polsce w latach 1999-2014 na raka piersi zachorowało 226 146 kobiet, a 82 954 zmarło z powodu tej choroby.

Przyczyny rozwoju raka piersi nie zostały do końca poznane. Wyróżnia się liczne czynniki modyfikowalne oraz niemodyfikowalne, które mogą zwiększać ryzyko zachorowania na ten typ nowotworu. Wśród czynników niepodlegających modyfikacji należy wymienić: predyspozycje genetyczne, wiek, gospodarkę hormonalną danego organizmu. Występowanie mutacji w obrębie genów BRCA-1 oraz BRCA-2 jest związane ze wzrostem ryzyka zachorowania odpowiednio do 80 i 45% [2]. Wśród kobiet z rakiem piersi jedynie 5-10% stanowią pacjentki, u których wykazano zmiany genetyczne predysponujące do zachorowania.

Wśród czynników podlegających modyfikacji należy wyróżnić: utrzymywanie odpowiedniego stężenia witaminy D₃, dbanie o prawidłową masę ciała, stosowanie diety ubogiej w alkohol oraz regularną aktywność fizyczną.

Witamina D₃ jest związkem rozpuszczalnym w tłuszczach, odpowiedzialnym za gospodarkę wapniową organizmu, układ immunologiczny oraz przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w organizmie człowieka. Jej synteza rozpoczyna się w skórze pod wpływem promieniowania słonecznego. W krajach o niewielkim nasłonecznieniu często obserwuje się niedobory tej witaminy, skutkujące występowaniem chorób autoimmunologicznych oraz nowotworowych. W badaniach Alco i wsp. [3] wykazano, że aż u 70% kobiet z rakiem piersi występował niedobór aktywnej formy witaminy D (1,25-dihydroksycholekalcyferolu). Najniższe stężenia witaminy D₃ zaobserwowano

u kobiet, u których chorobie nowotworowej towarzyszyła nadwaga lub otyłość (oceniona zgodnie ze wskaźnikiem BMI ≥ 25 kg/m²).

1.1.2. DIAGNOSTYKA I KLASYFIKACJA RAKA PIERSI

Diagnostyka raka piersi jest obecnie procesem złożonym. Składa się z badania klinicznego, badań obrazowych i badania tkankowego. Zgodnie z Polską Unią Onkologii mammografia, która jest obecnie najlepszym sposobem wykrywania raka piersi w jego wczesnym etapie, jest uznana jako narzędzie do badań przesiewowych (tzw. skринning). Jest ona wykonywana u kobiet bez objawów choroby i obciążenia genetycznego w wieku od 50 do 69 roku życia. Wykorzystuje ona promieniowanie rentgenowskie o niewielkiej dawce (około 2,5 mGy na jedną ekspozycję) i przedstawia obraz w dwóch płaszczyznach – górno-dolnej oraz skośnej. Mammografia pozwala na wykrycie około 95% wszystkich zmian nowotworowych piersi, co oznacza, że charakteryzuje się znaczną czułością.

Istnieje kilka klasyfikacji raka piersi, biorących pod uwagę m.in. parametry histopatologiczne, biochemiczne, immunohistochemiczne czy kliniczne. Zgodnie z podziałem uwzględniającym cechy histopatologiczne wyróżnia się raki: przedinwazyjne - przewodowe i zrazikowe oraz inwazyjne – naciekający bez specjalnego typu (NST – *Not Specified Type*), zrazikowy, rdzeniasty, śluzotwórczy, cewkowy oraz inne rzadsze typy. Ocena histopatologiczna jest podstawą do sklasyfikowania nowotworu piersi pod względem biologicznym i klinicznym. Podział kliniczny jest oparty o skalę Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej (*International Union Against Cancer – UICC*), na podstawie której można określić stopień zaawansowania klinicznego TNM. Litera T symbolizuje wielkość guza i jego zasięg, N – okoliczne węzły chłonne, natomiast M – przerzuty odległe [4]. Klasyfikacja TNM dla raka piersi została przedstawiona w załączniku 1.

Podział raka piersi uwzględniający podtypy molekularne służy do oceny nie tylko stanu zdrowia pacjentek, ale warunkuje dobór odpowiedniej chemioterapii. Opiera się ona na odpowiedzi receptorów estrogenowych (ER), progesteronowych (PgR), obecności HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) oraz określenie stopnia proliferacji komórkowej przy pomocy indeksu Ki-67. Klasyfikacja biologicznych podtypów raka piersi zgodnie z wytycznymi konferencji St. Gallen 2013 wyróżnia: rak luminalny A,

luminalny B (z podziałem na B1 i B2, HER2-dodatni (nieluminalny), bazalny (potrójnie ujemny) oraz specjalne typy histologiczne [5]. Dokładny podział przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Molekularna klasyfikacja raka piersi.

Podtyp raka piersi	Definicja
Luminalny A	ER+; PgR \geq 20%; HER2- ; Ki - 67 <14%
Luminalny B1	ER+; PgR +; HER2- ; Ki - 67 \geq 14% lub PgR < 20%
Luminalny B2	ER+; HER2+ ; Ki - 67 i PgR każde
HER2-dodatni	ER i PgR - ; HER2+
Potrójnie ujemny	ER i PgR - ; HER2-
Inne typy histologiczne	m.in. sitowaty, śluzowy, cewkowy, apokrynowy, rdzeniasty, metaplastyczny.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [5].

1.1.3. CHEMIOTERAPIA JAKO JEDNA Z METOD LECZENIA RAKA PIERSI

Chemioterapia jest obok leczenia chirurgicznego, radioterapii i hormonoterapii podstawową metodą leczenia raka piersi. Chemioterapia ma na celu zniszczenie komórek nowotworowych pozostałych w organizmie po zabiegu chirurgicznym (chemioterapia adjuwantowa - uzupełniająca) lub zmniejszenie wielkości guza (chemioterapia neoadjuwantowa – przedoperacyjna) Polega ona na podawaniu dożylnie leków cytostatycznych. Najczęściej stosowanymi farmaceutykami są: antracykliny, inhibitory wrzecionka mitotycznego, antymetabolity czy leki alkilujące. Najbardziej skuteczna jest politerapia, wykorzystująca kilka farmaceutyków. Dobór leków chemicznych jest zależny od ryzyka nawrotu choroby, statusu hormonalnego, obecności receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu – HER2 (jego obecność warunkuje podanie leku - trastuzumab (nazwa handlowa to Herceptyna), który jest przykładem leczenia celowanego), ogólnego stanu zdrowia czy preferencji pacjentki. Optymalny czas trwania chemioterapii powinien wynosić co najmniej 4 cykle trwające około 14-16 tygodni [6].

1.2. STAN ODŻYWIENIA JAKO CZYNNIK PROGNOSTYCZNY W CHOROBIE NOWOTWOROWEJ

1.2.1. WSKAŹNIKI ANTROPOMETRYCZNE

1.2.1.1. WSKAŹNIK MASY CIAŁA

Wskaźnik masy ciała (*Body Mass Index – BMI*) jest najczęściej wykorzystywanym narzędziem do oceny ryzyka wystąpienia nadwagi i otyłości. Historia jego powstania sięga XIX wieku, a za twórcę uważa się belgijskiego uczonego Adolpe’a Quetelet’a. Zauważył on, iż masa ciała dorosłego człowieka wzrasta proporcjonalnie do kwadratu jego wysokości [7]. Klasyfikację BMI według WHO (*World Health Organization*) dla osób dorosłych przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Klasyfikacja otyłości na podstawie BMI według WHO.

BMI [kg/m²]	Klasyfikacja WHO
<15,9	Niedożywienie III stopnia
16,0 - 16,9	Niedożywienie II stopnia
17,0 – 18,4	Niedożywienie I stopnia
18,5 – 24,9	Prawidłowa masa ciała
25,0 – 29,9	Nadwaga
30,0 – 34,9	Otyłość I stopnia
35,0 – 39,9	Otyłość II stopnia
>40,0	Otyłość III stopnia (otyłość olbrzymia)

Źródło: opracowanie własne na podstawie [8].

Otyłość ma istotny wpływ na inicjowanie procesu kancerogenezy, a także stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy w przebiegu choroby nowotworowej. Dodatnią korelację pomiędzy wysokim wskaźnikiem BMI, a występowaniem otyłości wykazano w przypadku nowotworów endometrium [9], przełyku [10], trzustki, wątroby, pęcherza żółciowego, nerek, jelita grubego [11]. Wyjątkową sytuację zaobserwowano w raku płuca, który jest jednym z niewielu nowotworów złośliwych, w przebiegu którego wysokie BMI jest związane z dłuższym czasem przeżycia [12]. Pomimo, iż wiek jest najważniejszym kryterium, zwiększającym ryzyko wystąpienia raka piersi, za czynnik predykcyjny uznano także nadmierną masę ciała, wysoką zawartość tkanki tłuszczowej,

a tym samym podwyższone BMI. Istnieje wiele hipotez tłumaczących tę zależność. Jedną z nich zakłada, że inicjacja kancerogenezy wiąże się nadmierną ilością krążących w organizmie estrogenów. U kobiet w wieku rozrodczym hormony te produkowane są przede wszystkim przez jajniki, w wieku pomenopauzalnym ich głównym źródłem jest tkanka tłuszczowa. Jak wynika z licznych badań, ekspozycja na estrogeny jest silnym czynnikiem pronowotworowym [13]. Zarówno wczesny wiek pierwszej miesiączki, jak i późne ciąża i poród, późna menopauza czy stosowanie estrogenowej terapii hormonalnej zwiększają ryzyko zachorowania na raka gruczołu piersiowego [14]. Inna teoria dowodzi związku pomiędzy występowaniem hiperinsulinemii a ryzykiem choroby nowotworowej gruczołu piersiowego, szczególnie u kobiet otyłych. Jest to związane z jednoczesną nadmierną produkcją przez tkankę tłuszczową licznych białek, między innymi insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor 1 – IGF-1*) oraz adipocytokin, spośród których największy udokumentowany wpływ na rozwój raka piersi ma leptyna [15].

1.2.1.2. WSKAŹNIKI KSZTAŁTU CIAŁA I WSKAŹNIK OTŁUSZCZENIA CIAŁA

BMI nie dostarcza informacji na temat lokalizacji tkanki tłuszczowej, gdyż taką samą wartość uzyskuje się u pacjentów z nadmiarem tkanki tłuszczowej podskórnej oraz wisceralnej, przy czym ta druga znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia chorób metabolicznych. Do oceny typu budowy ciała wprowadzone zostały więc nowe wskaźniki, oparte o pomiar talii i bioder – WHR (*Waist to Hip Ratio*) oraz WC (*Waist Circumference*).

Wskaźnik talia/biodro (*WHR*), definiowany jako iloraz obwodu talii i bioder określa jedynie typ budowy ciała – jabłko lub gruszka. Przekroczenie wartości bezwzględnej 0,85 dla kobiet i 1 dla mężczyzn świadczy o występowaniu otyłości wisceralnej, związanej z większym ryzykiem chorób dietozależnych. Skuteczniejszym wskaźnikiem w ocenie ryzyka powikłań metabolicznych jest pomiar obwodu talii (*WC*). Wartość referencyjna dla kobiet wynosi 80 cm, natomiast dla mężczyzn 94 cm. Uznano, że *WC* jest doskonałym wyznacznikiem kształtu ciała, bazującym na zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej, natomiast odzwierciedleniem budowy danego organizmu jest BMI, zawierający informacje dotyczące masy i wysokości ciała.

W oparciu o obwód talii i obwód bioder opracowano dwa nowe wskaźniki - wskaźnik kształtu ciała - *A Body Shape Index (ABSI)* oraz wskaźnik otłuszczenia ciała - *Body Adiposity Index (BAI)*.

ABSI jest jednym z nowych narzędzi antropometrycznych, służących do oceny ryzyka wystąpienia dolegliwości zdrowotnych, w tym ryzyka wczesnej śmierci spowodowanej otyłością. Został on zdefiniowany po raz pierwszy w 2012 roku przez Krakauer'a i wsp. [16]. Poniższy wzór został opracowany na podstawie wyników badania NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) prowadzonego w latach 1999-2004, w którym uwzględniono stan odżywienia i sposób żywienia ankietowanych korelowane z wykładnikami zespołu metabolicznego [17]. Wskaźnik ABSI jest więc stosunkiem obwodu talii do BMI i wyrażony wzorem:

$$ABSI = \frac{\text{obwód talii [cm]}}{BMI^{2/3} [\text{kg/m}^2] \times \text{wysokość ciała}^{1/2} [\text{cm}]}$$

Interpretacja ABSI polega na dopasowaniu uzyskanej wartości do jednej z trzech grup (Tabela 3).

Tabela 3. Interpretacja wartości Wskaźnika Kształtu Ciała (ABSI)

ABSI	Szacowane ryzyko przedwczesnej śmierci
<1	niskie
1	średnie
>1	wysokie

Źródło: opracowanie własne na podstawie [16].

Liczne badania naukowe wskazują na związek pomiędzy wysokimi wartościami wskaźnika ABSI a występowaniem cukrzycy [18], zespołu metabolicznego [16] oraz nadciśnienia tętniczego [19], jednakże zależności te są znacznie słabsze niż w przypadku zastosowania obwodu talii czy BMI. Nie zauważono istotnych korelacji pomiędzy ABSI a zwiększonym ryzykiem występowania raka piersi, endometrium, jelita grubego czy nerek [20].

BAI jest wykorzystywany do oceny zawartości brzusznej tkanki tłuszczowej. Jego twórcy wiedząc, że zależność pomiędzy wysokością ciała a zawartością tkanki

tłuszczowej w organizmie człowieka nie jest liniowa, zbadali związek tego parametru z obwodem bioder [21]. BAI został opracowany w 2011 roku przez Bergman'a i wsp. w celu oszacowania poziomu otluszczenia ciała bez wykorzystywania innych metod, między innymi densytometrii (*dual-energy X-ray absorptiometry - DXA*) czy tomografii komputerowej (CT), które wprowadziły złoty standard w ocenie składu ciała, lecz są kosztowne [21]. Uzyskano następujący wzór:

$$\text{BAI} = \frac{\text{obwód bioder} \times 100 \text{ [m]}}{\text{wzrost}^{1.5} \text{ [m]}} - 18$$

Interpretację wartości wskaźnika BAI dla populacji kobiet i mężczyzn prezentują odpowiednio tabele 4 i 5 [21].

Tabela 4. Interpretacja wskaźnika BAI dla populacji kobiet.

Wiek kobiet (lata)	Klasyfikacja			
	Niska masa ciała	Prawidłowa masa ciała	Nadwaga	Otyłość
20-39	<21%	21-33%	33-39%	>39%
40-59	<23%	23-35%	35-41%	>41%
60-79	<25%	25-38%	38-43%	>43%

Tabela 5. Interpretacja wskaźnika BAI dla populacji mężczyzn.

Wiek mężczyzn (lata)	Klasyfikacja			
	Niska masa ciała	Prawidłowa masa ciała	Nadwaga	Otyłość
20-39	<8%	8-21%	21-26%	>26%
40-59	<11%	11-23%	23-29%	>29%
60-79	<13%	13-25%	25-31%	>31%

1.2.2. OCENA STANU ODŻYWIENIA

1.2.2.1. METODA BIOIMPEDANCJI ELEKTRYCZNEJ

Najczęściej wykorzystywanymi metodami oceny stanu odżywienia są wskaźniki antropometryczne – BMI, ABSI, BAI, WHR. Korzystanie z nich jest proste i szybkie, jednak często obarczone błędem, gdyż brakuje odpowiednich tabel uwzględniających wartości prawidłowe dla poszczególnych grup populacyjnych. Za złoty standard w określaniu składu ciała, a tym samym stanu odżywienia, uważa się korzystanie z metod takich, jak absorpcjometria dwóch wiązek promieni rentgenowskich o różnych energiach DXA, CT czy MR. Rzadziej wykorzystywanymi metodami są ultrasonografia lub procedury wykorzystujące izotopy promieniotwórcze.

Bioimpedancja elektryczna jest obecnie nowoczesną, tanią i powtarzalną metodą służącą do oceny składu ciała. Początki jej stosowania sięgają końca XIX wieku, kiedy prowadzono pierwsze badania nad właściwościami elektrycznymi różnych tkanek organizmu. Uważano wówczas, że głównymi składnikami ciała człowieka są woda, tłuszcz, azot i minerały. Późniejszy podział uwzględniał obecność tkanki tłuszczowej (*FM – Fat Mass*) oraz beztłuszczowej masy ciała (*FFM – Fat-Free Mass*) i stał się podstawą do stworzenia dwukompartamentowego modelu ludzkiego ciała. Dzięki różnicom w gęstości poszczególnych składników, pomiarów dokonywano aparatem hydrodensytometrycznym. Kolejne badania wyszczególniły w składzie ciała nie tylko tłuszcze, ale także białko, kości, popiół oraz wodę, co zainicjowało pracę nad nową metodą pomiaru – bioimpedancją elektryczną [22]. Obecnie wykorzystanie bioimpedancji elektrycznej w ocenie składu ciała pozwala na oszacowanie takich parametrów jak zawartość tkanki tłuszczowej, mięśniowej, beztłuszczowej masy ciała, wody (wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej), masy kości.

Zasada pomiaru metodą bioimpedancji elektrycznej polega na wykorzystaniu różnic w przewodnictwie elektrycznym tkanek z wysoką zawartością tłuszczu oraz wody. Do pomiaru wykorzystuje się urządzenia o różnych częstotliwościach (do 500 kHz), jednak najczęściej stosowaną jest 50 kHz. W sprzedaży dostępne są analizatory 2-, 4- i 8-elektrodowe. Ilość elektrod wpływa na dokładność pomiaru, ponieważ wraz ze wzrostem ich liczby zwiększa się obszar badania. Przeciwwskazaniem do przeprowadzenia analizy składu ciała omawianą metodą są: ciąża, aktywna epilepsja oraz obecność rozrusznika serca. Metalowe implanty lub protezy nie są bezwzględnie

przeciwwskazaniem do wykonania badania, jednak mogą wpływać na wartość pomiaru. Istotnym czynnikiem zapewniającym dokładność pomiaru jest pozycja ciała osoby w trakcie badania. Najbardziej wiarygodne wyniki uzyskuje się w pozycji leżącej, przy czym powinna ona zostać przyjęta około 10 minut przed wykonaniem pomiaru, gdyż wykazano, że w takim czasie impedancja intensywnie wzrasta, a następnie ulega stabilizacji. Na wynik badania istotny wpływ ma odpowiednie przygotowanie pacjenta, w tym fakt, że powinien on być na czczo, najkrócej 4 godziny po ostatnim posiłku. Wszystkie stany fizjologiczne lub patologiczne przebiegające z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej organizmu człowieka mogą również zmieniać końcową wartość pomiaru. Należą do nich intensywna aktywność fizyczna, spożywanie alkoholu, występowanie obrzęków, zażywanie leków diuretycznych lub menstruacja [23]. Poprawne wykonanie badania utrudnia także zły stan tych części ciała, które mają bezpośredni kontakt z elektrodami, np. nadmierne wysuszenie naskórka stóp lub dłoni ogranicza możliwości pomiarowe [24].

1.2.2.2. PARAMETRY BIOCHEMICZNE

Stan odżywienia pacjenta ocenia się za pomocą wskaźników antropometrycznych, wywiadu żywieniowego uwzględniającego częstotliwość spożycia produktów spożywczych, badań fizykalnych oraz parametrów biochemicznych. Biochemicznymi wskaźnikami stanu odżywienia są obecne we krwi białka. Najczęściej wykorzystywanymi markerami służącymi do oszacowania ryzyka wystąpienia niedożywienia białkowo-kalorycznego są: albumina, transferyna, prealbumina, białko wiążące retinol czy fibronektyna. Wśród immunologicznych wskaźników stanu odżywienia należy wymienić całkowitą liczbę limfocytów (TLC). Żaden z wymienionych markerów nie jest jednak na tyle dokładnym parametrem, aby mógł służyć jako samodzielne narzędzie diagnostyczne. Stężenie podanych wyżej białek należy więc traktować jako uzupełnienie całkowitej oceny stanu odżywienia, opierającej się na wskaźnikach antropometrycznych oraz metodzie biomedancji elektrycznej.

Białkiem występującym w osoczu krwi w największej ilości jest albumina, stanowi ona około 55-60% całkowitej puli białek, z czego połowa zlokalizowana jest zewnątrznaczyniowo. Albumina jest białkiem o niskiej masie cząsteczkowej (około 66 500 Da), syntetyzowanym w wątrobie. Charakteryzuje się długim czasem półtrwania (około 20 dni). Albumina stanowi osoczowy rezerwuar białek zużywany w czasie ich

niedoborów w wyniku długotrwałego głodzenia [25,26]. Pełni w organizmie człowieka wiele funkcji, w tym utrzymuje ciśnienie onkotyczne, wiąże i transportuje substancje we krwi, w tym również leki, jest antyoksydantem oraz antykoagulantem. Stężenie tej proteiny w osoczu krwi jest zależne od wielu czynników, nie tylko podaży białka w codziennej diecie. Zaburzenia metaboliczne przebiegające z niewłaściwą dystrybucją płynów, uszkodzenie wątroby skutkujące zmniejszoną syntezą, zespoły złego wchłaniania ograniczające podaż aminokwasów z pożywienia są przyczyną obniżonego osoczowego stężenia albuminy. Wartości referencyjne dla albuminy to 35-50 g/L w osoczu krwi dorosłych osób [25]. Klasyfikację niedożywienia na podstawie stężenia albuminy przedstawia tabela 6.

Tabela 6. Klasyfikacja niedożywienia na podstawie stężenia albuminy w osoczu.

Niedożywienie	Stężenie albuminy [g/dL]
Lekkie	3,0-3,5
Umiarkowane	2,4-2,9
Ciężkie	<2,4

Źródło: opracowanie własne na podstawie [27].

Z uwagi na długi okres półtrwania stężenie albuminy nie jest wykorzystywane do monitorowania nagłych zmian stanu odżywienia pacjenta. Służy do tego ocena stężenia transferyny, prealbuminy oraz białka wiążącego retinol, omówionego w kolejnych rozdziałach pracy (por. rozdz. 1.4.4). Transferyna charakteryzuje się niższym niż albumina czasem półtrwania wynoszącym około 10 dni. Główną rolą tego białka w organizmie człowieka jest transport jonów żelaza (III) z wątroby do tkanek. Jest proteiną o wysokiej masie cząsteczkowej, prawie 80 kDa, nie ulega więc filtracji kłębuszkowej, co stanowi mechanizm zabezpieczający przed nadmierną utratą żelaza z organizmu. Transferyna jest rzadko stosowanym markerem stanu odżywienia, pomimo iż niskie stężenia tego białka są obserwowane u pacjentów z niedożywieniem białkowo-energetycznym. Wysokie stężenia transferyny występują w przebiegu niewydolności nerek. Jest to dość niestabilny parametr, ponieważ stosowanie niektórych substancji leczniczych, m.in. zażywanie doustnych środków antykoncepcyjnych, może wpływać na jej poziom w organizmie człowieka [28]. Klasyfikację niedożywienia na podstawie stężenia transferyny opisano w tabeli 7.

Tabela 7. Klasyfikacja niedożywienia na podstawie stężenia transferyny w surowicy krwi.

Niedożywienie	Stężenie transferyny [g/L] (wartość referencyjna 1,8-3,2 g/L)
Lekkie	1,3-1,8
Umiarkowane	1,2-1,3
Ciężkie	<1,2

Zródło: opracowanie własne na podstawie [29].

1.3. ROLA DIETOTERAPII W RAKU PIERSI

1.3.1. WPŁYW STYLU ŻYCIA NA ROZWÓJ RAKA PIERSI

Rak piersi jest nowotworem, którego występowanie, zgodnie z danymi przedstawionymi przez Międzynarodową Agencję Badań Nowotworów (*International Agency for Research on Cancer – IARC*) w 25% zależne jest od rodzaju stosowanej diety przed zachorowaniem [30]. Ważnym czynnikiem ryzyka jest także palenie tytoniu, zwiększające o 30% możliwość wystąpienia nowotworów piersi w populacji Polski [31]. Determinantami rozwoju raka gruczołu piersiowego są również: zaburzenia endokrynologiczne u kobiet, niska, nieregularna aktywność fizyczna, skażenie środowiska czy przebyte choroby wieku dziecięcego, m.in. mononukleozę czy zakażenie wirusem Epstein-Barra. Wprawdzie najwięcej zachorowań na raka piersi w Polsce notuje się w przedziale wieku 50 – 70 lat życia, a najwcześniejsze zachorowania zostały zarejestrowane u kobiet po 24 roku życia, to proces inicjacji kancerogenezy zaczyna się dużo wcześniej [32].

Najbardziej istotnym, modyfikowalnym, czynnikiem ryzyka rozwoju choroby nowotworowej piersi jest nadmierna masa ciała. Otyłość, definiowana na podstawie BMI, zwiększa możliwość zachorowania na raka piersi 3-krotnie w grupie kobiet po menopauzie. Wzrost masy ciała ma również wpływ na śmiertelność w wyniku nowotworu gruczołu piersiowego. U kobiet, u których w okresie poprzedzającym diagnozę wskaźnik BMI wzrósł o 5 kg/m², ryzyko śmierci zwiększyło się o 17% [33]. Przyrost masy ciała w okresie pierwszych 12 miesięcy po rozpoznaniu raka piersi zwiększy śmiertelność o 11%, natomiast wzrost BMI w okresie przekraczającym rok po postawieniu diagnozy – o 8%. Kobiety charakteryzujące się drugim (BMI 35-39,9 kg/m²) oraz trzecim (BMI >40 kg/m², tzw. otyłość olbrzymia) stopniem otyłości narażone były na 60% większe ryzyko zachorowania, w porównaniu do grupy pacjentek z prawidłową

masą ciała [34]. Tkanka tłuszczowa odgrywa znaczną rolę w przebiegu choroby nowotworowej gruczołu piersiowego z uwagi na jej endokryny charakter. Rak hormonozależny stanowi około 70% wszystkich przypadków raka gruczołu piersiowego. Tkanka tłuszczowa jest źródłem hormonów, adipocytokin czy interleukin, wpływających na przemiany metaboliczne organizmu, w tym również na procesy zwiększające stężenie estrogenów w organizmie. Kobiety z BMI przekraczającym wartości prawidłowe ($>25 \text{ kg/m}^2$) charakteryzowały się wyższym poziomem aromatazy, zarówno w okresie pre- jak i postmenopauzalnym [35]. Ponadto, w okresie poprzedzającym menopauzę zaobserwowano w tym badaniu wyższe poziomy matrycowego RNA dla aromatazy. Jest ona enzymem niezbędnym do konwersji hormonów płciowych, jej nadekspresja skutkuje więc podwyższonymi stężeniami estrogenów – estronu oraz 17- β -estradiolu, zwiększającymi ryzyko wystąpienia nowotworu piersi [35].

Osobom otyłym często towarzyszy hiperinsulinemia, szacowana za pomocą wskaźnika HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance*). Wysokie stężenie insuliny jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, zarówno w okresie pre- jak i pomenopauzalnym. W badaniach Pang i Hong wykazano znamienne wyższe stężenia insuliny u kobiet z rakiem piersi ($36 \mu\text{IU/mL}$), w porównaniu do zdrowych osób ($22 \mu\text{IU/mL}$) [36]. Hiperinsulinemia nasila produkcję IGF-1 i leptyny, które wykazują działanie synergistyczne z estrogenami. Efektem tego współdziałania jest pobudzenie angiogenezy w obrębie komórek nabłonkowych gruczołu piersiowego [37]. U otyłych chorych z rakiem piersi zaobserwowano zmiany w syntezie adipocytokin: wyższe stężenia leptyny i niższe adiponektyny. Leptyna jest czynnikiem prokancerogennym, wykazującym dodatnią korelację z ryzykiem śmierci z powodu choroby nowotworowej piersi, której ekspresja jest indukowana poprzez działanie insuliny lub czynnika martwicy nowotworu α (*Tumor Necrosis Factor α – TNF α*) [38]. Adiponektyna posiada właściwości antyangiogenne i przeciwzapalne, wpływa na metabolizm tłuszczów i węglowodanów poprzez zwiększenie oksydacji kwasów tłuszczowych oraz wrażliwości tkanek na glukozę. Wykazuje ujemną korelację z ryzykiem zachorowania na raka piersi oraz wskaźnikiem BMI [39].

Otyłość powoduje wiele trudności we wczesnym wykrywaniu nowotworów piersi. Ponadto, osoby otyłe, charakteryzujące się niską samooceną, rzadziej zgłaszają się na profilaktyczne badania kontrolne. Otyłość jest związana z większym ryzykiem znieczulenia ogólnego, częstszym występowaniem powikłań pooperacyjnych, m.in. zakażeń, krwawień, pojawieniem się obrzęku limfatycznego oraz incydentów zatorowo-

zakrzepowych czy trudnościami operacyjnymi podczas zabiegu. U osób otyłych zaobserwowano słabszą reakcję na neoadjuwentową chemioterapię, wyższy stopień złośliwości histopatologicznej guza oraz krótszy czas przeżycia [40].

Kolejnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi podlegającym modyfikacji jest niewystarczająca aktywność fizyczna. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez WHO w 2016 roku [41], postępowanie zgodne z rekomendacjami dotyczącymi zwiększenia aktywności fizycznej pozwala na obniżenie ryzyka zachorowania na każdy rodzaj nowotworu aż o 7%, przy czym najsilniejszą zależność zauważono dla raka piersi i jelita grubego. Regularna aktywność fizyczna stanowi czynnik antykancerogeny nie tylko z uwagi na obniżanie masy ciała i zmniejszanie ryzyka wystąpienia zespołu metabolicznego, ale na wiele innych procesów w organizmie człowieka, które zostają uruchomione na skutek systematycznej aktywności fizycznej. W czasie wysiłku fizycznego do działania pobudzona zostaje tzw. pierwsza linia obrony przed komórkami, które uległy różnicowaniu do komórek nowotworowych. Należą do nich limfocyty T i komórki NK (*Natural Killers*) modulujące układ immunologiczny oraz wykazujące działanie cytotoksyczne. Ich liczba rośnie w wyniku wzrostu stężenia katecholamin, które zostają uwolnione w organizmie człowieka na skutek aktywności fizycznej [42]. Parametrem, który ulega modyfikacji pod wpływem ćwiczeń fizycznych jest także białko C-reaktywne (*C-Reactive Protein – CRP*). Jest ono białkiem ostrej fazy, świadczącym o toczącym się ogólnoustrojowym procesie zapalnym. Zaobserwowano, że wysokie stężenie CRP koreluje dodatnio z występowaniem niektórych nowotworów, m.in. płuca, jelita grubego oraz piersi [43]. Intensywna aktywność fizyczna wpływa na obniżenie stężenia hormonów płciowych zarówno w wieku przed- jak i pomenopauzalnym, z kolei wysokie stężenia estrogenów we krwi stymulują proces nowotworzenia. Ponadprzeciętne ćwiczenia sprawnościowe uprawiane regularnie obniżają stężenie estrogenów, a dodatkowo zwiększają produkcję globuliny wiążącej hormony płciowe (*sex hormone binding globulin – SHBG*), która zapobiega nadmiernemu pobudzaniu receptorów estrogenozależnych. Wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniami estradiolu i testosteronu a aktywnością fizyczną u kobiet w okresie przedmenopauzalnym [44]. Po menopauzie natomiast, stężenia estrogenów we krwi są zależne od zawartości tkanki tłuszczowej, a ich efekt prokancerogeny zwiększa się w nadwadze i otyłości. Regularna aktywność fizyczna pozwala na redukcję masy ciała, głównie tkanki tłuszczowej, a tym samym krążących we krwi estrogenów [45]. Wywiera nieoceniony wpływ nie tylko na zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej piersi u zdrowych kobiet, ale

również na zminimalizowanie szans na wznowę u tych pacjentek, u których rak piersi został zdiagnozowany i leczony. Aktywność o charakterze rekreacyjnym, wywiera korzystniejszy wpływ na długość życia pacjentów z rozpoznaniem rakiem gruczołu piersiowego, aniżeli intensywne ćwiczenia fizyczne [46].

1.3.2. OGÓLNE ZALECENIA ŻYWIENIOWE DLA PACJENTEK Z RAKIEM PIERSI

Prawidłowe żywienie jest nieodłącznym elementem profilaktyki oraz terapii wielu chorób, w tym również nowotworów złośliwych. Ogólne zasady żywienia pacjentów onkologicznych nie zostały sformułowane, ponieważ są one zależne od wielu czynników, m.in. lokalizacji guza, rodzaju leczenia oraz tolerancji pacjenta. W niektórych typach nowotworów, m.in. raku jelita grubego, żołądka czy trzustki stosowanie prawidłowego leczenia żywieniowego jest obligatoryjne i zapewnia dłuższy czas przeżycia oraz poprawia jakość życia chorych [27]. W pozostałych nowotworach, np. piersi, jajnika, prostaty, dieta pacjenta w dużej mierze oparta jest o zasady prawidłowego żywienia, uwzględnione w piramidzie żywieniowej dla osób zdrowych. Należy pamiętać, że dieta pacjenta onkologicznego powinna być zindywidualizowana, a więc dostosowana do aktualnej masy ciała chorego, jego preferencji smakowych, stanu zdrowia i towarzyszących chorób.

Zalecenia żywieniowe dla pacjentek z rakiem piersi powinny opierać się na zasadach zdrowego żywienia, ze szczególnych uwzględnieniem masy ciała. Otyłość stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy, zwiększający ryzyko wznowy. Istotne jest więc utrzymanie prawidłowej masy ciała zarówno po postawieniu diagnozy, w trakcie leczenia jak i po zakończonej terapii.

W grupie podstawowych składników odżywczych najistotniejszą rolę odgrywa białko. Jego spożycie, zgodnie z medycyną opartą na dowodach (*Evidence Based Medicine – EBM*) powinno pokrywać ok. 15-20% zapotrzebowania energetycznego, co odpowiada 1,2 - 1,5 g/kg m.c./d. Odpowiednia podaż białka zapewnia szybsze gojenie się ran pooperacyjnych, wspomaga prawidłową dystrybucję leków cytostatycznych w organizmie człowieka, a także zapobiega niedożywieniu jakościowemu – białkowo-energetycznemu. Chorzy ze znacznym wyniszczeniem lub kacheksją powinni zwiększyć spożycie białka do 3 g/kg m.c./d [27]. Biorąc pod uwagę biodostępność aminokwasów w produktach spożywczych, spożycie białka przez osoby z chorobą nowotworową

powinno wynosić około 2 g/kg m.c./d. Pacjentom onkologicznym z ostrą lub przewlekłą niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dobowej podaży białka do 1,0-1,2 g/kg m.c./d. Białko w diecie pacjenta z chorobą nowotworową powinno pochodzić z produktów o wysokiej jakości i czystości mikrobiologicznej. Źródłem pełnowartościowego białka w diecie chorego są: mięso kurcząt, indyka i królika, cielęcina, jaja, półtłuste sery twarogowe, kefir, maślanki, jogurty naturalne, mleko krowie (w przypadku braku tolerancji – napoje będące roślinnymi odpowiednikami mleka) oraz suche nasiona roślin strączkowych [47].

Podstawowym składnikiem pokarmowym odgrywającym niekorzystną rolę w patogenezie i rozwoju choroby nowotworowej są tłuszcze nasycone. Wykazano, że wysokie spożycie kwasów tłuszczowych w codziennej diecie koreluje dodatnio z występowaniem takich nowotworów, jak: rak piersi, prostaty, okrężnicy [30]. Na rozwój chorób dietozależnych, w tym także nowotworów, ma wpływ nie tylko ilość spożytych tłuszczów, ale także ich rodzaj, a więc budowa chemiczna. Największą zależność pomiędzy rozwojem raka, a wysoką konsumpcją tłuszczów wykazano dla nowotworu gruczołu piersiowego. U kobiet przyjmujących duże ilości nasyconych kwasów tłuszczowych pochodzenia zwierzęcego z dietą stwierdzono wyższe o 20% ryzyko zachorowania na nowotwór piersi, w porównaniu z osobami stosującymi zalecane dawki. Ponadto, u pacjentek po przebytych leczeniu onkologicznym, stosujących dietę niskotłuszczową zaobserwowano mniejszy odsetek nawrotów choroby (o 24% w porównaniu do kobiet stosujących dietę wysokoprzetworzoną) oraz dłuższy czas przeżycia [48]. Obserwację tę można uzasadnić faktem zmniejszenia ilości cholesterolu w diecie, mniejszej zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej, a tym samym obniżenia stężenia krążącym estrogenów. Dieta obfitująca w tłuszcze nasycone jest źródłem dużych ilości cholesterolu, który stanowi substrat do syntezy estrogenów. Wysokie stężenie estrogenów we krwi koreluje bowiem dodatnio z występowaniem nowotworów piersi, co zostało opisane w poprzednich rozdziałach.

Niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT) wykazują odwrotne działanie. Wykazano, że odpowiednia podaż kwasów z rodziny omega-3 w codziennej diecie zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworów piersi [49]. Jest to związane z ich działaniem przeciwzapalnym i antyangiogennym. Wpływają na układ immunologiczny poprzez zmniejszenie stężenia mediatorów zapalnych, a dodatkowo zmniejszają ryzyko przerzutowania poprzez hamowanie tworzenia się nowych naczyń krwionośnych w obrębie guza [30]. Dobrym źródłem kwasów z rodziny omega-3 w codziennej diecie

są tłuste ryby morskie (szprotki, tuńczyk, makrela, łosoś, śledź) oraz owoce morza, a także olej rzepakowy, siemię lniane czy orzechy włoskie. Przeciwnie działają kwasy tłuszczowe z rodziny omega-6. Są to substancje prozapalne, których nadmiar w diecie koreluje dodatnio z występowaniem nowotworów gruczołu piersiowego i jelita grubego. Wykazano dodatnią zależność pomiędzy spożyciem kwasów omega-6, a występowaniem raka piersi u kobiet w wieku pomenopauzalnym [50] oraz nowotworami hormonozależnymi [51]. Jest to związane z pobudzeniem angiogenezy w wyniku syntezy prostaglandyn, dla których omega-6 są substratem. Prostaglandyny natomiast zmniejszają wydzielanie interleukiny 12 (*IL-12*), która zapobiega rozbudowywaniu sieci naczyń krwionośnych w okolicy guza. Zarówno kwasy omega-3 jak i omega-6 są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego. W celu zapewnienia odpowiedniego przewodnictwa nerwowego ważne jest spożywanie kwasów omega-6 do omega-3 w proporcji mas: 5:1 – 4:1 [30]. W profilaktyce i leczeniu raka piersi na szczególną uwagę zasługują sprzężone kwasy linolowe (*conjugated linoleic acid – CLA*). Ich źródłem są tłuszcze nasycone – tłuszcz mleczny lub tkanka tłuszczowa przeżuwaczy. Występują w formie 8 izomerów, jednak w żywności obecne są głównie formy: cis9, trans10, trans11 i cis12, wykazujące najwyższą aktywność biologiczną [52].

Węglowodany są podstawowym źródłem energii zarówno w diecie osoby zdrowej, jak i pacjenta onkologicznego. Powinny one stanowić 45-55% dziennego zapotrzebowania energetycznego, uwzględniającego węglowodany proste, m.in. glukozę, fruktozę, które wchłaniane są bezpośrednio do krwioobiegu oraz węglowodany złożone, m.in. skrobię, celulozę, które przed wniknięciem do komórki ulegają procesom trawiennym. Pomimo, iż cukry proste są jedyną substancją odżywczą dla komórek układu nerwowego i czerwonych krwinek, ich zawartość w diecie nie powinna przekraczać 10% całkowitego zapotrzebowania energetycznego. Nadmiar monosacharydów jest przekształcany w kwasy tłuszczowe i gromadzony w postaci zapasowej tkanki tłuszczowej. Jest to szczególnie istotne w diecie pacjenta z chorobą nowotworową, ponieważ wzrost masy tłuszczowej jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Pacjenci onkologiczni powinni więc unikać cukrów prostych w postaci cukru stołowego, cukru brązowego, syropu glukozowo-fruktozowego dodawanego do deserów mlecznych, słodczy oraz słodzonych napojów. Węglowodanami nie wnoszącymi zbyt dużej wartości odżywczej do diety chorego są także produkty zbożowe z oczyszczonego ziarna (rafinowane), m.in. biały ryż, pieczywo pszenne, drobne kasze. Usunięcie łuski nasiennej

skutkuje obniżeniem zawartości witamin i składników mineralnych w danym produkcie spożywczym [48]. Węglowodany w diecie onkologicznej powinny pochodzić głównie z pełnoziarnistych produktów zbożowych: brązowego ryżu, makaronu, grubych kasz, razowego pieczywa oraz owoców i warzyw. Są one źródłem błonnika pokarmowego wpływającego na metabolizm oraz motorykę jelit. Włókno pokarmowe jest składnikiem wykazującym działanie chemoprewencyjne, a więc zmniejszające ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe, szczególnie w obrębie jelita grubego [48].

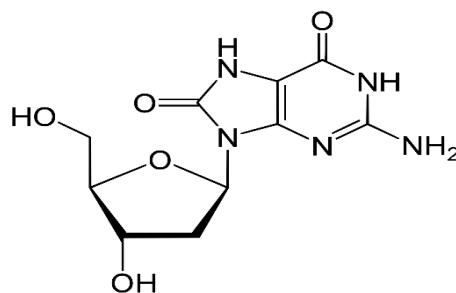
Istotne znaczenie w rozwoju choroby nowotworowej ma indeks glikemiczny (*Glycemic Index - IG*) spożywanych produktów. IG określa szybkość wzrostu stężenia glukozy w surowicy krwi po dwóch godzinach od spożycia danego produktu spożywczego. Punktem odniesienia jest indeks glikemiczny glukozy wynoszący 100. Produkty o niskim IG charakteryzują się wartościami poniżej 55. Produkty o średnim IG mieszczą się w przedziale 56-69, natomiast w artykułach spożywczych z wysokim IG wartość ta przekracza 70. Wysoki IG posiadają produkty wysoko przetworzone, o znacznej zawartości cukrów prostych. W metaanalizie uwzględniającej 11 badań dowiedziono, że spożywanie produktów o wysokim IG zwiększa o 6% ryzyko zachorowania na raka piersi w odniesieniu do osób przyjmujących dietę o niskim IG [53]. Dodatkłą korelację pomiędzy spożywaniem produktów o wysokim IG a wzrostem ryzyka wystąpienia nowotworu piersi potwierdzono także w innych badaniach, jednak zależność ta dotyczyła jedynie kobiet w wieku przedmenopauzalnym [54]. U pacjentek po menopauzie związek pomiędzy częstością zachorowania na raka gruczołu piersiowego a wysokim IG diety po menopauzie dowiedziono jedynie u kobiet z wysokim BMI (>25 kg/m²) oraz obwodem talii (>84 cm) [55].

1.4. PARAMETRY STRESU OKSYDACYJNEGO I BIOLOGICZNIE AKTYWNE CZĄSTECZKI O POTENCJALNEJ ROLI W CHOROBIE NOWOTWOROWEJ

1.4.1. 8-HYDROKSY-2'-DEOKSYGUANOZYNA

8-hydrokso-2'-deoksyguanozyna (*8-OHdG*) jest istotnym biomarkerem uszkodzenia materiału genetycznego komórki. Pod wpływem czynników utleniających dochodzi do modyfikacji cząsteczki guaniny – zarówno formy wolnej, jak i związanej (nukleozydy, nukleotydy, polinukleotydy) w obrębie pozycji C8. Efektem tej reakcji jest powstanie 8-oksoguaniny. Zasada ta poddana działaniu układów generujących rodniki

hydroksylowy (HO^\cdot) zostaje przekształcona w związek o nazwie 8-OHdG. Identyfikacja tego związku nastąpiła w latach 80. ubiegłego wieku i pomimo, iż od początku został on określony powyższą nazwą, w literaturze można znaleźć również inne określenia dotyczące 8-OHdG, m.in.: 7,8-dihydro-8-oksy-2'-deoksyguanozyna, 7-hydro-8-oksy-2'-deoksyguanozyna i 8-oksy-2'-deoksyguanozyna. Wzór cząsteczki przedstawiono poniżej (ryc. 1).



Ryc. 1. Wzór strukturalny cząsteczki 8-hydroksy-2' deoksyguanozyny (8-OHdG) [56].

Rft, między innymi rodnik hydroksylowy, anionorodnik ponadtlenkowy czy rodnik wodoronadtlenkowy są wytwarzane w sposób ciągły w przebiegu reakcji metabolicznych w organizmie człowieka. Prawidłowo funkcjonujący system redoks zapewnia równowagę pomiędzy antyoksydantami wytwarzanymi wewnątrz organizmu oraz egzogennymi – dostarczonymi z pożywieniem. Taka równowaga pozwala na uniknięcie stresu oksydacyjnego wywołanego działaniem rft, w wyniku którego zwykle dochodzi do uszkodzenia poszczególnych struktur komórkowych. Działanie rft na materiał genetyczny komórki prowadzi do wytworzenia ich mutagennych metabolitów, m.in. produktów będących biomarkerami utlenionych modyfikacji lipidów i białek, w tym dialdehydu malonowego (*malonyldialdehyde* – *MDA*), utlenionej postaci LDL (oxLDL), protein – grup karbonylowych białek oraz 8-OHdG [56]. W celu oceny stopnia uszkodzenia komórek przez rft najczęściej oznacza się stężenia 8-OHdG w moczu (m.in. w cukrzycy typu 2), rzadziej surowicy (w cukrzycy typu 1) czy osoczu krwi.

Stężenie 8-OHdG w organizmie człowieka może być istotnym biomarkerem, wskazującym na udział stresu oksydacyjnego w rozwoju takich chorób, jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy nowotwory. W badaniach Lin i wsp. zauważono, że stężenia 8-OHdG w moczu pacjentów z niewyrównaną cukrzycą typu 1 ($\text{HbA1c} > 9\%$) były zdecydowanie wyższe niż w grupie osób zdrowych. Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem hemoglobiny glikowanej, a 8-OHdG w moczu pacjentów z insulinozależną cukrzycą. Ponadto, obecność tego związku w moczu wpływa istotnie

na występowanie takich powikłań jak: makroangiopatia i nefropatia w cukrzycy typu 1 oraz mikroalbuminuria w typie 2 [57]. Rft nasilają autooksydację glukozy, stymulację szlaku poliowego, aktywację oksydazy dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADH) oraz produkcję końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE). Efektem tych przemian jest hiperglikemia, pogarszająca rokowania pacjenta. Wykazano także związek pomiędzy dobową produkcją 8-OHdG a wykładnikami uszkodzenia nerek w przebiegu cukrzycy typu 2. Zaobserwowano wzrost stężenia 8-OHdG w osoczu przy jednoczesnym wzroście stężenia trójglicerydów w surowicy oraz obniżeniu aktywności katalazy (CAT). Stwierdzono także zależności pomiędzy stężeniem 8-OHdG w osoczu, a wskaźnikami filtracji kłębuszkowej oraz albumina/kreatynina (ACR), a także stężeniami kreatyniny. Pozwoliło to na wysunięcie wniosku, iż utleniona pochodna guaniny może być istotnym predyktorem w przebiegu nefropatii cukrzycowej [58]. Wniosek ten mogą potwierdzić badania Ye i wsp., które wykazały wyższe stężenia 8-OHdG w leukocytach pacjentów z mikroangiopatią w przebiegu cukrzycy typu 2 w porównaniu do chorych bez cech uszkodzenia naczyń oraz grupy zdrowych osób [59].

Stres oksydacyjny i wzmożona produkcja rft nasilają aterogenezę w naczyniach wieńcowych poprzez stymulację makrofagów. Wysokie stężenia 8-OHdG stwierdzono w blaszce miażdżycowej tętnicy szyjnej [60]. Działanie rft powoduje peroksydację lipidów prowadzącą do uszkodzenia błon komórkowych naczyń krwionośnych oraz fragmentów DNA [61]. Subash i wsp. dowiedli, iż wysokie stężenia 8-OHdG w moczu występują również w przebiegu nadciśnienia tętniczego krwi. W grupie osób z hipertensją, nie poddanych terapii, stężenie tego związku było znacznie wyższe, niż w grupie osób zdrowych oraz z nadciśnieniem tętniczym, poddanych rocznej interwencji farmakologicznej [61].

Nasilenie produkcji 8-OHdG może być związane z inicjacją lub progresją kancerogenezy. Obecność tego mutagennego metabolitu świadczy o znacznym uszkodzeniu materiału genetycznego komórek. Podczas jednoczesnego zmniejszenia zawartości antyoksydantów w organizmie człowieka może dochodzić do spontanicznych mutacji – szczególnie transwersji guaniny na tyminę. W efekcie, wszelkie uszkodzenia, które nie są naprawiane przez enzymatyczne mechanizmy antyoksydacyjne prowadzą do zapoczątkowania procesu nowotworzenia, w szczególności raka piersi, endometrium czy pęcherza moczowego [62,63].

1.4.2. CAŁKOWITA POJEMNOŚĆ ANTYOKSYDACYJNA

Całkowita pojemność antyoksydacyjna (*Total Antioxidant Capacity* - TAC) jest miarą zdolności organizmu do unieszkodliwienia wolnych rodników (wr), wytwarzanych w wyniku zachodzących przemian metabolicznych. Biorą one udział w wielu fizjologicznych procesach w ustroju człowieka, m.in. w skurczu mięśni czy regulacji napięcia naczyniowego. Do rft zaliczamy zarówno wolne rodniki tlenowe: rodnik hydroksylowy ($\text{HO}\cdot$), anionorodnik ponadtlenkowy ($\text{O}_2^{\cdot-}$), rodnik wodoronadtlenkowy ($\text{HO}_2\cdot$), rodnik alkoksyłowy ($\text{RO}\cdot$) czy rodnik nadtlenkowy ($\text{ROO}\cdot$), ale także ich prekursorzy: nadtlenek wodoru (H_2O_2), tlen singletowy ($^1\text{O}_2$), ozon (O_3), kwas podchlorawy (HClO) oraz nadtlenoazotyn (ONOO^-) [64]. Zaburzenie równowagi pomiędzy stężeniem rft a antyoksydantów obecnych w organizmie człowieka skutkuje wzbudzeniem stresu oksydacyjnego, w wyniku którego dochodzi do uszkodzenia struktur komórkowych, w tym materiału genetycznego. Przyczyną nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu mogą być: nieprawidłowa dieta, palenie tytoniu oraz zanieczyszczenia środowiska, natomiast skutkiem między innymi choroby autoimmunologiczne i nowotwory złośliwe. Zdrowy organizm posiada prawidłowo funkcjonujący antyoksydacyjny układ ochronny, odpowiedzialny za zapobieganie tworzenia rft oraz naprawę powstałych uszkodzeń makrocząsteczek. W skład tego układu wchodzi: antyoksydanty prewencyjne, zmiatacze wolnych rodników, w tym enzymy przeciwutleniające oraz enzymy naprawcze. Przewodzący można również podzielić na substancje wytwarzane wewnątrz organizmu (endogenne) oraz dostarczane ze środowiska zewnętrznego (egzogenne). Wśród egzogennych antyoksydantów należy wymienić: kwas askorbinowy, β -karoten, α - tokoferol, polifenole, antocyjany, natomiast w grupie endogennych substancji na uwagę zasługują: ceruloplazmina, bilirubina oraz enzymy: peroksydaza glutationowa (*glutathione peroxidase* – GPx), reduktaza glutationowa (*glutathione reductase* – GR), dysmutaza ponadtlenkowa (*superoxide dismutase* – SOD) oraz CAT [65].

Początkowo przeciwutleniające właściwości organizmu mierzono poprzez ocenę aktywności poszczególnych antyoksydantów – osobno dla SOD, CAT, GPx, GR oraz ceruloplazminy. Obecnie istnieje kilka metod wykorzystywanych do oceny całkowitej pojemności antyoksydacyjnej płynów biologicznych. Najstarsza z nich, opisana w 1996 roku przez Benzie i wsp. metoda FRAP (*Ferric Reducing-Antioxidant Power*), polega na oszacowaniu zdolności badanej próby do redukcji jonów żelaza (III) pod wpływem

antyoksydantów w niej zawartych. W przebiegu reakcji dochodzi do zmiany zabarwienia, co umożliwia pomiar absorbancji za pomocą spektrofotometru. Metoda ta jest łatwa, tania, powtarzalna i może być wykorzystywana do oceny TAC zarówno płynów ustrojowych, jak i np. produktów spożywczych [66,67]. Do oznaczania zawartości antyoksydantów w przyjmowanym pokarmie wykorzystuje się bardziej specyficzną i czułą metodę – ORAC (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*), oceniającą zdolność pochłaniania przez przeciwutleniacze wolnych rodników tlenowych [67]. Najczęściej wykorzystywaną procedurą do pomiaru zdolności antyoksydacyjnej osocza jest TEAC (*Trolox-Equivalent Antioxidant Capacity*). Polega ona na indukowaniu stresu oksydacyjnego w badanej próbce za pomocą rodnika $ABTS^{\cdot+}$ - 2,2'-azobis(3-etylobenzotiazolino-6-sulfonianu). Metoda ta uwzględnia działanie takich antyoksydantów jak: glutation, witaminy C i E, bilirubina, albumina czy kwas moczowy, a wyniki są przeliczane na równoważniki troloksu – pochodnej witaminy E [68].

Obniżone wartości TAC występują w przebiegu wielu chorób, szczególnie cukrzycy, schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, nowotworów, chorób układu krążenia, oddechowego czy neurodegeneracyjnych. W badaniach Pieme i wsp. dowiedziono, iż znamienne niższe wartości TAC występowały w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2, u których zaobserwowano występowanie komplikacji naczyniowych [69]. W przebiegu cukrzycy typu 2 dochodzi do powstawania dysfunkcji w obrębie śródbłonna naczyniowego. Znaczna glikemia, której często towarzyszy podwyższone stężenie cholesterolu, jest przyczyną zaburzonej równowagi redukcyjno-oksydacyjnej w organizmie, a tym samym zwiększonej produkcji rft. Prawdopodobnie ten mechanizm jest odpowiedzialny za powstawanie powikłań w przebiegu choroby, pomimo normalizacji glikemii. Ponadto, rft powodują uruchomienie szklaku poliowego, w wyniku którego dochodzi do akumulacji sorbitolu i fruktozy, a w efekcie do redukcji glutationu zawartego w organizmie człowieka [70,71].

Komórki ośrodkowego układu nerwowego są cennym źródłem antyoksydantów. SOD jest zlokalizowana w neuronach, natomiast GPx i GR w komórkach glejowych – astrocytach. Aktywność tych enzymów zmniejsza się w wyniku wzmożonej produkcji rft, powodujących peroksydację lipidów. Zmniejsza to integralność błon komórkowych i zwiększa ich przepuszczalność dla niektórych jonów, m.in. wapnia. Wzrost rft ma wpływ na rozwój i przebieg choroby Parkinsona, która charakteryzuje się utratą neuronów dopaminergicznych, biorących udział w procesie uczenia, zapamiętywania i kontroli motorycznej. Zaburzenia równowagi redoks nasilają uszkodzenie tych struktur

i zmieniają kierunek szlaków metabolicznych, czego efektem jest obniżenie stężenia dopaminy w organizmie człowieka i dalsza oksydacja będąca skutkiem syntezy chinonów [72].

Rft wykazują silne działanie antybakteryjne i wpływają na układ autoimmunologiczny człowieka. Po przekroczeniu możliwości ich zmiatania przez endogenne antyoksydanty dochodzi do utlenienia lipidów w błonie komórkowej, uszkodzenia białek w cytozolu i jądrze komórkowym oraz kwasów nukleinowych, co skutkuje wystąpieniem mutacji genetycznych. Stres oksydacyjny może przyczynić się do powstania autoantygenów nasilających odpowiedź immunologiczną i tym samym zaostrzać przebieg niektórych chorób [73], czego przykładem może być reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). W erytrocytach pacjentów z RZS zaobserwowano mniejszą aktywność enzymów antyoksydacyjnych. W badaniach Mateen i wsp. zauważono niższe poziomy TAC u pacjentów z RZS w porównaniu do osób zdrowych. Wraz z czasem trwania choroby aktywność układów antyoksydacyjnych w badanej grupie malała [73,74]. Badano również wysięki ze stawów kolanowych, w których stwierdzono znaczne ilości rft. Zwiększone ilości rft w obrębie struktur komórkowych, prowadzą do uszkodzenia immunoglobulin, które w wyniku tego procesu stają się bardziej podatne na uszkodzenia i ulegają nieenzymatycznej degradacji pod wpływem węglowodanów i ich pochodnych [74].

1.4.3. APELINA

Apelina (*Apelin* - APLN) została po raz pierwszy wyizolowana jako endogenny ligand z komórek nabłonka żołądków wołowych w 1998 roku. Występuje w postaci pięciu izoform odgrywających rolę w organizmie człowieka, różniących się długością łańcucha peptydowego oraz form o krótszej strukturze nie wykazujących aktywności biologicznej. Apelina występuje zarówno w postaci związków endogennych: apelina-13, apelina-16, apelina-17 oraz apelina-36, jak i egzogennej – apelina-12 (liczba umieszczona w nazwie oznacza ilość aminokwasów wchodzących w skład łańcucha). Długość łańcucha warunkuje właściwości biologiczne, co oznacza, że formy o krótszej strukturze – apelina-12, 13 i 17 wykazują większe powinowactwo do receptora, z kolei apelina-36 szybciej uwalnia się z połączenia białko-receptor. Receptorem dla apeliny jest APJ (*apelin receptor*, inna nazwa to *AGTRL-1* - *angiotensin-like receptor-1*) - receptor

apeliny, zidentyfikowany i nazwany wcześniej niż omawiane białko. Czas internalizacji receptora APJ z apeliną jest związany z jej aktywnością biologiczną – im dłuższy, tym jest ona wyższa [75,76]. Gen kodujący apelinę znajduje się na ramieniu długim chromosomu X (Xq25-26.1), natomiast gen receptora apeliny – APJ, odkryty w 1993 roku - na ramieniu długim chromosomu 11 (11q12) [77].

APLN jest obecna w ludzkich komórkach mięśnia sercowego, narządów mięszzowych: mózgu, nerek, wątroby, płuc czy śledziony, a także gruczołu sutkowego, łożyska, śluzówki żołądka. Została włączona do grupy adipokin, ponieważ miejscem wydzielania omawianego białka jest tkanka tłuszczowa [78]. W wielu badaniach klinicznych potwierdzono związek APLN z rozwojem zespołu metabolicznego oraz poszczególnymi jego składowymi: otyłością, nadciśnieniem tętniczym oraz zaburzeniami gospodarki lipidowej. APLN prawdopodobnie wpływa na wydzielanie hormonów przysadki mózgowej regulujących gospodarkę wodno-elektrolitową, poprzez oddziaływanie na ośrodek pragnienia. Ponadto, jest inicjatorem angiogenezy, pełni funkcję regulatorową w układzie immunologicznym oraz gospodarce węglowodanowej. Pomimo ogólnoustrojowego działania APLN na organizm człowieka nie ustalono referencyjnych stężeń w surowicy krwi dla populacji osób zdrowych [77].

Najdokładniej poznano wpływ APLN na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego z uwagi na jej strukturę chemiczną. Budową przypomina bowiem angiotensynogen – prohormon dla angiotensyny I - prekursora angiotensyny II, hormonu peptydowego będącego jednym z najbardziej skutecznych czynników wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Ponadto, receptor APLN (APJ) oraz receptor angiotensyny II (AT1) wykazują znaczną homologię, ponieważ posiadają aż 1/3 jednakowych sekwencji I-rzędowych. W badaniach wykazano, że pomimo podobieństw strukturalnych, jedynym ligandem dla APJ jest APLN [79,80]. Potwierdzono wpływ APLN na regulację ciśnienia tętniczego krwi oraz czynność skurczową mięśnia sercowego. Najsilniejszy efekt hipotensyjny wywołuje apelina-13. Iniekcje apeliny-13 powodują u ludzi działanie hipotensyjne oraz minimalizują opór naczyń obwodowych [81]. Jednoczesne podawanie APLN oraz inhibitora syntazy tlenu azotu nie powodowało redukcji ciśnienia tętniczego krwi, co potwierdza, że mechanizm działania tego białka związany jest z obecnością tlenu azotu – substancji o właściwościach wazodylatacyjnych. Oddziaływanie APLN na układ sercowo-naczyniowy jest także zależne od obecności właściwego dla niej receptora. W badaniach na zwierzętach udowodniono, że usunięcie genu kodującego APJ skutkuje brakiem efektu hipotensyjnego, pomimo wysokich stężeń APLN w surowicy

krwi [81]. Zauważono dodatnio inotropowy efekt APLN, związany z działaniem APJ. Receptor ten powoduje tymczasowy wzrost stężenia jonów wapnia wewnątrz komórek mięśnia sercowego, co prowadzi do skurczu kardiomiocytów [82]. Gupta i wsp. wykazali znacząco mniejsze stężenia APLN w surowicy krwi w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz ostrym zespołem wieńcowym w porównaniu do osób zdrowych [83]. Zaobserwowano także niższe stężenia omawianego białka u chorych z nadciśnieniem tętniczym nie poddanych terapii, z towarzyszącym przerostem lewej komory serca [84]. Wynikać to może, oprócz omówionych powyżej mechanizmów, z uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, będącego rezerwuarem APLN, w przebiegu chorób układu krążenia.

APLN, zaliczana do adipokin, a więc protein wydzielanych przez tkankę tłuszczową, ma istotny związek z patogenezą zespołu metabolicznego, w tym otyłości, insulinooporności i cukrzycy typu 2. Pierwsze doniesienia na temat związku APLN z rozwojem nadmiernej masy ciała pojawiły się w 2005 roku, gdy w materiale genetycznym wyizolowanym z tkanki tłuszczowej myszy wykryto jej obecność [85]. W licznych badaniach potwierdzono wyższe stężenia APLN u osób otyłych w porównaniu do grupy zdrowych osób lub o niewystarczającej zawartości tkanki tłuszczowej, m.in. u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym [86]. Odmienne wyniki uzyskano jedynie w badaniach prowadzonych w grupie otyłych dzieci. Nie zauważono w tej badanej grupie różnic w stężeniach APLN w surowicy krwi w zależności od zawartości tkanki tłuszczowej i masy ciała badanej grupy [87].

Dalsze badania dowiodły, że znamienne wzrost stężenia APLN w adipocytach i osoczu krwi osób otyłych obserwuje się wyłącznie przy współistniejącej u tych chorych insulinooporności. Zauważono występowanie dodatniej korelacji pomiędzy stężeniami APLN i insuliny. Mechanizm tego działania został poznany dzięki badaniom Fournel'a i wsp., w których udowodniono, że podawanie APLN do naczyń obwodowych umożliwia transport glukozy do wnętrza komórek mięśniowych, a tym samym ogranicza oporność na insulinę [88]. APLN hamuje więc sekrecję insuliny, ta z kolei wywierając wpływ na ekspresję genu APLN, nasila jej syntezę i sekrecję do krwioobiegu. Rola APLN w patomechanizmie powstawania zaburzeń węglowodanowych w organizmie człowieka została zaobserwowana również na poziomie podwzgórza. Podawanie niskich dawek APLN bezpośrednio do ośrodkowego układu nerwowego, skutkowało niższymi wartościami poposiłkowej glikemii, a także wrażliwością na insulinę. Zwiększenie dawek APLN wywoływało efekt odwrotny [89].

Wysokie stężenia APLN w surowicy krwi mogą stanowić czynnik prognostyczny w rozwoju choroby nowotworowej. Liczne analizy potwierdzają wyższe stężenia APLN u pacjentów onkologicznych, w porównaniu z grupą osób zdrowych [90]. Badania wskazują na proangiogenne działanie APLN w obrębie guzów nowotworowych. Zarówno w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca, jak i raka prostaty oraz endometrium, złośliwych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, a także przełyku, zaobserwowano znaczną ekspresję mRNA APLN. U pacjentów prezentujących najwyższe stężenia APLN wykazano najkrótszy czas przeżycia oraz największą ilość wznów choroby nowotworowej [91]. W badaniu prowadzonym w grupie pacjentów z rakiem żołądka zauważono, że nie tyle stężenia APLN w surowicy, lecz zawartość jej w obrębie tkanki guza koreluje ze stopniem zaawansowania choroby [92]. APLN wydaje się więc być negatywnym czynnikiem rokowniczym w przebiegu nowotworów złośliwych.

1.4.4. BIAŁKO WIAŻĄCE RETINOL 4

Białko wiążące retinol (*Retinol Binding Protein 4* – RBP-4) zbudowane jest ze 182 reszt aminokwasowych tworzących osiem łańcuchów β . Omawiane białko charakteryzuje się niską masą cząsteczkową – 21 kDa oraz wykazuje kwaśny charakter. W strukturze cząsteczki wyodrębnić można 3 mostki disiarczkowe. RBP-4 zaliczane jest, obok β -laktoglobuliny czy protein owadów, do lipokalin – nadrodziny białek transportujących grupy prostetyczne o właściwościach hydrofobowych. Podstawową rolą RBP-4 w organizmie człowieka jest wiązanie witaminy A i retinolu dostarczanych wraz z pożywieniem oraz transportowanie ich do docelowego miejsca działania. Nadmiar spożytej witaminy A jest magazynowany w wątrobie. RBP-4 jest czynnikiem regulującym uwalnianie retinolu z hepatocytów. W przypadku wystąpienia niedoborów pokarmowych rezerwy wątrobowe retinoidów zostają związane z RBP-4 i dostarczone do tkanek obwodowych, ponieważ witamina A jako cząsteczka o właściwościach hydrofobowych nie wykazuje zdolności samodzielnego przepływu pomiędzy tkankami organizmu człowieka [93]. Istotną rolą omawianego białka jest ochrona przed utlenianiem, wykazującej wysoką aktywność chemiczną, witaminy A [94].

Synteza oraz sekrecja RBP-4 odbywa się głównie w wątrobie i tkance tłuszczowej, jednak niewielkie ilości tego związku wydzielane są również w płucach, nerkach, jądrach, mózgu i siatkówce oka. W osoczu występuje jako kompleks z innym

białkiem – prealbuminą. Stosunek molowy obu protein w tym połączeniu wynosi zwykle 1:1, jednak badania prowadzone na otyłych myszach dowiodły, że wzrost stężenia RBP-4 nie zawsze jest związany z podwyższeniem poziomu prealbuminy [95]. Po odłączeniu się RBP-4 z kompleksu z prealbuminą ulega ono związaniu z błonowym transporterem retinolu – STRA6 (*Stimulated by Retinoic Acid Gene 6*), znajdującym się na powierzchni komórek docelowych. Mutacja w obrębie powyższego genu może skutkować u zwierząt zaburzeniami w obrębie narządu wzroku, u ludzi natomiast nieprawidłowościami w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego, serca oraz układu wydzielania wewnętrznego [96].

Pomimo, iż nie ustalono standaryzowanej metody oznaczania RBP-4 w surowicy krwi, za wartości referencyjne przyjęto zakres 10-50 ng/mL [97]. Zmiany w surowicznych stężeniach tego białka zostały zauważone w otyłości, chorobach układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy typu 1 i 2, insulinooporności, przewlekłej chorobie nerek, dyslipidemii oraz nowotworach złośliwych.

RBP-4 odgrywa prawdopodobnie znamioną rolę w patogenezie insulinooporności, jednak mechanizm działania omawianej proteiny w rozwoju tego zjawiska nie został dokładnie poznany. W badaniach na zwierzętach stwierdzono kilkukrotnie wyższe stężenia RBP-4 w tkance tłuszczowej i surowicy osobników insulinoopornych pozbawionych genu GLUT4 (*Glucose Transporter 4*) [98]. Wykazano w nich również ujemną korelację pomiędzy ekspresją mRNA GLUT4 a ekspresją mRNA dla RBP-4. Uwalnianie RBP-4 do krwioobiegu jest stymulowane przez obniżenie stężenia GLUT-4 na adipocytach, co skutkuje blokadą sygnałów szlaków metabolicznych insuliny działającej w mięśniach szkieletowych [99]. Wzrost stężenia RBP-4 przyczynia się do rozwoju cukrzycy typu 2 również poprzez wpływ na proces glukoneogenezy przebiegający w wątrobie. RBP-4 wpływa na aktywację enzymów regulujących proces przekształcania pirogronianu w glukozę, m.in. karboksykinazy fosfoenolpirogronianowej. W efekcie dochodzi do nadmiernej syntezy glukozy w wątrobie, a tym samym wysokiego jej stężenia w surowicy krwi [99].

Wykazano także związek pomiędzy profilem lipidowym a stężeniem RBP-4 i masą ciała. W grupie osób z otyłością olbrzymią (BMI > 40 kg/m²), poddanych operacji bariatrycznej, wykazano, że redukcja masy ciała o około 35% powodowała wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o 45%, spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz trójglicerydów o odpowiednio 18% i 37%, przy jednoczesnym obniżeniu stężenia RBP-4 o 20% [100]. W badaniach Qi i wsp. potwierdzono silną dodatnią korelację

pomiędzy stężeniem omawianej adipokiny, a wykładnikami zespołu metabolicznego takimi, jak stężenie trójglicerydów czy obwód talii oraz negatywną zależność pomiędzy stężeniami RBP-4 i cholesterolu HDL [101].

Stwierdzono także zależności pomiędzy występowaniem chorób układu krążenia a stężeniem RBP-4. Badanie PolSenior, analizujące parametry biochemiczne pacjentów powyżej 65 roku życia, w którym uczestniczyło 4797 osób, wykazało istotnie statystycznie wyższe stężenia RBP-4 u pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym krwi. Zależność ta występowała jedynie w grupie mężczyzn. Kobiety poddane leczeniu hipotensyjnemu charakteryzowały się natomiast znacznie wyższym stężeniem RBP-4 w osoczu krwi żyłnej niż pacjentki z nieleczoną hipertensją [102].

Regularny wysiłek fizyczny jest czynnikiem wpływającym na stężenie RBP-4 w surowicy krwi. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy intensywnością wykonywanych ćwiczeń fizycznych, a obniżeniem stężenia RBP-4 we krwi. W badaniach przeprowadzonych na grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazano, iż wysiłek oporowy, a więc zwiększający siłę i masę mięśniową oraz podstawowe przemiany metaboliczne organizmu, powoduje znacznie większy spadek RBP-4 we krwi w porównaniu do wysiłku aerobowego. Stwierdzono także pozytywną korelację pomiędzy zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej, a stężeniem omawianej adipocytokiny w grupie uwzględniającej ćwiczenia siłowe. Podobnej zależności nie wykazano w grupie kontrolnej i preferującej ćwiczenia aerobowe [103].

Związek pomiędzy stężeniem RBP-4, a chorobą nowotworową jest zależny od masy ciała pacjentów. W przypadku nowotworów złośliwych, dla których otyłość jest jednym z czynników predysponujących do rozwoju choroby, np. w raku piersi, zaobserwowano wyższe stężenia RBP-4 niż w nowotworach powstających niezależnie od zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie przed zachorowaniem, np. raku jelita grubego [104].

1.5. OCENA JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ NOWOTWOROWĄ

Obniżona jakość życia obserwowana jest u pacjentów z chorobami kardiologicznymi, neurologicznymi czy układu pokarmowego, jednak w ostatnich latach zwraca się coraz większą uwagę na stan zdrowia psychicznego pacjentów onkologicznych. Nowotwory złośliwe, z uwagi na częstość występowania i ryzyko

śmierci, są postrzegane jako choroby stanowiące największe zagrożenie dla zdrowia. Pomimo stosowania nowoczesnych terapii, rak nadal uważany jest za chorobę, której leczenie związane jest z bólem, wycofaniem z życia społecznego i rodzinnego, ograniczeniem codziennej aktywności. Wymienione objawy i sytuacje prowadzą do załamania psychicznego pacjentów zmagających się z chorobami nowotworowymi. Ocena jakości życia (*Quality of Life - QoL*) jest dość nowym, skutecznym narzędziem oceniającym zdrowie psychiczne pacjentów. Wykorzystanie odpowiednich kwestionariuszy w tej procedurze wydaje się być niezbędnym elementem badania, pozwalającym na indywidualne podejście do pacjenta. Aktualnie istnieje wiele kwestionariuszy badających jakość życia osób zarówno chorych, jak i zdrowych. Należy do nich między innymi: Międzynarodowy Kwestionariusz Oceny Jakości Życia (*The World Health Organization Quality of Life - BREF*), SF-36 (*The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey*), Kwestionariusz Europejski (*Euro-Quality of Life Questionnaire - EQ-5D*) czy też Szpitalna Skala Lęku i Depresji (*Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS*) [105,106].

1.5.1. MIĘDZYKARODOWY KWESTIONARIUSZ JAKOŚCI ŻYCIA

Kwestionariusz Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization Quality of Life – WHOQOL*) jest nowym narzędziem wykorzystywanym do oceny jakości życia osób obarczonych chorobą oraz zdrowych. Został utworzony w oparciu o powstały w latach 90. XX wieku kwestionariusz WHOQOL-100 na potrzeby Światowej Organizacji Zdrowia. Skrócona wersja kwestionariusza (BREF) została opracowana na potrzeby badań klinicznych. Kwestionariusz uwzględnia cztery składowe: społeczną, środowiskową, psychologiczną oraz fizyczną (załącznik 2). Ponadto pozwala dokonać indywidualnej oceny zdrowia pacjenta oraz jakości życia. Komponenta społeczna dostarcza informacji na temat relacji z osobami najbliższymi lub doświadczanego przez pacjenta wsparcia społecznego. Część dotycząca środowiska uwzględnia sytuację materialną, ocenia możliwość pozyskiwania informacji i dostępność do opieki zdrowotnej. Komponenta fizyczna opiera się na ocenie możliwości wykonywania codziennych czynności przez pacjenta, przemieszczania się, gotowości do pracy, odczuwania bólu czy jakości snu. Składowa psychologiczna testu zwraca uwagę na postrzeganie własnej osoby przez pacjenta, pamięć czy koncentrację [107]. Ankieta

składa się z 26 pytań, ocenianych punktowo w przedziale od 1 do 5 – jakość życia pacjentów rośnie wraz z liczbą punktów. Istnieje możliwość przeliczenia punktacji uzyskanej za pomocą skróconego kwestionariusza jakości życia na jego pełną wersję – WHOQOL. Formularz ankiety został przetłumaczony i dostosowany do warunków polskiej populacji przez Wołowicką i Jaracz [107].

1.5.2. SZPITALNA SKALA LĘKU I DEPRESJI (HADS)

Szpitalna skala lęku i depresji (*Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS*) służy do oceny stopnia nasilenia lęku i depresji u pacjentów leczonych szpitalnie lub ambulatoryjnie (załącznik 3). Kwestionariusz składa się z 14 pytań zamkniętych, które punktowane są za pomocą skali Likerta (ocena od 0 do 3 punktów). Połowa pytań dotyczy odczuwania przez pacjenta stanów depresyjnych, natomiast pozostałych 7 pytań odnosi się do indywidualnej oceny lęku. Pytania dotyczą postrzegania własnego wyglądu, planowania przyszłości, w okresie remisji lub po wyleczeniu, odczuwania negatywnych emocji, wynikających z obecności choroby, predyspozycji do odpoczynku lub wyciszenia. Wynik otrzymywany jest poprzez zsumowanie punktów dotyczących odpowiednio zjawiska lęku i depresji. Wartości na poziomie 0-7 punktów interpretowane są jako brak zaburzeń związanych z występowaniem omawianych zjawisk, przedział 8-10 punktów stanowi wartość graniczną. Punktacja mieszcząca się w przedziale 11-21 świadczy o obecności stanów o charakterze patologicznym, przy czym wartości 11-14 charakteryzują objawy o łagodnym nasileniu, a wynik 15-21 prezentują osoby z ciężką depresją i lękiem [106,108].

2. CEL PRACY

Celem głównym pracy była ocena stanu odżywienia, sposobu żywienia oraz jakości życia pacjentek chorych na raka piersi podczas leczenia chemioterapeutycznego.

Sformułowano następujące cele szczegółowe:

- 1) porównanie stanu odżywienia pacjentek na podstawie stężeń wybranych białek – albuminy i transferyny, przed oraz po rozpoczęciu chemioterapii.
- 2) ocenę sposobu żywienia pacjentek od momentu rozpoczęcia leczenia cytostatykami.
- 3) ocenę stężeń adipokin oraz wykładników stresu oksydacyjnego w badanej grupie pacjentek oraz ich wpływ na stan odżywienia.
- 4) porównanie jakości życia pacjentek przed i po rozpoczęciu chemioterapii.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY

Badanie przeprowadzono wśród pacjentek Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu, ul. Garbary 15, na Oddziale Chirurgii Onkologicznej II (obecnie Oddziale Chirurgii Onkologicznej Chorób Przewodu Pokarmowego) w okresie od grudnia 2016 do listopada 2017. Badaniem objęto pacjentki leczone z powodu potwierdzonego histopatologicznie raka gruczołu piersiowego i zakwalifikowane w kolejnym etapie do leczenia chemioterapeutycznego. W badanej grupie pacjentek w pięciu przypadkach leczenie rozpoczęto od chemioterapii przedoperacyjnej, a przerwa w podawaniu cytostatyków wynosiła nie mniej niż 3 miesiące. Do badania przystąpiło 69 kobiet, natomiast zakończyło je 60. Średnia wieku badanych kobiet wynosiła 57 ± 10 lat (tabela 8). Wszystkie pacjentki uzyskały 0 lub 1 punkt w ocenie stopnia sprawności według WHO.

Tabela 8. Charakterystyka grupy badanej pod względem wieku.

Wiek	Liczba osób	% osób
<40 lat Średnia (zakres)	3 33,3 lata (31-35)	5,0
41-60 lat Średnia (zakres)	34 53,6 lata (41-60)	56,7
61-80 lat Średnia (zakres)	23 67,6 lat (61-76)	38,3

W celu określenia zmian w trakcie leczenia, wszystkie pacjentki zostały poddane dwukrotnym analizom biochemicznym, antropometrycznym i żywieniowym. Pacjentki włączano do badania około 3-4 tygodnie po radykalnym leczeniu operacyjnym. Pierwsze badanie wykonywano w dniu rozpoczęcia chemioterapii, jednak jeszcze przed podaniem leków cytostatycznych. Drugie badanie wykonywano 6 tygodni później, najczęściej w dniu rozpoczęcia trzeciego cyklu chemioterapii, przed podaniem leków cytostatycznych. Wszystkie pacjentki zostały poinformowane o celu oraz sposobie przeprowadzenia badań, a także wyraziły dobrowolną zgodę na udział w badaniu podpisując

„Oświadczenie pacjenta”. Zdiagnozowany rak piersi był kryterium włączenia do badania kobiet poddanych leczeniu chirurgicznemu, zakwalifikowanych do kontynuacji chemioterapii. Kryterium wyłączenia z badania było współistnienie chorób wpływających na podstawową przemianę materii lub sposób żywienia kobiet (w tym nadczynność lub niedoczynność tarczycy, choroba lub zespół Cushinga, choroby rdzenia nadnerczy), przewlekłych chorób nerek i wątroby, chorób autoimmunologicznych, cukrzycy leczonej insuliną, obecność innej choroby nowotworowej w wywiadzie w ostatnich 5 latach lub wznowa raka piersi. Z badania wyłączone zostały pacjentki ze zdiagnozowaną niewydolnością krążenia lub niestabilną chorobą wieńcową serca.

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 1016/16 z dnia 5 października 2016 roku).

Grupę badaną podzielono uwzględniając kryteria kliniczne, w tym stopień złośliwości histopatologicznej, wielkość guza, liczbę przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, ekspresję receptorów steroidowych oraz status HER2, biochemiczne podtypy raka piersi oraz zastosowaną chemioterapię.

W badaniu brały udział głównie pacjentki o stopniu złośliwości histopatologicznej G2 i G3. U jednej pacjentki nie określono stopnia złośliwości histopatologicznej (tabela 9).

Tabela 9. Charakterystyka grupy badanej pod względem stopnia złośliwości histopatologicznej.

Stopień złośliwości histopatologicznej	Liczba osób	% osób
Gx	1	1,7
G1	3	5,0
G2	27	45,0
G3	29	48,3

U ponad połowy badanych kobiet zmiana nowotworowa nie przekraczała w największym wymiarze 1 cm (T1). Liczną grupę stanowiły także pacjentki z guzem przekraczającym średnicą 2 cm (T2). U jednej z pacjentek wielkość guza nie została oszacowana.

U niemal połowy badanych kobiet nie stwierdzono przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych. U pozostałych pacjentek stwierdzono przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych oraz mikroprzerzuty w obrębie węzła wartowniczego.

W badaniu immunohistochemicznym dokonano oceny ekspresji receptorów steroidowych. W badanej grupie kobiet potwierdzono ekspresję receptorów estrogenowych - ER(+) i progesteronowych - PgR(+) (tabela 10).

Tabela 10. Ekspresja receptorów steroidowych w badanej grupie kobiet.

Ekspresja receptorów steroidowych	Liczba osób	% osób
ER (+)	44	73,3
ER (-)	16	26,7
PgR (+)	37	61,7
PgR (-)	23	38,3

W analizowanej grupie zaobserwowano brak ekspresji receptora HER2 u większości kobiet (tabela 11).

Tabela 11. Ekspresja receptorów HER2 w badanej grupie.

Rodzaj ekspresji receptorów HER2	Liczba osób	% osób
HER2-dodatni	20	33,3
HER2-ujemny	40	66,7

W badanej grupie występowały wszystkie biologiczne podtypy raka piersi (zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną na Międzynarodowej Konferencji Raka Piersi w St. Gallen w 2013 roku). W grupie dominował typ luminalny B HER2-ujemny, natomiast luminalny B HER2-dodatni, basalny, „nieluminalny” i luminalny A występowały z mniejszą częstością (tabela 12).

Tabela 12. Podział badanej grupy z uwzględnieniem biochemicznych podtypów nowotworów piersi.

Biochemiczne rodzaje raka piersi	Liczba osób	% osób
Luminalny A	6	10,0
Luminalny B HER2-dodatni	13	21,7
Luminalny B HER2-ujemny	25	41,7
HER2-dodatni „nieluminalny”	7	11,7
Potrójnie ujemny (basalny)	9	15,0

W trakcie chemioterapii dominował schemat dwu- i trójlekowy. Dodatnia ekspresja receptora HER2 warunkowała podawanie trastuzumabu (preparatu handlowego o nazwie Herceptyna). Na potrzeby pracy dotyczące analizy stanu odżywienia, sposobu żywienia i jakości życia szczegółowej analizie nie poddano poszczególnych schematów chemioterapii.

3.2. ANALIZOWANE PARAMETRY

3.2.1. OCENA STANU ODŻYWIENIA

Oceny stanu odżywienia wszystkich kobiet biorących udział w badaniu dokonano dwukrotnie za pomocą pomiarów antropometrycznych, biochemicznych oraz metodą bioimpedancji elektrycznej. Oba pomiary wykonywane były na czczo. Do wykonania pomiaru składu ciała użyto analizatora TANITA BC-418 MA, posiadającego certyfikat medyczny. Aparat umożliwia segmentową analizę składu ciała z uwagi, iż posiada 8 elektrod. Parametry uzyskane za pomocą tego urządzenia to: masa ciała, zawartość tkanki tłuszczowej, zawartość beztłuszczowej masy ciała, masa mięśniowa, zawartość wody oraz stopień wisceralnej tkanki tłuszczowej. Przy użyciu danych uzyskanych metodą bioimpedancji elektrycznej oraz dodatkowych pomiarów antropometrycznych uwzględniających wysokość ciała, obwód talii, bioder i ramienia, oszacowano wskaźniki charakterystyczne dla stanu odżywienia, a więc BMI, ABSI, BAI oraz WHR (opisane w poprzednich rozdziałach). Pomiaru obwodu talii dokonywano za pomocą miary krawieckiej w połowie odległości pomiędzy dolnym brzegiem łuku żebrowego a górnym grzebieniem kości biodrowej. Obwód bioder mierzono na wysokości krętarzy większych kości udowej, natomiast pomiar obwodu ramienia wykonywano w połowie jego długości po stronie nieoperowanej. Do oceny stanu odżywienia wykorzystywano także parametry biochemiczne: stężenia albuminy i transefryny – metoda ich oznaczania zostanie opisana w rozdziale 3.1.3.2.

3.2.2. OCENA SPOSOBU ŻYWIENIA

Oceny sposobu żywienia dokonywano na podstawie analizy 24-godzinnych dzienników żywieniowych. Dzienniczki te obejmowały okres 28 dni, założono jednak, że pacjentki podczas chemioterapii odczuwają zmniejszony apetyt oraz zaburzenia smaku i zapachu, z uwagi na co przygotowane tabele nie były w pełni wypełnione. Założono, że okres badania będzie obejmował dwa pełne cykle chemioterapii, a dzienniczki dostarczą informacji na temat potraw i produktów najczęściej i najchętniej spożywanych w trakcie oraz bezpośrednio po zakończeniu pojedynczego cyklu. Dzienniczki były przekazywane pacjentkom podczas pierwszego spotkania (w dniu podania pierwszego

cyklu chemioterapii) i zabierane 6 tygodni później. Do analizy wybrano 7 dni – 6 roboczych

i 1 dzień weekendowy, gdy posiłki mogły być przygotowywane przez innego członka rodziny. Do analizy nie włączano dnia podania chemioterapii oraz dwóch kolejnych dni. Każda z pacjentek została przeszkolona w zakresie wypełniania dzienniczka żywieniowego, w szczególności w odniesieniu do rodzaju i wielkości spożywanych posiłków, które były podawane przez pacjentki w oparciu o gramaturę lub miary domowe. Wielkość porcji porównywano z informacjami zawartymi w „Albumie fotografii produktów i potraw” opracowanym przez Instytut Żywności i Żywienia.

Sposób żywienia pacjentek oceniono za pomocą programu komputerowego Dieta 5.0 (wersja 5.8) opracowanego przez Instytut Żywności i Żywienia w 2011 roku. Program umożliwia oszacowanie spożycia energii oraz składników odżywczych:

- białka (roślinnego i zwierzęcego) oraz aminokwasów: izoleucyny, leucyny, waliny, metioniny, histydyny, lizyny, cystyny, fenyloalaniny, tyrozyny, treoniny, tryptofanu, argininy, alaniny, kwasu asparaginowego, kwasu glutaminowego, glicyny, proliny, seryny,
- tłuszczów (ogółem oraz z podziałem na frakcje) oraz cholesterolu,
- węglowodanów: ogółem oraz sacharozy, laktozy, skrobi i błonnika pokarmowego,
- składników mineralnych: sodu, potasu, fosforu, magnezu, wapnia, żelaza, cynku, miedzi, manganu, jodu,
- witamin i prowitamin: witaminy A wyrażonej jako ekwiwalent retinolu, retinolu, beta-karotenu, witaminy E wyrażonej jako ekwiwalent alfa-tokoferolu, tiaminy, ryboflawiny, niacyny, pirydoksyny, witaminy C, kwasu foliowego, cyjanokobalaminy, witaminy D, kwasu nikotynowego, nikotynoamidu,
- popiołu.

Stopień realizacji norm na poszczególne składniki odżywcze oraz energię dla poszczególnych przedziałów wiekowych został oszacowany w oparciu o „Normy żywienia dla populacji Polski” z 2017 roku [135].

Ubytek witamin, następujący w trakcie obróbki termicznej żywności, uwzględniony został w obliczaniu pokrycia dziennego zaporzebowania i przedstawiony w tabeli 13.

Tabela 13. Straty witamin w czasie procesów technologicznych.

Rodzaj produktu spożywczego	Straty witamin w czasie procesów technologicznych [%]									
	witamina B ₁	witamina B ₂	witamina PP	witamina B ₆	witamina C	witamina A	β-karoten	witamina E	foliany	witamina D
Zupy	30	10	10	10	50	10	10	10	50	10
Gotowane mięso	40	20	30	30	-	20	20	20	50	10
Smażone mięso	25	10	10	25	-	20	20	20	30	10
Pieczone mięso	30	10	10	30	-	20	20	20	50	10
Ryby gotowane	40	20	30	30	-	20	20	20	50	10
Ryby gotowane na parze	10	-	15	-	-	-	-	-	-	10
Ryby smażone	25	10	10	25	-	20	20	20	30	10
Ryby pieczone	30	10	10	30	-	20	20	20	50	10
Warzywa gotowane	40	30	40	40	50	20	20	20	0	45
Warzywa duszone	20	10	10	20	30	20	20	20	0	55
Surówki	10	10	10	10	20	20	20	20	0	5
Warzywa konserwowe	40	30	40	40	60	20	20	20	-	-
Gotowane ziemniaki	30	10	25	25	75	20	20	20	0	50
Gotowany makaron	25	25	20	20	-	20	20	20	10	50
Gotowany ryż	50	20	40	30	-	20	20	20	0	50
Gotowane kasze	20	10	10	20	-	20	20	20	0	50
Duszone potrawy mięsno-warzywne	30	20	20	30	20	20	20	20	10	50
Gotowane owoce	30	10	10	20	75	20	20	20	0	50
Gotowane mleko	20	10	10	20	-	20	20	20	5	10

Źródło: opracowanie własne na podstawie instrukcji programu Dieta 5.0 (IŻŻ, Warszawa 2011). Dla pozostałych potraw i produktów nieuwzględnionych powyżej przyjęto straty na poziomie 10%.

3.2.3. METODY ANALITYCZNE

Materiał do badań laboratoryjnych stanowiła krew żylna pobierana dwukrotnie pacjentkom Wielkopolskiego Centrum Onkologii poddanym chemioterapii, w określonych odstępach czasowych, wynoszących 6 tygodni, co stanowiło 2 cykle chemioterapii. Pierwsze pobranie wykonywano w dniu podania pierwszego cyklu chemioterapii, jednak jeszcze przed włączeniem leczenia chemicznego, w czasie gdy pacjentki były na czczo. Drugie pobranie, mające na celu ocenę zmian poszczególnych parametrów w czasie chemioterapii wykonano 6 tygodni później, w dniu podania trzeciego cyklu chemioterapii. Materiał został zabezpieczony za pomocą systemu pobierania próżniowego do probówek typu S-Monovette, zawierających odpowiednio EDTA lub żel heparynowy. Po odwirowaniu uzyskanego materiału i rozdzieleniu do probówek typu Eppendorf uzyskane próby surowicy i osocza przechowywano w temperaturze -80°C , w celu zabezpieczenia materiału badanego do wykonania oznaczeń immunoenzymatycznych. Pobrany materiał (zarówno surowica, jak i osocze) został również częściowo wykorzystany do oznaczeń biochemicznych i morfologicznych wykonanych w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii przy pomocy urządzenia COBAS 6000/c501 (Roche/Hitachi), w tym stężenia: glukozy, cholesterolu frakcji HDL, trójglicerydów, kreatyniny, mocznika, bilirubiny, albuminy, transferyny oraz aktywności enzymów: aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginowej (AST), gammaglutamylotransferazy (GGT).

Całkowitą zdolność antyoksydacyjną surowicy oraz stężenia APLN, RBP-4, 8-OHdG oznaczono w Katedrze Chemii i Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

3.2.3.1. BADANIA MORFOLOGICZNE

Oznaczenia morfologiczne wykonano w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu za pomocą analizatora hematologicznego Sysmex, który dokonuje pomiaru 24 parametrów, w tym stężenia białych i czerwonych krwinek, zawartość hematokrytu, stężenia hemoglobiny, średnią objętość czerwonej krwinki, średnią zawartość oraz stężenie hemoglobiny w erytrocycie, stężenie limfocytów, monocytów, trombocytów, retikulocytów oraz inne.

3.2.3.2. BADANIA BIOCHEMICZNE

Oznaczenie glukozy

Do oznaczenia stężenia glukozy w surowicy krwi wykorzystano test GLUH2 oparty o metodę enzymatyczną, w której substratami są glukoza oraz adenozyntrifosforan (ATP). Heksokinaza (HK) katalizuje fosforylację glukozy do glukozo-6-fosforanu (G-6-P), który w drugim etapie zostaje utleniony przez enzym dehydrogenazę glukozo-6-fosforanową (G-6-PDH) w obecności dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADP^+) do glukozo-6-fosforanu. Jest to reakcja charakterystyczna dla glukozo-6-fosforanu, a przyrost stężenia NADPH jest wprost proporcjonalny do stężenia glukozy i mierzony spektrofotometrycznie.

Oznaczenie cholesterolu frakcji HDL

Stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy krwi zostało oznaczone zautomatyzowaną metodą enzymatyczną z udziałem esterazy i oksydazy cholesterolowej modyfikowanymi glikolem polietylenowym (PEG). W obecności siarczanu dekstranu oraz jonów magnezu dochodzi do powstania rozpuszczalnych w wodzie kompleksów z lipoproteinami LDL, VLDL i chylomikronami, które nie ulegają działaniu obu enzymów modyfikowanych PEG. Estry cholesterolu frakcji HDL ulegają hydrolizie pod wpływem esterazy cholesterolowej do wolnego cholesterolu i kwasów tłuszczowych. Cholesterol ulega następnie utlenieniu przez oksydazę cholesterolową do Δ^4 -cholestenonu i nadtlenku wodoru, który w obecności peroksydazy chrzanowej reaguje z 4-aminoantypiryną oraz solą sodową N-(2-hydrokso-3-sulfopropyl)-3,5-dimetoksyaniliną (HSDA). W wyniku reakcji powstaje fioletowo-niebieski związek, którego intensywność barwy jest wprost proporcjonalna do stężenia cholesterolu. Pomiary przeprowadzono spektrofotometrycznie korzystając z testu HDLC3.

Oznaczenie trójglicerydów

Metoda wykorzystuje pełną hydrolizę trójglicerydów do glicerolu i kwasów tłuszczowych w obecności lipazy lipoproteinowej. Glicerol utleniany jest następnie do fosforanu dihydroksyacetonu i nadtlenku wodoru w obecności kinazy glicerolowej

i oksydazy fosforanowoglicerolowej. W obecności peroksydazy powstały nadtlenek wodoru reaguje z 4-aminofenazonem i 4-chlorofenolem, w wyniku czego tworzy się czerwony związek. Intensywność jego barwy jest wprost proporcjonalna do stężenia trójglicerydów w surowicy krwi, co mierzy się spektrofotometrycznie korzystając z testu TRIGL.

Oznaczanie kreatyniny

Oznaczenia przeprowadzane korzystając z testu kinetycznego CREJ2, opartego na metodzie Jaffégo. W środowisku zasadowym kreatynina i pikrynian tworzą żółtopomarańczowy związek, którego ilość jest wprost proporcjonalna do stężenia kreatyniny w badanej próbce. W celu zminimalizowania wpływu bilirubiny użyto ślepej próby, a pomiarów dokonywano spektrofotometrycznie.

Oznaczanie mocznika

Do oznaczeń mocznika w surowicy krwi korzystano z testu UREAL, opartego o metodę, w której mocznik ulega hydrolizie enzymatycznej do anionu węglanowego oraz amoniaku w obecności ureazy. Kolejnym etapem reakcji jest wytworzenie L-glutaminianu z powstałego amoniaku oraz 2-oksoglutaranu w obecności dehydrogenazy glutaminowej i koenzymu NADPH. Zmniejszenie stężenia NADH, mierzonego spektrofotometrycznie, jest wprost proporcjonalne do stężenia mocznika w próbce.

Oznaczanie bilirubiny

Stężenie całkowite bilirubiny w surowicy krwi oznaczano korzystając z testu BILT3. W metodzie wykorzystuje się tworzenie diazowej pochodnej bilirubiny w obecności diazo-3,5-dichlorofenolu w silnie kwaśnym środowisku. Intensywność barwy powstałej azobilirubiny, mierzonej spektrofotometrycznie, jest wprost proporcjonalna do stężenia bilirubiny całkowitej.

Oznaczanie albuminy

Oznaczanie albuminy w surowicy krwi przeprowadzono testem ALB2, opartym o reakcję z zieleńią bromokrezolową (BCG), barwnikiem o ujemnym ładunku. W kwasowym środowisku (pH 4,1) albumina wykazuje ładunek silnie dodatni, co umożliwia tworzenie kompleksu z naładowaną ujemnie BCG. Intensywność powstałego zielono-niebieskiego kompleksu jest wprost proporcjonalna do stężenia albuminy, a jego absorbancja mierzona jest spektrofotometrycznie.

Oznaczanie transferyny

Oznaczenie transferyny w surowicy krwi przeprowadzono metodą turbidymetryczną w oparciu o test TRSF2. Transferyna wytrąca się w obecności przeciwciała przeciwko ludzkiej transferynie, a wytrącony kompleks powoduje zmętnienie próby. Stopień zmętnienia jest wprost proporcjonalny do stężenia transferyny i mierzony spektrofotometrycznie.

Pomiar aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT)

Aktywność ALT w surowicy krwi mierzono korzystając z testu ALTL, w którym wykorzystana jest reakcja pomiędzy L-alaniną i 2-ketoglutaranem. W reakcji L-alaniny i 2-ketoglutaranu, katalizowanej przez ALT, powstaje pirogronian oraz L-glutaminian. Otrzymany pirogronian ulega redukcji przez NADH w obecności dehydrogenazy mleczanowej. Aktywność ALT, wyrażana w jednostkach U/L, jest wprost proporcjonalna do stopnia utlenienia NADH, a oznaczenie opiera się na pomiarze spektrofotometrycznym zmniejszenia absorbancji próby.

Pomiar aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST)

Aktywność AST w surowicy krwi mierzono korzystając z testu ASTL, w którym wykorzystana jest reakcja pomiędzy L-asparaginianem i 2-ketoglutaranem. W reakcji katalizowanej przez AST powstaje szczawiooctan i L-glutaminian. Powstający szczawiooctan ulega redukcji do L-jabłczanu w obecności dehydrogenazy jabłczanowej i NADH, który ulega utlenieniu. Aktywność ALT, wyrażana w jednostkach U/L, jest wprost proporcjonalna do stopnia utlenienia NADH, a oznaczenie opiera się na pomiarze spektrofotometrycznym zmniejszenia absorbancji próby.

Pomiar aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT)

Aktywność GGT mierzono korzystając z testu GGT-2, w oparciu o metodę enzymatyczną. GGT jest katalizatorem w reakcji przeniesienia grupy γ -glutamylowej z L- γ -glutamilo-3-karboksy-4-nitroanilidu na glicyloglicynę, w wyniku, której powstają L- γ -glutamilo-glicyloglicyna i 5-amino-2-nitrobenzoesan, którego stężenie jest proporcjonalne do aktywności GGT w oznaczanej próbie. Przyrost absorbancji produktu reakcji mierzono spektrofotometrycznie, a otrzymana aktywność wyrażano w jednostkach U/L.

Całkowita zdolność antyoksydacyjna

Całkowitą zdolność antyoksydacyjną (TAC) oznaczono za pomocą testu Antioxidant Assay Kit (Cayman Chemical Company) w surowicy krwi pacjentek. Test pozwala oznaczyć zdolność antyoksydacyjną próby bez podziału na substancje rozpuszczalne w tłuszczach i wodzie. Metoda oparta jest na inhibicji utleniania ABTS (2,2'-azyno-di-[sulfonian 3-etylbentiazoliny]) w obecności metmioglobiny oraz nadtlenu wodoru, w wyniku czego ABTS ulega utlenieniu do rodnika kationowego $ABTS^{\cdot+}$ o zielono-niebieskim zabarwieniu. Stężenie antyoksydantów w badanej próbie jest wprost proporcjonalne do intensywności barwy mierzonej spektrofotometrycznie. Zdolność antyoksydacyjną próby badanej wyraża się w równoważnikach Troloxu.

3.2.3.3. OZNACZENIA IMMUNOENZYMATYCZNE

Oznaczanie apeliny

Stężenie apeliny w heparynizowanym osoczu zostało wykonane metodą EIA przy użyciu testu firmy Phoenix Pharmaceuticals. Mikropłytkę dołączoną do zestawu została pokryta drugorzędowym specyficznym przeciwciałem, które wiąże się z fragmentem Fc przeciwciała pierwszorzędowego. Fragment Fab tego przeciwciała wiąże się kompetycyjnie z biotynylowanym peptydem oraz peptydem wzorca lub zawartym w próbie. Biotynylowany peptyd oddziałuje z konjugatem streptawidyna-peroksydaza chrzanowo (SA-HRP), który katalizuje reakcję z substratem. Intensywność powstającego zabarwienia jest wprost proporcjonalna do zawartości biotynylowanego kompleksu

peptyd-SA-HRP, ale odwrotnie proporcjonalna do stężenia apeliny w roztworach wzorcowych i badanych próbach. W oparciu o pomiar spektrofotometryczny i krzywą wzorcową oblicza się stężenie apeliny w badanej próbce.

Oznaczenie białka wiążącego retinol

Stężenie RBP w surowicy krwi oznaczono metodą ELISA za pomocą testu firmy AssayPro (Human RBP ELISA Kit). Test pozwala na oznaczenie RBP w surowicy i osoczu ludzkim. W pierwszym etapie próby surowicy i wzorca zostają poddane inkubacji ze specyficznym dla RBP przeciwciałem poliklonalnym na mikropłytkce. Przeciwciała wiążą się ze swoistym antygenem tworząc kompleks immunologiczny, a przeciwciała niezwiązane zostają usunięte podczas płukania. W kolejnym etapie na płytkę nanosi się konjugat streptawidyna-peroksydaza chrzanowa. Po kolejnym przepłukaniu mikropłytki nanosi się substrat, który inicjuje powstanie barwnego produktu, którego intensywność barwy mierzy się spektrofotometrycznie.

Oznaczenie 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyny

Oznaczenie 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyny wykonano za pomocą testu ELISA firmy EIAab. Mikropłytkka została opłaszczona przeciwciałem specyficznym dla C4a. Po naniesieniu prób surowicy oraz roztworów wzorcowych na płytkę, białko C4a w nich zawarte współzawodniczyło z biotynylowanym C4a o miejsce wiążące w monoklonalnym przeciwciele specyficznym dla C4a. Następnie podawano na płytkę konjugat awidyna-peroksydaza chrzanowa i poddano ją inkubacji. Po dodaniu substratu (TMB) w wyniku reakcji z udziałem enzymu pojawiał się barwny produkt. Intensywność jego barwy, odpowiadającą wprost proporcjonalnie stężeniu 8OHdG, mierzono spektrofotometrycznie.

3.2.4. OCENA JAKOŚCI ŻYCIA

Oceny jakości życia dokonywano na podstawie Międzynarodowego Kwestionariusza Jakości Życia opisanego w rozdziale 1.5.1. Wyniki uzyskane w Kwestionariuszu uzupełniono o Szpitalną Skalę Lęku i Depresji (rozdział 1.5.2.). Kwestionariusz był odczytywany przez ankietera w obecności pacjentki, w zamkniętym

pomieszczeniu zapewniającym komfortowe warunki ankietowania. Wszystkie kobiety zostały poinformowane o celowości wykorzystania obu kwestionariuszy. Pacjentkom zapewniono także całkowitą anonimowość. Oceny dokonywano dwukrotnie - przed pierwszą chemioterapią oraz w dniu podania trzeciego cyklu leczenia systemowego.

3.2.5. BADANIA ANKIETOWE

Na potrzeby badania stworzono dwie autorskie ankiety. Pierwsza z nich wykorzystana została w dniu rozpoczęcia chemioterapii, natomiast druga po 6 tygodniach w dniu trzeciego wlewu cytostatyków. W pierwszym kwestionariuszu zawarto pytania dotyczące chorób towarzyszących, przyjmowanych leków i suplementów diety, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, rytmu dnia, towarzyszących alergii, spożywanych płynów, metod obróbki kulinarnej wykorzystywanych na co dzień, używek oraz aktywności fizycznej i zawodowej (załącznik 4). W drugim kwestionariuszu zwrócono uwagę na skutki uboczne chemioterapii, stosowane zioła i przyprawy, zmiany smaku oraz zapachu (załącznik 5). Wszystkie pytania były zadawane przez ankietera indywidualnie, w zamkniętym pomieszczeniu.

3.3 ANALIZA STATYSTYCZNA

Uzyskane parametry analityczne i żywieniowe umieszczono w programie Microsoft Excel 2017, tworząc komputerową bazę danych. Otrzymane wyniki przedstawiono w postaci średnich arytmetycznych i odchylenia standardowego ($x \pm SD$) – dane zgodne z rozkładem normalnym oraz median, minimum i maksimum – dane o rozkładzie niezgodnym z krzywą Gaussa. Analiz statystycznych dokonano w programie STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc.) oraz GraphPad Prism. Przed wykonaniem analiz zweryfikowano zgodność danych z rozkładem normalnym za pomocą testów: Shapiro-Wilka, D'Agostino i Pearsona oraz Kolmogorova-Smirnova. Dla danych parametrycznych wybrano test t-Studenta (gdy porównywano 2 grupy) oraz test ANOVA (gdy liczba grup biorących udział w badaniu przekraczała 2). Dla danych nieparametrycznych wykorzystano test Wilcoxon (dla danych powiązanych), Mann'a-Whitney'a (dla danych niepowiązanych) oraz Kruskala-Wallisa, gdy liczba badanych grup przekraczała 2. W celu zbadania zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami wykorzystano współczynnik korelacji Pearsona (dla danych o rozkładzie zgodnym z krzywą Gaussa) oraz Spearmana (dla danych nieparametrycznych). We wszystkich analizach przyjęto współczynnik istotności statystycznej na poziomie 95% ($p \leq 0,05$).

4. WYNIKI

1.1. STAN ODŻYWIENIA BADANEJ GRUPY

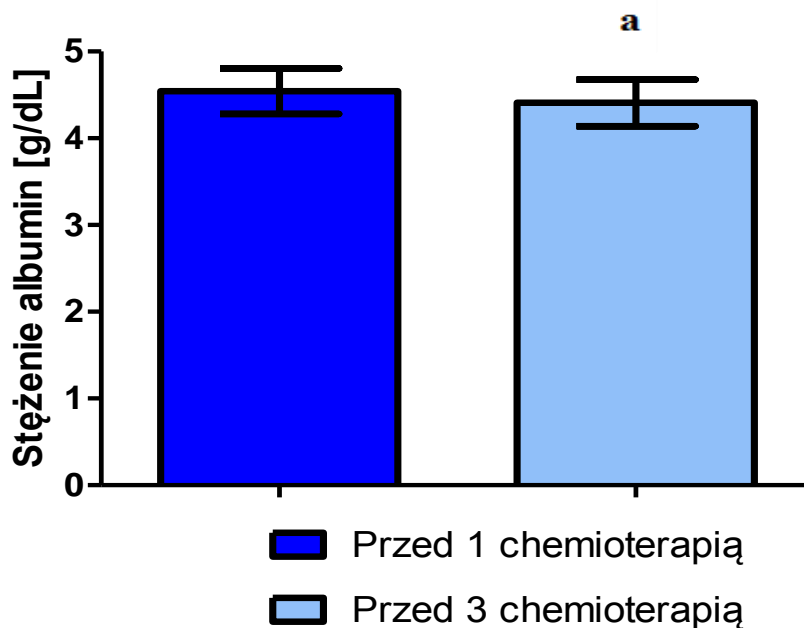
Stan odżywienia badanej grupy mierzony był za pomocą wskaźników antropometrycznych, w tym BMI, WHR, ABSI, BAI, obwodu talii, bioder i ramienia, parametrów biochemicznych: stężenia albuminy i transferyny w surowicy krwi oraz bioimpedancji elektrycznej, uwzględniającej masę ciała, zawartość tkanki tłuszczowej oraz masy mięśniowej. Charakterystykę badanej grupy pacjentek w trakcie pooperacyjnej chemioterapii przedstawia tabela 14.

Tabela 14. Stan odżywienia kobiet z rakiem piersi w trakcie pooperacyjnej chemioterapii ($\bar{x}\pm SD$ /mediana, minimum-maksimum) [n = 60].

	Przed 1 chemioterapią	Przed 3 chemioterapią	Norma	p
Masa ciała [kg]	69,5±12,4	70,5±12,4	-	0,0004
BMI [kg/m²]	26,6±5,1	27,0±5,0	18,5-25,0	0,0006
Tkanka tłuszczowa [%]	32,5±7,6	32,7±7,4	23,0-34,0	0,6733
Beztłuszczowa masa ciała [kg]	44,80 (36,40-55,70)	47,10 (37,20-57,20)	-	0,0078
Tkanka mięśniowa [kg]	42,55 (34,60-52,90)	44,75 (35,40-54,30)	-	0,0065
Obwód talii [cm]	93±11	94±13	<80	0,5388
Obwód ramienia [cm]	31 (19-81)	32 (16-73)	>22	0,2043
WHR	0,84 (0,72-1,55)	0,85 (0,72-1,87)	<0,85	0,5673
ABSI	0,0852 (0,0725-0,1094)	0,0811 (0,0683-0,1306)	<1,0000	0,0856
BAI [%]	35,0±6,6	34,8±6,8	23,0-35,0	0,5548

W trakcie pooperacyjnej chemioterapii u kobiet z rakiem piersi zaobserwowano istotny statystycznie wzrost masy ciała, wskaźnika BMI, beztłuszczowej masy ciała, tkanki mięśniowej oraz zmniejszenie stężenia albuminy i transferyny.

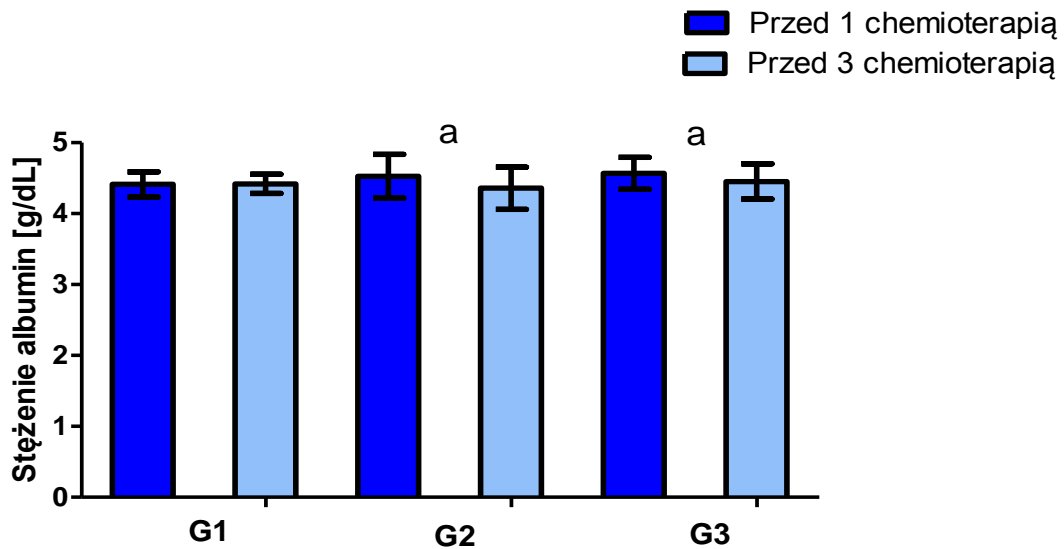
Stan odżywienia kobiet mierzono także za pomocą stężeń dwóch wskaźników biochemicznych: albuminy oraz transferyny. W trakcie chemioterapii stwierdzono spadek stężenia albuminy w surowicy kobiet przedstawiony na rycinie 2.



Ryc. 2. Stężenia albumin w surowicy krwi kobiet w trakcie chemioterapii ($\bar{x} \pm SD$; a - $p \leq 0,05$).

Po podziale badanej grupy pacjentek na 6 podgrup uwzględniających wskaźnik BMI (niedowaga, prawidłowa masa ciała, nadwaga oraz otyłość I, II i III stopnia), zaobserwowano zmniejszenie stężenia albumin w trakcie chemioterapii w grupie kobiet z prawidłową masą ciała (-2,9%, $p=0,0136$) oraz nadwagą (-2,9%, $p=0,0125$).

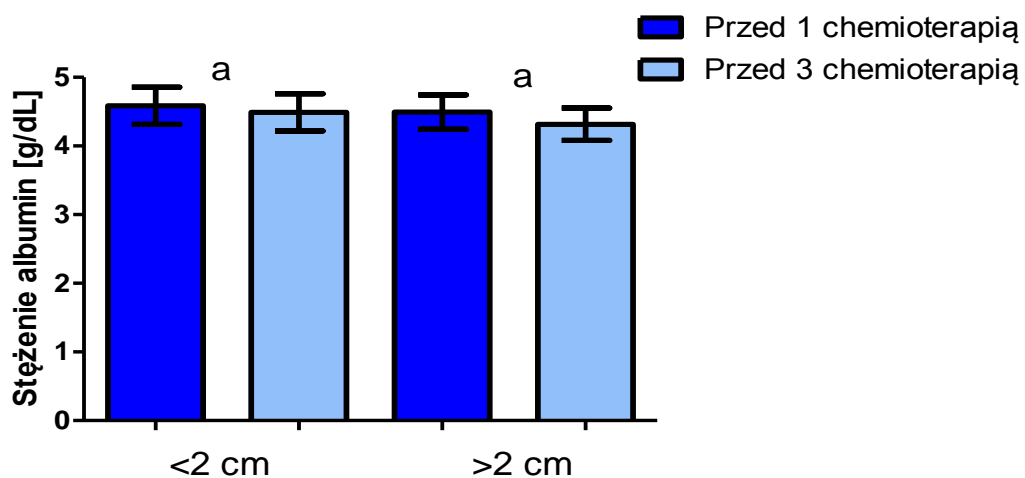
Dokonano podziału grupy badanej na podstawie stopnia złośliwości histopatologicznej. Zmniejszenie stężenia albumin zanotowano w grupie ze stopniem złośliwości histopatologicznej G2 i G3. Uzyskane wyniki przedstawia rycina 3.



Ryc. 3. Stężenia albumin w trakcie chemioterapii w zależności od stopnia złośliwości histopatologicznej ($\bar{x}\pm SD$, a - $p\leq 0,05$).

Analizując parametry biochemiczne pacjentek z podziałem na poszczególne biologiczne podtypy nowotworu piersi zauważono znamiennej statystycznie spadek stężenia albumin w grupie z rakiem basalnym (trójjemnym). Przed rozpoczęciem chemioterapii średnie stężenie albumin w tej grupie pacjentek wynosiło $4,53\pm 0,25$ g/dL, a 6 tygodni później $4,42\pm 0,27$ g/dL; $p=0,0195$.

Jako kolejne kryterium podziału grupy przyjęto wielkość guza, co zostało przedstawione na rycinie 4.

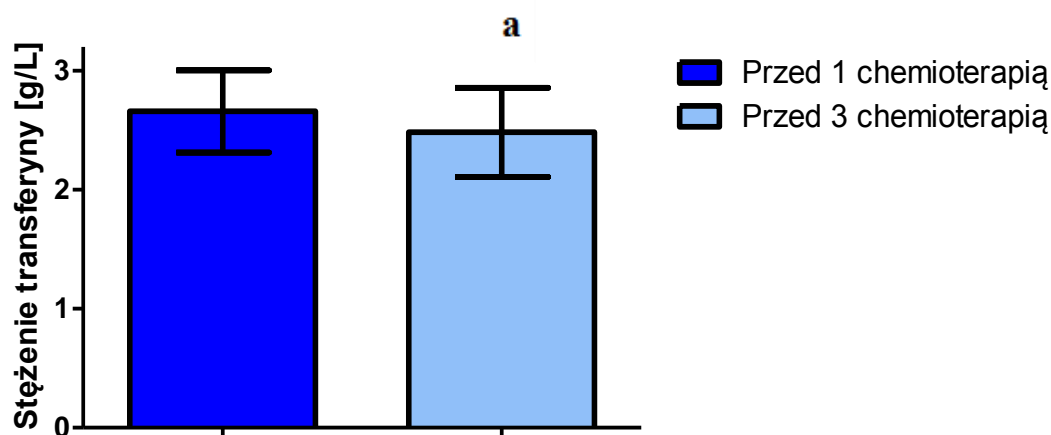


Ryc. 4. Stężenia albumin w surowicy krwi w trakcie chemioterapii w zależności od wielkości guza ($\bar{x}\pm SD$, a - $p\leq 0,05$).

Liczba węzłów chłonnych objętych chorobą nie miała istotnego wpływu na stan odżywienia pacjentek. Zarówno u kobiet bez przerzutów do układu limfatycznego, jak i u pacjentek, których węzły chłonne zawierały komórki nowotworowe, wykazano zmniejszenie stężenia albumin w surowicy po 6 tygodniach od włączenia chemioterapii, w porównaniu do stanu sprzed leczenia. Stężenia albumin wynosiły odpowiednio: dla kobiet bez przerzutów do węzłów chłonnych przed leczeniem $4,55 \pm 0,26$ g/dL; po 6 tygodniach $4,41 \pm 0,27$ g/dL; $p=0,0114$, natomiast dla kobiet z przerzutami do 1-3 węzłów chłonnych: przed leczeniem $4,54 \pm 0,26$ g/dL; po 6 tygodniach $4,41 \pm 0,27$ g/dL; $p=0,0001$.

Dokładniejszym wskaźnikiem stanu odżywienia, z uwagi na krótszy okres półtrwania jest transferyna. W trakcie 6-tygodniowej obserwacji stwierdzono zmniejszenie stężenia transferyny w surowicy krwi. Zależność tę przedstawia rycina 5.

Zmianę stężenia transferyny w trakcie chemioterapii badano uwzględniając następujące kryteria: wartość wskaźnika masy ciała, zawartość tkanki tłuszczowej, stopień złośliwości histopatologicznej, wielkość guza, obecność procesu nowotworowego w węzłach chłonnych oraz biologiczny podtyp raka.



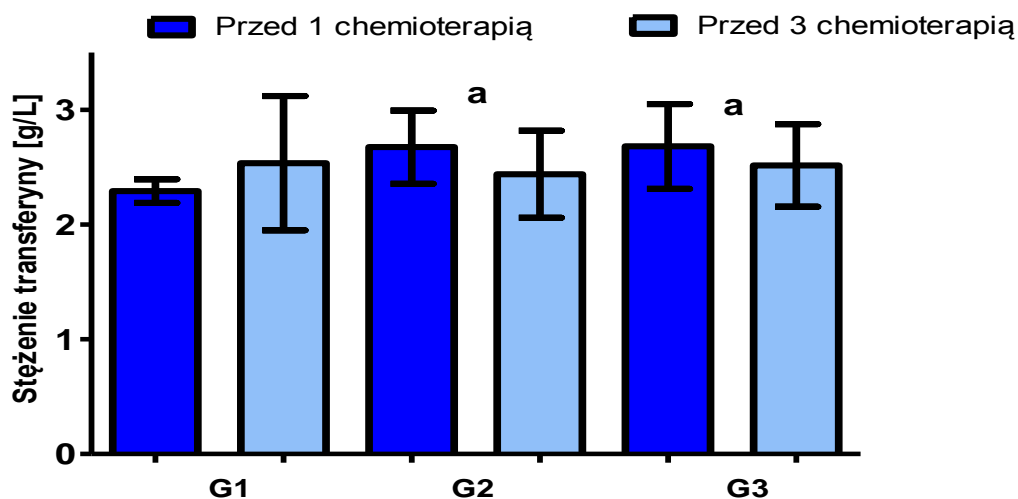
Ryc.5. Stężenia transferyny w surowicy krwi w trakcie chemioterapii ($\bar{x} \pm SD$; a - $p < 0,0001$).

Bez względu na wartość wskaźnika BMI, u wszystkich kobiet odnotowano zmniejszenie stężenia transferyny. W grupie kobiet z prawidłową masą ciała zaobserwowano zmniejszenie stężenia transferyny o około 8%, w grupie kobiet z nadwagą o 6%, natomiast w grupie z otyłością o ponad 5%. Wartości liczbowe zostały przedstawione w tabeli 15.

Tabela 15. Stężenia transferyny w trakcie chemioterapii z uwzględnieniem BMI ($\bar{x}\pm SD$).

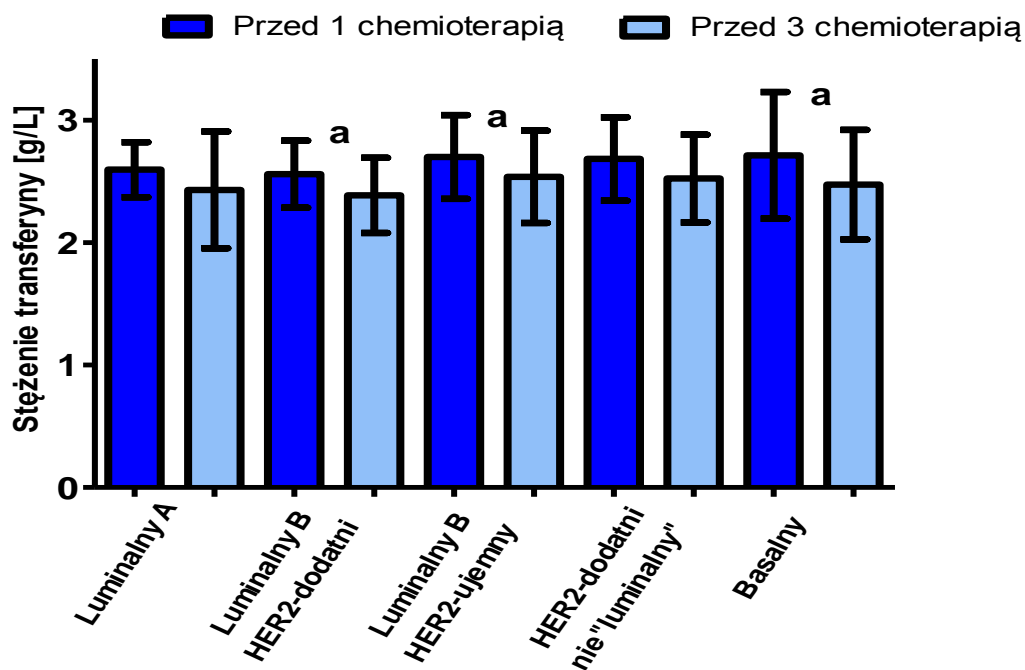
Masa ciała	Stężenie transferyny przed 1 chemioterapią [g/L]	Stężenie transferyny przed 3 chemioterapią [g/L]	p
Prawidłowa	2,66±0,30	2,45±0,39	0,0111
Nadwaga	2,63±0,37	2,47±0,36	0,0063
Otyłość	2,72±0,38	2,57±0,38	0,0439

W grupie kobiet z rakiem piersi w trakcie pooperacyjnej chemioterapii o stopniu złośliwości histopatologicznej G2 i G3 odnotowano zmniejszenie stężenia transferyny. Wyniki obrazuje rycina 6.



Ryc. 6. Stężenia transferyny w trakcie chemioterapii z uwzględnieniem stopnia złośliwości histopatologicznej G1, G2, G3 ($\bar{x}\pm SD$, a - $p\leq 0,05$).

Zmniejszenie stężenia transferyny zaobserwowano u kobiet z rakiem luminalnym HER2-dodatnim i ujemnym oraz w raku trójjemnym. Wyniki przedstawia rycina 7.



Ryc. 7. Stężenia transferyny w trakcie chemioterapii z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka piersi ($\bar{x} \pm SD$, a - $p \leq 0,05$).

U kobiet z nowotworem o średnicy pT1 i pT2 stwierdzono zmniejszenie stężenia transferyny w trakcie chemioterapii. Przed chemioterapią stężenie transferyny w grupie pacjentek z guzem o średnicy $< 2\text{cm}$ (pT1) wynosiło średnio $2,66 \pm 0,35$ g/L, a w grupie, w której średnica guza była większa niż 2cm (pT2) $2,68 \pm 0,34$ g/L. Sześć tygodni później zaobserwowano zmniejszenie, odpowiednio do wartości $2,48 \pm 0,37$ g/L; $p < 0,0001$ oraz $2,50 \pm 0,36$ g/L; $p = 0,0278$.

Liczba przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, podobnie jak w przypadku stężenia albuminy, nie miała wpływu na zmniejszenie stężenia transferyny w surowicy krwi.

4.2. SPOSÓB ŻYWIENIA BADANEJ GRUPY

Sposób żywienia badanej grupy został oszacowany na podstawie 7-dniowych dzienników żywieniowych, wypełnianych przez pacjentki w warunkach domowych, pomiędzy pierwszą, a trzecią chemioterapią. Dzienniczki dostarczyły informacji na temat odżywiania kobiet zarówno w dni zwyczajne (poniedziałek-piątek), jak i świąteczne, gdy przygotowaniem potraw mógł zająć się inny członek rodziny oraz wtedy, gdy potrawy były bardziej obfite i zjadane z większą częstotliwością.

Wartość energetyczna diet kobiet biorących udział w badaniu oraz spożycie podstawowych składników odżywczych zostało przedstawione w tabeli 16. Wartość energetyczna diet badanych kobiet nie pokrywała ich dziennego zapotrzebowania. Pomimo uwzględnienia niskiej aktywności fizycznej (współczynnik aktywności fizycznej na poziomie 1,4) z uwagi na okres pooperacyjny i stosowaną chemioterapię, spożywane przez kobiety posiłki pokrywały jedynie 82,4% ich zapotrzebowania. Energia pochodziła głównie z węglowodanów, następnie z białka i tłuszczów.

Tabela 16. Wartość energetyczna oraz zawartość podstawowych składników odżywczych w diecie badanych kobiet.

Badany parametr	Mediana (minimum- maksimum)	Zapotrzebowanie dla grupy*	Pokrycia zapotrzebowania %
Energia [kcal]	1484 (660 – 4610)	1800	82,4
Białko [%]	17,55 (9,88 -34,87)	15,00 – 20,00	87,8
Tłuszcze [%]	25,01 (7,22 – 50,98)	30,00	83,4
Węglowodany [%]	55,93 (36,22 – 78,85)	50,00 – 55,00	111,9

*Zapotrzebowanie energetyczne dla grupy obliczono na podstawie średniego dobowego zapotrzebowania kalorycznego dla kobiet w przedziałach wiekowych 31-50; 51-65; 66-75, dla osoby o masie ciała 65 kg i niskiej aktywności fizycznej (1,4) na podstawie [148].

Dzienniczki żywieniowe zostały przeanalizowane pod kątem zawartości błonnika pokarmowego i sacharozy. Zgodnie z zaleceniami, zawartość cukrów prostych w codziennej diecie nie powinna przekraczać 10%. W jadłospisach pacjentek biorących

udział w badaniu uzyskano medianę dobowego spożycia sacharozy na poziomie 30,51g (3,25g – 74,64g), co stanowiło 6,78% średniego zapotrzebowania energetycznego dla grupy. W dziennikach żywieniowych często uwzględniano wyroby cukiernicze oraz dosładzanie napojów cukrem stołowym. Zawartość błonnika pokarmowego w diecie badanych kobiet wyniosła 22,10 g/d (6,8–102,01). Uśrednione spożycie włókna pokarmowego dla grupy oszacowano na poziomie 23,3 g/d, zapotrzebowanie zostało pokryte w 95%. Należy jednak zwrócić uwagę, że dieta kobiet w trakcie chemioterapii powinna być lekkostrawna, a ilość błonnika pokarmowego w diecie dostosowana do indywidualnej tolerancji pacjenta.

W codziennej diecie pacjentek stwierdzono nadmierne spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych, obniżone jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Zgodnie z obowiązującymi normami żywienia minimalne spożycie niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT) dla osób dorosłych wynosi 3% dziennego zapotrzebowania energetycznego, co oznacza, że badana grupa spożywała omawiany składnik w bardzo małej ilości. Dodatkowo zawartość kwasów omega-3 w diecie pacjentek wyniosła 0,64g/d, co odpowiada 0,39% dziennego zapotrzebowania energetycznego (wartość referencyjna = 0,5%), natomiast zawartość kwasów omega-6 odpowiadała 64,19g/d (2,5% dziennego zapotrzebowania energetycznego, wartość referencyjna = 4%). Zawartość tłuszczów w codziennej diecie badanych kobiet przedstawia tabela 17, natomiast zawartość witamin tabela 18.

Tabela 17. Zawartość wybranych kwasów tłuszczowych i cholesterolu w diecie badanych kobiet.

Wybrane kwasy tłuszczowe	Zawartość w diecie	% zapotrzebowania energetycznego	Wartości referencyjne
Nasycone kwasy tłuszczowe	17,56 g (2,99 – 91,56)	10,65	<10%
Jednonienasycone kwasy tłuszczowe	13,80 g (2,66-61,46)	8,37	<15%
Wielonienasycone kwasy tłuszczowe	5,11 g (2,41-28,36)	3,10	<10%
Cholesterol	254,92 mg (83,01-875,14)	-	<300 mg/d

Tabela 18. Zawartość witamin w diecie badanych kobiet.

Analizowana witamina	Zawartość w diecie	Zapotrzebowanie dla grupy	Pokrycie zapotrzebowania %
Witamina A (ekw. retinolu)	1354 µg (56,7-19150,5)	EAR - 500 µg RDA - 700 µg	271 193
Witamina E (ekw. α-tokoferolu)	6,97 mg (2,17-28,88)	8 mg	87
Witamina B₁	1,04 mg (0,44-4,51)	EAR – 0,9 mg RDA – 1, mg	116 96
Witamina B₂	1,42 mg (0,55-6,02)	EAR – 0,9 mg RDA – 1,1 mg	158 129
Niacyna	17,25 mg (3,95-156,39)	EAR - 11 mg RDA - 14 mg	157 123
Witamina B₆	2,18 mg (0,68-8,70)	EAR – 1,2 mg RDA – 1,4 mg	182 156
Witamina C	101,86 mg (4,83-466,63)	EAR - 60 mg RDA - 75 mg	170 136
Foliany	322,65 µg (105,31-1441,32)	EAR - 320 µg RDA - 400 µg	101 81
Witamina B₁₂	2,10 µg (0,66-70,53)	EAR – 2,0 µg RDA – 2,4 µg	105 88
Witamina D	1,61 µg (0,16-3,06)	15 µg	11

Zawartość witamin w diecie badanych kobiet została porównana ze średnim zapotrzebowaniem dla grupy (EAR - Estimated Average Requirement) oraz poziomem zalecanego spożycia (RDA - Recommended Dietary Allowances). Zapotrzebowanie na większość witamin zostało pokryte z nadwyżką. Jedynie witamina D występowała w diecie w znacznym niedoborze.

W badaniu oszacowano także dzienne spożycie wybranych składników mineralnych wraz z dietą, co zostało przedstawione w tabeli 19.

Tabela 19. Zawartość składników mineralnych w diecie badanych kobiet.

Wybrane składniki mineralne	Zawartość w diecie	Zapotrzebowanie dla grupy	Pokrycia zapotrzebowania %
Sód	3035 mg (1366 - 5425)	AI - 1400 mg	217
Potas	3757 mg (990 - 24614)	AI - 3500 mg	107
Wapń	424,7 mg (108,7 - 974,1)	EAR – 1000 mg RDA – 1200 mg	43 35
Fosfor	1172 mg (453 - 6333)	EAR – 580 mg RDA – 700 mg	202 167
Magnez	288 mg (98 - 915)	EAR - 265 mg RDA - 320 mg	109 90
Żelazo	11,4 mg (4,8 - 49,4)	EAR – 7 mg RDA – 14 mg	163 81
Cynk	8,30 mg (4,44 – 19,0)	EAR – 6,8 mg RDA - 8 mg	122 104
Miedź	1,18 mg (0,40 - 3,24)	EAR - 0,7 mg RDA – 0,9 mg	169 131
Mangan	3,98 mg (1,65 -16,59)	AI - 1,8 mg	221
Jod	121,01 µg (26,41 - 300,28)	EAR - 95 µg RDA - 150 µg	127 81

Zawartość składników mineralnych w diecie badanych kobiet oszacowano oraz porównano z EAR dla grupy, RDA oraz poziomem wystarczającego spożycia (*AI - Adequate Intake*). Większość składników mineralnych spożywana była w nadmiarze lub normie. Wyjątek stanowił wapń, którego zawartość w diecie nie pokrywała nawet połowy dziennego zapotrzebowania.

4.3. WPLYW CHEMIOTERAPII NA OCENIANE PARAMETRY I ICH KORELACJE

4.3.1. PARAMETRY ANALITYCZNE

Podczas trwającej 6 tygodni obserwacji dwukrotnie oznaczono parametry morfologiczne. Zarówno przed rozpoczęciem chemioterapii, jak i 6 tygodni później otrzymane wyniki mieściły się w zakresie wartości prawidłowych.

W trakcie chemioterapii stwierdzono spadek stężenia bilirubiny całkowitej oraz cholesterolu frakcji HDL. Po 6 tygodniach obserwacji zauważono wzrost stężenia trójglicerydów w surowicy krwi badanych kobiet. Nie zaobserwowano wpływu chemioterapii na zmianę stężenia glukozy, mocznika i kreatyniny w surowicy krwi.

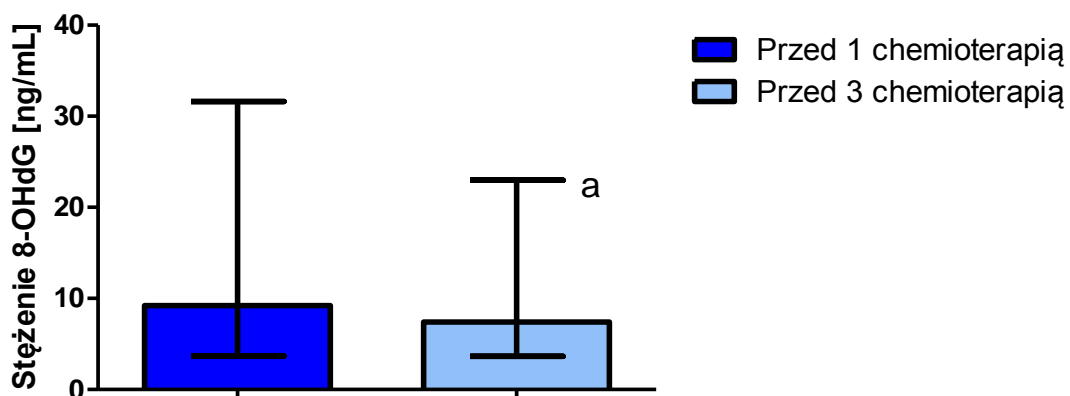
W wyniku zastosowanego leczenia stwierdzono wzrost aktywności wszystkich badanych enzymów: aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz gamma-glutamylotransferazy.

W grupie kobiet z prawidłową zawartością tkanki tłuszczowej, po 6 tygodniach od włączenia chemioterapii zauważono dodatnią korelację pomiędzy stężeniami kreatyniny i transferyny ($r=0,781$, $p<0,001$) oraz kreatyniny i albuminy ($r=0,543$, $p=0,002$). Dodatnia zależność pomiędzy stężeniami kreatyniny i transferyny została potwierdzona również w grupie kobiet z prawidłową masą ciała względem wskaźnika BMI po włączeniu chemioterapii ($r=0,792$, $p<0,001$). Zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniami albuminy i transferyny w grupie kobiet z prawidłową masą ciała ($r=0,685$, $p=0,003$) oraz nadwagą ($r=0,636$, $p=0,026$) po 6 tygodniach chemioterapii. U kobiet z otyłością pod wpływem chemioterapii zanotowano pojawienie się dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem transferyny i mocznika ($r=0,779$, $p=0,005$).

4.3.2. BIOMARKERY STRESU OKSYDACYJNEGO, APELINA I RBP-4

8-HYDROKSY-2'-DEOKSYGUANOZYNA

W trakcie chemioterapii zaobserwowano znamienne obniżenie stężenia 8-OHdG. Przed włączeniem leczenia mediana stężeń wynosiła 9,23 (3,68-31,61) ng/mL, natomiast po 6 tygodniach 7,42 (3,64-22,97) ng/mL; $p=0,0009$. Zależność tę przedstawia rycina 8.



Ryc. 8. Stężenia 8-OHdG (mediana, minimum-maksimum) w trakcie chemioterapii (a - $p \leq 0,05$).

Zmianę stężenia 8-OHdG podczas leczenia analizowano pod kątem kryteriów antropometrycznych oraz klinicznych. Zauważono znaczne obniżenie stężenia 8-OHdG u kobiet z prawidłową masą ciała w trakcie chemioterapii. U kobiet charakteryzujących się nadwagą lub otyłością nie zaobserwowano zmiany stężenia 8-OHdG w trakcie chemioterapii (tab. 20).

Tabela 20. Stężenia 8-OHdG (mediana, minimum-maksimum) w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od zawartości tkanki tłuszczowej.

Zawartość tkanki tłuszczowej	Stężenie 8-OHdG przed 1 chemioterapią [ng/mL]	Stężenie 8-OHdG przed 3 chemioterapią [ng/mL]	p
Prawidłowa	11,84 (3,68-31,61)	7,52 (3,90-13,30)	0,0027
Nadmierna	7,52 (4,51-30,94)	6,80 (3,64-22,97)	0,0894

Uwzględniając stopień złośliwości histologicznej, badane kobiety podzielono na dwie podgrupy. W obu grupach, w trakcie 6-tygodniowej chemioterapii zaobserwowano zmniejszenie stężenia 8-OHdG (tab. 21).

Tabela 21. Stężenia 8-OHdG (mediana, minimum-maksimum) w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od stopnia złośliwości histopatologicznej.

Stopień złośliwości histopatologicznej	Stężenie 8-OHdG przed 1 chemioterapią [ng/mL]	Stężenie 8-OHdG przed 3 chemioterapią [ng/mL]	p
G1 i G2	9,28 (5,80-30,94)	7,26 (3,90-22,97)	0,0075
G3	9,19 (3,68-31,61)	7,44 (3,64-14,68)	0,0418

Zarówno u kobiet wykazujących dodatnią aktywność receptora HER2, jak i u tych, u których aktywność ta nie była obecna, zaobserwowano znamienne statystycznie zmniejszenie stężenia 8-OHdG w trakcie chemioterapii (tab. 22).

Tabela 22. Stężenia 8-OHdG (mediana, minimum-maksimum) w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od aktywności receptora HER2

Aktywność receptora HER2	Stężenie 8-OHdG przed 1 chemioterapią [ng/mL]	Stężenie 8-OHdG przed 3 chemioterapią [ng/mL]	p
HER2-dodatni	9,96 (4,99-31,61)	7,50 (3,64-13,30)	0,0210
HER2-ujemny	9,23 (3,68-30,94)	7,05 (4,62-22,97)	0,0170

Kobiety podzielono na dwie podgrupy uwzględniające wielkość zmiany nowotworowej (<2 cm oraz >2 cm). Pomimo, iż w obu podgrupach zaobserwowano zmniejszenie stężenia 8-OHdG w trakcie chemioterapii, wyłącznie u kobiet, u których wykryty guz przekraczał 2 cm zmiana ta była znamienna statystycznie (tab. 23).

Tabela 23. Stężenia 8-OHdG (mediana, minimum-maksimum) w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od wielkości guza.

Wielkość zmiany nowotworowej	Stężenie 8-OHdG przed 1 chemioterapią [ng/mL]	Stężenie 8-OHdG przed 3 chemioterapią [ng/mL]	p
<2 cm	10,10 (5,80-26,54)	7,98 (3,64-22,97)	0,0611
>2 cm	8,97 (3,68-31,61)	6,81 (4,30-12,52)	0,0079

W grupie kobiet, u których wykryto przerzuty raka do regionalnych węzłów chłonnych zaobserwowano istotne zmniejszenie stężenia 8-OHdG po 6 tygodniach od rozpoczęcia chemioterapii (tab. 24).

Tabela 24. Stężenia 8-OHdG (mediana, minimum-maksimum) w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od zajęcia regionalnych węzłów chłonnych.

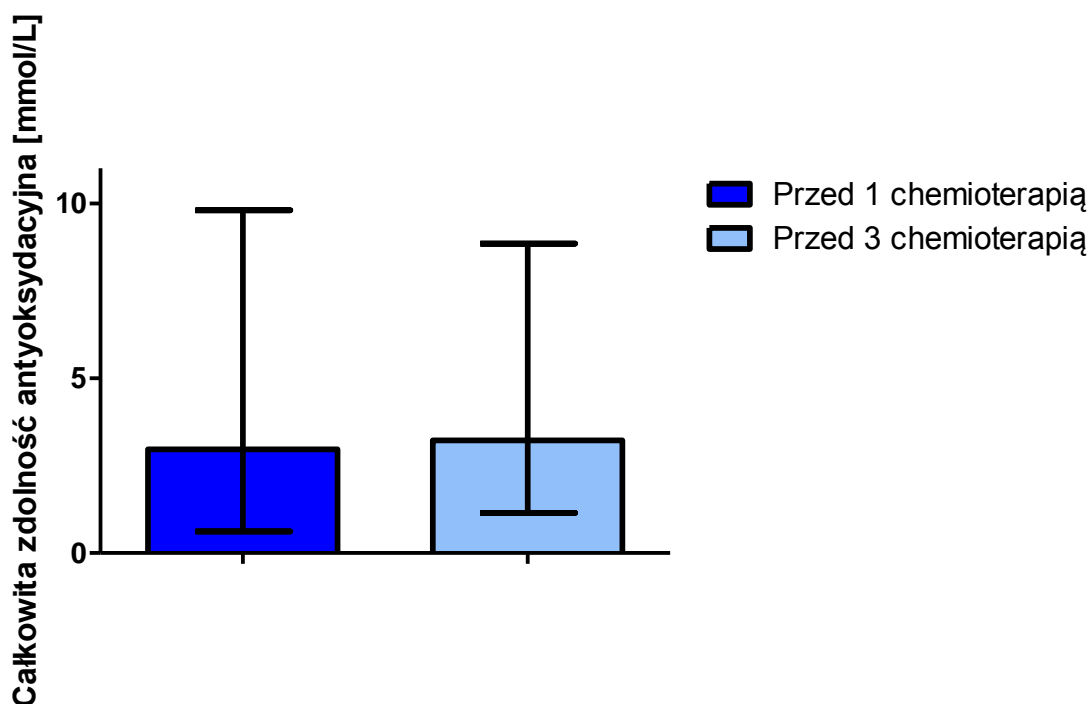
Liczba przerzutowych węzłów chłonnych	Stężenie 8-OHdG przed 1 chemioterapią [ng/mL]	Stężenie 8-OHdG przed 3 chemioterapią [ng/mL]	p
Brak przerzutów	9,05 (3,68-31,61)	7,52 (3,64-14,68)	0,0591
Obecne przerzuty	10,15 (4,51-30,94)	7,33 (4,30-22,97)	0,0048

Wykazano liczne korelacje pomiędzy stężeniem 8-OHdG w surowicy krwi, a badanymi parametrami. W grupie kobiet z prawidłową zawartością tkanki tłuszczowej (<33%) po 6 tygodniach od włączenia chemioterapii zauważono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem 8-OHdG a stężeniem kreatyniny ($r=0,511$; $p=0,03$). Zależność tę potwierdzono dla kobiet spełniających kryteria prawidłowej masy ciała względem wskaźnika BMI ($r=0,632$; $p=0,009$). W grupie kobiet z nadmierną tkanką tłuszczową po 6 tygodniach chemioterapii stężenie 8-OHdG korelowało ujemnie z zawartością tkanki

mięśniowej ($r=-0,595$, $p=0,009$) oraz dodatnio ze średnim stężeniem hemoglobiny w surowicy krwi ($r=0,673$, $p=0,002$). Przed rozpoczęciem chemioterapii u otyłych kobiet ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) zaobserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem 8-OHdG a stężeniem glukozy ($r=0,810$, $p=0,015$) oraz leukocytów ($r=0,857$, $p=0,007$).

CAŁKOWITA ZDOLNOŚĆ ANTYOKSYDACYJNA

W badanym okresie nie zauważono istotnej statystycznie zmiany TAC po 6 tygodniach chemioterapii. Uzyskane stężenia świadczą o tendencji do wzrostu TAC po 6-tygodniowej chemioterapii w odniesieniu do danych wyjściowych (odpowiednio 2,97 (0,62-9,80) mmol/L oraz 3,22 (1,15-8,85) mmol/L), (ryc. 9).



Ryc. 9. TAC (mediana, minimum-maksimum) w surowicy krwi kobiet w trakcie chemioterapii.

W badanej grupie nie zauważono istotnych statystycznie zmian całkowitej zdolności antyoksydacyjnej w odniesieniu do zawartości tkanki tłuszczowej pod wpływem chemioterapii (tab. 25).

Tabela 25. TAC (mediana, minimum-maksimum) w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od zawartości tkanki tłuszczowej.

Zawartość tkanki tłuszczowej	TAC przed 1 chemioterapią [mmol/L]	TAC przed 3 chemioterapią [mmol/L]	P
Prawidłowa	3,17 (0,61-12,13)	3,44 (1,42-8,85)	0,8757
Nadmierna	2,85 (1,26-9,20)	3,13 (1,15-6,29)	0,4688

Klasyfikując badaną grupę pod względem stopnia złośliwości histopatologicznej nie zauważono wzrostu TAC niezależnie od stopnia złośliwości histopatologicznej (tab. 26).

Tabela 26. TAC (mediana, minimum-maksimum) w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od stopnia złośliwości histopatologicznej

Stopień złośliwości histopatologicznej	TAC przed 1 chemioterapią [mmol/L]	TAC przed 3 chemioterapią [mmol/L]	p
G1 i G2	2,98 (1,26-12,13)	3,20 (1,15-8,85)	0,6265
G3	2,91 (0,62-9,20)	3,66 (1,42-8,72)	0,4813

W trakcie chemioterapii nie zaobserwowano zmian w TAC zależnie od aktywności receptora HER2 (tab. 27).

Tabela 27. TAC (mediana, minimum-maksimum) w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od aktywności receptora HER2.

Aktywność receptora HER2	TAC przed 1 chemioterapią [mmol/L]	TAC przed 3 chemioterapią [mmol/L]	p
HER2-dodatni	3,57 (0,62-12,13)	3,50 (1,42-7,47)	0,6848
HER2-ujemny	2,91 (1,26-9,20)	3,22 (1,15-8,85)	0,7007

Nie zauważono zmian TAC po zastosowaniu chemioterapii w zależności od wielkości zmiany nowotworowej (tab. 28).

Tabela 28. TAC (mediana, minimum-maksimum) w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od wielkości guza.

Wielkość zmiany nowotworowej	TAC przed 1 chemioterapią [mmol/L]	TAC przed 3 chemioterapią [mmol/L]	p
<2 cm	2,85 (0,62-12,13)	3,50 (1,15-8,715)	0,2840
>2 cm	3,32 (2,02-9,20)	3,22 (1,52-8,85)	0,3165

Niezależnie od obecności lub braku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych nie stwierdzono różnic wartości TAC podczas chemioterapii (tab. 29).

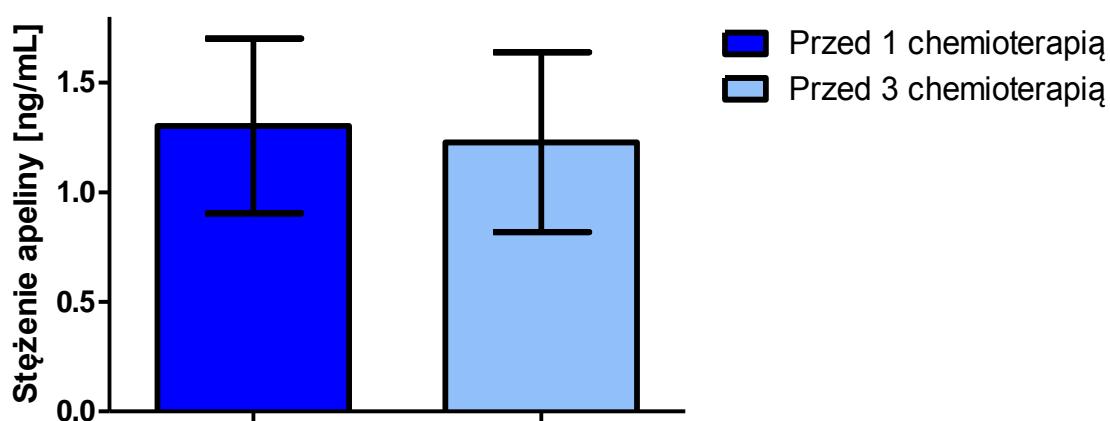
Tabela 29. TAC (mediana, minimum-maksimum) w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od zajęcia regionalnych węzłów chłonnych.

Liczba przerzutowych węzłów chłonnych	TAC przed 1 chemioterapią [mmol/L]	TAC przed 3 chemioterapią [mmol/L]	P
Brak przerzutów	2,72 (0,62-9,80)	3,19 (1,15-8,72)	0,9839
Obecne przerzuty	3,48 (1,26-12,13)	3,27 (1,52-8,85)	0,8894

Po 6 tygodniach chemioterapii zauważono jedynie dodatnią korelację w grupie kobiet z otyłością pomiędzy TAC a stężeniem glukozy ($r=0,665$, $p=0,026$).

APELINA

W badanej grupie oznaczono stężenie apeliny w osoczu przed rozpoczęciem chemioterapii oraz 6 tygodni później. Wartości wynosiły odpowiednio $1,30 \pm 0,40$ ng/mL oraz $1,23 \pm 0,41$ ng/mL. Nie wykazano jednak różnicy stężenia apeliny po włączeniu leczenia w porównaniu do stanu sprzed chemioterapii (ryc. 10).



Ryc. 10. Stężenia apeliny w osoczu krwi w trakcie chemioterapii ($x \pm SD$).

Pomimo, iż apelina jest adipokiną wydzielaną przez tkankę tłuszczową, nie zauważono istotnego wpływu chemioterapii na jej stężenie zależnie od zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie kobiet (tab. 30).

Tabela 30. Stężenia apeliny w osoczu badanych kobiet w zależności od zawartości tkanki tłuszczowej w trakcie chemioterapii.

Zawartość tkanki tłuszczowej	Stężenie apeliny przed 1 chemioterapią [ng/mL]	Stężenie apeliny przed 3 chemioterapią [ng/mL]	p
Prawidłowa	1,41±0,41	1,27±0,49	0,1097
Nadmierna	1,16±0,40	1,17±0,34	0,8830

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stężeniami apeliny w trakcie leczenia w odniesieniu do stopnia złośliwości histologicznej (tab. 31) oraz aktywności receptora HER2 (tab. 32). Zauważono jednak znamioną różnicę w stężeniach apeliny pomiędzy pacjentkami wykazującymi dodatnią oraz ujemną aktywnością receptora HER2. Zależność ta wystąpiła zarówno przed rozpoczęciem chemioterapii, jak i po 6 tygodniach od włączenia chemioterapii.

Tabela 31. Stężenia apeliny w osoczu badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od stopnia złośliwości histopatologicznej.

Stopień złośliwości histopatologicznej	Stężenie apeliny przed 1 chemioterapią [ng/mL]	Stężenie apeliny przed 3 chemioterapią [ng/mL]	p
G1 i G2	1,25±0,40	1,21±0,47	0,6618
G3	1,33±0,45	1,23±0,38	0,2239

Tabela 32. Stężenia apeliny w osoczu badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od aktywności receptora HER2.

Aktywność receptora HER2	Stężenie apeliny przed 1 chemioterapią [ng/mL]	Stężenie apeliny przed 3 chemioterapią [ng/mL]	p
HER2-dodatni	1,58±0,37	1,46±0,44	0,4151
HER2-ujemny	1,16±1,0	1,11±0,38	0,4594
p	0,0027	0,0146	

Nie wykazano wpływu chemioterapii na stężenia apeliny w osoczu badanych kobiet, uwzględniając wielkość zmiany nowotworowej (tab. 33) oraz zajęcie węzłów chłonnych (tab. 34).

Tabela 33. Stężenia apeliny w osoczu badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od wielkości guza.

Wielkość zmiany nowotworowej	Stężenie apeliny przed 1 chemioterapią [ng/mL]	Stężenie apeliny przed 3 chemioterapią [ng/mL]	p
<2 cm	1,31±0,39	1,26±0,43	0,5618
>2 cm	1,26±0,47	1,17±0,43	0,3063

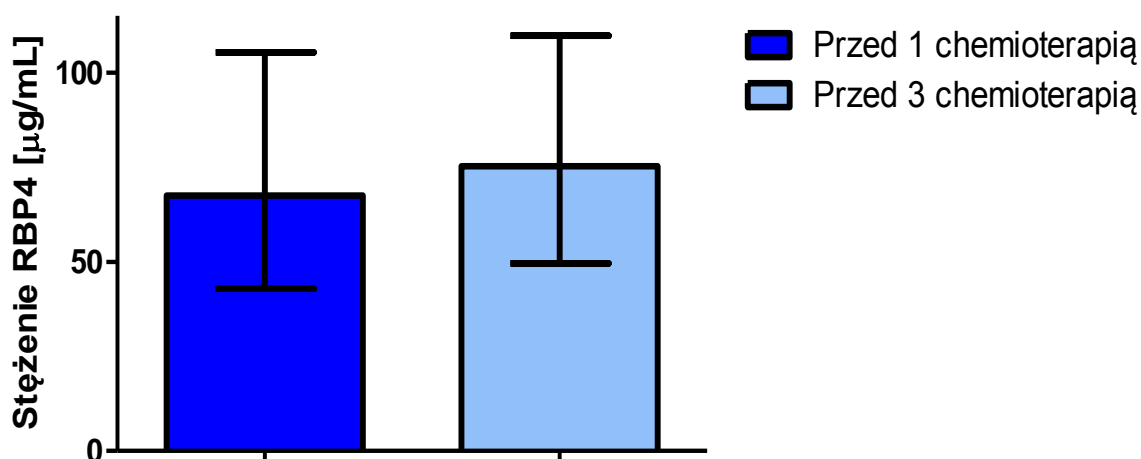
Tabela 34. Stężenia apeliny w osoczu badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od zajęcia regionalnych węzłów chłonnych.

Liczba przerzutowych węzłów chłonnych	Stężenie apeliny przed 1 chemioterapią [ng/mL]	Stężenie apeliny przed 3 chemioterapią [ng/mL]	p
Brak przerzutów	1,33±0,37	1,33±0,42	0,9379
Obecne przerzuty	1,24±0,47	1,11±0,40	0,1017

W grupie kobiet z prawidłową masą ciała, po 6 tygodniach od rozpoczęcia chemioterapii wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniami apelininy i glukozy ($r=0,664$, $p=0,007$). Natomiast w grupie prezentującej nadwagę, podczas obserwacji prowadzonej przed włączeniem chemioterapii wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem apelininy a zawartością tkanki tłuszczowej ($r= -0,715$, $p=0,006$).

BIAŁKO WIĄŻĄCE RETINOL

W badanej grupie dokonano pomiaru stężenia RBP-4 przed włączeniem leczenia oraz po 6 tygodniach. Mediana stężenia RBP-4 w grupie pacjentek rozpoczynających leczenie wyniosła 67,51 (42,85-105,4) $\mu\text{g/mL}$, a 6 tygodni później 75,27 (49,56-109,8) $\mu\text{g/mL}$. Nie zaobserwowano wpływu chemioterapii na stężenia badanego białka. Uzyskane wyniki przedstawia rycina 11.



Ryc. 11. Stężenia RBP-4 w surowicy krwi w trakcie chemioterapii (mediana, maksimum-minimum).

Zawartość tkanki tłuszczowej nie miała istotnego wpływu na stężenie RBP-4 w wyniku chemioterapii. Wartości przedstawiono w tabeli 35.

Tabela 35. Stężenia RBP-4 w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od zawartości tkanki tłuszczowej (mediany, minimum-maksimum).

Zawartość tkanki tłuszczowej	Stężenie RBP-4 przed 1 chemioterapią [µg/mL]	Stężenie RBP-4 przed 3 chemioterapią [µg/mL]	p
Prawidłowa	67,05 (42,85-103,7)	76,65 (49,56-102,6)	0,3465
Nadmierna	70,4 (56,48-105,4)	74,76 (59,74-109,8)	0,3225

Biorąc pod uwagę stopień złośliwości histopatologicznej, w całej badanej grupie nie zauważono różnic stężenia RBP-4 w trakcie chemioterapii (tab. 36).

Tabela 36. Stężenia RBP-4 (mediana, minimum-maksimum) w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od stopnia złośliwości histopatologicznej

Stopień złośliwości histopatologicznej	Stężenie RBP-4 przed 1 chemioterapią [µg/mL]	Stężenie RBP-4 przed 3 chemioterapią [µg/mL]	p
G1 i G2	66,96 (55,07-103,4)	72,03 (49,56-99,82)	0,5373
G3	69,02 (42,85-105,4)	80,48 (53,68-105,4)	0,2549

Nie stwierdzono wpływu aktywności receptora HER2 na stężenie RBP-4 w trakcie chemioterapii (tab. 37).

Tabela 37. Stężenia RBP-4 (mediana, minimum-maksimum) w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od aktywności receptora HER2.

Biologiczny podtyp nowotworu	Stężenie RBP-4 przed 1 chemioterapią [µg/mL]	Stężenie RBP-4 przed 3 chemioterapią [µg/mL]	p
HER2-dodatni	79,41 (42,85-103,7)	79,82 (49,56-109,8)	0,7910
HER2-ujemny	67,14 (55,38-105,40)	73,63 (56,48-102,60)	0,1746

Nie zaobserwowano zmian stężenia RBP-4 w wyniku chemioterapii w zależności od wielkości guza lub ilości zajętych regionalnych węzłów chłonnych (tabela 38 i 39).

U kobiet z prawidłową masą ciała przed rozpoczęciem chemioterapii zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem RBP-4 a stężeniem hemoglobiny ($r=0,589$, $p=0,011$). Tę samą zależność potwierdzono dla kobiet o prawidłowej zawartości tkanki tłuszczowej ($r=0,692$, $p=0,001$). W grupie tej zauważono także dodatnią korelację pomiędzy stężeniami RBP-4 i transferyny ($r=0,671$, $p=0,002$). Zależność ta występowała jednak wyłącznie po 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia cytostatykami. W grupie kobiet z nadwagą przed włączeniem chemioterapii zanotowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem RBP-4, a stężeniem glukozy w surowicy krwi ($r=0,735$, $p=0,004$).

Tabela 38. Stężenia RBP-4 (mediana, minimum-maksimum) w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od wielkości guza.

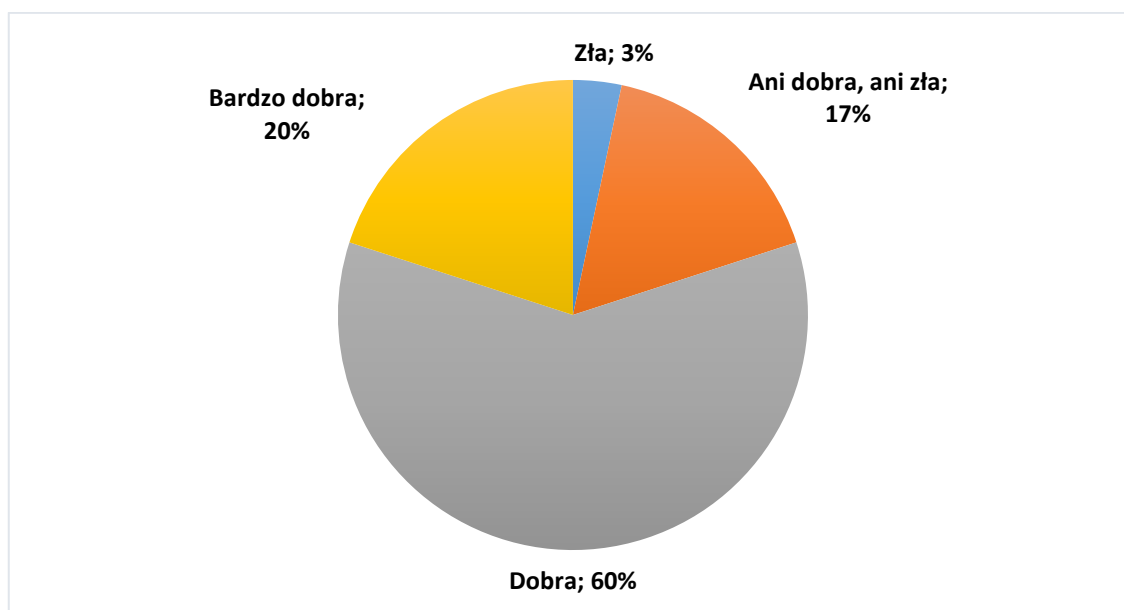
Wielkość zmiany nowotworowej	Stężenie RBP-4 przed 1 chemioterapią [µg/mL]	Stężenie RBP-4 przed 3 chemioterapią [µg/mL]	p
<2 cm	67,14 (55,07-103,70)	72,93 (49,56-109,8)	0,5581
>2 cm	69,02 (42,85-105,4)	77,78 (53,68-99,82)	0,2397

Tabela 39. Stężenia RBP-4 (mediana, minimum-maksimum) w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od zajęcia regionalnych węzłów chłonnych.

Liczba przerzutowych węzłów chłonnych	Stężenie RBP-4 przed 1 chemioterapią [µg/mL]	Stężenie RBP-4 przed 3 chemioterapią [µg/mL]	p
Brak przerzutów	72,92 (55,07-103,7)	81,58 (49,56-109,8)	0,3480
Obecne przerzuty	66,21 (42,85-105,4)	67,69 (53,68-99,82)	0,4240

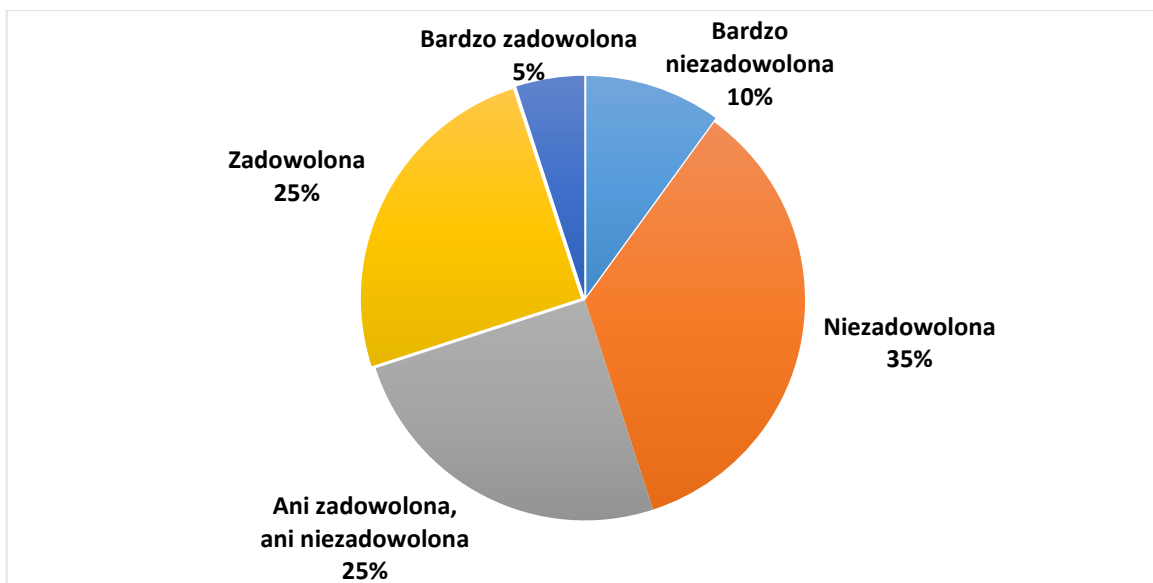
4.4. JAKOŚĆ ŻYCIA BADANEJ GRUPY

Jakość życia wszystkich pacjentek biorących udział w badaniu oceniana za pomocą kwestionariusza WHOQoL-BREF nie zmieniła się w trakcie chemioterapii. Kobiety proszone o oszacowanie swojej jakości życia w 60% oceniały ją jako dobrą, w 20% jako bardzo dobrą, 17% nie potrafiło określić, czy jest ona dobra, czy zła, a jedynie 3% uznało, że jakość życia jest zła (Ryc. 12).



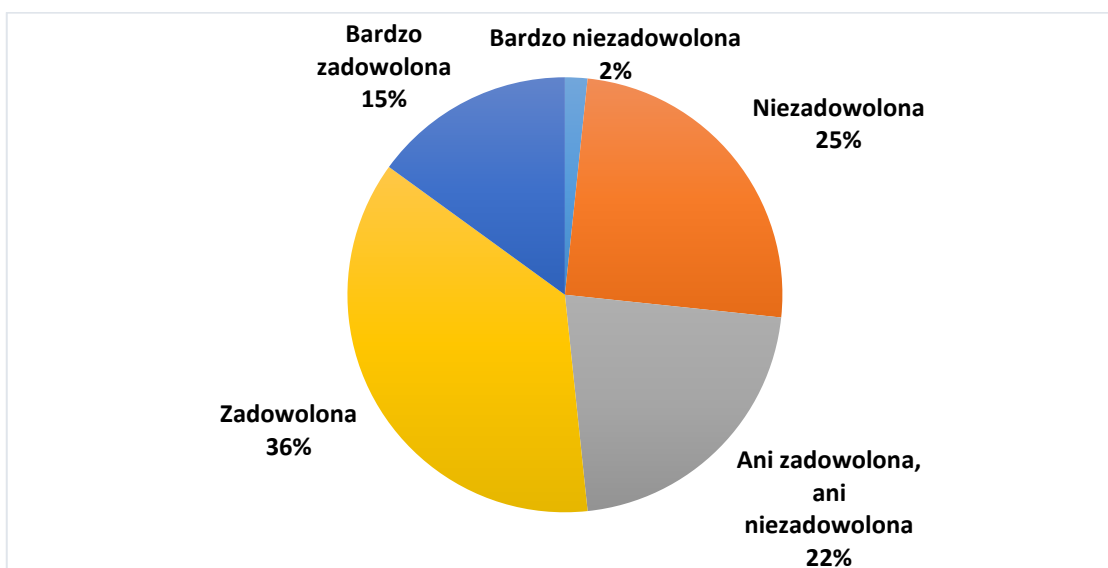
Ryc. 12. Jakość życia pacjentek biorących udział w badaniu.

W kwestionariuszu oceniana była także jakość zdrowia pacjentek. Przed włączeniem chemioterapii aż 10% kobiet było bardzo niezadowolonych ze swojego stanu zdrowia, 35% pacjentek nie była zadowolona z obecnej sytuacji zdrowotnej, 25% badanych nie potrafiło ocenić swojego stosunku do stanu zdrowia, co czwarta badana była zadowolona ze swojego zdrowia, a 5% kobiet oceniało siebie jako bardzo zadowolone z jakości zdrowia (Ryc. 13).



Ryc. 13. Jakość zdrowia pacjentek przed rozpoczęciem leczenia.

Po 6 tygodniach obserwacji kobiety biorące udział w badaniu były odpowiednio: bardzo niezadowolone – 2%, niezadowolone – 25%, ani zadowolone, ani niezadowolone – 22%, zadowolone 36%, bardzo zadowolone – 15% (Ryc. 14).



Ryc. 14. Jakość zdrowia pacjentek po 6 tygodniach chemioterapii.

Uzyskane w kwestionariuszu WHOQoL-BREF odpowiedzi zostały podzielone na cztery domeny: somatyczną, psychologiczną, socjalną i środowiskową. Najniższe wyniki uzyskiwano w domenie somatycznej oraz socjalnej. Podczas trwającej 6 tygodni obserwacji istotne różnice stwierdzono w domenie środowiskowej, ocenianej na

podstawie obecności poczucia bezpieczeństwa, możliwości realizowania swoich zainteresowań w trakcie leczenia, a także zadowolenia z otaczającego środowiska: miejsca zamieszkania, szpitala, w którym przebiega leczenia. Pozostałe domeny nie uległy zmianom pod wpływem zastosowanego leczenia (tab. 40).

Tabela 40. Ocena jakości życia pacjentek biorących udział w badaniu w trakcie chemioterapii z podziałem na domeny (mediany, minimum-maksimum).

Badana domena	Wartość przed 1 chemioterapią	Wartość przed 3 chemioterapią	p
Somatyczna	13 (8-16)	13 (10-15)	0,8795
Psychologiczna	15,5 (8-19)	16 (7-20)	0,1208
Socjalna	13 (5-13)	13 (8-13)	0,7582
Środowiskowa	17 (11-20)	18 (10-20)	0,0339

Całą badaną grupę poddano ocenie lęku i depresji na podstawie Szpitalnej Skali Lęku i Depresji. Stwierdzono istotny wpływ chemioterapii na występowanie zespołu lękowego wśród badanych kobiet. Przed pierwszą chemioterapią zdecydowanie częściej występował lęk oraz stany pośrednie, natomiast przed 3 chemioterapią prawie cała badana grupa mieściła się w normie pod względem odczuwanego lęku (tab. 41).

Tabela 41. Ocena nasilenia odczucia lęku przez pacjentki w trakcie chemioterapii na podstawie Szpitalnej Skali Lęku i Depresji.

Wynik testu	Przed 1 chemioterapią [liczba osób, %]	Przed 3 chemioterapią [liczba osób, %]	p
Norma	48 [80%]	58 [97%]	0,0036
Wartość graniczna	7 [12%]	2 [3%]	
Zespół lękowy	5 [8%]	0 [0%]	

W trakcie chemioterapii zauważono również istotną zmianę w występowaniu stanów depresyjnych. Przed pierwszą chemioterapią występowały one u większej grupy pacjentek, natomiast po 6 tygodniach zaledwie 5% badanej grupy wykazywało stany depresyjne lub pośrednie (tab. 42).

Tabela 42. Ocena nasilenia odczucia depresji przez pacjentki w trakcie chemioterapii na podstawie Szpitalnej Skali Lęku i Depresji.

Wynik testu	Przed 1 chemioterapią [liczba osób, %]	Przed 3 chemioterapią [liczba osób, %]	p
Norma	51 [85%]	57 [95%]	0,0364
Wartość graniczna	5 [8%]	2 [3%]	
Depresja	4 [7%]	1 [2%]	

5. DYSKUSJA

5.1. STAN ODŻYWIENIA BADANEJ GRUPY PACJENTEK Z RAKIEM PIERSI W TRAKCIE POOPERACYJNEJ CHEMIOTERAPII

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem w populacji polskich kobiet. Każdego roku nowotwór ten wykrywany jest u około 20 tysięcy Polek. Na jego rozwój mają wpływ czynniki środowiskowe oraz genetyczne, jednak istotną rolę w patogenezie choroby odgrywa również styl życia, w tym regularna aktywność fizyczna oraz prawidłowa dieta. Warunkują one prawidłową budowę ciała oraz właściwą zawartość poszczególnych jego komponentów: tkanki tłuszczowej, mięśniowej oraz beztłuszczowej masy ciała. Liczne badania dowodzą występowania silnej korelacji pomiędzy masą ciała lub wskaźnikiem BMI, a ryzykiem zachorowania na raka piersi. W niniejszym badaniu, podczas 6-tygodniowej obserwacji, odnotowano wzrost masy ciała, a tym samym wskaźnika BMI, a także zawartości tkanki mięśniowej i beztłuszczowej masy ciała, jednak zawartość tkanki tłuszczowej nie uległa zmianie. Badanie Neuhouser i wsp. [34] wykazało wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet z otyłością II i III stopnia, aż o 58% w porównaniu do kobiet z prawidłową masą ciała. Otyłość jest także niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, co udowodnił w swojej metaanalizie Chan i wsp. [33]. Wykazał on, że przyrost masy ciała o 5 kg/m² przed postawieniem diagnozy zwiększał ryzyko śmierci o prawie 20%. Natomiast wzrost masy ciała o tę samą wartość w okresie 1 roku od momentu postawienia rozpoznania był związany z wyższą o 8% śmiertelnością z powodu choroby nowotworowej. Przyrost masy ciała najczęściej związany jest ze wzrostem zawartości tkanki tłuszczowej. Wyniki opisywane w literaturze nie są jednoznaczne i wskazują zarówno na zmniejszanie się beztłuszczowej masy ciała w przebiegu chemioterapii [110,111], jak i wzrost tego parametru, szczególnie podczas jednoczasowej hormono- lub sterydoterapii [112]. Pozorny wzrost zawartości tkanki mięśniowej oraz beztłuszczowej masy ciała uzyskany w niniejszym badaniu może wynikać z niedoskonałości metody bioimpedancji elektrycznej. Metoda ta oparta jest na pomiarze rezystencji poszczególnych tkanek organizmu, jednak wykorzystuje również algorytmy służące do oszacowania niektórych parametrów. Wzrost zawartości wody w organizmie w przebiegu chemioterapii, zaobserwowany w prezentowanym badaniu, wynikający z jednoczasowego stosowania glikokortykosteroidów oraz zmniejszenia ciśnienia onkotycznego krwi z uwagi na podwyższony katabolizm białek osocza i obniżenie stężenia albumin w surowicy krwi

w przebiegu choroby nowotworowej, mogły stać się przyczyną uzyskania błędnego wyniku w zawartości tkanki mięśniowej oraz beztłuszczowej masy ciała.

Do oznaczania stanu odżywienia służą zarówno parametry antropometryczne opisane powyżej, jak i biochemiczne, w tym stężenie albuminy i transferyny. W prezentowanym badaniu wykazano istotny wpływ chemioterapii na obniżenie stężenia zarówno albuminy, jak i transferyny. W prezentowanej pracy największe zmniejszenie stężenia albuminy w przebiegu chemioterapii odnotowano u osób ze stopniem złośliwości histopatologicznej G2 i G3. W prezentowanym badaniu zaobserwowano obniżenie stężenia albumin w grupie kobiet z basalnym rakiem piersi. W prezentowanej rozprawie potwierdzono także, że niezależnie od średnicy guza oraz obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych obniżenie stężenia albumin w okresie szczęściu tygodni od rozpoczęcia chemioterapii było znamienne. Hipoalbuminemia w przebiegu choroby nowotworowej jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Według Ñamendys-Silva i wsp. [113] obniżenie stężenia albumin poniżej 20 g/L u pacjentów w stanie krytycznym zwiększa śmiertelność o 73%. Mechanizm powstawania hipoalbuminemii w przebiegu nowotworu jest odmienny niż w przypadku głodzenia. Hipoalbuminemia wynikająca z niedostatecznej podaży białka z dietą przebiega z nadmiernym katabolizmem białek ustrojowych przy niedostatecznej syntezie w wątrobie. Mechanizm powstawania niedoboru albumin w przebiegu choroby nowotworowej oparty jest na nadmiernej syntezie w wątrobie i hiperkatabolizmowi, przy czym rozpad białek przewyższa ich syntezę [114]. Niskie stężenie albumin w surowicy krwi jest również czynnikiem wpływającym na zmiany w dystrybucji podawanych cytostatyków. Większość leków wykorzystywanych w leczeniu choroby nowotworowej ulega związaniu z białkami osocza, głównie albuminami, co umożliwia ich szybkie wydalenie z organizmu. Przy współistniejącej hipoalbuminemii zawartość w organizmie frakcji wolnej (niezwiązanej z albuminami) leku jest znacznie wyższa niż w przypadku prawidłowych stężeń albuminy, a tym samym ryzyko wystąpienia toksycznych skutków chemioterapii jest wyższe. W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów chorujących na chłoniaki i białaczki wykazano, że hipoalbuminemia jest czynnikiem wydłużającym czas klirensu metotreksatu, a tym samym zwiększającym ryzyko występowania toksycznego działania leku [115]. Z kolei, w badaniach Yousaf i wsp. [116] przeprowadzonych wśród pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich poddanych paliatywnej chemioterapii, z uwagi na współistniejącą hipoalbuminemię co trzeci pacjent wymagał hospitalizacji z powodu silnych skutków ubocznych leczenia. Istnieje zależność

pomiędzy występowaniem hipalbuminemii, a pogorszeniem funkcji nerek. W badaniu Yu i wsp. [117] wykazano, że współwystępowanie hipalbuminemii było związane z częstszymi incydentami ostrego uszkodzenia nerek (10,7%), w porównaniu do osób z prawidłowym stężeniem albuminy (4,1%). Obciążenie nerek z kolei prowadzi do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej, a tym samym obniżonej syntezy erytropoetyny, zmniejszenia ilości czerwonych krwinek oraz obniżenia stężenia hemoglobiny.

Kolejnym wykładnikiem stanu odżywienia jest transferyna, wpływającym na gospodarkę żelaza w organizmie. W przedstawionej rozprawie zauważono, że znaczne zmniejszenie stężenia transferyny w surowicy krwi w trakcie chemioterapii jest niezależnie od prezentowanego przez pacjentki BMI. W prezentowanym badaniu wykazano również dodatnią zależność pomiędzy wymienionymi wskaźnikami stanu odżywienia – albuminą i transferyną, u kobiet z prawidłową masą ciała i nadwagą po 6-tygodniowej chemioterapii. W przedstawionym badaniu obniżenie stężenia transferyny dotyczyło pacjentek ze stopniem złośliwości histopatologicznej G2 i G3 oraz z rakiem luminalnym HER2-dodatnim i ujemnym, a także basalnym. Pogorszenie stanu odżywienia wyrażone zmniejszeniem stężenia transferyny w przebiegu choroby nowotworowej może wynikać z obecności przewlekłego stanu zapalnego, w wyniku którego dochodzi do obniżenia biodostępności żelaza magazynowanego m.in. w szpiku kostnym, a także gorszego wiązania żelaza z transporterem - transferyną, z uwagi na co nie musi być ona wytwarzana w tak dużej ilości. Co więcej, żelazo pochodzące z rozpadu transferyny może brać udział w reakcji Fentona i sprzyjać wytwarzaniu wolnych rodników tlenowych [118]. Dodatkowo, proces chemioterapii wpływa znacząco na uszkodzenie pracy wątroby, czego obrazem są wysokie aktywności enzymów wątrobowych, a tym samym obniżeniu ulega synteza białek osocza. Niskie stężenie transferyny w surowicy upośledza transport żelaza na poziomie komórkowym, prowadząc do niedokrwistości.

5.2. SPOSÓB ŻYWIENIA PACJENTEK Z RAKIEM PIERSI W TRAKCIE POOPERACYJNEJ CHEMIOTERAPII

Postawienie diagnozy świadczącej o obecności choroby nowotworowej ma istotny wpływ na zmiany w sposobie żywienia. W prezentowanym badaniu zauważono, że zarówno sam fakt pojawienia się nowotworu, jak i podawana chemioterapia skupiły uwagę pacjentek na doborze i jakości spożywanych produktów. Przeprowadzona

w ramach prezentowanego badania analiza dzienniczków żywieniowych dowiodła niedostatecznej podaży energii w trakcie chemioterapii. Należy zaznaczyć, że w przedstawionej rozprawie nie zostały uwzględnione dni poprzedzające oraz następujące po chemioterapii. Niewystarczająca wartość energetyczna diety jest związana z nasileniem procesu głodzenia, a tym samym katabolizmu, który w wyniku procesu zapalnego i choroby nowotworowej jest znacznie przyspieszony. Niższa kaloryczność diety badanych kobiet warunkowała niższe spożycie składników odżywczych, w tym białka, witamin i składników mineralnych. Konsekwencją takiej diety może być gorsza tolerancja chemioterapii, więcej skutków ubocznych, niezamierzona utrata masy ciała.

W prezentowanym badaniu zaobserwowano wśród części pacjentek stosowanie diet bardzo niskoenergetycznych (*VLCD – very low calorie diet*), dostarczających poniżej 1000 kcal/d, co stanowiło bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia. W badaniu Najafi i wsp. [119] udowodniono istotny wpływ zbilansowanego żywienia podczas chemioterapii. Wzięło w nim udział 150 pacjentek z rakiem piersi poddanych pooperacyjnej chemioterapii. Kobiety otrzymały indywidualne, spersonalizowane plany żywieniowe obliczone zgodnie z ich zapotrzebowaniem. W badaniu tym zauważono znacznie niższy odsetek pacjentek zmagających się z nudnościami i wymiotami, w porównaniu do grupy kontrolnej. Analiza Cotogni i wsp. [120] również potwierdziła zasadność stosowania prawidłowego odżywiania w trakcie chemioterapii. Pacjenci zakwalifikowani do pozajelitowego żywienia w warunkach domowych otrzymywali przez 90 dni mieszaninę żywieniową o wartości energetycznej od 20 do 30 kcal/kg m.c./d oraz zawartości białka 1-1,5 g/kg m.c./d. Po zakończeniu badania uzyskano poprawę parametrów antropometrycznych, między innymi masy ciała, zawartości tkanki tłuszczowej oraz biochemicznych wskaźników stanu odżywienia – stężenia albuminy.

W prezentowanym badaniu spożycie białka z codzienną dietą było niewystarczające i zostało oszacowane na poziomie 88% dziennego zapotrzebowania energetycznego. Liczne badania, w tym przeprowadzone przez Holmes i wsp. [121] obejmujące 6 000 pacjentek z rakiem piersi, dowiodły zależności pomiędzy wysokim spożyciem białka w diecie, a rzadszym pojawieniem się wznowy czy zmniejszeniem ryzyka śmiertelności. Zaobserwowano, że białko pochodzenia zwierzęcego, którego źródłem mogą być drób, mięso, ryby, jaja oraz produkty mleczne, znacznie szybciej uzupełnia niedobory tego składnika w organizmie, niż białko pochodzenia roślinnego. Korzystny wpływ spożycia białka w chorobie nowotworowej piersi nie był zależny od

rodzaju aminokwasów wchodzących w jego skład [121]. Przeprowadzono również badania mające na celu oszacowanie wpływu wysokiego spożycia białka na ryzyko występowania choroby nowotworowej. W odniesieniu do raka piersi [122], jajnika [123] oraz jelita grubego [124] nie zauważono związku pomiędzy wysokim spożyciem białka w codziennej diecie a zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu. Niskie spożycie białka z dietą sprzyja gorszemu gojeniu ran pooperacyjnych, hipoalbuminemii, niskiej masie mięśniowej, a w konsekwencji sarkopenii, definiowanej jako ubytek masy i siły mięśniowej. Otyłość sarkopeniczna występująca w grupie pacjentek z rakiem piersi jest związana z większą toksycnością stosowanego leczenia, co udowodniono w badaniach Prado i wsp. [125]. Toksyczny wpływ chemioterapii zaobserwowano u 50% kobiet z inwazyjnym rakiem piersi prezentujących cechy sarkopenii, w porównaniu do 20% kobiet z prawidłową masą i siłą mięśniową. Uznano, że spożycie białka na poziomie 1,2-1,5g/kg m.c./d jest wystarczającym czynnikiem zabezpieczającym przed wystąpieniem sarkopenii w raku piersi [126].

W przedstawionej pracy zaobserwowano nadmierne spożycie węglowodanów, przekraczające o 12% zapotrzebowanie energetyczne. Zgodnie z informacjami zawartymi w dzienniczkach żywieniowych kobiet biorących udział w niniejszym badaniu, głównym źródłem węglowodanów w diecie było białe pieczywo, ziemniaki, owoce i warzywa. W ramach prezentowanego badania, często w diecie pacjentek pojawiały się także słodycze, wyroby cukiernicze i ciasta oraz soki. Analiza własna dzienniczek żywieniowych dostarczyła informacji na temat niskiego spożycia błonnika pokarmowego (22g/d), co związane było z koniecznością wprowadzenia diety łatwo strawnej, opartej na produktach z oczyszczonego ziarna zbóż oraz wykluczających surowe warzywa i owoce. Prezentowany w przedstawionej rozprawie model żywienia związany był z wysokim indeksem i ładunkiem glikemicznym diety, czego konsekwencją było wydzielanie insuliny w nadmiarze. W badaniu PREDIMED [127] przeprowadzonym w grupie ponad 4 000 kobiet, nie wykazano zależności pomiędzy wysokim indeksem/ładunkiem glikemicznym diety, a ryzykiem wystąpienia nowotworu piersi. W badaniu Schlesinger i wsp. [128] uwzględniono status receptorowy pacjentek oraz współwystępowanie menopauzy. Zależność pomiędzy wysokim spożyciem węglowodanów i wysokim indeksem glikemicznym diety została potwierdzona wyłącznie u kobiet w wieku pomenopauzalnym z estrogenoniezależnym rakiem piersi. U pozostałych badanych nie zauważono takiej korelacji. W badaniu Sieri i wsp. [129] zaobserwowano zależność pomiędzy wysokim indeksem glikemicznym diety

a występowaniem raka jelita grubego oraz dodatnią korelację pomiędzy ładunkiem glikemicznym diety a występowaniem raka piersi i jajnika, jednak zależności te były słabo zaznaczone i podlegające zmianom. Należy jednak zwrócić uwagę, że nadmierne spożywanie produktów o wysokim indeksie glikemicznym sprzyja występowaniu oporności tkanek na działanie insuliny oraz inicjuje proces kancerogenezy. W badaniu Romanos-Nanclares i wsp. [130] przeprowadzonym z udziałem prawie 11 000 zdrowych kobiet wykazano istotny związek pomiędzy regularnym wypijaniem słodzonych napojów gazowanych o wysokim indeksie glikemicznym a występowaniem raka piersi. Zależność pomiędzy występowaniem zjawiskiem insulinooporności a rakiem piersi potwierdzono w badaniu Kachhawa i wsp. [131], w którym odnotowano znamienne wyższe stężenia glukozy i insuliny na czczo w surowicy oraz wyższą wartość wskaźnika HOMA-IR u kobiet z rakiem piersi. Podobne wnioski uzyskano w badaniu Godinho-Mota i wsp. [132]. Uwzględniono w nim 116 kobiet z nowo rozpoznany rakiem piersi oraz 226 kobiet włączonych do grupy porównawczej. Zaobserwowano zdecydowanie wyższą wartość HOMA-IR dla kobiet obciążonych chorobą nowotworową w porównaniu do grupy porównawczej.

W prezentowanym badaniu oszacowano zawartość tłuszczu w codziennej diecie pacjentek z rakiem piersi w trakcie pooperacyjnej chemioterapii. W przedstawionej pracy dowiedziono, że średnie spożycie tłuszczów ogółem nie przekraczało w 83% dziennego zapotrzebowania energetycznego. W prezentowanej rozprawie odnotowano jednak zbyt wysokie spożycie nasyconych tłuszczów pochodzenia zwierzęcego, przekraczające 10% zapotrzebowania energetycznego. Wysokie spożycie tłuszczów nasyconych nie ma bezpośredniego wpływu na rozwój choroby nowotworowej piersi, jednak stosowanie takiego modelu żywienia przez dłuższy czas sprzyja rozwojowi brzusznej tkanki tłuszczowej, a tym samym otyłości i oporności na insulinę. Jest więc pośrednim czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi. W badaniu Brennan i wsp. [133] wykazano istotną zależność pomiędzy najniższym i najwyższym spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych u kobiet po przebytych raku piersi w odniesieniu do ryzyka wznowy i śmiertelności z powodu choroby nowotworowej. W innym badaniu zaobserwowano, że dieta bogata w niskotłuszczowe produkty wysokiej jakości jest korzystniejsza dla pacjentek po przebytych nowotworze piersi, niż tradycyjna „zachodnia” dieta, obfitująca w tłuszcze pochodzenia zwierzęcego, ponieważ obniża śmiertelność i ryzyko wznowy [134]. Wykazano również, że wysoka konsumpcja produktów o znacznej zawartości

cholesterolu zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet w wieku przed- jak i pomenopauzalnym [135].

W prezentowanym badaniu wykazano niskie spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych przez kobiety z rakiem piersi w trakcie pooperacyjnej chemioterapii. Pomimo wysokiej konsumpcji ryb, olejów tłoczonych na zimno oraz pestek i nasion, deklarowanej przez kobiety biorące udział w prezentowanym badaniu spożycie niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT) wynosiło około 3% dziennego zapotrzebowania energetycznego. Kwasy tłuszczowe omega-3 wykazują właściwości przeciwzapalne i są uznawane za składniki pożądane w chemoprewencji pierwotnej i wtórnej raka piersi. W badaniu Fabian i wsp. [136] wykazano, że odpowiednia podaż kwasów omega-3 w diecie pacjentek z rakiem piersi w trakcie chemioterapii może przyczynić się do zmniejszenia, warunkowanej zastosowanym leczeniem, utraty masy ciała oraz tkanki mięśniowej. W badaniu Paixão i wsp. [137] zaobserwowano, że suplementacja kwasów z rodziny omega-3: dokozaheksaenowego (DHA) oraz eikozapentaenowego (EPA) u kobiet z nowo rozpoznanym rakiem piersi wpłynęła korzystnie na funkcje układu immunologicznego, zmniejszając aktywność cytokin prozapalnych.

W przedstawionym badaniu oszacowano spożycie witamin i składników mineralnych z codzienną dietą. W prezentowanej pracy nie uwzględniono witamin i minerałów dostarczanych do organizmu w postaci leków i suplementów, ponieważ dane przedstawiane przez pacjentki nie były wiarygodne i dokładne. W prezentowanym badaniu większość witamin spożywana była na poziomie wystarczającym na pokrycie dobowego zapotrzebowania na te składniki. W prezentowanej rozprawie zaobserwowano zbyt niskie spożycie witaminy E (87% dziennego zapotrzebowania), witaminy D (11% dziennego zapotrzebowania) oraz wapnia (42,5% dziennego zapotrzebowania), zbyt wysokie natomiast witaminy A (271% dziennego zapotrzebowania). W czasie jakiegokolwiek terapii onkologicznej, w tym również chemioterapii, nie jest zalecana suplementacja jakichkolwiek witamin czy składników mineralnych, chyba, że stwierdza się niedobory tych składników.

Witamina E, wyrażana jako równoważnik α -tokoferolu, jest rozpuszczalnym w tłuszczach przeciwutleniaczem. Chroni witaminę A oraz niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe przed utlenieniem oraz stabilizuje błony komórkowe. W prezentowanym badaniu, pomimo spożywania znacznych ilości olejów roślinnych, głównie lnianego, z wiesiołka, z czarnuszki czy oliwy z oliwek, zapotrzebowanie na witaminę E zostało

pokryte tylko w 87%. W literaturze nie zostały opisane zależności pomiędzy podażą niedostatecznej ilości witaminy E a występowaniem raka piersi. W badaniu Wajid i wsp. [138] wykazano, że dodatkowa suplementacja witaminą E może wspomagać terapię nowotworową raka piersi, zwiększając jej skuteczność. Harvie w swoim przeglądzie opartym na czterech randomizowanych badaniach dotyczących osób z rakiem w obrębie głowy i szyi dowiódł, że suplementacja witaminą E oraz β -karotenem zmniejsza ryzyko wystąpienia skutków ubocznych radioterapii, jednak ryzyko wznowy oraz śmiertelność są zdecydowanie wyższe w tej grupie, szczególnie, jeśli dodatkowym czynnikiem ryzyka jest palenie tytoniu [139]. W badaniu *in vitro* na komórkach HeLa poddawanych chemioterapii kamptotecyną i suplementacji witaminą E zaobserwowano silne właściwości antyoksydacyjne witaminy E oraz brak wpływu na stosowaną chemioterapię [140]. Z uwagi na brak jednoznacznych wyników dotyczących znaczenia i wpływu witaminy E na skuteczność leczenia onkologicznego i występowanie skutków ubocznych konieczne jest wykonanie dalszych badań w tym zakresie.

Biologicznie aktywną formą witaminy D jest 1,25-dihydroksycholekalcyferol (witamina D₃), który powstaje na skutek przemian zachodzących pod wpływem promieniowania ultrafioletowego w skórze, wątrobie i nerkach. Istotną rolą witaminy D jest udział w gospodarce wapniowo-fosforanowej i tworzeniu kości, jednak znane jest też plejotropowe działanie witaminy D, w tym udział w ochronie przed chorobami metabolicznymi, autoimmunologicznymi oraz nowotworowymi. Analiza dzienniczków żywieniowych przedstawiona w rozprawie wykazała bardzo niski poziom spożycia witaminy D z codzienną dietą (zaledwie 11%). W badaniu de Sousa Almeida-Filho i wsp. [141] stwierdzono zależność pomiędzy niedoborem witaminy D, a gorszym rokowaniem w przebiegu raka piersi w grupie kobiet w wieku pomenopauzalnym. W badaniu tym wzięło udział prawie 200 kobiet z różnymi biochemicznymi podtypami raka piersi. Zaobserwowano, że u kobiet, u których stwierdzono niedobór witaminy D w surowicy krwi wymiary guza są znacznie większe i częściej występują przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. U kobiet z wyższymi stężeniami witaminy D w surowicy częściej wykrywano nowotwory luminalne A i B, która uznawane są za podtypy raka piersi o lepszym rokowaniu. Niedobór witaminy D był ściśle związany z występowaniem potrójnie negatywnego, najbardziej agresywnego, raka piersi u kobiet w wieku pomenopauzalnym. W badaniu Shaukat i wsp. [142] potwierdzono silną dodatnią korelację pomiędzy niedoborem witaminy D w surowicy (<20ng/mL), a występowaniem raka piersi (iloraz szans równy 7,8 (1,99-30,58)). Badanie Jasmine i wsp. [143] ukazuje

biologiczne i molekularne podłoże wpływu witaminy D na proces nowotworzenia. W komórkach raka piersi zanotowano obecność receptora dla witaminy D (*VDR – Vitamin D Receptor*), którego zmniejszona ekspresja wewnątrz komórki nowotworowej sprzyja procesowi metastazy. Zarówno występowanie choroby nowotworowej, jak i proces jej leczenia mają wpływ na stężenie witaminy D w surowicy krwi. Pacjentów z rakiem piersi i jelita grubego podzielono na dwie grupy, różniące się między sobą stopniem ekspozycji na promieniowanie słoneczne. Obie grupy obserwowano przed 12 tygodni. W tym czasie pacjenci otrzymywali zaplanowaną chemioterapię. W badaniu zaobserwowano znaczne zmniejszenie stężenia witaminy D w trakcie chemioterapii. Efekt ten był o wiele bardziej gwałtowny i widoczny, gdy pomiar miał miejsce w miesiącach jesiennych i zimowych [144]. W badaniu Kim i wsp. [145] wykazano, że nie tylko tradycyjna, adjuwantowa chemioterapia, ale i leczenie neoadjuwantowe jest związane z znacznym obniżeniem stężenia aktywnej witaminy D w surowicy. Analizie poddano prawie 400 kobiet z rakiem piersi zakwalifikowanych do przedoperacyjnej chemioterapii. Pomiaru dokonano przed rozpoczęciem leczenia oraz po jego zakończeniu. Większość kobiet wykazywała cechy niedoboru witaminy D już przy pierwszym pomiarze, jednak po zakończonej chemioterapii stężenia witaminy D uległy znacznemu obniżeniu. Autorzy badania nie dowiedli zależności klinicznych mających wpływ na ten proces.

Witamina A, wyrażana najczęściej wraz z β -karotenem jako równoważnik retinolu, jest witaminą antyoksydacyjną, rozpuszczalną w tłuszczach. Jej wpływ na organizm człowieka wiąże się głównie z rozwojem i wzrostem tkanki nabłonkowej i kostnej, prawidłowym widzeniem oraz funkcjami reprodukcyjnymi. W przedstawionym badaniu oszacowano spożycie ekwiwalentu retinolu (zarówno witaminy A, jak i β -karotenu) na poziomie trzykrotnie przekraczającym dobowe zapotrzebowanie (271%). Nadmierne spożycie witaminy A, pomimo jej właściwości przeciwutleniających, może wywołać efekt toksyczny dla organizmu człowieka, z uwagi na jej właściwości hydrofobowe i możliwość magazynowania nadmiaru tej witaminy w wątrobie. W badaniach Tanvetyanon i wsp. [146] zauważono, że nadmierna suplementacja β -karotenem sprzyja rozwojowi raka płuc u palaczy. Podobne wyniki uzyskał w swoim przeglądzie Góralczyk [147], kwalifikując palenie tytoniu, jako szczególną okoliczność sprzyjającą rozwojowi raka płuca u osób suplementujących wysokie dawki β -karotenu. Zaznaczył jednak, że w przypadku osób zdrowych, niepalących, fortyfikacja diety w β -karoten może przynieść pozytywne skutki. Istnieje wiele badań opisujących związek

między suplementacją witaminą A, a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej. Jedynym z nich jest metaanaliza oparta na 11 badaniach uwzględniająca wpływ witaminy A na występowanie raka trzustki. Według autorów występuje ujemna korelacja między suplementacją witaminy A, a występowaniem choroby nowotworowej [148].

Pokrycie dziennego zapotrzebowania na wapń jest istotne dla prawidłowego funkcjonowania układu kostnego, procesu krzepnięcia krwi oraz śródbłonowego przekazywania komórkowego. W przedstawionym badaniu wykazano spożycie wapnia na poziomie 42,5% dziennego zapotrzebowania. Tak niskie spożycie wapnia może nasilać zjawisko osteomalacji i osteoporozy, szczególnie, gdy dobowy podaż witaminy A przekracza wartość referencyjną, co zostało zaobserwowane w prezentowanym badaniu. W szwedzkim badaniu AMORIS [149], do którego włączono 229 674 kobiety, zauważono ujemną korelację między stężeniem wapnia w surowicy a ryzykiem wystąpienia raka piersi. Zależność tę potwierdzono w metaanalizie Hidayat i wsp. [150], w której przebadano 26 606 kobiet. Wpływ spożycia wapnia na ryzyko wystąpienia nowotworów został oceniony m.in. dla raka jajnika [151], jelita grubego [152] oraz płuc [153]. W każdym z wymienionych typów nowotworów zaobserwowano ujemną korelację między spożyciem wapnia, a ryzykiem rozwoju raka.

Wpływ na stan kości u kobiet z rakiem piersi ma również rodzaj leczenia przeciwnowotworowego, w szczególności chemioterapia i hormonoterapia. W przypadku nowotworów estrogenozależnych jedną z form leczenia systemowego jest wieloletnia hormonoterapia, polegająca między innymi na podawaniu inhibitorów aromatazy. Stosowanie tych leków u kobiet w wieku pomenopauzalnych znacznie obniża gęstość kości, sprzyjając ich złamaniu [154,155]. W grupie kobiet w wieku przedmenopauzalnym ryzyko wystąpienia złamań jest nieco niższe, jednak pooperacyjna chemioterapia wspomagana hormonalną stymulacją jajników sprzyja utracie masy kostnej do 10% w ciągu roku od włączenia leczenia [156].

5.3. WPŁYW CHEMIOTERAPII NA PARAMETRY STRESU OKSYDACYJNEGO I BIOLOGICZNE AKTYWNE CZĄSTECZKI ORAZ KORELACJE MIĘDZY NIMI

Zarówno sam proces nowotworzenia, jak i stosowane metody leczenia wpływają znacznie na parametry biochemiczne oznaczane z krwi pacjentów. W badaniu przedstawionym w prezentowanej rozprawie u kobiet z rakiem piersi odnotowano

zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL i wzrost stężenia trójglicerydów. Oba te parametry są składowymi tzw. zespołu metabolicznego, związanego z otyłością i obciążeniem układu sercowo-naczyniowego. Pogorszenie tych parametrów w grupie badanych kobiet może świadczyć o wzroście wisceralnej tkanki tłuszczowej w trakcie chemioterapii. Obciążenie układu krążenia obniża możliwość stosowania pełnej chemioterapii, z uwagi na wysoką kardiotoxyczność cytostatyków stosowanych w raku piersi, głównie antracyklin. W efekcie pogarsza się także rokowanie pacjentów.

W badaniu Hilvo i wsp. [157] wykazano, że stężenie trójglicerydów wzrasta dramatycznie u kobiet z rakiem piersi w wieku pomenopauzalnym, poddanych przedoperacyjnej chemioterapii. W tym samym badaniu wykazano także, że stężenie trójglicerydów może być związane z aktywnością receptorową. W grupie kobiet przed menopauzą wykazano istotną zależność pomiędzy stężeniem trójglicerydów po chemioterapii, a brakiem aktywności receptora estrogenowego. W badaniu Lv i wsp. [158] obserwowano związek pomiędzy stężeniem cholesterolu HDL, a uszkodzeniem wątroby w przebiegu chemioterapii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc. W badaniu wzięło udział 116 mężczyzn, a u 54 z nich zaobserwowano cytotoxyczne uszkodzenie wątroby, któremu towarzyszyło obniżone stężenie cholesterolu HDL. Zdaniem autorów badania stężenie cholesterolu HDL może być skutecznym czynnikiem prognostycznym uszkodzenia wątroby w wyniku działania chemioterapii. W badaniu Raza i wsp. [159] porównano stężenia lipidów w surowicy krwi z wielkością guza oraz przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych w grupie kobiet z rakiem piersi, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia. Dyslipidemia (definiowana, jako wysokie stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL, natomiast niskie stężenie cholesterolu HDL) najczęściej występowała u kobiet z rakiem piersi i obecnymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Dla nowotworów o I i II stopniu zaawansowania wykazano o 11% wyższe stężenie trójglicerydów, w odniesieniu do grupy porównawczej. Z kolei dla guzów mniejszych niż 2,5cm odnotowano o 2% wyższe stężenie trójglicerydów oraz o 2% niższe stężenie cholesterolu HDL, niż w grupie zdrowych kobiet.

W przedstawionej pracy oznaczano parametry mogące mieć potencjalny wpływ na stan odżywienia kobiet chorych na raka piersi. Były to zarówno biologicznie aktywne cząsteczki: APLN i RBP-4, jak i wykładniki stresu oksydacyjnego: 8-OHdG i TAC.

W prezentowanym badaniu odnotowano obniżenie stężenia 8-OHdG w przebiegu chemioterapii. Zmiana ta nie była zależna od stopnia złośliwości histopatologicznej czy

aktywności receptorów HER2. W prezentowanym badaniu istotne obniżenie stężenia 8-OHdG zauważono u kobiet z prawidłową zawartością tkanki tłuszczowej, z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych oraz z guzem o średnicy przekraczającej 2 cm. W badaniu Bayo i wsp. [160] zauważono, że u kobiet z rakiem piersi stężenie 8-OHdG jest zdecydowanie wyższe niż w grupie kobiet zdrowych, czego efektem było uznanie tego parametru za skuteczny czynnik wykrywający wczesne stadium raka piersi. Pomimo, iż w badaniu własnym nie doszukano się zależności pomiędzy zmianą stężenia 8-OHdG, a aktywnością receptorową, w badaniu Jakovcevic i wsp. [161] wykazano, że na stężenie 8-OHdG ma wpływ biologiczny podtyp raka, przy czym trójjemny rak piersi wykazuje najsilniejszą ujemną korelację z omawianym parametrem. Innych obserwacji dokonał Loft i wsp. [162], którzy zauważyli dodatnią zależność pomiędzy występowaniem raka piersi u kobiet w wieku pomenopauzalnym, a zmianą stężenia 8-OHdG w moczu, przy czym zmiana ta była istotna tylko dla podtypów o dodatniej ekspresji receptora estrogenowego. Uszkodzenie DNA, w wyniku którego wzrasta stężenie 8-OHdG w surowicy krwi, może więc być czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet po menopauzie [163]. W badaniu Berstein i wsp. [164] porównano także stężenie 8-OHdG u kobiet z rakiem piersi i kobiet z rakiem endometrium w wieku pomenopauzalnym przy współistniejącej cukrzycy oraz jej braku. Wyniki zebrano przed rozpoczęciem leczenia pacjentek. Stężenia 8-OHdG u kobiet z rakiem piersi były znamienne wyższe niż w przypadku raka endometrium. Co więcej, kobiety z rakiem piersi i współistniejącą cukrzycą prezentowały zdecydowanie wyższe stężenia 8-OHdG, niż kobiety nieobciążone cukrzycą. Badanie Wirth i wsp. [165] poddaje pod dyskusję protekcyjny wpływ diety na obniżenie stężenia 8-OHdG. 70 kobiet obciążonych rakiem piersi oraz zdrowych, w wieku pomenopauzalnym poddano 3-tygodniowej interwencji żywieniowej polegającej na spożywaniu warzyw krzyżowych w ilości przekraczającej 14 porcji tygodniowo. U kobiet z rakiem piersi po 3-tygodniowej interwencji wykazano znacznie niższe stężenia 8-OHdG w porównaniu do kobiet zdrowych. Taka zależność może świadczyć o wpływie warzyw kapustnych, w szczególności indolo-3-karbinolu, na zmniejszenie uszkodzeń DNA wywołanych chorobą nowotworową piersi. W badaniu Pour Khavari i wsp. [166] sprawdzano czy zmiana stężenia 8-OHdG jest dobrym predyktorem odpowiedzi guza na zastosowane leczenie. W badaniu uwzględniono pacjentów z rakiem przełyku poddanych radioterapii oraz pacjentów z rakiem żołądka leczonych chemioterapią. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie początkowe stężenia 8-OHdG były niższe,

w porównaniu do pacjentów, u których nie uzyskano efektów leczenia. Dodatkowo, pacjenci, u których zaobserwowano wzrost stężenia 8-OHdG w przebiegu leczenia charakteryzowali się dłuższym czasem przeżycia bez wznowy.

Parametrem ocenianym w prezentowanej pracy była całkowita zdolność antyoksydacyjna (TAC), będąca sumą rozpuszczalnych w tłuszczach i wodzie przeciwutleniaczy. W przedstawionej pracy nie zauważono różnic pomiędzy stężeniami TAC w przebiegu chemioterapii, jednakże uwidoczniła została pewna tendencja, która jest zgodna z danymi publikowanymi w literaturze. W badaniu Zowczak-Drabarczyk i wsp. [167] porównano stężenia TAS (Całkowity Status Antyoksydacyjny) kobiet z rakiem piersi oraz zdrowych. Wykazano, że kobiety zdrowe mają o wiele wyższy status antyoksydacyjny (1,61 mmol/L), niż kobiety z chorobą nowotworową (1,35 mmol/L). Zaobserwowano również, że kobiety w wieku przedmenopauzalnym mają niższe stężenie antyoksydantów w surowicy niż kobiety po menopauzie. Zdaniem autorów w wieku pomenopauzalnym wzrasta produkcja reaktywnych form tlenu, co pobudza wytwarzanie antyoksydantów w organizmie. Podobną zależność zauważono w odniesieniu do aktywności receptorowej. Kobiety z brakiem aktywności receptora estrogenowego charakteryzowały się wyższą zawartością antyoksydantów, niż w przypadku pozostałych biologicznych podtypów raka piersi. TAS jest więc zależny od wieku i aktywności receptorów estrogenowych. Taherkhani i wsp. [168] przeprowadzili ocenę TAS w trakcie 3 cykli chemioterapii schematem AC w grupie 60 kobiet z rakiem piersi. Zauważono obniżenie TAS w przebiegu chemioterapii, co może świadczyć o znacznej cytotoxyczności stosowanego leczenia oraz stopniu zaawansowania choroby. W badaniu Mansara i wsp. [169] obserwowano wpływ suplementacji kwasami omega-3 na zawartość antyoksydantów u kobiet z rakiem piersi poddanych pooperacyjnej (radykałna mastektomia) chemioterapii. W czasie leczenia chemicznego pacjentki otrzymywały mieszaninę kwasów: EPA – 180 mg/d oraz DHA – 120 mg/d. Status antyoksydacyjny zmierzono metodą ORAC. Wykazano, że status antyoksydacyjny kobiet zażywających olej rybi z odpowiednią zawartością kwasów omega-3 po zakończonej chemioterapii był znamienne wyższy, niż przed rozpoczęciem leczenia.

Z uwagi na opisywaną w literaturze dodatnią zależność pomiędzy stężeniem APLN w osoczu krwi a zawartością tkanki tłuszczowej, uznano za prawdopodobne, iż APLN związana jest z występowaniem tych nowotworów, których ryzyko wzrasta wraz ze wskaźnikiem BMI. Zdaniem Wysockiej i wsp. [170] APLN może wpływać na wzrost nowotworu, przyspieszać angiogenezę, a także indukować metastazę.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że inhibicja receptorów APLN u osobników obciążonych rakiem dróg żółciowych zmniejsza masę guza [171]. Zależność pomiędzy występowaniem raka piersi, a stężeniem APLN została przedstawiona w badaniu Salman i wsp. [172]. Przez 12 miesięcy badano stężenie APLN u kobiet z rakiem piersi w wieku pomenopauzalnym poddanych leczeniu inhibitorami aromatazy, bez chemioterapii w wywiadzie. Wykazano, że stężenie APLN u kobiet z chorobą nowotworową jest zdecydowanie wyższe, w porównaniu do grupy zdrowych.

W przedstawionym badaniu nie wykazano istotnych różnic w stężeniach APLN podczas chemioterapii. Zauważono tendencję w kierunku obniżania się stężenia tej adipokiny w osoczu krwi w wyniku zastosowanego leczenia. Istnieje niewiele doniesień naukowych dotyczących zmian w stężeniu APLN w trakcie chemioterapii. W badaniu Zuurbier i wsp. [173] oceniano wpływ stężenia APLN na odpowiedź terapeutyczną u chorych z rakiem jelita grubego leczonych chemioterapią (bevacizumabem – cytostatycznym o właściwościach antyangiogennych). Wykazano, że osoby prezentujące wyższe stężenia APLN charakteryzowały się brakiem odpowiedzi na leczenie. Wykazano, że działanie APLN jest proangiogenne, szczególnie w okolicy guza, a ekspresja receptora APLN jest pobudzana w warunkach niedotlenienia. W badaniu Altinkaya i wsp. [174] prowadzonym w grupie kobiet z rakiem endometrium wykazano, że osoby otyłe, u których wskaźnik BMI jest wyższy niż 30 kg/m^2 prezentują wyższe stężenia adipokiny, niż osoby chore z nadwagą oraz prawidłową masą ciała. W przedstawionej rozprawie wykazano zależność pomiędzy ekspresją receptora HER2 a stężeniem APLN w osoczu pacjentek z rakiem piersi poddanych pooperacyjnej chemioterapii. W dostępnej literaturze brak jednak publikacji potwierdzających tę tezę.

Parametrem, którego zmiany w przebiegu chemioterapii oceniano w prezentowanym badaniu było również RBP-4. Białko to było do niedawna uważane za transportujące oraz chroniące witaminę A przed utlenieniem. Obecnie wiadomo, że jest adipokiną biorącą udział w rozwoju otyłości i insulinooporności [175]. W przedstawionym badaniu nie wykazano różnic w stężeniu RBP-4 w trakcie chemioterapii, bez względu na zawartość tkanki tłuszczowej, stopień złośliwości histopatologicznej czy aktywność receptorową. W prezentowanym badaniu zauważono jednak dodatnią korelację pomiędzy stężeniem RBP-4 a stężeniem hemoglobiny u kobiet z prawidłową zawartością tkanki tłuszczowej oraz z prawidłową masą ciała przed rozpoczęciem leczenia. W badaniu Fernandez-Real i wsp. [176] również wykazano dodatnią zależność pomiędzy stężeniami RBP-4, ferrytyny oraz żelaza w surowicy krwi.

W badaniu Jiao i wsp. [177] oznaczono stężenie RBP-4 w grupie 200 kobiet z rakiem piersi i 200 zdrowych ochotniczek. Wykazano znamienne wyższe stężenia RBP-4 w grupie obciążonej chorobą nowotworową. Co więcej, u kobiet z rakiem piersi bez aktywności receptorów estrogenowych i progesteronowych stężenia RBP-4 były zdecydowanie wyższe, niż w grupie ER+/PgR+.

5.4. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTEK Z RAKIEM PIERSI W TRAKCIE POOPERACYJNEJ CHEMIOTERAPII

Jakość życia pacjentek jest istotnym czynnikiem wpływającym na skuteczność leczenia, a nawet determinującym wybór metody terapeutycznej. W niniejszej pracy oceniono wpływ chemioterapii na zmiany w jakości życia, zdrowia oraz częstość występowania lęku i depresji u pacjentek z rakiem piersi poddanych pooperacyjnej chemioterapii. Jakość życia pacjentek biorących udział w prezentowanym badaniu nie uległa znacznym zmianom w przebiegu chemioterapii, polepszyła się jednak jakość zdrowia, oceniana na podstawie kwestionariusza WHOQoL BREF. Odnalezienie się w nowej sytuacji, jaką była chemioterapia, spowodowało poprawę w zakresie komponenty środowiskowej. Po 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia pacjentki biorące udział w badaniu znacznie lepiej oceniały otaczające je środowisko, zarówno domowe, jak i szpitalne. Dużo rzadziej pojawiały się także epizody depresji, natomiast uczucie lęku znikło całkowicie. Badania Zhang i wsp. [178] potwierdziły tę tezę. W czasie 6-tygodniowej oraz 12-tygodniowej obserwacji kobiet z rakiem piersi po operacji, zakwalifikowanych do chemioterapii zauważono obniżenie poziomu lęku i depresji, przy czym zmiana ta była bardziej widoczna podczas dłuższego leczenia. W badaniu Berhili i wsp. [179] potwierdzono, że cierpienie psychiczne oszacowane na podstawie skali HADS, u kobiet z rakiem piersi poddanych różnorodnym formom leczenia, jest związane z rodzajem operacji (najsilniejsze po radykalnej mastektomii), z sytuacją emocjonalną pacjenta oraz brakiem wsparcia ze strony najbliższej rodziny i przyjaciół. Badania Oh [180] dowiodły, że depresja pojawiająca się w trakcie chemioterapii u osób chorujących na różne nowotwory, ma znamienne wpływy na obniżenie funkcji kognitywnych, w szczególności zaburzenia pamięci oraz trudności w skupieniu uwagi. Obniżenie funkcji poznawczych zostało odnotowane u prawie 50% badanych. Zjawisko określane jako zespół zmęczenia towarzyszący chorobie nowotworowej (*CRF – cancer-related fatigue*)

zostało opisane już w 2007 roku przez Ryan'a i wsp. [181]. Występuje ono najczęściej w ciągu pierwszego roku po zakończeniu leczenia onkologicznego, jednak u co trzeciego pacjenta utrzymuje się przez 10 lat i dłużej. Zjawisku temu towarzyszą depresja oraz lęk, spowolnienie, trudności w funkcjonowaniu społecznym [182]. W badaniu Fabi i wsp. [182] wykazano, że lęk i depresja towarzyszą pacjentkom z rakiem piersi w trakcie pooperacyjnej chemio- i hormonoterapii na poziomie odpowiednio 20% i 15% w trakcie terapii, 11% i 10% - 12 miesięcy po zakończeniu leczenia oraz 5% - 24 miesiące po zakończeniu leczenia. W badaniu Purkayastha D. i wsp. [183] przeprowadzonym na 270 kobietach ze zdiagnozowanym rakiem piersi i poddanym aktywnemu leczeniu zauważono, że co piąta badana wykazywała cechy depresji. Co więcej, zaobserwowano również, że współwystępowanie depresji jest związane z gorszą jakością życia we wszystkich czterech badanych komponentach, zgodnie z kwestionariuszem WHOQOL. Czynnikiem wpływającym na poprawę jakości życia jest aktywność fizyczna. W badaniu Canário i wsp. [184] przeprowadzonym na grupie 215 kobiet ze zdiagnozowanym rakiem piersi wykazano, że osoby aktywne fizycznie wykazują znamienne wyższą jakość życia od osób prowadzących siedzący tryb życia. W randomizowanym badaniu oceniającym jakość życia 12 miesięcy po zakończeniu leczenia raka piersi, oceniano prawie 600 kobiet. Aktywność fizyczną sprawdzano za pomocą testu biegania i ogólnej sprawności fizycznej. Kobiety z lepszą aktywnością fizyczną wykazywały znamienne wyższą jakość życia [184]. Zarówno intensywna aktywność fizyczna, jak i ćwiczenia wzmacniające mają pozytywny wpływ na jakość życia kobiet z rakiem piersi. W badaniu Jong i wsp. [185] wykazano, że regularnie uprawianie jogi może wpłynąć na zmniejszenie zespołu zmęczenia w trakcie neo- oraz adjuwantowej chemioterapii w raku piersi. Kobiety uczestniczące w jednej sesji jogi w tygodniu przez okres 3 miesięcy wykazywały wyższą jakość życia, chętniej wracały do obowiązków zawodowych, a także rzadziej występowały u nich nudności i wymioty towarzyszące chemioterapii. Grupa kobiet biorąca udział w autorskim badaniu nie dysponowała takimi możliwościami wsparcia, jak joga. Wprowadzenie możliwości relaksacji w takiej formie mogłoby się przyczynić do poprawy wyników w badanej grupie pacjentek.

W przedstawionej rozprawie wyniki badań dowodzą, że żywienie pacjentów onkologicznych stanowi ważny element leczenia wspomagającego w chorobach nowotworowych. Zarówno nowotwory umiejscowione w przewodzie pokarmowym, związane z utratą masy ciała w trakcie leczenia, jak i nowotwory zlokalizowane poza

przewodem pokarmowym, jak rak piersi, powinny być prowadzone pod kontrolą dietetyka. Rutynowe wykonywanie analiz antropometrycznych oraz biochemicznych może stanowić ważny element leczenia, wpływający na okres przeżycia bez wznowy oraz jakość życia kobiet z rakiem piersi poddanych chemioterapii. Edukacja żywieniowa kobiet w okresie leczenia przeciwnowotworowego pozwoli uniknąć błędów żywieniowych, co zapewni prawidłową podaż składników odżywczych, w tym witamin i składników mineralnych, a tym samym poprawę ich stanu odżywienia.

WNIOSKI

1. Chemioterapia ma istotny wpływ na zmianę parametrów stanu odżywienia u kobiet chorych na raka piersi. Stężenia transferyny i albuminy są czułymi wskaźnikami stanu odżywienia w trakcie chemioterapii.
2. Wiedza kobiet z rakiem piersi na temat zasad prawidłowego odżywiania w trakcie chemioterapii jest niewystarczająca, co uzasadnia stworzenie programu edukacji żywieniowej pacjentek chorych na raka piersi przed i po chemioterapii.
3. Badanie stężenia 8-OHdG w surowicy krwi wskazuje na duży potencjał aplikacyjny tej cząsteczki w ocenie stanu zaawansowania raka piersi.
4. Jakość życia pacjentek chorych na raka piersi w trakcie chemioterapii ulega poprawie w przebiegu leczenia, ponieważ zmniejsza się odsetek osób subiektywnie odczuwających depresję.

STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem wśród polskich kobiet. Jest również drugą, co do częstości występowania przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych. Każdego roku odnotowuje się wzrost zachorowań na raka piersi. Istnieje wiele czynników modyfikowalnych oraz niemodyfikowalnych zwiększających ryzyko raka piersi. Wśród czynników nie podlegających modyfikacji należy wymienić predyspozycje genetyczne, wiek oraz gospodarkę hormonalną. Do grupy modyfikowalnych czynników rozwoju raka piersi należą: stosowanie terapii hormonalnych, regularna aktywność fizyczna, utrzymywanie należytej masy ciała oraz prawidłowa, zbilansowana dieta, uboga w alkohol, nasycone kwasy tłuszczowe oraz łatwo przyswajalne węglowodany.

Celem powyższej pracy było poznanie zależności pomiędzy stanem odżywienia, sposobem żywienia i jakością życia kobiet z rakiem piersi poddanych pooperacyjnej chemioterapii.

W badaniu wzięło udział 60 pacjentek z rozpoznanym rakiem piersi, operowanych w II Oddziale Chirurgii Onkologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii, poddanych pooperacyjnej (adjuwantowej) chemioterapii. Wszystkie kobiety zostały poddane dwukrotnym analizom biochemicznym, antropometrycznym oraz żywieniowym – w dniu pierwszej chemioterapii przed podaniem leków cytostatycznych oraz 6 tygodni później. Dokonano również oceny parametrów stresu oksydacyjnego (8-OHdG oraz TAC) oraz wybranych biologicznie aktywnych cząsteczek (APLN, RBP-4) mających potencjalny wpływ na występowanie choroby nowotworowej piersi. Jakość życia pacjentek mierzono za pomocą ogólnie dostępnych kwestionariuszy – Międzynarodowego Kwestionariusza Jakości Życia oraz Szpitalnej Skali Lęku i Depresji. Poddano analizie 7-dniowe dzienniczki żywieniowe służące do oszacowania podaży składników odżywczych z diety kobiet z rakiem piersi w trakcie pooperacyjnej chemioterapii.

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono pogorszenie stanu odżywienia u kobiet z rakiem piersi w trakcie pooperacyjnej chemioterapii na podstawie wskaźników biochemicznych – stężeń albuminy oraz transferyny. Największą różnicę stężeń albuminy i transferyny w trakcie chemioterapii uzyskano u kobiet ze średnim i złym rokowaniem oraz ze zmianą nowotworową o średnicy nie przekraczającej 5 cm.

Ocena sposobu żywienia pacjentek z rakiem piersi wskazała na liczne błędy żywieniowe. W oparciu o dzienniczki żywieniowe zaobserwowano niedostateczną podaż

energii, białka, witamin E i D, kwasów omega-3 oraz wapnia. Z uwagi na budulcowy oraz antyoksydacyjny charakter wymienionych składników pokarmowych ich niedobór może być związany z obniżoną skutecznością leczenia oraz większą częstością występowania skutków ubocznych chemioterapii. W badaniu stwierdzono także nadmierne spożycie węglowodanów, tłuszczów nasyconych oraz witaminy A.

W przebiegu chemioterapii zaobserwowano wzrost wykładników zespołu metabolicznego – obniżenie stężenia cholesterolu HDL oraz wzrost stężenia trójglicerydów, co w połączeniu z nadmierną zawartością tkanki tłuszczowej może stanowić niekorzystny czynnik rokowniczy. W trakcie chemioterapii odnotowano również obniżenie stężenia 8-OHdG – markera stresu oksydacyjnego. Największą różnicę stężeń 8-OHdG zauważono u kobiet z prawidłową masą ciała. Zaobserwowano także zależność pomiędzy stężeniem 8-OHdG a stopniem inwazji nowotworu oraz wielkością guza.

Jakość życia i zdrowia kobiet z rakiem piersi uległa znacznej poprawie w trakcie chemioterapii. Po 6 tygodniach chemioterapii zauważono mniej epizodów lęku i depresji niż przed włączeniem leków cytostatycznych.

Otrzymane wyniki pozwoliły na wysunięcie następujących wniosków:

1. Chemioterapia ma istotny wpływ na zmianę parametrów stanu odżywienia u kobiet chorych na raka piersi. Stężenia transferyny i albuminy są czułymi wskaźnikami stanu odżywienia w trakcie chemioterapii.
2. Wiedza kobiet z rakiem piersi na temat zasad prawidłowego odżywiania w trakcie chemioterapii jest niewystarczająca, co uzasadnia stworzenie programu edukacji żywieniowej pacjentek chorych na raka piersi przed i po chemioterapii.
3. Badanie stężenia 8-OHdG w surowicy krwi wskazuje na duży potencjał aplikacyjny tej cząsteczki w ocenie stanu zaawansowania raka piersi.
4. Jakość życia pacjentek chorych na raka piersi w trakcie chemioterapii ulega poprawie w przebiegu leczenia, ponieważ zmniejsza się odsetek osób subiektywnie odczuwających depresję.

SUMMARY

Breast cancer is the most common cancer among Polish women. It is also the second most frequent cause of death because of cancer. Every year there is an increase in breast cancer cases. There are many modifiable and non-modifiable factors that increase the risk of breast cancer. The genetic predisposition, age and endocrine management were included in the group of non-modifiable factors. The hormonal therapies, regular physical activity, maintaining proper body weight and a well-balanced diet, containing small amounts of alcohol, saturated fatty acids and monosaccharides are modifiable factors of risk of breast cancer.

The aim of the study was to find out the relationship between the nutritional status, diet and quality of life of women with breast cancer subjected to adjuvant chemotherapy.

The study included 60 patients of the IInd Department of Oncological Surgery Greater Poland Cancer Centre with diagnosed breast cancer subjected to adjuvant chemotherapy. All women were subjected to biochemical, anthropometric and nutritional analyzes on the first day of chemotherapy before cytostatic drugs and 6 weeks later. Parameters of oxidative stress (8-OHdG and TAC) and selected biological active molecules (APLN, RBP-4) having a potential effect on the incidence of breast cancer have also been investigated. Quality of life was measured using generally available questionnaires – the World Health Organization Quality of Life and the Hospital Anxiety and Depression Scale. The 7-day nutritional diary used to estimate the supply of nutrients to the diet of women with breast cancer during adjuvant chemotherapy was analyzed.

The study showed a deterioration in nutritional status in women with breast cancer during adjuvant chemotherapy based on biochemical indicators - albumin and transferrin concentrations. The greatest difference in albumin and transferrin concentrations during chemotherapy was obtained in women with moderate and poor prognosis and with a tumor smaller than 5 cm.

Evaluation of the diet of patients with breast cancer indicated numerous incorrect eating habits. Based on dietary diaries, insufficient supply of energy, proteins, vitamins E and D, omega-3 acids and calcium was observed. Due to the building and antioxidative nature of these nutrients, their deficiency may be associated with reduced efficacy of treatment and higher incidence of side effects of chemotherapy. An excessive intake of carbohydrates, saturated fat and vitamin A has also been found in the study.

During chemotherapy an increase in metabolic syndrome markers was observed - lowering of HDL cholesterol and increase in triglycerides, which in combination with excessive content of adipose tissue may be an unfavorable prognostic factor. During chemotherapy a decrease in the concentration of 8-OHdG - a marker of oxidative stress, was also recorded. The highest difference in 8-OHdG concentrations during chemotherapy was observed in women with proper body mass. The relationship between the concentration of 8-OHdG and the level of tumor invasion and tumor size has also been noticed.

The quality of life and health of women with breast cancer has improved significantly during chemotherapy. After 6 weeks of chemotherapy, less episodes of anxiety and depression were noted than before the inclusion of cytostatic drugs.

Obtained results let to draw the following conclusions:

1. Chemotherapy has a significant impact on changes of nutritional status in women with breast cancer. Transferrin and albumin concentrations are sensitive indicators of nutritional status during chemotherapy.
2. The knowledge of women with breast cancer about the principles of proper nutrition during chemotherapy is insufficient, which justifies the creation of a nutritional education program for breast cancer patients before and after chemotherapy.
3. The concentration of 8-OHdG in blood serum indicates high potential of this molecule in the assessment of the stage of breast cancer.
4. The quality of life of patients with breast cancer during chemotherapy is improved in the course of treatment, because the percentage of people subjectively experiencing depression decreases.

BIBLIOGRAFIA

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/>, data wejścia 06.06.2017.
2. Gronwald J., Byrski T., Huzarski T., Oszurek O. i wsp.: Genetyka kliniczna raka piersi i jajnika. *Post. N. Med.* 2008; 21 (7): 446-455.
3. Alco G., Igdem S., Dincer M., Ozmen V. et al.: Vitamin D levels in patients with breast cancer: importance of dressing style. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15 (3): 1357-1362.
4. Webber C., Gospodarowicz M., Sobin L.H., Wittekind C. et al.: Improving the TNM classification: findings from a 10-year continuous literature review. *Int. J. Cancer.* 2014; 135 (2): 371-378.
5. Brouckaert O., Rudolph A., Laenen A., Keeman R. et al.: Reproductive profiles and risk of breast cancer subtypes: a multi-center case-only study. *Breast Cancer Res.* 2017; 19 (1): 119. doi: 10.1186/s13058-017-0909-3. data wejścia: 12.06.2017.
6. Winczura P., Senkus-Konefka E., Jassem J.: Polskie i międzynarodowe zalecenia dotyczące leczenia raka piersi. *Nowotwory* 2013; 63 (1): 58-65.
7. Eknayan G.: Adolphe Quetelet (1796-1874) – the average man and indices of obesity. *Nephrol. Dial. Transplant* 2008; 23: 47-51.
8. De Lorenzo A., Soldati L., Sarlo F., Calvani M. et al.: New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(2): 681-703.
9. Tahergorabi Z., Khazaei M., Moodi M., Chamani E.: From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. *Cell Biochem. Funct.* 2016; 34(8): 533-545.
10. Du X., Hidayat K., Shi B.M.: Abdominal obesity and gastroesophageal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci. Rep.* 2017; 37(3). doi: 10.1042/BSR20160474. Data wejścia: 14.12.2017
11. Freisling H., Arnold M., Soerjomataram I., O'Doherty M.G. et al.: Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in older adults in relation to cancer risk: meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe. *Br. J. Cancer.* 2017. doi: 10.1038/bjc.2017.106. data wejścia: 14.12.2017
12. Li S., Wang Z., Huang J., Fan J. et al.: Systematic review of prognostic roles of body mass index for patients undergoing lung cancer surgery: does the 'obesity paradox' really exist? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017; 51(5): 817-828.
13. Kobiela J., Stefaniak T., Krajewski J., Kalinska-Blach B. i wsp.: Dynamics of estrogen-induced oxidative stress. *Acta Biochim. Pol.* 2007; 54 (2): 289-295.
14. Dall G.V., Britt K.L.: Estrogen effects on the mammary gland in early and late life and breast cancer risk. *Front. Oncol.* 2017; 110 (7). doi: 10.3389/fonc.2017.00110. data wejścia: 16.06.2017.

15. Jung S.Y., Ho G., Rohan T., Strickler H. et al.: Interaction of insulin-like growth factor-I and insulin resistance-related genetic variants with lifestyle factors on postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017. doi: 10.1007/s10549-017-4272-y. data wejścia: 20.08.2017.
16. Krakauer N.Y., Krakauer J.C.: A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One* 2012; 7 (7): e39504.
17. National Health and Nutrition Examination Survey: California and Los Angeles County, Estimation Methods and Analytic Considerations, 1999–2006 and 2007–2014. *Vital Health Stat.* 2017; 2 (173): 1-26.
18. He S., Chen X.: Could the new body shape index predict the new onset of diabetes mellitus in the Chinese population? *PLoS One* 2013; 8 (1): e50573.
19. Cheung Y.B.: "A Body Shape Index" in middle-age and older Indonesian population: scaling exponents and association with incident hypertension. *PLoS One* 2014; 9 (1): e85421.
20. Kabat G.C., Xue X., Kamensky V., Lane D. et al.: Risk of breast, endometrial, colorectal, and renal cancers in postmenopausal women in association with a body shape index and other anthropometric measures. *Cancer Causes Control.* 2015; 26 (2): 219-229.
21. González-Ruiz K., Correa-Bautista J.E., Ramírez-Vélez R.: Body adiposity and its relationship of metabolic syndrome components in Colombian adults. *Nutr. Hosp.* 2015; 32 (4): 1468-1475.
22. Dzygadło B., Łepecka – Klusek C., Pilewski B.: Wykorzystanie analizy impedancji bioelektrycznej w profilaktyce i leczeniu nadwagi i otyłości. *Probl. Hig. Epidemiol.* 2012, 93 (2): 274-280.
23. Lewitt A., Mądro E., Krupienicz A.: Podstawy teoretyczne i zastosowanie analizy impedancji bioelektrycznej (BIA). *Endokrynol. Otyłość* 2007; 3 (4): 79-84.
24. Sergi G., De Rui M., Stubbs B., Veronese N., Manzato E.: Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons. *Aging Clin. Exp. Res.* 2017. doi: 10.1007/s40520-016-0622-6. Data wejścia: 28.05.2017.
25. Nicholson J.P., Wolmarans M.R., Park G.R.: The role of albumin in critical illness. *Br. J. Anaesth* 2000; 85: 599-610.
26. Gburek J., Gołąb K., Juszczynska K.: Nerkowy katabolizm albuminy - aktualne poglądy i kontrowersje. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2011; 65: 668-677.
27. Kłęk S., Jankowski M., Kruszewski W.J., Fijuth J. et al.: Standardy leczenia żywieniowego w onkologii. *Onkol. Prakt. Klin.* 2015; 1 (1): 19-36.
28. Bharadwaj S., Ginoya S., Tandon P., Gohel T.D. et al.: Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol. Rep.* 2016; 4 (4): 272-280.

29. Fizia K., Gętek M., Czech N., Muc-Wierzgoń M., Nowakowska-Zajdel E.: Metody oceny stanu odżywienia u chorych na nowotwory. *Pielęg. Pol.* 2013; 2 (48): 105–110.
30. Malczyk E., Majkrzak Ż.: Żywieniowe czynniki rozwoju raka piersi. *Probl. Hig. Epidemiol.* 2015; 96 (1): 67-76.
31. Tuchowska P., Worach-Kardas H., Marcinkowski J.T.: Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce – główne czynniki ryzyka i możliwości optymalizacji działań profilaktycznych. *Probl. Hig. Epidemiol.* 2013; 94 (2): 166-171.
32. Janssens J.P., Vandeloo M.: Rak piersi: bezpośrednie i pośrednie czynniki ryzyka związane z wiekiem i stylem życia. *Nowotwory 2009*; 59 (3): 159-167.
33. Chan D.S., Vieira A.R., Aune D., Bandera E.V. et al.: Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (10): 1901-1914.
34. Neuhouser M.L., Aragaki A.K., Prentice R.L., Manson J.E. et al.: Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2015; 1 (5): 611-621.
35. Brown K.A., Iyengar N.M., Zhou X.K., Gucalp A. et al.: Menopause is a determinant of breast aromatase expression and its associations with BMI, inflammation, and systemic markers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102 (5): 1692-1701.
36. Pan F., Hong L.Q.: Insulin promotes proliferation and migration of breast cancer cells through the extracellular regulated kinase pathway. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15 (15): 6349-6352.
37. Duggan C., Irwin M.L., Xiao L., Henderson K.D. et al.: Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (1): 32-39.
38. Artac M., Bozcuk H., Kiyici A., Eren O.O. et al.: Serum leptin level and waist-to-hip ratio (WHR) predict the overall survival of metastatic breast cancer (MBC) patients treated with aromatase inhibitors (AIs). *Breast Cancer.* 2013; 20 (2): 174-180.
39. Sadim M., Xu Y., Selig K., Paulus J., Uthe R. et al.: A prospective evaluation of clinical and genetic predictors of weight changes in breast cancer survivors. *Cancer.* 2017; 123 (13): 2413-2421.
40. Grodecka-Gazdecka S.: Związki otyłości z rakiem piersi. *For. Zaburz. Metabol.* 2011; 2 (4): 231-238.
41. Liu L., Shi Y., Li T., Qin Q. et al.: Leisure time physical activity and cancer risk: evaluation of the WHO's recommendation based on 126 high-quality epidemiological studies. *Br. J. Sports Med.* 2016; 50: 372-378.
42. Dethlefsen C., Pedersen K.S., Hojman P.: Every exercise bout matters: linking systemic exercise responses to breast cancer control. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017; 162 (3): 399-408.

43. Allin K.H., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G.: Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2217-2224.
44. Gyllenhammer L.E., Vanni A.K., Byrd-Williams C.E., Kalan M. et al.: Objective habitual physical activity and estradiol levels in obese latina adolescents. *J. Phys. Act. Health.* 2013; 10 (5): 727–733.
45. Smith A.J., Phipps W.R., Arikawa A.Y., O'Dougherty M. et al.: Effects of aerobic exercise on premenopausal sex hormone levels: results of the WISER study, a randomized clinical trial in healthy, sedentary, eumenorrheic women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 20 (6): 1098-1106.
46. Litwiniuk M., Kara I.: Aktywność fizyczna a nowotwory. *OncoReview* 2012; 2 (4): 228-233.
47. Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N. et al.: ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin. Nutr.* 2017; 36 (1): 11-48.
48. Rock C.L., Doyle C., Demark-Wahnefried W., Meyerhardt J. et al.: Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J. Clin.* 2012; 62 (4): 243-274.
49. Liu J., Ma D.W.: The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of breast cancer. *Nutrients* 2014; 6 (11): 5184-5223.
50. Wirfält E., Mattisson I., Gullberg B., Johansson U. et al.: Postmenopausal breast cancer is associated with high intakes of omega6 fatty acids (Sweden). *Cancer Causes Control.* 2002; 13 (10): 883-893.
51. Kiyabu G.Y., Inoue M., Saito E., Abe S.K. et al.: Fish, n - 3 polyunsaturated fatty acids and n - 6 polyunsaturated fatty acids intake and breast cancer risk: The Japan Public Health Center-based prospective study. *Int. J. Cancer.* 2015; 137 (12): 2915-2926.
52. Janczy A.: Sprzężony kwas linolowy cis-9, trans-11 CLA a zmiany miażdżycowe. *ZN AMG* 2012; 73: 5-15.
53. Choi Y., Giovannucci E., Lee J.E.: Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2012; 8 (11): 1934-1947.
54. Romieu I.I., Amadou A., Chajes V.: The role of diet, physical activity, body fatness, and breastfeeding in breast cancer in young women: epidemiological evidence. *Res. Inves. Clin.* 2017; 69: 193-203.
55. Lajous M., Boutron-Ruault M.C., Fabre A., Clavel-Chapelon F., Romieu I.: Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 1384-1391.

56. Idelchik M.D., Begley U., Begley T.J., Melendez J.A.: Mitochondrial ROS control of cancer. *Semin Cancer Biol.* 2017; doi: 10.1016/j.semcancer.2017.04.005. data wejścia: 28.04.2017.
57. Lin C.C., Huang H.H., Hu C.W., Chen B.H. et al.: Trace elements, oxidative stress and glycemic control in young people with type 2 diabetes mellitus. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2014; 28: 18-22.
58. Chou S.-T., Tseng S.-T.: Oxidative stress markers in type 2 diabetes patients with diabetic nephropathy. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017; 21: 283-292.
59. Ye X., Jiang R., Zhang Q., Wang R. et al.: Increased 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in leukocyte DNA from patients with type 2 diabetes and microangiopathy. *J. Int. Med. Res.* 2016; 44 (3): 472-482.
60. Di Minno A., Turnu L., Porro B., Squellerio I. et al.: 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Antioxid. Redox Signal.* 2016; 24 (10). 548-555.
61. Subash P., Gurumurthy P., Sarasabharathi A., Cherian K.M.: Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and total antioxidant status in essential hypertension with South Indian population. *Indian J. Clin. Biochem.* 2010; 25 (2): 127-132.
62. Berstein L.M., Poroshina T.E., Kovalenko I.M., Vasilyev D.A.: Serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine DNA in patients with breast cancer and endometrial cancer with and without diabetes mellitus. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 161 (4): doi: 10.1007/s10517-016-3457-4. data wejścia: 5.05.2017.
63. Sawicka E., Lisowska A., Kowal P., Długosz A.: Rola stresu oksydacyjnego w raku pęcherza moczowego. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2015; 69: 744-752.
64. Gill S.S., Tuteja N.: Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants. *Plant Physiol. Biochem.* 2010; 48 (12): 909-930.
65. Schieber M., Chandel N.S.: ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr. Biol.* 2014; 24 (10): 453-462.
66. Queirós R.B., Tafulo P.A., Sales M.G.: Assessing and comparing the total antioxidant capacity of commercial beverages: application to beers, wines, waters and soft drinks using TRAP, TEAC and FRAP methods. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2013; 16 (1): 22-31.
67. Kusano C., Ferrari B.: Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *J. Cell Mol. Biol.* 2008; 7 (1): 1-15.
68. Prie B.E., Iosif L., Tivig I., Stoian I., Giurcaneanu C.: Oxidative stress in androgenetic alopecia. *J. Med. Life* 2016; 9 (1): 79-83.
69. Dymkowska D.: Oksydacyjne uszkodzenie śródbłonna naczyniowego w cukrzycy typu 2 – udział mitochondriów i oksydazy NAD(P)H. *Post. Bioch.* 2016; 62 (2): 116-126.

70. Di Meo S., Iossa S., Venditti P.: Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources. *J. Endocrinol.* 2017; 233: 15-42.
71. Pieme C.A., Tatangmo J.A., Simo G., Biapa Nya P.C. et al.: Relationship between hyperglycemia, antioxidant capacity and some enzymatic and non-enzymatic antioxidants in African patients with type 2 diabetes. *BMC Res. Notes* 2017; 10 (1): 141.
72. Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L.: Free radicals: properties, sources, targets and their implication in various diseases. *Ind. J. Clin. Biochem.* 2015; 30 (1): 11-26.
73. Di Dalmazi G., Hirshberg J., Lyle D., Freij J.B., Caturegli P.: Reactive oxygen species in organ-specific autoimmunity. *Auto Immun. Highlights* 2016; 7 (1): 11.
74. Mateen S., Moin S., Khan A.Q., Zafar A., Fatima N.: Increased reactive oxygen species formation and oxidative stress in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2016; 11 (4): doi: 10.1371/journal.pone.0152925. data wejścia 4.05.2017.
75. Huang S., Chen L., Lu L., Li L.: The apelin-APJ axis: a novel potential therapeutic target for organ fibrosis. *Clin. Chim. Acta* 2016; 456: 81-88.
76. Strażyńska A., Bryl W., Hoffmann K., Pupek-Musialik D.: Apelina w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych – aktualny stan wiedzy. *Nadciśn. Tętn.* 2009; 6 (13): 417-421.
77. Rosińska Z., Boinska J., Giemza-Kucharska P., Przybyszewska J., Żekanowska E.: Rola APLN w regulacji gospodarki węglowodanowej i układu sercowo-naczyniowego. *Prz. Med. Uniw. Rzesz. Inst. Leków* 2013; 3: 370-378.
78. Kleinz M.J., Davenport A.P.: Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol. Ther.* 2005; 107: 198-211.
79. Skoczylas A.: Znaczenie apeliny w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego u osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym. *Czyn. Ryz.* 2009; 1: 16-23.
80. Sato T., Suzuki T., Watanabe H., Kadowaki A. et al.: Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (12): 5203-5211.
81. Japp A.G., Cruden N.L., Barnes G., van Gemeren N. et al.: Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2010; 132: 1255-1260.
82. Sawicka M., Janowska J., Chudek J.: Potential beneficial effect of some adipokines positively correlated with the adipose tissue content on the cardiovascular system. *Int. J. Cardiol.* 2016; 222: 581-589.
83. Gupta M.D., Girish M.P., Shah D., Rain M. et al.: Biochemical and genetic role of apelin in essential hypertension and acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2016; 223: 374-378.

84. Ye L., Ding F., Zhang L., Shen A. et al.: Serum apelin is associated with left ventricular hypertrophy in untreated hypertension patients. *J. Transl. Med.* 2015; 13 (290): 1-7.
85. Boucher J., Masri B., Daviaud D., Gesta S. et al.: Apelin, a newly identified adipokine upregulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-1771.
86. Azaïs H., Leroy A., Ghesquiere L., Deruelle P., Hanssens S.: Effects of adipokines and obesity on uterine contractility. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017; 34: 59-66.
87. Reinehr T., Woelfle J., Roth C.L.: Lack of association between apelin, insulin resistance, cardiovascular risk factors, and obesity in children: a longitudinal analysis. *Metabolism* 2011; 60: 1349-1341.
88. Fournel A., Drougard A., Duparc T., Marlin A. et al.: Apelin targets gut contraction to control glucose metabolism via the brain, *Gut* 2015; 66 (2): 258–269.
89. Duparc T., Colom A., Cani P.D., Massaly N. et al.: Central apelin controls glucose homeostasis via a nitric oxide-dependent pathway in mice. *Antioxid. Redox Signal.* 2011; 15: 1477-1496.
90. Lacquaniti A., Altavilla G., Picone A., Donato V. et al.: Apelin beyond kidney failure and hyponatremia: a useful biomarker for cancer disease progression evaluation. *Clin. Exp. Med.* 2015; 15 (1): 97-105.
91. Yang Y., Lv S.Y., Ye W., Zhang L.: Apelin/APJ system and cancer. *Clin Chim Acta.* 2016; 457 (1): 112-116.
92. Feng M., Yao G., Yu H., Qing Y., Wang K.: Tumor apelin, not serum apelin, is associated with the clinical features and prognosis of gastric cancer. *BMC Cancer* 2016; 16 (1): 794.
93. Sundaram M., Aalten D., Findlay J., Sivaprasadarao A.: The transfer of transthyretin and receptor-binding protein to the epididymal retinoic acid-binding protein. *Biochem. J.* 2002; 362: 265-269.
94. Marchewka Z.: Low molecular weight biomarkers in the nephrotoxicity. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006; 15 (6): 1129-1138.
95. Graham T.E., Yang Q., Blucher M., Hammarstedt A. et al.: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (24): 2552-2563.
96. Muenzner M., Tuvia N., Deutschmann C., Witte N., Tolkachov A. et al.: Retinol-binding protein 4 and its membrane receptor STRA6 control adipogenesis by regulating cellular retinoid homeostasis and retinoic acid receptor α activity. *Mol. Cell. Biol.* 2013; 33: 4068-4082.
97. Farjo K.M., Farjo R.A., Halsey S., Moiseyev G., Ma J.X.: Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase- and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism. *Mol. Cell. Biol.* 2012; 32 (24): 5103-5115.

98. Yang Q., Graham T.E., Mody N., Preitner F. et al.: Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356-362.
99. Kowalska I., Straczkowski M., Adamska A., Nikolajuk A. i wsp.: Serum retinol binding protein 4 is related to insulin resistance and nonoxidative glucose metabolism in lean and obese women with normal glucose tolerance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008; 93: 2786-2789.
100. Broch M., Gomez J.M., Auguet M.T., Vilarrasa N. et al.: Association of retinol-binding protein-4 (RBP4) with lipid parameters in obese women. *Obes. Surg.* 2010; 20: 1258-1264.
101. Qi Q., Yu Z., Ye X., Zhao F. et al.: Elevated retinol-binding protein 4 levels are associated with metabolic syndrome in Chinese people. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (12): 4827-4834.
102. Majerczyk M., Choręza P., Bożentowicz-Wikarek M., Brzozowska A. i wsp.: Increased plasma RBP4 concentration in older hypertensives is related to the decreased kidney function and the number of antihypertensive drugs-results from the PolSenior substudy. *J. Am. Soc. Hypertens* 2016: 1-10.
103. Ku Y.H., Han K.A., Ahn H., Kwan H. et al.: Resistance exercise did not alter intramuscular adipose tissue but reduced retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 38 (3): 782-791.
104. Jiao C., Cui L., Ma A., Li N., Si H.: Elevated serum levels of retinol-binding protein 4 are associated with breast cancer risk: a case-control study. *PLoS One* 2016 11(12): doi:10.1371/journal.pone.0167498, data wejścia: 22.03.2016.
105. Cieślík B., Podbielska H.: Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. *Acta Bio-Opt. Inform. Med.* 2015; 21 (2): 102-135.
106. Osmańska M., Borkowska A., Makarewicz R.: Ocena jakości życia, nasilenia cech lęku i depresji u pacjentów ze złośliwym zarodkowym nowotworem jądra w trakcie chemioterapii i po zakończonym leczeniu onkologicznym. *Psychiatr. Pol.* 2010; 44 (4): 543-556.
107. Gnacińska – Szymańska M., Dardzińska J.A., Majkiewicz M., Małgorzewicz S.: Ocena jakości życia osób z nadmierną masą ciała za pomocą formularza WHOQOL-BREF. *Endokrynol. Otyłość* 2012; 8 (4): 136-142.
108. Kocjan J.: Poziom lęku i depresji u pacjentów poddanych rehabilitacji sanatoryjnej. *Journal of Education, Health and Sport* 2015; 5 (5): 389-400.
109. Jarosz M.: Normy żywienia dla populacji Polski. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2017.
110. Rimar K.J., Glaser A.P., Kundu S., Schaeffer E.M. et al.: Changes in Lean Muscle Mass Associated with Neoadjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer.* 2018; 4 (4): 411-418.

111. Gadéa E., Thivat E., Dubray-Longeras P., Arbre M. et al.: Prospective Study on Body Composition, Energy Balance and Biological Factors Changes in Postmenopausal Women with Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy Including Taxanes. *Nutr. Cancer*. 2018; 20: 1-10.
112. Ginzac A., Thivat É., Mouret-Reynier M.A., Dubray-Longeras P. et al.: Weight Evolution During Endocrine Therapy for Breast Cancer in Postmenopausal Patients: Effect of Initial Fat Mass Percentage and Previous Adjuvant Treatments. *Clin Breast Cancer*. 2018; 18 (5): 1093-1102.
113. Ñamendys-Silva S.A., González-Herrera M.O., Texcocano-Becerra J., Herrera-Gómez A.: Hypoalbuminemia in critically ill patients with cancer: incidence and mortality. *Am. J. Hosp. Palliat. Care*. 2011; 28 (4): 253-257.
114. Vincent J.L., Russell J.A., Jacob M., Martin G. et al.: Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit. Care*. 2014; 18 (4): 231.
115. Reiss S.N., Buie L.W., Adel N., Goldman D.A. et al.: Hypoalbuminemia is significantly associated with increased clearance time of high dose methotrexate in patients being treated for lymphoma or leukemia. *Ann. Hematol*. 2016; 95 (12): 2009-2015.
116. Yousaf N., Harris S., Martin-Liberal J., Stanway S. et al.: First line palliative chemotherapy in elderly patients with advanced soft tissue sarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2015; 5: 10.
117. Yu M.Y., Lee S.W., Baek S.H., Na K.Y. et al.: Hypoalbuminemia at admission predicts the development of acute kidney injury in hospitalized patients: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2017; 12 (7) :e0180750.
118. Murata M.: Inflammation and cancer. *Environ. Health. Prev. Med*. 2018; 23 (1): 50.
119. Najafi S., Haghghat S., Raji Lahiji M., RazmPoosh E. et al.: Randomized Study of the Effect of Dietary Counseling During Adjuvant Chemotherapy on Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, and Quality of Life in Patients With Breast Cancer. *Nutr. Cancer*. 2018; 17: 1-10.
120. Cotogni P., Monge T., Fadda M., De Francesco A.: Bioelectrical impedance analysis for monitoring cancer patients receiving chemotherapy and home parenteral nutrition. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 990.
121. Holmes M.D., Wang J., Hankinson S.E., Tamimi R.M., Chen W.E.: Protein Intake and Breast Cancer Survival in the Nurses' Health Study. *J. Clin. Oncol*. 2017; 35 (3): 325-333.
122. Wu J., Zeng R., Huang J., Li X. et al.: Dietary Protein Sources and Incidence of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients* 2016; 8(11): 730.

123. Pang Y., Wang W.: Dietary protein intake and risk of ovarian cancer: Evidence from a meta-analysis of observational studies. *Biosci. Rep.* 2018. pii: BSR20181857. doi: 10.1042/BSR20181857. Data wejścia 20.11.2018.
124. Lai R., Bian Z., Lin H., Ren J. et al.: The association between dietary protein intake and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2017; 15(1): 169.
125. Prado C.M., Baracos V.E., McCargar L.J., Reiman T. et al.: Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin. Cancer. Res.* 2009; 15(8): 2920-2926.
126. Limon-Miro A.T., Lopez-Teros V., Astiazaran-Garcia H.: Dietary Guidelines for Breast Cancer Patients: A Critical Review. *Adv. Nutr.* 2017; 8(4): 613-623.
127. Castro-Quezada I., Sánchez-Villegas A., Martínez-González M.Á., Salas-Salvadó J. et al.: Glycemic index, glycemic load and invasive breast cancer incidence in postmenopausal women: The PREDIMED study. *Eur. J. Cancer Prev.* 2016; 25(6): 524-532.
128. Schlesinger S., Chan D.S.M., Vingeliene S., Vieira A.R. et al.: Carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and breast cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutr. Rev.* 2017; 75(6): 420-441.
129. Sieri S., Krogh V.: Dietary glycemic index, glycemic load and cancer: An overview of the literature. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017; 27(1): 18-31.
130. Romanos-Nanclares A., Toledo E., Gardeazabal I., Jiménez-Moleón J.J. et al.: Sugar-sweetened beverage consumption and incidence of breast cancer: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *Eur. J. Nutr.* 2018. doi: 10.1007/s00394-018-1839-2. Data wejścia 21.11.2018r.
131. Kachhawa P., Kachhawa K., Agrawal D., Sinha V. et al.: Association of Dyslipidemia, Increased Insulin Resistance, and Serum CA 15-3 with Increased Risk of Breast Cancer in Urban Areas of North and Central India. *J. Midlife Health.* 2018; 9(2): 85-91.
132. Godinho-Mota J.C.M., Martins K.A., Vaz-Gonçalves L., Mota J.F. et al.: Visceral adiposity increases the risk of breast cancer: a case-control study. *Nutr. Hosp.* 2018; 35(3): 576-581.
133. Brennan S.F., Woodside J.V., Lunny P.M., Cardwell C.R., Cantwell M.M.: Dietary fat and breast cancer mortality: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017; 57(10): 1999-2008.
134. Jochems S.H.J., Van Osch F.H.M., Bryan R.T., Wesselius A. et al.: Impact of dietary patterns and the main food groups on mortality and recurrence in cancer survivors: a systematic review of current epidemiological literature. *BMJ Open.* 2018; 8(2): e014530. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014530. data wejścia 21.11.2018.

135. Kim J.H., Lee J., Jung S.Y., Kim J.: Dietary Factors and Female Breast Cancer Risk: A Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2017; 9(12). pii: E1331. doi: 10.3390/nu9121331. data wejścia 21.11.2018.
136. Fabian C.J., Kimler B.F., Hursting S.D.: Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast Cancer Res*. 2015; 17: 62.
137. Paixão E.M.D.S., Oliveira A.C.M., Pizato N., Muniz-Junqueira M.I. et al.: The effects of EPA and DHA enriched fish oil on nutritional and immunological markers of treatment naïve breast cancer patients: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr. J*. 2017; 16(1): 71.
138. Wajid N., Azam M., Khalid S., Ali F. et al.: Improvement in Therapeutic Ability of Wharton's Jelly Derived Mesenchymal Stem Cells with Vitamin E in Breast Cancer. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2017; 27(12): 754-758.
139. Harvie M.: Nutritional supplements and cancer: Potential benefits and proven harms. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 2014; 34: 478–486.
140. Bhorl M., Singh K., Marar T., Chilakapati M.K.: Exploring the effect of vitamin E in cancer chemotherapy-A biochemical and biophysical insight. *J. Biophotonics*. 2018; 11(9). doi: 10.1002/jbio.201800104. data wejścia 22.11.2018.
141. de Sousa Almeida-Filho B., De Luca Vespoli H., Pessoa E.C., Machado M. et al.: Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2017; 174: 284-289.
142. Shaikat N., Jaleel F., Moosa F.A., Qureshi N.A.: Association between Vitamin D deficiency and Breast Cancer. *Pak. J. Med. Sci*. 2017; 33(3): 645-649.
143. Williams J.D., Aggarwal A., Swami S., Krishnan A.V. et al.: Tumor Autonomous Effects of Vitamin D Deficiency Promote Breast Cancer Metastasis. *Endocrinology* 2016; 157(4): 1341-1347.
144. Isenring E.A., Teleni L., Woodman R.J., Kimlin M.G. et al.: Serum vitamin D decreases during chemotherapy: an Australian prospective cohort study. *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2018; 27(5): 962-967.
145. Kim J.S., Haule C.C., Kim J.H., Lim S.M. et al.: Association between Changes in Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *J. Breast Cancer* 2018; 21(2): 134-141.
146. Tanvetyanon T., Bepler G.: Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers: a meta-analysis and evaluation of national brands. *Cancer* 2008; 113(1): 150-157.
147. Goralczyk R.: Beta-carotene and lung cancer in smokers: review of hypotheses and status of research. *Nutr. Cancer* 2009; 61(6): 767-774.
148. Zhang T., Chen H., Qin S., Wang M. et al.: The association between dietary vitamin A intake and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of 11 studies. *Biosci. Rep*. 2016; 36(6). doi: 10.1042/BSR20160341. data wejścia 22.11.2018.

149. Wulaningsih W., Sagoo H.K., Hamza M., Melvin J. et al.: Serum Calcium and the Risk of Breast Cancer: Findings from the Swedish AMORIS Study and a Meta-Analysis of Prospective Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(9). doi: 10.3390/ijms17091487. data wejścia 23.11.2018.
150. Hidayat K., Chen G.C., Zhang R., Du X. et al.: Calcium intake and breast cancer risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Br. J. Nutr.* 2016; 116(1): 158-166.
151. Song X., Li Z., Ji X., Zhang D.: Calcium Intake and the Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2017; 9(7). doi: 10.3390/nu9070679. Data wejścia 23.11.2018r.
152. Zhang X., Keum N., Wu K., Smith-Warner S.A. et al.: Calcium intake and colorectal cancer risk: Results from the nurses' health study and health professionals follow-up study. *Int. J. Cancer.* 2016; 139(10): 2232-2242.
153. Yu D., Takata Y., Smith-Warner S.A., Blot W. et al. : Prediagnostic Calcium Intake and Lung Cancer Survival: A Pooled Analysis of 12 Cohort Studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2017; 26(7): 1060-1070.
154. Taguchi T.: Bone and calcium metabolism associated with malignancy. Clinical Characteristics and Treatment of Cancer Treatment Induced Bone Loss(CTIBL)in Breast Cancer. *Clin. Calcium.* 2018; 28(11): 1515-1517.
155. Kalder M., Hadji P.: Breast cancer and osteoporosis - management of cancer treatment-induced bone loss in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Care (Basel).* 2014; 9(5): 312-317.
156. Bruyère O., Bergmann P., Cavalier E., Gielen E. et al.: Skeletal health in breast cancer survivors. *Maturitas.* 2017; 105: 78-82.
157. Hilvo M., Gade S., Hyötyläinen T., Nekljudova V. et al.: Monounsaturated fatty acids in serum triacylglycerols are associated with response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Int. J. Cancer.* 2014; 134(7): 1725-1733.
158. Lv Y., Ding X.S., Li Y., An X., Miao L.Y.: High BMI and low HDL-C predict the chemotherapy-related hepatic dysfunction in Chinese advanced NSCLC patients. *Cancer Biomark.* 2016; 16(1): 89-97.
159. Raza U., Asif M.R., Rehman A.B., Sheikh A.: Hyperlipidemia and hyper glycaemia in Breast Cancer Patients is related to disease stage. *Pak. J. Med. Sci.* 2018; 34(1): 209-214.
160. Bayo J., Castaño M.A., Rivera F., Navarro F.: Analysis of blood markers for early breast cancer diagnosis. *Clin. Transl. Oncol.* 2018; 20(4): 467-475.
161. Jakovcevic D., Dedic-Plavetic N., Vrbancic D., Jakovcevic A., Jakic-Razumovic J.: Breast Cancer Molecular Subtypes and Oxidative DNA Damage. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2015; 23(10): 696-703.

162. Loft S., Olsen A., Moller P., Poulsen H.E., Tjonneland A.: Association between 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine excretion and risk of postmenopausal breast cancer: Nested case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013; 22: 1289–1296.
163. Lee J.D., Cai Q., Shu X.O., Nechuta S.J.: The Role of Biomarkers of Oxidative Stress in Breast Cancer Risk and Prognosis: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *J. Womens Health (Larchmt).* 2017; 26(5): 467-482.
164. Berstein L.M., Poroshina T.E., Kovalenko I.M., Vasilyev D.A.: Serum Levels of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine DNA in Patients with Breast Cancer and Endometrial Cancer with and without Diabetes Mellitus. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 161(4): 547-549.
165. Wirth M.D., Murphy E.A., Hurley T.G., Hébert J.R.: Effect of Cruciferous Vegetable Intake on Oxidative Stress Biomarkers: Differences by Breast Cancer Status. *Cancer Invest.* 2017; 35(4): 277-287.
166. Pour Khavari A., Liu Y., He E., Skog S., Haghdoost S.: Serum 8-Oxo-dG as a Predictor of Sensitivity and Outcome of Radiotherapy and Chemotherapy of Upper Gastrointestinal Tumours. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018. doi: 10.1155/2018/4153574. data wejścia 27.11.2018.
167. Zowczak-Drabarczyk M.M., Murawa D., Kaczmarek L., Połom K., Litwiniuk M.: Total antioxidant status in plasma of breast cancer patients in relations to ER β expression. *Contemp. Oncol. (Pozn)* 2013; 17 (6): 499–503.
168. Taherkhani M., Mahjoub S., Moslemi D., Karkhah A.: Three cycle AC-T chemotherapy by regimen increased oxidative and nitrosative stress in breast cancer patients: A clinical hint. *Caspian J. Intern. Med.* 2017; 8(4): 264-268.
169. Mansara P., Ketkar M., Deshpande R., Chaudhary A. et al.: Improved antioxidant status by omega-3 fatty acid supplementation in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a case series. *J. Med. Case Rep.* 2015; 9: 148.
170. Wysocka M.B., Pietraszek-Gremplewicz K., Nowak D.: The Role of Apelin in Cardiovascular Diseases, Obesity and Cancer. *Front Physiol.* 2018; 9: 557.
171. Hall C., Ehrlich L., Venter J., O'Brien A. et al.: Inhibition of the apelin/apelin receptor axis decreases cholangiocarcinoma growth. *Cancer Lett.* 2017; 386: 179-188.
172. Salman T., Demir L., Varol U., Akyol M. et al.: Serum apelin levels and body composition changes in breast cancer patients treated with an aromatase inhibitor. *J. Buon.* 2016; 21(6): 1419-1424.
173. Zuurbier L., Rahman A., Cordes M., Scheick J. et al.: Apelin: A putative novel predictive biomarker for bevacizumab response in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(26): 42949-42961.
174. Altinkaya S.O., Nergiz S., Küçük M., Yüksel H.: Apelin levels are higher in obese patients with endometrial cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015; 41(2): 294-300.

175. Korek E., Krauss H.: Nowe adipokiny o potencjalnym znaczeniu w patogenezie otyłości i zaburzeń metabolicznych. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2015; 69: 799-810.
176. Fernández-Real J.M., Moreno J.M., Ricart W.: Circulating retinol binding protein-4 concentration might reflect insulin resistance associated iron overload. *Diabetes* 2008; 57: 1918-1925.
177. Jiao C., Cui L., Ma A., Li N., Si H.: Elevated Serum Levels of Retinol-Binding Protein 4 Are Associated with Breast Cancer Risk: A Case-Control Study. *PLoS One.* 2016; 11(12): doi: 10.1371/journal.pone.0167498. data wejścia: 02.12.2018.
178. Zhang B., Dong J.N., Sun P., Feng C., Liu Y.C.: Effect of therapeutic care for treating fatigue in patients with breast cancer receiving chemotherapy. *Medicine.* 2017; 96(33): doi: 10.1097/MD.00000000000007750. data wejścia: 03.12.2018.
179. Berhili S., Ouabdelmoumen A., Sbai A., Kebdani T. et al.: Radical Mastectomy Increases Psychological Distress in Young Breast Cancer Patients: Results of A Cross-sectional Study. *Clin. Breast Cancer* 2018. doi: 10.1016/j.clbc.2018.08.013. Data wejścia: 03.12.2018r.
180. Oh P.J.: Predictors of cognitive decline in people with cancer undergoing chemotherapy. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2017; 27: 53-59.
181. Ryan J.L., Carroll J.K., Ryan E.P., Mustian K.M. et al.: Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncol* 2007; 12: 22-34.
182. Fabi A., Falcicchio C., Giannarelli D., Maggi G. et al.: The course of cancer related fatigue up to ten years in early breast cancer patients: What impact in clinical practice? *Breast.* 2017; 34: 44-52.
183. Purkayastha D., Venkateswaran C., Nayar K., Unnikrishnan U.G.: Prevalence of Depression in Breast Cancer Patients and its Association with their Quality of Life: A Cross-sectional Observational Study. *Indian J. Palliat. Care.* 2017; 23(3): 268-273.
184. Canário A.C., Cabral P.U., de Paiva L.C., Florencio G.L. et al.: Physical activity, fatigue and quality of life in breast cancer patients. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2016; 62(1): 38-44.
185. Jong M.C., Boers I., Schouten van der Velden A.P., Meij S.V. et al.: A Randomized Study of Yoga for Fatigue and Quality of Life in Women with Breast Cancer Undergoing (Neo) Adjuvant Chemotherapy. *J. Altern Complement Med.* 2018; 24(9-10): 942-953.

SPIS TABEL

Tabela 1. Molekularna klasyfikacja raka piersi.....	9
Tabela 2. Klasyfikacja otyłości na podstawie BMI według WHO.....	10
Tabela 3. Interpretacja wartości Wskaźnika Kształtu Ciała (ABSI).....	12
Tabela 4. Interpretacja wskaźnika BAI dla populacji kobiet.....	13
Tabela 5. Interpretacja wskaźnika BAI dla populacji mężczyzn.....	13
Tabela 6. Klasyfikacja niedożywienia na podstawie stężenia albuminy w osoczu.....	16
Tabela 7. Klasyfikacja niedożywienia na podstawie stężenia transferyny w surowicy krwi.....	17
Tabela 8. Charakterystyka grupy badanej pod względem wieku.....	37
Tabela 9. Charakterystyka grupy badanej pod względem stopnia złośliwości histopatologicznej.....	38
Tabela 10. Ekspresja receptorów steroidowych w badanej grupie.....	39
Tabela 11. Ekspresja receptorów HER2 w badanej grupie.....	39
Tabela 12. Podział badanej grupy z uwzględnieniem biochemicznych podtypów nowotworów piersi.....	40
Tabela 13. Straty witamin w czasie procesów technologicznych.....	43
Tabela 14. Stan odżywienia kobiet z rakiem piersi w trakcie pooperacyjnej chemioterapii.....	52
Tabela 15. Stężenia transferyny w trakcie chemioterapii z uwzględnieniem BMI.....	56
Tabela 16. Wartość energetyczna oraz zawartość podstawowych składników odżywczych w diecie badanych kobiet.....	58
Tabela 17. Zawartość wybranych kwasów tłuszczowych i cholesterolu w diecie badanych kobiet.....	59
Tabela 18. Zawartość witamin w diecie badanych kobiet.....	60
Tabela 19. Zawartość składników mineralnych w diecie badanych kobiet.....	61
Tabela 20. Stężenia 8-OHdG w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od zawartości tkanki tłuszczowej.....	63
Tabela 21. Stężenia 8-OHdG w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od stopnia złośliwości histopatologicznej.....	64
Tabela 22. Stężenia 8-OHdG w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od aktywności receptora HER2.....	64

Tabela 23. Stężenia 8-OHdG w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od wielkości guza.....	65
Tabela 24. Stężenia 8-OHdG w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od zajęcia regionalnych węzłów chłonnych.....	65
Tabela 25. TAC w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od zawartości tkanki tłuszczowej.....	67
Tabela 26. TAC w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od stopnia złośliwości histopatologicznej.....	67
Tabela 27. TAC w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od aktywności receptora HER2.....	68
Tabela 28. TAC w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od wielkości guza.....	68
Tabela 29. TAC w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od zajęcia regionalnych węzłów chłonnych.....	69
Tabela 30. Stężenia apelinu w osoczu badanych kobiet w zależności od zawartości tkanki tłuszczowej w trakcie chemioterapii.....	70
Tabela 31. Stężenia apelinu w osoczu badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od stopnia złośliwości histopatologicznej.....	70
Tabela 32. Stężenia apelinu w osoczu badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od aktywności receptora HER2.....	71
Tabela 33. Stężenia apelinu w osoczu badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od wielkości guza.....	71
Tabela 34. Stężenia apelinu w osoczu badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od zajęcia regionalnych węzłów chłonnych	71
Tabela 35. Stężenia RBP-4 w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od zawartości tkanki tłuszczowej.....	73
Tabela 36. Stężenia RBP-4 w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od stopnia złośliwości histopatologicznej.....	73
Tabela 37. Stężenia RBP-4 w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od aktywności receptora HER2	74
Tabela 38. Stężenia RBP-4 w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od wielkości guza	74
Tabela 39. Stężenia RBP-4 w surowicy badanych kobiet w trakcie chemioterapii w zależności od zajęcia regionalnych węzłów chłonnych	75

Tabela 40. Ocena jakości życia pacjentek biorących udział w badaniu w trakcie chemioterapii z podziałem na domeny.....	78
Tabela 41. Ocena nasilenia odczucia lęku przez pacjentki w trakcie chemioterapii na podstawie Szpitalnej Skali Lęku i Depresji.....	78
Tabela 42. Ocena nasilenia odczucia depresji przez pacjentki w trakcie chemioterapii na podstawie Szpitalnej Skali Lęku i Depresji.....	79

SPIS RYCIN

Rycina 1. Wzór strukturalny cząsteczki 8-hydroksy-2' deoksyguanozyny (8-OHdG)....	24
Rycina 2. Stężenia albumin w surowicy krwi kobiet w trakcie chemioterapii.....	53
Rycina 3. Stężenia albumin w trakcie chemioterapii w zależności od stopnia złośliwości histopatologicznej.....	54
Rycina 4. Stężenia albumin w surowicy krwi w trakcie chemioterapii w zależności od wielkości guza.....	54
Rycina 5. Stężenia transferyny w surowicy krwi w trakcie chemioterapii.....	55
Rycina 6. Stężenia transferyny w trakcie chemioterapii z uwzględnieniem stopnia złośliwości histopatologicznej.....	56
Rycina 7. Stężenia transferyny w trakcie chemioterapii z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka piersi.....	57
Rycina 8. Stężenia 8-OHdG w trakcie chemioterapii.....	63
Rycina 9. TAC w surowicy krwi kobiet w trakcie chemioterapii.....	66
Rycina 10. Stężenia apeliny w osoczu krwi w trakcie chemioterapii.....	69
Rycina 11. Stężenia RBP-4 w surowicy krwi w trakcie chemioterapii.....	72
Rycina 12. Jakość życia pacjentek biorących udział w badaniu.....	76
Rycina 13. Jakość zdrowia pacjentek przed rozpoczęciem leczenia.....	77
Rycina 14. Jakość zdrowia pacjentek po 6 tygodniach chemioterapii.....	77

ZAŁĄCZNIKI

1. Klasyfikacja TNM dla raka piersi.
2. Międzynarodowy Kwestionariusz Jakości Życia (WHOQoL-BREF)
3. Szpitalna Skala Lęku i Depresji (HADS)
4. Kwestionariusz pacjenta podczas 1 chemioterapii.
5. Kwestionariusz pacjenta podczas 3 chemioterapii.
6. Deklaracja świadomej zgody na udział w badaniu.
7. Zgody Komisji Bioetycznej.

Załącznik 1.

KLASYFIKACJA TNM DLA RAKA PIERSI

Stopień złośliwości	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I A	T1	N0	M0
I B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
II A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
III B	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
III C	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Legenda:

T0 – brak obecności guza

Tis – rak in situ

T1 – rak naciekający < 20 mm

T2 - rak naciekający > 20 mm i < 50 mm

T3 - rak naciekający > 50 mm

T4 - rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry

N0 - nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

N1 - przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych

N1mi - mikroprzerzuty > 0,2 mm lub > 200 komórek w 1–3 węzłach chłonnych

N2 - przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych

N3 - przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzły nadobojczykowy lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne

M0 – brak przerzutów

M1 - obecne przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

Załącznik 2.

WHOQOL-BREF – (SKRÓCONA WERSJA ANKIETY OCENIAJĄCEJ JAKOŚĆ ŻYCIA)

Kolejne pytania dotyczą jakości Pana życia, zdrowia i innych dziedzin. Przezytam pytania oraz możliwe odpowiedzi. Proszę wybrać najbardziej właściwą odpowiedź. Jeśli nie jest Pan pewien, która z odpowiedzi jest właściwa, to proszę podać pierwszą o której Pan pomyślał, z zasady jest ona najbliższa prawdy. Proszę myśleć o swoim poziomie życia, nadziejach, przyjemnościach i troskach.

Zapytam Pana o sprawy życia z ostatnich czterech tygodni.

		Bardzo zła	Zła	Ani dobra, ani zła	Dobra	Bardzo dobra
1.	Jaka jest Pana jakość życia?	1	2	3	4	5

		Bardzo nie- zadowolony	Nie- zadowolony	Ani zadowolony, ani nie- zadowolony	Zadowolony	Bardzo zadowolony
2.	Czy jest Pan zadowolony ze swojego zdrowia?	1	2	3	4	5

Następne pytanie dotyczą nasilenia stanów, których Pan doznawał w ciągu 4 tygodni.

		Wcale	Nieco	Średnio	W dużym stopniu	W bardzo dużym stopniu
3.	Jak bardzo ból fizyczny przeszkadzał Panu robić to, co Pan powinien?	5	4	3	2	1
4.	W jakim stopniu potrzebuje Pan leczenia medycznego do codziennego funkcjonowania?	5	4	3	2	1
5.	Ile ma Pan radości w życiu?	1	2	3	4	5
6.	W jakim stopniu ocenia Pan, że Pana życie ma sens?	1	2	3	4	5
		Wcale	Nieco	Średnio	Dość dobrze	Bardzo dobrze
7.	Czy dobrze koncentruje Pan uwagę?	1	2	3	4	5
8.	Jak bezpiecznie czuje się Pan w swoim codziennym życiu?	1	2	3	4	5
9.	W jakim stopniu Pańskie	1	2	3	4	5

	otoczenie sprzyja zdrowiu?					
--	----------------------------	--	--	--	--	--

Poniższe pytania dotyczą tego jak Pan czuje się i jak się Panu wiodło w ciągu ostatnich

4 tygodni.

		Wcale	Nieco	Umiarkowa- nie	Przeważnie	W pełni
10.	Czy ma Pan wystarczająco energii w codziennym życiu?	1	2	3	4	5
11.	Czy jest Pan w stanie zaakceptować swój wygląd (fizyczny)?	1	2	3	4	5
12.	Czy ma Pan wystarczająco dużo pieniędzy na swoje potrzeby?	1	2	3	4	5
13.	Na ile dostępne są informacje, których może Pan potrzebować w codziennym życiu?	1	2	3	4	5
14.	W jakim zakresie ma Pan sposobność realizowania swoich zainteresowań?	1	2	3	4	5

		Bardzo źle	Źle	Ani dobrze ani źle	Dobrze	Bardzo dobrze
15.	Jak odnajduje się Pan w tej sytuacji?	1	2	3	4	5

		Bardzo nie- zadowolony	Nie- zadowolony	Ani za- dowolony ani nie- zadowolony	Zadowolony	Bardzo zadowolony
16.	Czy zadowolony jest Pan ze swojego snu?	1	2	3	4	5
17.	W jakim stopniu jest Pan zadowolony ze swojej wydolności w życiu codziennym?	1	2	3	4	5
18.	W jakim stopniu jest Pan zadowolony ze swojej zdolności (gotowości) do pracy?	1	2	3	4	5
19.	Czy jest Pan zadowolony z siebie?	1	2	3	4	5
20.	Czy jest Pan zadowolony ze swoich osobistych relacji z ludźmi?	1	2	3	4	5

21.	Czy jest Pan zadowolony ze swojego życia intymnego?	1	2	3	4	5
22.	Czy jest Pan zadowolony z oparcia, wsparcia, jakie dostaje Pan od swoich przyjaciół?	1	2	3	4	5
23.	Jak bardzo jest Pan zadowolony ze swoich warunków mieszkaniowych?	1	2	3	4	5
24.	Jak bardzo jest Pan zadowolony z placówek służby zdrowia?	1	2	3	4	5
25.	Czy jest Pan zadowolony z komunikacji (transportu)?	1	2	3	4	5

Poniższe pytanie odnosi się do częstotliwości doznań, jakich Pan doświadczał w okresie ostatnich 4 tygodni .

		Nigdy	Rzadko	Często	Bardzo często	Zawsze
26.	Jak często doświadczał Pana negatywnych uczuć, takich jak przygnębienie, rozpacz, lęk, depresja?	5	4	3	2	1

Czy ma Pan jakiś komentarz do tych pytań?

[Tę tabelę należy wypełnić po ukończeniu badania]

	Equations for computing domain scores	Raw score	Transformed scores*	
			4-20	0-100
27. Domain 1 Soma-Tyczna	$(6-Q3) + (6-Q4) + Q10 + Q15 + Q16 + Q17 + Q18$ $\square + \square + \square + \square + \square + \square + \square$	a. =	b:	c:
28. Domain 2 Psychologiczna	$Q5 + Q6 + Q7 + Q11 + Q19 + (6-Q26)$ $\square + \square + \square + \square + \square + \square$	a. =	b:	c:
29. Domain 3 Socjalna	$Q20 + Q21 + Q22$ $\square + \square + \square$	a. =	b:	c:

30.	Domain 4 Środowisko	Q8 + Q9 + Q12 + Q13 + Q14 + Q23 + Q24 + Q25 □ + □ + □ + □ + □ + □ + □ + □ + □	a. =	b:	c:
-----	--------------------------------------	--	------	----	----

* Patrz: Procedures Manual, strony 17-19

Załącznik 3.

SZPITALNA SKALA LĘKU I DEPRESJI – HADS

A	Czuję napięcie emocjonalne/stres:	
	Przez większość czasu	3
	Zwykle	2
	Od czasu do czasu, okazjonalnie	1
	W ogóle nie czuję napięcia	0

D	Nadal cieszą mnie rzeczy, które sprawiały mi radość przed postawieniem diagnozy:	
	Zdecydowanie cieszą mnie tak samo	0
	Nie cieszą mnie tak samo, jak wcześniej	1
	Cieszą mnie, ale tylko trochę	2
	Prawie wcale mnie nie cieszą	3

A	Miewam niepokojące przeczucia, że wydarzy się coś strasznego:	
	Zdecydowanie miewam niepokojące przeczucia	3
	Miewam takie przeczucia, ale nie są one aż tak złe	2
	Czasem, ale przeczucia te mnie nie przerażają	1
	W ogóle nie miewam takich przeczuc	0

D	Potrafię się śmiać i zauważać pozytywne aspekty różnych rzeczy:	
	Tak samo, jak przed chorobą	0
	Nie tak samo, jak przed chorobą	1
	Zdecydowanie nie tak samo, jak przed chorobą	2
	W ogóle nie potrafię	3

A	Niepokojące myśli krążą w mojej głowie:	
	Przez zdecydowaną większość czasu	3
	Przez większość czasu	2
	Od czasu do czasu, ale nie zbyt często	1
	Wyłącznie okazjonalnie	0

D	Jestem wesoła:	
	W ogóle nie jestem wesoła	3
	Nie jestem wesoła często	2
	Czasami jestem wesoła	1
	Jestem wesoła przez większość czasu	0

A	Mogę siedzieć spokojnie i czuć się zrelaksowana	
	Zdecydowanie tak	0
	Czasami tak	1
	Nie często	2
	W ogóle nie mogę się zrelaksować	3

D	Czuję się tak, jakby moje życie zwolniło:	
	Prawie przez cały czas	3
	Bardzo często	2
	Czasami	1
	W ogóle się tak nie czuję	0

A	Miewam rodzaj niepokojących odczuć, przypominających motyle w brzuchu:	
	Nie, w ogóle nie miewam takich odczuć	0
	Okazjonalnie zdarza mi się czuć motyle w brzuchu	1
	Całkiem często miewam takie odczucia	2
	Bardzo często odczuwam motyle w brzuchu	3

D	Straciłam zainteresowanie swoim wyglądem:	
	Zdecydowanie tak	3
	Nie przywiązuje do mojego wyglądu aż takiej uwagi, jaką powinienam	2
	Być może nie przywiązuję aż takiej uwagi do mojego wyglądu, co zwykle	1
	Zwracam taką samą uwagę na mój wygląd co zawsze	0

A	Czuję się niespokojna, kiedy muszę być w ruchu:	
	Zdecydowanie tak	3
	Zwykle tak	2
	Niezbyt często	1
	W ogóle nie odczuwam niepokoju	0

D	Czekam z radością na to rzeczy/sytuacje, które na mnie czekają:	
	Tak, jak przed chorobą	0
	Raczej mniej, niż to miało miejsce przed chorobą	1
	Zdecydowanie mniej niż to miało miejsce przed chorobą	2
	Praktycznie w ogóle nie czekam na przyjemne sytuacje	3

A	Miewam nagłe uczucia paniki:	
	Zdecydowanie bardzo często	3
	Bardzo często	2
	Niezbyt często	1
	W ogóle nie miewam takich uczuć	0

D	Potrafię cieszyć się dobrą książką/audycją radiową/programem telewizyjnym:	
	Często	0
	Czasami	1
	Nie często	2
	Bardzo rzadko	3

KWESTIONARIUSZ ŻYWIENIOWY – onkologia (1 chemioterapia)

1. Imię i Nazwisko _____
2. Pesel: _____ E-mail: _____
3. Data urodzenia: _____
4. Aktualna masa ciała: _____
5. Masa ciała przed zdiagnozowaniem choroby (kiedy i ile kg): _____
6. Ubytek masy ciała spowodowany chorobą [%]: _____
7. Należna masa ciała: _____
8. Wzrost: _____
9. BMI: _____
10. ABSI: _____
11. BAI: _____
12. Obwód talii: _____
13. Obwód bioder: _____
14. WHR: _____
15. Obwód ramienia: _____
16. Wskaźnik obwodu mięśnia ramienia (OMR): _____
17. Choroba podstawowa (umiejscowienie, typ): _____
18. Stadium choroby: _____
19. Data rozpoznania choroby: _____
20. Wybrana metoda leczenia: operacja / chemioterapia / radioterapia / hormonoterapia / inne _____

Opis metody:

21. Data rozpoczęcia leczenia: _____
22. Przyjmowane leki (dawki): _____
23. Czy przyjmuje Pani leki obniżające poziom cholesterolu? Jeśli tak, jakie? TAK/NIE _____
24. Choroby towarzyszące: _____
25. Czy choruje Pani na galaktozemię / fruktozemię / fenyloketonurię? TAK/NIE _____
26. Przyjmowane suplementy diety: _____

27. Czy cierpi Pani na dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego TAK/NIE
-
- zaparcia TAK/NIE
-
- biegunki TAK/NIE
-
- przelewania TAK/NIE
-
- wzdęcia TAK/NIE
-
- inne (jakie?)
-
28. Czy choruje Pani na alergię pokarmową lub nietolerancję pokarmową? TAK/NIE
-
- Jaki/e produkt/y?
-
29. Czy występuje u Pani alergia na białko mleka krowiego lub nietolerancja laktozy? TAK/NIE
-
30. Czy stosował/a Pan/i wcześniej jakieś specyficzne diety? TAK/NIE
-
31. Czy ktoś w Pani rodzinie chorował/choruje na schorzenia wchodzące w skład zespołu metabolicznego (otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia), nowotwory, niedożywienie? Jakże to choroby?
-
32. Ile posiłków i w jakich godzinach jada Pani w ciągu dnia? O której godzinie Pani wstaje i kładzie się spać?
-
- a. Pobudka
-
- b. Śniadanie
-
- c. II śniadanie
-
- d. Obiad
-
- e. Podwieczorek
-
- f. Kolacja
-
- g. Sen
-
- h. Dodatkowe posiłki: (z podaniem godziny)
-
33. Czy podjada Pani pomiędzy posiłkami? TAK/NIE
-
34. Co najczęściej Pani wypija i w jakich ilościach?
-
- Kawa
-
- Herbata czarna
-
- Herbata zielona
-
- Herbata czerwona
-
- Woda
-
- Soki
-
- Inne (jakie?)
-

35. Najczęściej wykorzystywany przez Panią sposób obróbki kulinarnej to (można zaznaczyć kilka):

a. Smażenie

b. Duszenie

c. Gotowanie w wodzie

d. Gotowanie na parze

e. Pieczenie w piekarniku

f. Pieczenie w folii lub pergaminie

g. Inne (jakie?)

36. Czy spożywa Pani alkohol (jak często)?

37. Czy pali Pani papierosy (ile/ dzień)?

38. Czy jada Pani żywność wysoko przetworzoną (typu zupy, sosy w proszku, kostki rosółowe, gotowe mieszanki przypraw), jeśli tak to jak często?

39. Aktywność zawodowa przed chorobą: praca jednozmianowa / praca wielozmianowa / obowiązki domowe

Ile godzin w ciągu dnia:

Praca siedząca / praca w ruchu

40. Kto przygotowuje posiłki w Pana/i domu?

KWESTIONARIUSZ ŻYWIENIOWY – onkologia (3 chemioterapia)

1. Imię i Nazwisko _____

2. Pesel: _____ E-mail: _____

3. Data urodzenia: _____

4. BMI: _____

5. ABSI: _____

6. BAI: _____

7. Obwód talii: _____

8. Obwód bioder: _____

9. WHR: _____

10. Obwód ramienia: _____

11. Przyjmowane zioła, przyprawy: _____

12. Czy wybrana metoda leczenia powoduje jakieś dolegliwości?

Biegunki	TAK/NIE
Zaparcia	TAK/NIE
Bóle brzucha	TAK/NIE
Nudności	TAK/NIE
Wymioty	TAK/NIE
Suchość w jamie ustnej	TAK/NIE
Trudności z połykaniem	TAK/NIE
Brak apetytu	TAK/NIE
Zaburzenia snu	TAK/NIE
Ból mięśni	TAK/NIE
Oslabienie siły mięśniowej	TAK/NIE
Inne (jakie?)	

13. Czy stosowane leczenie wywołuje u Pani zaburzenia smaku? Jeśli tak, to jakiego? _____

14. Czy istnieją takie potrawy, które lubiła Pani bardzo przed chorobą, a teraz w ogóle Pani nie smakują? _____

15. Czy zmiana preferencji nastąpiła z powodu choroby podstawowej czy leczenia? _____

16. Czy od czasu postawienia diagnozy stosuje Pani inny rodzaj żywności konwencjonalnej, niż stosowaną dotychczas, np. sok z buraka, pestki moreli, itp.? (Jeśli tak, to jakie i w jakich ilościach?) _____

Załącznik 6.

Deklaracja świadomej zgody na udział w badaniu

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badań oraz wyjaśnieniem wszystkich jego aspektów, wyrażam zgodę na udział w badaniu, mającym na celu poznanie związków pomiędzy stanem odżywienia, sposobem żywienia, a jakością życia u kobiet z rakiem piersi w trakcie pooperacyjnej chemioterapii. Zgadzam się na pobranie próbek krwi (dwukrotnie po ok. 20 ml) i przeznaczenie jej do wykonania oznaczeń parametrów morfometrycznych i biochemicznych oraz przeprowadzenie analiz antropometrycznych (pomiar masy ciała, wzrostu oraz analiza składu ciała), żywieniowych (kwestionariusz żywieniowy, dzienniczek żywieniowy) i oceny jakości życia.

Nazwisko i imię
badanego.....
Data urodzenia.....

.....
Data i podpis

.....
Podpis i pieczętka osoby
kierującej

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych w celu rejestracji wyników wykonanych badań przez Katedrę Chemii i Biochemii Klinicznej w Poznaniu, zgodnie z przepisami prawa ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 roku o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2001 r. Nr 101, poz. 926 z późn. zm.). Oświadczam, że zostałem poinformowany o przysługującym mi prawie wglądu oraz poprawiania swoich danych osobowych.

Załącznik 7.



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 245/15

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz.480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1100); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 42 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu wiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 05 marca 2015 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

mgr Joanna Grupińska

Miejsce prowadzenia badań:

**Zakład Chemii Ogólnej Katedry Chemii i Biochemii Klinicznej UM
w Poznaniu**

Główny badacz: mgr Joanna Grupińska


Członkowie zespołu

**badawczego: prof. dr hab. Maria Iskra
dr Teresa Grzelak
dr Jacek Brzeziński**

Temat badań:

„Wpływ interwencji żywieniowej na przebieg choroby i jakość życia u pacjentów onkologicznych z otyłością sarkopeniczną”.

**Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku
Przewodniczący Komisji**


prof. dr hab. med. Paweł Chęciński



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 1016/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz.480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 29 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 05 października 2016 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

mgr Joanna Grupińska

Miejsce prowadzenia badań:

**Zakład Chemii Ogólnej Katedry Chemii i Biochemii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

Główny badacz: mgr Joanna Grupińska

Członkowie zespołu

badawczego:

**prof. dr hab. Maria Iskra
dr Teresa Grzelak
dr Jacek Brzeziński**

Temat badań:

„Zmiana stanu odżywienia, sposobu żywienia i jakości życia kobiet z rakiem piersi w trakcie kooperacyjnej chemioterapii”.

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na zmianie tematu badania z „Wpływ interwencji żywieniowej na przebieg choroby i jakość życia u pacjentów onkologicznych z otyłością sarkopeniczną” na powyższy oraz poszerzeniu zakresu badań o badania genetyczne, zgodnie z Aneks nr 1 z dnia 05.10.2016r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 497/15 z dnia 06.05.2015r.

Jednocześnie Komisja dołączyła do dokumentacji uaktualnione formularze świadomej zgody dla pacjenta na udział w badaniu oraz na pobranie krwi w celu wykonania oznaczeń genetycznych.

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński