



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Laila Meija

ALKILREZORCĪNU,
LIGNĀNU METABOLĪTI
UN D VITAMĪNS
PRIEKŠDZIEDZERA
VĒŽA PACIENTIEM

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – internā medicīna

Rīga, 2014

Promocijas darbs izstrādāts: Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Iekšējīgo slimību katedrā un RSU Ķirurģijas katedrā

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med. profesors **Aivars Lejnicks**, RSU Iekšējīgo slimību katedra, Latvija

Dr. med. asociētais profesors **Vilnis Lietuvietis**, RSU Ķirurģijas katedra, Latvija

Darba zinātniskais konsultants:

Dr. med. emeritētais profesors **Herman Adlercreutz**, Helsinku Preventīvās medicīnas, uztura un vēža izpētes institūts “Biomedicum”, Somija (*Institute for Preventive Medicine, Nutrition, and Cancer Folkhälsan Research Center, Biomedicum Helsinki, University of Helsinki, Finland*)

Oficiālie recenzenti:

Dr. biol. asociētais profesors **Andrejs Šķesters**, RSU, Latvija

Dr. med. profesors **Valdis Pirāgs**, Latvijas Universitāte

Dr. sc. ing. asociētā profesore **Daiga Kunkulberga**, Latvijas Lauksaimniecības universitāte (LLU)

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2014. gada 11.jūnijā plkst. 15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājaslapā: www.rsu.lv

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. profesore **Ināra Logina**

SATURS

Darbā lietotie saīsinājumi	5
Ievads	7
Zinātniskā darba aktualitāte	7
Darba hipotēzes	9
Pētījuma mērķi	9
Uzdevumi mērķa sasniegšanai	10
Darba novitāte	11
Personiskais ieguldījums	11
Darba struktūra un apjoms.	12
1. Materiāls un metodes	13
1.1. Pētījuma dalībnieki un dizains	13
1.2. Riska faktoru novērtēšana	20
1.3. Uzņemtajā uztura un uzturvielu novērtēšana	20
1.4. Lignānu un alkilrezorcīnu noteikšana dažādos maizes veidos	21
1.5. Laboratoriskie izmeklējumi	22
1.6. Morfoloģiskā izmeklēšana	23
1.7. Datu statistiskā analīze	24
2. Rezultāti	25
2.1. Alkilrezorcīni un lignāni Latvijas maizē	25
2.2. Uzņemtais uzturs: vispārējs raksturojums, alkilrezorcīni, lignāni uzturā	27
2.3. Korelācija starp uztura parametriem un alkilrezorcīnu un lignānu metabolītu koncentrāciju asins plazmā un urīnā	31
2.4. Intervences pētījums „Pilngraudu rudzu maizes ietekme uz priekšdziedzera vēža progresēšanu”	41
2.5. D vitamīns	43
3. Diskusija	45

3.1. Alkilrezorcīni un lignāni Latvijas maizē	45
3.2. Pētījuma dalībnieku uzturs, alkilrezorcīni un lignāni uzturā	46
3.3. Alkilrezorcīnu metabolīti un enterolaktons	50
3.4. Rudzu maizes lietošana PV pacientu uzturā	55
3.5. D vitamīns	58
4. Secinājumi	60
5. Praktiskās rekomendācijas	61
Pateicības	62
Izmantotā literatūra	64
Publikācijas par promocijas darba tēmu	70

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

25(OH)D	– 25-hidroksivitamīns D
AIAT	– alanīnaminotransferāze
AMP	– adenoziņa monofosfāts
AR	– alkilrezorcīni
BAI	– brīvo androgēnu indekss
BIOR	– Pārtikas drošības, dzīvnieku veselības un vides zinātniskais institūts BIOR
bPSA	– brīvais priekšdziedzera specifiskais antigēns
CV	– variācijas koeficients
DHBA	– 3,5-dihidroksibenzoskābe
DHPPA	– 3-(3,5-dihidroksifenil)propānskābe
DRI	– digitāli rektāla izmeklēšana
ENL	– enterolaktons
FSH	– folikulus stimulējošais hormons
GC-MS	– gāzu hromatogrāfija-masspektroskopija
h	– stunda
HPLC-CAD	– augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfija ar kulonometrisko detektoru
IGF	– insulīnam līdzīgais augšanas faktors
LAR	– laricirezinols
LH	– luteinizējošais hormons
MAT	– matairezinols
MED	– mediorezinols
NMS	– Nacionālais medicīnas serviss
nn	– nav nosakāms
PIN	– pinorezinols
PSA	– priekšdziedzera specifiskais antigēns

PV	– priekšdziedzera vēzis
SD	– standartnovirze
SECO	– sekoizolaricirezinols
SHBG	– dzimumhormonu saistošais globulīns
SV	– starptautiskās vienības
SYR	– siringarezinols
TRUS	– transrektālā ultrasonoskopija

IEVADS

Zinātniskā darba aktualitāte

Pēdējos gadu desmitos medicīnas zinātniskajā literatūrā palielinās pierādījumu apjoms, ka uzturs nozīmīgi ietekmē onkoloģisko slimību attīstības risku. Uzskata, ka 30–40% gadījumu vēžu veidošanās saistīta ar uzturu un citiem dzīvesveida faktoriem. Pasaules Vēža izpētes fonds/ Amerikas Vēža izpētes institūts savā jaunākajā ziņojumā pauž, ka ar uzturu var novērst trešdaļas onkoloģisko slimību attīstību [World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research, 2007].

Priekšdziedzera vēzis (PV) ir otra biežākā onkoloģiskā slimība vīriešiem visā pasaulē un pirmā biežākā ļaundabīgā onkoloģiskā slimība Latvijā vīriešiem, kā arī sestais biežākais nāves cēlonis starp visiem vēža veidiem pasaulē un otrais biežākais – Latvijā [International Agency for Research on Cancer, 2008; Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012]. PV uzskata par ļoti piemērotu prevencijai, jo tas visbiežāk attīstās lēni, displastiskas izmaiņas priekšdziedzera audos ir daudzus gadus vai gadu desmitus pirms vēža izveidošanās [Schmid, 2011]. Par apkārtējās vides, tostarp uztura, ietekmi liecina reģionālās atšķirības PV incidencē un prevalencē, kā arī migrantu pētījumi: Āzijas vīriešiem ievērojami pieaug PV incidence, mainot dzīvesvietu uz Amerikas Savienotajām Valstīm [World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, 2007]. Āzijas reģiona uztura stūrakmens ir soja un sojas produkti, kas satur fitoestrogēnus – izoflavonus, kuru PV attīstību kavējošā ietekme ir plaši pētīta [Virk-Baker, 2010]. Savukārt Rietumeiropas valstīs galvenie fitoestrogēnu avoti ir lignāni [Zamora-Ross, 2012]. Ziemeļeiropas valstīs galvenais lignānu avots uzturā ir rudzu maize [Hedelin, 2006; Nurmi, 2010]. Turklāt rudzu maizē ir daudz šķiedrvielu, kas saistītas ar bioloģiski aktīvām vielām, tostarp alkilrezorcīniem (AR) un lignāniem.

Alkilrezorcīnus, kas lokalizēti galvenokārt grauda apvalkā, uzskata par pilngraudu produktu marķieriem. Alkilrezorcīnu metabolītu koncentrācija asins plazmā un urīnā saistīta ar pilngraudu produktu patēriņu uzturā [Adlercreutz, 2010; Ross, 2012].

Latvijā pilngraudu produkti ir tradicionāla uztura sastāvdaļa, kaut arī pēdējo gadu laikā arvien vairāk to vietu uzturā aizņem rafinēto miltu produkti [Pudule, 2011]. Lai izvērtētu rudzu maizes un šķiedrvielu iespējamo aizsargājošo lomu, jāzina alkilrezorcīnu un lignānu daudzums Latvijas rudzu maizē, jāizvērtē rudzu maizes un šķiedrvielu, kā arī atsevišķi alkilrezorcīnu un lignānu daudzums uzturā. Lai spriestu par alkilrezorcīnu un lignānu bioloģiskajiem efektiem, jāizvērtē to metabolisms, analizējot un salīdzinot alkilrezorcīnu un lignānu metabolītu kinētiku bioloģiskajos šķidrumos (asins plazmā un urīnā), PV pacientiem un kontroles grupai. Rezultāti varētu norādīt, ka PV pacientiem uztura bioloģiski aktīvo vielu aizsargājošā ietekme ir izmainīta. Šos jautājumus centāties noskaidrot savā pētījumā.

Cits iespējama faktors, kas var ietekmēt PV attīstību, ir D vitamīna līmenis serumā. Pētījumi rāda, ka D vitamīnam ir antikancerogēna aktivitāte, iespējams, D vitamīns ne tikai kavē priekšdziedzera vēža attīstību, bet arī slimības progresēšanu. Iespējams, ka D vitamīna protektīvās darbības pamatā ir iedarbība uz priekšdziedzera nukleārajiem D vitamīna receptoriem, kavējot vēža šūnu proliferāciju, šūnu cikla attīstību, vēža šūnu invāziju, angiogēnēzi, veicinot apoptozi, kā arī kavējot iekaisuma prostaglandīnu iedarbību [Karlsson, 2010; Krishnan, 2010]. Pievērsties D vitamīna deficīta izpētei saistībā ar PV rosināja fakts, ka Latvijā saules ekspozīcija ir zema, tāpēc ievērojamai daļai vīriešu iespējama D vitamīna nepietiekamība, kas varētu ietekmēt kancerogēnēzi. Mūsu pētījumā noteicām D vitamīna līmeni serumā, kā arī tā daudzumu uzturā PV pacientiem un kontroles grupas dalībniekiem un izvērtējām tā iespējamo protektīvo darbību.

Darba hipotēzes

1. AR metabolīta DHPPA koncentrācija un kinētika asinīs un AR metabolītu DHPPA un DHBA koncentrācija un kinētika 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnā ir atšķirīga PV vēža un kontroles grupas pacientiem.
2. Lignānu metabolīta enterolaktona (ENL) koncentrācija plazmā, 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnā ir atšķirīga PV vēža un kontroles grupas pacientiem.
3. Pilngraudu rudzu maize uzturā kavē PV progresēšanu.
4. Vīriešiem pēc 45 gadu vecuma uzturā ir nepietiekams D vitamīna daudzums. D vitamīna līmeni serumā ietekmē D vitamīna daudzums uzturā; D vitamīna nepietiekamība vai deficīts ir izplatīts vīriešiem Latvijā pēc 45 gadu vecuma; D vitamīna deficīts saistīts ar augstāku PV risku.

Pētījuma mērķi

1. Izpētīt alkilrezorcīnu un lignānu metabolītu saistību ar PV risku un iespējamo ietekmi uz PV progresēšanu.
2. Novērtēt D vitamīna iespējamo protektīvo iedarbību attiecībā uz PV risku.

Uzdevumi

1. Izanalizēt Latvijas maizes veidus.

Noteikt lignānu un alkilrezorcīnu daudzumu populārākajos Latvijas un Somijas maizes veidos, salīdzināt ar Ziemeļu un Austrumeiropas reģiona valstu maizi un papildināt Latvijas produktu uzturvielu datubāzi ar mūsu noteiktajiem lignānu un alkilrezorcīnu daudzumiem dažādos Latvijas maizes veidos

2. Izanalizēt uzturu PV un kontroles grupā:

- izveidot uztura aptaujas anketu, kura būtu piemērota Latvijas iedzīvotāju ēšanas paradumiem, kurā tiktu iekļauti Latvijas uzturprodukti, akcentējot pilngraudu produktus un lignānus saturošus produktus;
- noteikt AR un lignānu daudzumu PV un kontroles grupas dalībnieku uzturā un galvenos lignānu uztura avotus.

3. Izpētīt AR un lignānu metabolītus bioloģiskajos šķidrumos PV un kontroles grupā:

- noteikt AR metabolītus (DHPPA plazmā; DHPPA un DHBA 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnā) un izvērtēt, kurš AR metabolīts ir vispiemērotākais, lai novērtētu rudzu maizes un rudzu šķiedrvielu daudzumu uzturā;
- novērtēt, vai pastāv AR metabolītu (DHPPA plazmā; DHPPA un DHBA 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnā) diennakts kinētikas atšķirības – PV un kontroles grupās;
- noteikt ENL plazmā, 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnā PV un kontroles grupās un izvērtēt to saistību ar lignānu daudzumu uzturā.

4. Izpētīt pilngraudu rudzu maizes iespējamo protektīvo iedarbību, kavējot priekšdziedzera vēža progresēšanu, analizējot PSA, dzimumhormonu koncentrāciju un apoptozes aktivitāti priekšdziedzera vēža un riska grupas pacientiem.

5. Noteikt D vitamīna seruma koncentrāciju, daudzumu uzturā un uztura avotus abās pētījuma grupās un novērtēt D vitamīna iespējamo saistību ar PV risku.

Darba novitāte

Veikta uzņemtā uztura novērtēšana PV pacientiem un vīriešiem PV riska vecuma grupā, izmantojot divas metodes: gada uztura biežuma aptaujas anketu un 3 dienu uztura dienasgrāmatu. Līdz šim nav publicēti dati par vecāku cilvēku uzturu Latvijā.

Saistībā ar uzņemtā uztura datiem analizēta AR un lignānu metabolītu koncentrācija plazmā, 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnā atsevišķi PV un kontroles grupas pacientiem un izvērtēts piemērotākais izmeklējums plazmā un urīnā, kas būtu izmantojams kā biomarķieris pilngraudu maizes un šķiedrvielu daudzumam uzturā. Ņemot vērā mums pieejamo informāciju, līdz šim nav publicēti dati par AR un lignānu metabolītu koncentrāciju 12 stundu dienas urīnā, kā arī nav pētīti AR metabolīti PV pacientiem.

Pētīta pilngraudu rudzu maizes ietekme uz PV progresēšanu.

Izvērtēta D vitamīna koncentrācija plazmā un tās saistība ar D vitamīna daudzumu uzturā PV pacientiem un kontroles grupas dalībniekiem Latvijā. Līdz šim šādi dati nav publicēti.

Personiskais ieguldījums

Literatūras analīze, pētījuma dizaina izstrādāšana un saskaņošana P. Stradiņa KUS Attīstības fonda Zāļu un farmaceitisko produktu Klīniskās izpētes ētikas komitejā, pētījuma dalībnieku aptaujas veikšana, izmantojot dzīvesveida, gada uztura biežuma anketu, skaidrojošais darbs ar pētījuma dalībniekiem par korektu uztura dienasgrāmatas aizpildīšanu un urīna vākšanu, izmeklējumu nogādāšana laboratorijās, piedalīšanās laboratorijas darbā, iegūto rezultātu analīze, publikāciju, tēžu un promocijas darba rakstīšana.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Tajā ir 10 nodaļas: ievads, literatūras apskats, materiāls un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, praktiskās rekomendācijas, pateicības, izmantotā literatūra, publikācijas par promocijas darba tēmu, pielikumi. Promocijas darbam ir 161 lpp. (neieskaitot pielikumus – 28 lpp.). Tajā ir 33 tabulas un 37 attēli. Darbā izmantotas atsauces uz 281 literatūras avotu.

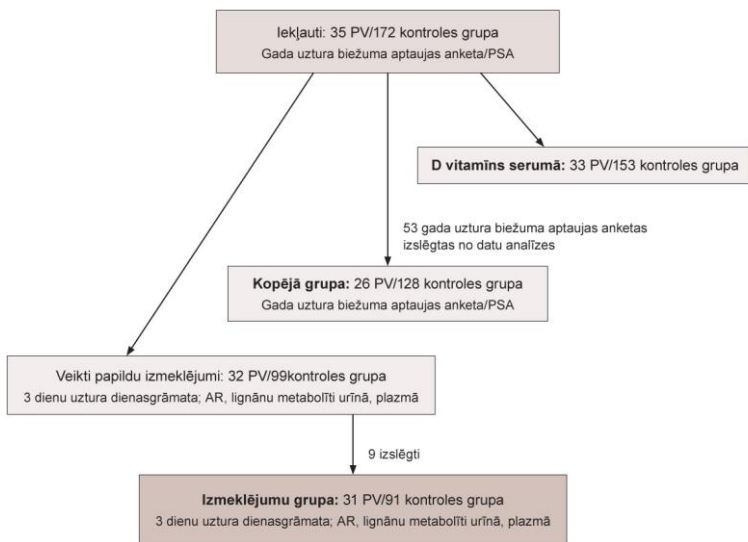
1. MATERIĀLS UN METODEDES

1.1. Pētījuma dalībnieki un dizains

Tika veikti divi pētījumi: gadījumu kontroles pētījums un intervences pētījums. Abi pētījumi (gadījumu kontroles pētījums un intervences pētījums) saskaņoti P. Stradiņa KUS Attīstības fonda Zāļu un farmaceitisko produktu Klīniskās izpētes ētikas komitejā (ētikas komitejas atzinumi 25.11.2008 un 17.03.2011). Pētījumi reģistrēti arī Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) Zinātnes daļā. Katrs pētījuma dalībnieks sniedza rakstisku piekrišanu.

Gadījumu kontroles pētījuma dizains

Pētījumā tika iekļauta PV grupa un kontroles grupa. Pētījuma dalībnieki tika iekļauti laika periodā no 2009. gada oktobra līdz 2012. gada februārim. Kopējā pētījuma shēma attēlota 1.1. attēlā.

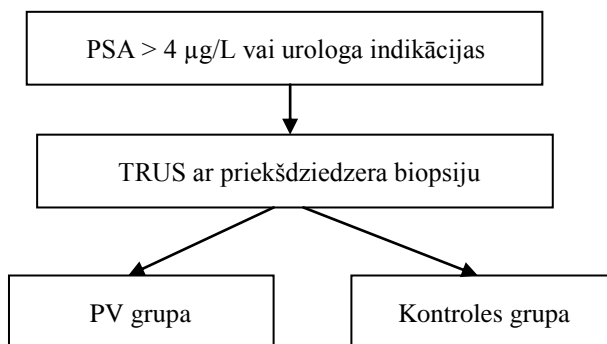


1.1. att. Gadījuma kontroles pētījuma kopējā shēma

Iekļaušanas kritēriji abām pētījuma grupām: vīrieši vecumā no 45 līdz 80 gadiem, dzīvo mājās, ēd parasto ikdienas uzturu. Izslēgšanas kritēriji abām pētījuma grupām: PV anamnēze ģimenē, hroniska nieru slimība, hroniska aknu slimība, 1. tipa cukura diabēts, citas lokalizācijas audzējs, pēdējo 5 gadu laikā mainījušies ēšanas paradumi, akūti apakšējo urīnceļu simptomi, veģetāra diēta.

Iekļaušanas kritēriji PV grupai: PV – pirmo reizi diagnosticēts, diagnoze apstiprināta histoloģiski, atbilst T1/T2/T3 N0 M0, PSA (priekšdziedzera specifiskais antigēns) robežās no 2,5 µg/L līdz 20 µg/L, Glīsona (*Gleason*) skaitlis <8), nav sāka PV ārstēšana. Iekļaušanas kritēriji kontroles grupai: digitāli rektālajā izmeklēšanā (DRI) nav datu par PV, transrektālajā ultrasonoskopijā (TRUS) nav datu par PV, PSA – līdz 20 µg/L.

Izmeklējumu apjoms iekļautajiem pētījuma dalībniekiem: gada uztura biežuma aptaujas anketa, dzīvesveida anketa, PSA, 25(OH)D, urīna analīze, urologa apskate, veicot DRI (digitāli rektālu izmeklēšanu), TRUS ar priekšdziedzera biopsiju pacientiem, kam PSA > 4,0 µg/L vai PSA ≤ 4 µg/L, bet TRUS ar biopsiju nozīmē urologs pēc DRI. Pēc biopsijas rezultātu iegūšanas pētījuma dalībnieks tika iedalīts PV vai kontroles grupā (1.2. attēls).

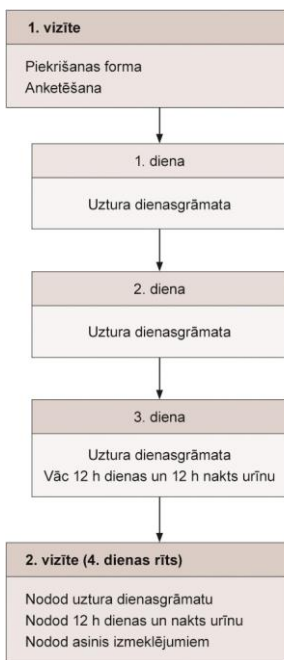


1.2. att. Pētījuma shēma – iedalījums pētījuma grupās

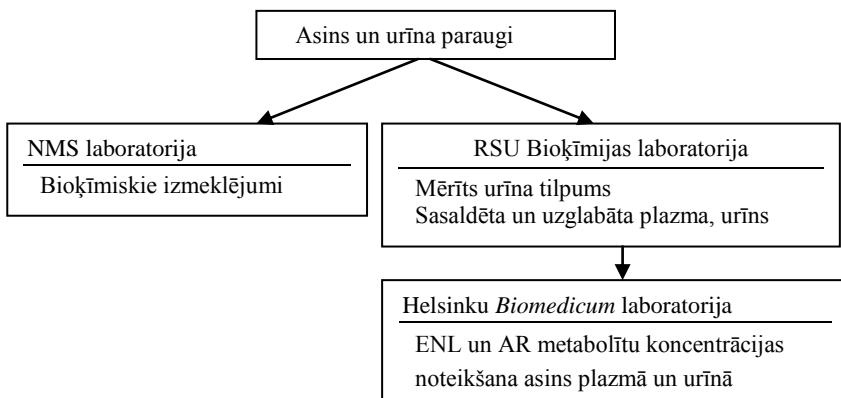
Turpmākā datu analīzē tika izdalītas trīs grupas: Kopējā grupa, Izmeklējuma grupa un grupa, kam noteikts D vitamīna līmenis serumā.

Kopējā grupa: grupa ar datu analīzei atbilstošām gada uztura biežuma anketām. Veicot datu statistisko apstrādi, saskaņā ar *Willett* metodiku [Willett, 2013] no turpmākās uztura datu analīzes tika izslēgtas tās gada uztura biežuma anketas (n=53), kuru datos bija vecumam, ķermeņa masai, augumam un fiziskās aktivitātes pakāpei neatbilstoši augsts vai zems uzņemtās enerģijas daudzums (< 700 kcal/d un > 4000 kcal/d). Tāpēc rezultātā Kopējā grupā tika analizēti 26 pacienti PV grupā un 128 dalībnieki kontroles grupā.

Izmeklējumu grupa: grupa ar papildu izmeklējumiem. Iekļautais pētījuma dalībnieku skaits Izmeklējumu grupā: 31 pacients PV grupā un 91 dalībnieks kontroles grupā. Papildu izslēgšanas kritēriji Izmeklējumu grupai: antibiotiku lietošana pēdējo 3 mēnešu laikā, zarnu rezekcija, iekaisīga zarnu slimība, caureja (šajās situācijās ir izmainīta zarnu mikroflora un līdz ar to arī lignānu metabolisms), paracetamola lietošana pēdējo 3 dienu laikā laikā (ietekmē rezultātus, nosakot DHBA ar gāzu hromatogrāfiju-masspektroskopiju (GC-MS)). Izmeklējumu grupas dalībnieki aizpildīja trīs dienu uztura dienasgrāmatu, trešajā dienā vāca 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnu un ceturtais dienas rītā nodeva asins paraugus (skat. 1.3. attēlu), lai noteiktu arī ENL un AR metabolītu koncentrāciju asins plazmā un urīnā. Asins paraugi tika nodoti pirms priekšdziedzera biopsijas (pirms antibiotiku saņemšanas) (1.3. attēls).



1.3. att. Pētījuma shēma Izmeklējumu grupai



1.4. att. Izmeklējumu veikšanas shēma Izmeklējumu grupai

NMS – Nacionālais medicīnas serviss
Helsinki *Biomedicum* – Helsinku Universitātes Preventīvās medicīnas, uztura
un vēža institūtā *Biomedicum* laboratorija

Iegūtie asins paraugi un urīns tiek nogādāti divās laboratorijās (1.4. attēls).

Papildu izmeklējumi Izmeklējumu grupā: 3 dienu uztura dienasgrāmata, Helsinku Universitātes Preventīvās medicīnas, uztura un vēža institūtā *Biomedicum* laboratorijā (*Institute for Preventive Medicine, Nutrition, and Cancer Folkhälsan Research Center, Biomedicum Helsinki, University of Helsinki*), turpmāk tekstā Helsinku *Biomedicum* laboratorija: DHPPA noteikšana plazmā, DHPPA 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnā, DHBA 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnā, ENL plazmā, ENL 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnā, NMS laboratorijā: testosterons, SHBG, LH, FSH, AIAT, kreatinīns. Sākotnēji Izmeklējumu grupā tika iekļauti 32 PV pacienti un 99 kontroles grupas dalībnieki. Veicot datu statistisko analīzi pētījumu grupai, kas rakstīja uztura dienasgrāmatu un nodeva papildu analīzes, no tālākās uztura datu statistiskās analīzes tika izslēgti tie pētījuma dalībnieki, kam uztura dienasgrāmatas datus bija neatbilstoši augsts vai zems uzņemtais enerģijas daudzums (< 700 kcal/d un > 4000 kcal/d), izmeklējumu rezultātos bija ekstremāli augstas vērtības vai urīns tika vākts neatbilstoši pētījuma prasībām (n=9). Rezultātā tika analizēti 31 pacienta dati PV grupā un un 91 kontroles grupas dalībnieka dati.

Atsevišķi tika analizēta grupa, kam noteikta D vitamīna koncentrācija serumā (33 PV grupā un 153 kontroles grupā). D vitamīna seruma koncentrācijas saistība ar uztura datiem tika novērtēta tikai tai daļai pētījuma dalībnieku, kam bija datu analīzei atbilstošas gada uztura biežuma aptaujas anketas (22 PV grupā un 128 kontroles grupā).

Intervences pētījuma dizains

Intervences pētījums notika, iekļaujoties Eiropas Reģionālā Attīstības fonda līdzfinansētā projekta 2.1.1.1. aktivitātē „Vietējas izcelsmes graudaugu

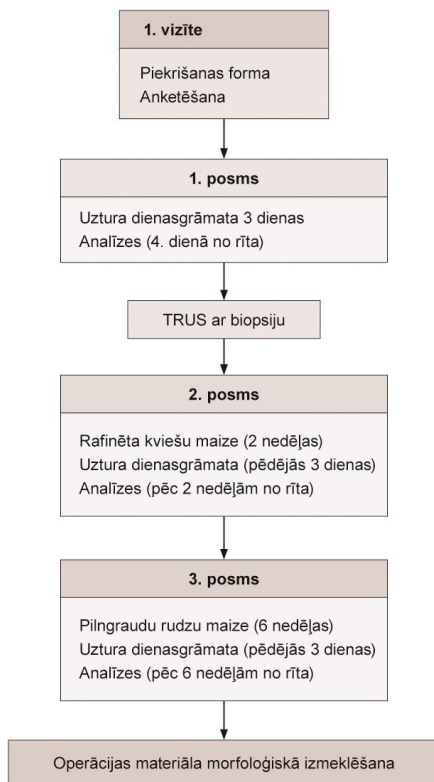
sugu potenciāla izvērtēšana un šķirņu iegūšana izmantošanai īpašas diētiskās pārtikas produktu ieguvē” (Nr.2010/0237/2DP/2.1.1.0/10/APIA/VIAA/083).

Intervences pētījumā iekļauta cita atlases kopa. Pētījuma dalībnieki tika iekļauti no 2011. gada novembra līdz 2013. gada janvārim.

Pētījuma dalībnieku iekļaušana intervences pētījumā. Intervences pētījumā ar rudzu pilngraudu maizi tika iekļauti 38, bet to pabeidza 37 pacienti ar histoloģiski apstiprinātu PV periodā pirms operatīvās terapijas vai pacienti, kuriem tika plānota cita terapijas metode.

Iekļaušanas kritēriji: vecums – 45–80 gadi, dzīvo mājās, ēd parasto ikdienas uzturu, PV – pirmo reizi diagnosticēts, diagnoze apstiprināta histoloģiski, atbilst T1/T2/T3 N0 M0 klasifikācijai, nav sāкта PV ārstēšana
Izslēgšanas kritēriji: veģetāra diēta, priekšdziedzera vēža anamnēze ģimenē, antibiotiku lietošana pēdējo 3 mēnešu laikā (antibiotikas maina zarnu mikrofloru un līdz ar to arī lignānu metabolismu), paracetamola lietošana pēdējo 3 dienu laikā (ietekmē rezultātus, nosakot DHBA ar GC-MS), zarnu rezekcija, iekaisīga zarnu slimība, caureja, hroniska nieru slimība, hroniska aknu slimība, 1. tipa cukura diabēts, citas lokalizācijas audzējs, pēdējo 5 gadu laikā mainījušies ēšanas paradumi, akūti apakšējo urīnceļu simptomi.

Pētījuma shēmu ar 3 pētījuma posmiem skat. 1.5. attēlā. Pirmajā pētījuma posmā pētījuma dalībnieki lietoja ikdienas uzturu. Otrajā posmā visiem pētījuma dalībniekiem tika nozīmēta 2 nedēļas ilga 350 g rafinētās kviešu maizes lietošana („wash out” periods), pēc tam trešajā posmā – 6 nedēļas ilga rudzu maizes lietošana (350 g). Pētījums notika ar speciāli izgatavotu rudzu maizi. Rezultāts tika novērtēts pēc 2 un 6 nedēļām. Asins analīzes (no rīta, tukšā dūšā) tika nodotas pētījuma sākumā, pēc 2 un 6 nedēļām. Šajā periodā pētījuma dalībnieki nelietoja nevienu citu maizi, izņemot pētījumam saņemto maizi. Pārējā ikdienas diēta netika mainīta. Uztura speciālists reizi nedēļā telefoniski kontaktējās ar pētījuma dalībniekiem, lai uzraudzītu līdzestību.



1.5. att. Intervences pētījuma shēma

Izmeklējumu apjoms – gada uztura biežuma aptaujas anketa, dzīvesveida anketa, 3 dienu uztura dienasgrāmatas katru reizi pirms analīžu nodošanas, urologa apskate, veicot DRI un TRUS ar priekšdziedzera biopsiju, Helsinku *Biomedicum* laboratorijā: DHPPA, DHBA, ENL plazmā; NMS laboratorijā: PSA; bPSA (brīvais PSA), testosterons, SHBG, LH, FSH, BAI (brīvo androgēnu indekss). Morfoloģiski tika izmeklēts priekšdziedzera biopsijas materiāls un operācijas (prostatektomijas) materiāls. Abos priekšdziedzera audu materiālos (priekšdziedzera vēža šūnās) tika noteikts apoptozes marķieris.

1.2. Riska faktoru novērtēšana

Lai novērtētu dažādus iespējamus PV riska faktorus, pētījuma dalībnieki tika intervēti, izmantojot dzīvesveida anketu. Anketa tika veidota, adaptējot Zviedrijas mamogrāfijas kohortas pētījuma (SMC87) dzīvesveida anketu. Anketā ietverti jautājumi par augumu, ķermeņa masu, ģimenes stāvokli, seksuālo aktivitāti, izglītību, smēķēšanu, slimībām, medikamentu un uztura bagātinātāju lietošanu, fizisko aktivitāti dzīves laikā un uztura paradumiem. Dati par augumu un ķermeņa masu ir pētījuma dalībnieku pašu sniegtā informācija.

1.3. Uzņemtā uztura un uzturvielu novērtēšana

Lai izvērtētu pētījuma subjektu uztura paradumus, uzņemto pārtikas produktu un uzturvielu daudzumu pēdējā gada laikā, izmantota speciāli veidota gada uztura biežuma aptaujas anketa. Anketa veidota, adaptējot Eiropas prospektīvā vēža pētījuma (*EPIC: European Prospective Investigation of Cancer*) uztura biežuma gada anketu [University of Cambridge, 2008a]. Anketa ietver 159 jautājumus par pārtikas produktu lietošanu no visām produktu grupām. Pētījuma dalībnieki norāda, cik bieži dienas/nedēļas/mēneša laikā lieto vai vispār nelieto attiecīgo produktu. Lai izvērtētu uzņemtā uztura daudzumu, uztura aptaujas anketa tika lietota kopā ar speciālu pārtikas produktu un ēdienu porciju fotoattēlu atlantu [Lietuvas Republikas Veselības Aizsardzības ministrija, 2007].

Daļa pētījuma dalībnieku papildus 3 dienas aizpilda speciāli izstrādātu uztura dienasgrāmatu, kas adaptēta no Eiropas prospektīvā vēža pētījuma (*EPIC: European Prospective Investigation of Cancer*) uztura dienasgrāmatas [University of Cambridge, 2008b]. Pētījuma dalībnieki aizpildīja uztura dienasgrāmatu, novērtējot ēdienu porciju lielumu pēc bukleta. Intervences pētījumā, lai novērtētu uzņemtā ēdiena daudzumu, aizpildot uztura

dienasgrāmatu, katram pētījuma dalībniekam tika izsniegti pārtikas svāri (*Soehnle*, precizitāte 1 g).

Uztura dati tika apstrādāti Pārtikas drošības, dzīvnieku veselības un vides zinātniskajā institūtā BIOR (turpmāk tekstā BIOR) ar BIOR izveidotu programmu, kas izveidota uz *Microsoft Dynamics Ax 2009* programmas bāzes. BIOR Pārtikas sastāva datubāze veidota, par pamatu izmantojot Vācijas BLS Maksa Rubnera (*Max Rubner*) institūtā izveidoto pārtikas sastāva datu bāzi, kas papildināta ar Latvijai raksturīgiem produktiem un receptēm. Speciāli šim pētījumam BIOR datu bāze tika papildināta ar lignānu vērtībām pārtikas produktos. Tika izmantota Kanādas lignānu datu bāze [Thompson, 2006], kas satur četrus lignānu veidus (MAT, SECO, LAR, PIN) vērtības. Datu bāze tika papildināta arī ar Helsinku *Biomedicum* laboratorijā noteiktajām AR vērtībām [Meija, 2013a] un 6 lignānu veidus (MAT, SECO, LAR, PIN, SYR, MED) vērtībām Latvijas maizē [Meija, 2013b].

Atsevišķi tika analizētas uztura biežuma aptaujas anketa, vidējie dati no 3 dienu uztura dienasgrāmatas un trešās uztura dienasgrāmatas rakstīšanas dienas dati.

1.4. Lignānu un alkilrezorcīnu noteikšana dažādos maizes veidos

Izmeklējumiem tika izvēlēti visvairāk pārdotie maizes zīmoli 2008. gadā, ņemot vērā Maiznieku biedrības nepublicētus datus (personīga komunikācija ar Daigu Kunkulbergu). Maizes paraugi tika izvēlēti no katra maizes veida: rudzu, saldskābmaizes, sēklu-klīju maizes un baltmaizes. Kopā tika analizēti 9 maizes veidi.

Alkilrezorcīnu noteikšana. Kopējais AR un tā homologu sastāvs maizē tika analizēts ar gāzu hromatogrāfijas-masspektrometrijas (GC-MS) metodi, kā iekšējo standartu izmantojot AR C20:0 homologu [Ross, 2001]. Visi rezultāti

iegūti, aprēķinot AR daudzumu sausnā. Katrs paraugs tika analizēts divkārsī, kā rezultātu norādot vidējo lielumu.

Lignānu noteikšana. Tika izmantota gāzu hromatogrāfijas-masspektrometrijas iekārta. Maizes paraugi tika saldējot žāvēti, samalti un analizēti pēc modificētiem Penalvo u. c. [Penalvo JL, 2005a] un Milderera u. c. [Milder, 2004] protokoliem. Visi rezultāti iegūti, aprēķinot lignānu daudzumu neizžāvētā paraugā. Katrs paraugs tika analizēts divkārsī, kā rezultātu norādot vidējo lielumu.

1.5. Laboratoriskie izmeklējumi

PSA tika analizēts serumā ar hemiluminiscences mikrodaļiņu imūnķīmisko metodi (*Architect i2000SR, Abbott*). Testosterons, SHBG, LH, FSH analizēts serumā ar imūnhemiluminiscences metodi (*Immulite 2000, Siemens*). D vitamīns (25 hidroksivitamīns D: 25(OH)D) serumā tika noteikts ar imūnhemiluminiscences metodi (*Liaison*). 25(OH)D seruma koncentrācija ≤ 20 ng/mL tiek uzskatīta par D vitamīna deficītu, 25(OH)D seruma koncentrācija 21–29 ng/mL – par D vitamīna nepietiekamību [Holick, 2011; Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija, 2011; Płudowski, 2013]. ALAT tika analizēts ar IFCC metodi bez piridoksāla-5 fosfāta (*Architect c8000*), kreatinīns tika analizēts ar Jaffes reakciju (*Architect c8000*).

Asins paraugi, kas paredzēti vēlākai sūtīšanai uz Helsinkiem, tika paņemti vakuuma heparīna stobriņos (*BD Vacutainer®*, *BD, Plymouth, UK*), kas uzreiz tika centrifugēti (3000 apgriezieni/min) 10 min 4 °C temperatūrā. Plazmas paraugi tika glabāti 4,5 ml kriostobriņos (*CryoPure Tube, Sarstedt Ag & Co, Numbrecht, Germany*) -20 °C temperatūrā.

12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīns tika vākts 2 litru plastikāta konteineros (*Sarstedt Ag & Co, Numbrecht, Germany*), kas saturēja 1 g

askorbīnskābes, lai pasargātu no oksidēšanās. Urīns tika glabāts ledusskapī +4 °C, no rīta tika nogādāts RSU Bioķīmijas laboratorijā, kur mērīts urīna tilpums. Urīns tika glabāts 4,5 ml kriostobriņos (*CryoPure Tube, Sarstedt Ag & Co, Numbrecht, Germany*) -20 °C temperatūrā. Sasaldētie urīna un plazmas paraugi tika transportēti konteineros ar sauso ledu uz Helsinku *Biomedicum* laboratoriju.

Helsinku *Biomedicum* laboratorijā, izmantojot augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfiju ar kulonometrisko detektoru (*High performance liquid chromatography with Coulometric Electrode Array Detection: HPLC-CAD*), tika noteikts DHBA, DHPPA 12 stundu dienas urīnā, 12 stundu nakts urīnā un DHPPA plazmā, izmantojot Koskelas izstrādāto metodi [Koskela, 2007; Koskela, 2008]. ENL plazmā tika noteikts šajā pašā laboratorijā ar laika risinājuma imunoloģisko fluorescences metodi (*Time-Resolved Fluorescence Immunoassay method, TR-FIA*), kuras pamatā ir fluorescences mērīšana [Adlercreutz, 1998; Stumpf, 2000].

1.6. Morfoloģiskā izmeklēšana

Priekšdziedzera biopsijas materiāls tika izvērtēts, izmantojot histoloģisko preparātu rutīnas (hematoksilīna un eozīna) krāsošanas metodiku. Preparāti tika mikroskopēti gaismas mikroskopā 40 x, 100 x, 200 x palielinājumos. Priekšdziedzera karcinomas malignizācijas pakāpe tika izvērtēta, nosakot to pēc Glīsona metodikas.

Intervences pētījumā tika noteikta apoptozes aktivitāte priekšdziedzera vēža šūnās. Tika salīdzināts priekšdziedzera biopsijas materiāls ar operācijas materiālu 11 pacientiem, kuri operēti RAKUS slimnīcās. Kā rezultāts tika izvērtēta vienīgi reakcija šūnu kodolos. Tika skaitītas imūnhistoķīmiski pozitīvās audzēja šūnas uz 100 kopējo audzēja šūnu skaitu 5 redzes laukos 400 x palielinājumā. Tika atzīmēts vidējais procentuālais pozitīvo šūnu

daudzums. Līdztekus tam tika atzīmēts Glīsona skaitlis, audzēja T stadija, kā arī audzēja relatīvais tilpums pret priekšdziedzera tilpumu.

1.7. Datu statistiskā analīze

Lai aprēķinātu uzņemto uzturvielu, ieskaitot lignānu, daudzumu, uztura biežuma aptaujas anketās un uztura dienasgrāmatās iegūtie uztura dati tika apstrādāti pārtikas patēriņa datu vākšanai paredzētajā BIOR programmā.

Uztura biežuma aptaujas anketās iegūtie dati – gan uzņemto pārtikas produktu daudzums, gan uzņemto uzturvielu daudzums – tika samēroti ar vecumu, kopējo uzņemto enerģijas daudzumu, izmantojot reziduālo metodi [Willet, 2013], tos transformējot (logaritmējot). Pētījuma datu salīdzināšanai izmantotas neparametriskās metodes: starp grupām Manna–Vitneja (*Mann-Whitney U*), Vilkoksona (*Wilcoxon*) un hī kvadrāta (*chi-square*) testi un starp intervences posmiem Frīdmana (*Friedman*) un Vilkoksona (*Wilcoxon*) testi. Saistības starp metabolītiem, laboratoriskajiem izmeklējumiem un uztura produktiem novērtēšanai izmantota Spīrmena (*Spearman*) korelācija. P vērtība, mazāka par $p < 0,05$, pieņemta par statistiski ticamu. Datu statistiskā analīze veikta statistikas programmā SPSS (20.0 versija).

2. REZULTĀTI

2.1. Alkilrezorcīni un lignāni Latvijas maizē

Lai varētu objektīvāk izvērtēt pilngraudu produktu, īpaši rudzu maizes, daudzumu uzturā un iespējamo protektīvo ietekmi, tika noteikts alkilrezorcīnu un atsevišķu to homologu daudzums, kā arī lignānu daudzums 9 Latvijas un 11 Somijas maizes veidos ar dažādu šķiedrvielu daudzumu – kviešu, rudzu, jauktu miltu maizē un kviešu miltu maizē ar pievienotām sēklām [Meija, 2013a].

Vislielākais AR daudzums bija rudzu maizē (~560–840 µg/sausnā) un kviešu miltu maizē (baltmaize, gatavota no rafinētiem kviešu miltiem) bija viszemākais AR daudzums (~25–31 µg/sausnā) (2.1. tabula). AR koncentrācija rudzu un kviešu maizes paraugos būtiski neatšķīrās Latvijas un Somijas maizes veidos. Ievērojama AR koncentrāciju atšķirība bija maizes veidos, kas gatavoti no jauktiem miltiem. Latvijas saldskābmaizes paraugos (gatavotos no bīdelētiem rudzu un rafinētiem kviešu miltiem) AR daudzums bija ievērojami mazāks (~200–300 µg/sausnā) nekā Somijas maizes veidos no jauktiem rudzu un kviešu miltiem (~500–700 µg/sausnā).

Dažādos maizes veidos atšķīrās AR homologu uzbūve. Rudzu maizē dominēja homologī C19:0; C17:0 un C21:0, savukārt kviešu maizē – C21:0 un C19:0. AR attiecība C17:0/C21:0 bija līdzīga Latvijas un Somijas maizē: rudzu maizē 1,1–1,3, kviešu maizē 0,1–0,2 un 0,3–1,3 maizē no jauktiem rudzu un kviešu miltiem (2.1. tabula).

Alkilrezorcīnu daudzums Latvijas maizes veidos [Meija, 2013a]

Maizes paraugi	Šķiedrv. g/100 g	AR homologi (%)						Kopējais AR	AR proporcija
		15:0	17:0	19:0	21:0	23:0	25:0	15:0–25:0 μg/g S	17:0 / 21:0
KM1	*	nn	7,3	30,6	42,2	16,3	3,6	24,7	0,2
KM 2	*	nn	5,8	31,7	42,8	16,8	2,9	26,8	0,1
KSM 1	3,4	nn	5,7	26,1	42,1	18,6	7,4	27,7	0,1
KSM 2	3,9	nn	5,0	26,2	43,3	18,3	7,3	26,4	0,1
SM 1	5,2	0,9	22,5	28,0	23,9	14,4	10,3	217,4	0,9
SM 2	*	0,9	23,9	25,5	22,4	16,0	11,4	298,6	1,1
RM 1	7,4	1,0	26,2	27,8	21,7	14,0	9,3	825,8	1,2
RM 2	*	1,0	25,6	27,2	22,0	13,5	10,7	569,6	1,2
RM3	*	1,0	24,9	26,0	21,8	15,4	11,0	651,7	1,1

Šķiedrv. – šķiedrvielas (uz iepakojuma norādītais daudzums)

* šķiedrvielu daudzums nav uzrādīts

KM – kviešu maize (no rafinētajiem miltiem); KSM – kviešu maize ar sēklām; SM – saldskābmaize (no jauktiem rudzu un kviešu miltiem); RM – rudzu maize; S – sausnā

nn – nav nosakāms

Visaugstākais kopējais lignānu daudzums bija maizē ar sēklām (~3800–10 000 μg/100 g). Rudzu maizē lignānu koncentrācija arī bija augsta (~800–1400 μg/100 g). Jauktu rudzu un kviešu miltu maizē lignānu koncentrācija bija zemāka (~500–900 μg/100 g), un viszemākā koncentrācija tika konstatēta rafinēto kviešu miltu maizē (~80–100 μg/100 g). Analizējot atsevišķos lignānus, visaugstākā SECO koncentrācija bija sēklu maizē un SYR dominēja rudzu maizē (2.2. tab.).

**Lignānu daudzums ($\mu\text{g}/100\text{ g}$ mitrā svara) atsevišķos Latvijas maizes veidos
[Meija, 2013b]**

Lignāni	SECO	MAT	LAR	PIN	SYR	MED	Kopā
Baltmaize 1	3,0	nn	8,4	nn	70,7	3,4	85,4
Baltmaize 2	11,4	nn	9,8	nn	80,5	4,0	105,8
Kviešu maize ar sēklām 1	7332,1	29,2	197,4	1230,6	109,7	27,3	8926,0
Kviešu maize ar sēklām 2	9442,4	12,8	196,8	291,2	95,2	5,9	10044,0
Saldskābmaize (rudzu, kviešu miltu) 1	19,1	2,6	43,1	45,8	324,5	18,6	453,6
Saldskābmaize (rudzu, kviešu miltu) 2	31,6	4,7	56,4	62,9	405,7	23,6	584,7
Rudzu maize 1	15,2	9,0	137,1	111,9	749,9	45,9	1069,0
Rudzu maize 2	10,3	6,1	101,4	80,7	588,6	33,0	820,1
Rudzu maize 3	13,9	8,1	141,1	117,8	682,2	45,7	1009,0
Vidējais CV% n=18	10,8	6,6	2,7	6,0	3,7	4,5	34,3

MAT – matairezinols; SECO – sekoizolaricirezinols; LAR – laricirezinols; PIN – pinorezinols; SYR – siringarezinols; MED – mediorezinols
nn = nav nosakāms; CV – variācijas koeficients

Noteiktās AR un lignānu vērtības dažādos Latvijas maizes veidos tika pievienotas BIOR pārtikas produktu datu bāzei.

2.2. Uzņemtais uzturs: vispārējs raksturojums, alkilrezorcīni, lignāni uzturā

Pētījuma dalībnieku Kopējās grupas vispārīgs raksturojums.

154 pētījuma dalībnieku vidējais ĶMI bija 28,4 (SD 3,8) kg/m^2 , palielināts svars vai aptaukošanās bija 81,2% (n=125) vīriešu. Netika atrastas statistiski ticamas atšķirības kontroles un vēža grupā tādos parametros kā izglītība, fiziskā aktivitāte, smēķēšana, augums, onkoloģisko slimību biežums ģimenē, antibiotiku lietošana pēdējā gada laikā un seksuālā aktivitāte dzīves

laikā ($p>0,05$). Vidējais vecums PV grupā bija 64,9 (SD 7,8) un kontroles grupā 58,3 (SD 8,5) gadi.

Uztura vispārējs raksturojums Kopējā grupā.

Uzņemtais enerģijas daudzums ir statistiski ticami lielāks kontroles grupā – 3304,1 (2712,1; 3891,1) kcal/d nekā 2627,9 (2399,6; 3540,3) kcal/d PV grupā ($p=0,006$). Samērojot pēc vecuma, netika atrastas statistiski ticamas atšķirības kontroles un PV grupā ($p>0,05$) uzņemtās enerģijas, uzturvielu (olbaltumvielu; tauku; ogļhidrātu; kopējo, nešķīstošo, šķīstošo šķiedrvielu) un pārtikas produktu daudzumā (graudaugu produktu, maizes, zivju, piena produktu, tomātu un no tiem gatavotu produktu, augļu un ogu, riekstu, kafijas, tējas) uzturā.

Kopējā grupā galvenais šķiedrvielu uztura avots gan PV, gan kontroles grupā bija graudaugi – 41% no kopējā uzņemtā šķiedrvielu daudzuma. Rudzu maize ieņēma visnozīmīgāko lomu, veidojot 28% no kopējā uzņemtā šķiedrvielu daudzuma un 61% no uzņemtā graudaugu šķiedrvielu daudzuma. Šķiedrvielu daudzums uzturā, analizējot gada uztura biežuma aptaujas anketas, negatīvi korelēja ar kopējo tauku daudzumu uzturā gan PV grupā ($r=-0,642$; $p=0,001$), gan kontroles grupā ($r=-0,575$; $p<0,001$), kā arī ar piesātināto tauku daudzumu uzturā abās pētījuma grupās (PV grupā $r=-0,605$; $p=0,001$; kontroles grupā $r=-0,62$; $p<0,001$).

Alkilrezorcīni uzturā Kopējā grupā

Mediānais AR daudzums uzturā kopējā grupā bija 55,8 (25,3; 98,2) mg/d. Vidējais AR daudzums uzturā Kopējā grupā bija 72,1 (SD 62,2) mg/d; PV grupā 72,8 (SD 59,0) mg/d un kontroles grupā 71,9 (63,1) mg/d. Starp PV un kontroles grupu nebija statistiski nozīmīgas atšķirības ne kopējā uzņemtā AR, ne atsevišķu AR homologu daudzumā ($p>0,05$).

Analizējot uztura biežuma aptaujas anketas, abās pētījuma grupās AR daudzums uzturā korelēja ar kopējo šķiedrvielu daudzumu uzturā (PV grupā $r=0,852$; $p<0,001$; kontroles grupā $r=0,716$; $p<0,001$), nešķīstošo šķiedrvielu daudzumu (PV grupā $r=0,814$; $p<0,001$; kontroles grupā $r=0,639$; $p<0,001$) un šķīstošo šķiedrvielu daudzumu (PV grupā $r=0,598$; $p=0,002$; kontroles grupā $r=0,498$; $p<0,001$). Tāpat AR daudzums uzturā pēdējā gada laikā abās grupās korelēja ar maizes daudzumu uzturā (PV grupā $r=0,826$; $p<0,001$; kontroles grupā $r=0,773$; $p<0,001$) un arī atsevišķi ar rudzu maizes daudzumu uzturā (PV grupā $r=0,998$; $p<0,001$; kontroles grupā $r=0,986$; $p<0,001$).

Lignāni uzturā Kopējā grupā

Analizējot uztura biežuma gada anketas Kopējā grupā, starp PV un kontroles grupām nebija statistiski nozīmīgas atšķirības ne kopējā lignānu, ne arī atsevišķo lignānu daudzumā uzturā. Mediānais lignānu daudzums uzturā abām grupām 2782 (1266–6815) $\mu\text{g/d}$, vidējais daudzums 5151 (SD 6364) $\mu\text{g/d}$. Abās pētījuma grupās galvenais lignānu avots uzturā bija sēklu maize un rudzu maize (kopā 86%), linsēklas veidoja 7%, tomēr linsēklas lietoja tikai 2% vīriešu, bet maizi 99% vīriešu. Pārējie lignānu avoti uzturā bija nenozīmīgi (skat. 2.3. tab.).

Lignānu avoti uzturā vīriešiem [Meija, 2013b]

Lieto uzturā %	MAT µg/d *	%**	SECO µg/d	%	LAR µg/d	%	PIN µg/d	%	Kopā µg/d	%
<i>Kopā</i>	27,9 (23,0)	82,1	2885,2 (5359,0)	85,4	311,8 (213,0)	87,1	652,2 (833,4)	88,3	5151,3 (6363,7)	
<i>Grandāigi</i>	22,8 (21,2)	44,6	2465,2 (4691,2)	7,7	271,6 (206,9)	60,6	575,8 (790,0)	23,6	4609,5 (5765,3)	89,5
Rudzu maize	12,4 (11,6)	34,9	21,0 (19,6)	84,5	189,0 (176,9)	21,0	154,2 (144,4)	62,7	1473,5 (1379,1)	28,6
Sēkļu maize	9,7 (18,7)	1,1	2437,4 (4692,5)	12,7	65,6 (126,3)	3,1	409,1 (787,6)	1,0	2967,3 (5712,6)	57,6
<i>Rieksti, sēklas</i>	0,3 (1,4)	0,5	365,2 (2858,7)	12,4	9,73 (27,94)	0,9	6,8 (45,5)	0,1	382,7 (2886,3)	7,4
Linseklas	2,3	0,1 (0,1)	358,8 (2858,4)	12,4	2,68 (21,38)	0,1	0,70 (5,56)	0,1	362,3 (2886,5)	7,0
Sauļespūku sēklas	30,8	0,1 (0,1)	1,0 (3,1)	<0,1	5,73 (17,54)	1,8	1,30 (3,97)	0,2	8,06 (24,64)	0,2
Sezama sēklas	2,3	0,1 (0,8)	0,3	0,0 (0,1)	0,10 (0,99)	<0,1	4,60 (45,06)	0,7	5,40 (52,88)	0,1
<i>Dzērteni</i>	96,5	0,6 (0,5)	2,2	36,39 (29,88)	1,3	4,42 (3,51)	9,04 (9,22)	1,4	50,51 (37,64)	1,0
Kafija	84,3	0,3 (0,3)	1,2	15,42 (13,50)	0,5	2,95 (2,59)	0,66 (0,57)	0,1	19,35 (16,95)	0,4
Tēja	78,5	0,3 (0,3)	1,0	16,22 (22,94)	0,6	0,44 (0,48)	8,21 (9,20)	1,3	25,13 (29,67)	0,5
Alus	25,6	0,0 (0,0)	0,0	0,08 (0,24)	<0,1	0,23 (0,71)	0,12 (0,36)	<0,1	0,43 (1,31)	<0,1
<i>Dārzeņi</i>	100,0	2,7 (3,0)	9,8	11,33 (9,89)	0,4	18,01 (13,75)	40,99 (38,53)	6,3	73,07 (60,46)	1,4
Kāposti	93,0	0,0 (0,0)	0,1	0,69 (0,76)	<0,1	8,54 (9,46)	11,68 (12,94)	1,8	20,91 (23,16)	0,4
Kiploki	95,9	0,3 (0,3)	1,0	2,41 (2,96)	0,1	3,13 (3,83)	27,70 (33,96)	4,2	33,52 (41,09)	0,7
Sīpoli	99,4	2,3 (2,7)	8,2	5,52 (6,56)	0,2	0,08 (0,09)	0,20 (0,24)	<0,1	8,09 (9,61)	0,2
<i>Augļi un ogas</i>	99,4	1,2 (1,1)	4,4	6,40 (6,68)	0,2	7,44 (6,47)	4,88 (6,08)	0,7	19,88 (17,60)	0,4
Ogas	91,9	0,0 (0,0)	0,1	2,65 (4,73)	0,1	0,92 (1,64)	0,02 (0,04)	<0,1	3,60 (6,44)	0,1
Augļi	99,4	1,2 (1,1)	4,3	3,75 (3,84)	0,1	6,53 (5,99)	4,86 (6,08)	0,7	16,28 (15,06)	0,3
<i>Olīveļļa</i>	58,7	0,0 (0,1)	0,1	0,10 (0,20)	<0,1	0,18 (0,33)	14,51 (27,36)	2,2	14,81 (27,93)	0,3

Uzrādītas vidējās vērtības (SD); SD – standartnovirze; n = 172 vīrieši; MAT – matareiznols; SECO – sekoizolārcirezinols; LAR – lārcirezinols;

PIN – pinoreiznols; %, norādīts, cik procentu no visiem vīriešiem lieto uzturā attiecīgo produktu

* Vidēji dienā uzņemtais daudzums µg/d

** Lignānu procentuālais daudzums aprēķināts, ņemot vērā lignānu daudzumu atsevišķā produktā un visos produktos kopā

Analizējot atsevišķu lignānu daudzumu uzturā, visvairāk tika uzņemts SECO, kura galvenie uztura avoti bija sēklu maize un linsēklas. PIN galvenie avoti uzturā bija sēklu maize, rudzu maize, sakņaugi un citi dārzeņi, starp kuriem dominēja ķiploki. LAR un MAT uztura avoti bija rudzu un sēklu maize, savukārt SYR un MED – rudzu maize. Lignānu blīvums uzturā ($\mu\text{g}/\text{kcal}$) neatšķīrās atkarībā no KMI , vecuma un izglītības līmeņa. Nesmēķētāju uzturā lignānu daudzums statistiski nozīmīgi bija lielāks nekā smēķētāju uzturā ($p=0,041$). Kontroles grupā lignānu daudzums uzturā (analizējot uztura biežuma aptaujas anketas) negatīvi korelēja ar tauku daudzumu uzturā ($r=-0,406$; $p<0,001$). PV grupā šāda saistība netika atrasta ($p=0,171$).

2.3. Korelācija starp uztura parametriem un alkilrezorcīnu un lignānu metabolītu koncentrāciju asins plazmā un urīnā

Alkilrezorcīnu metabolīti

Uztura parametru saistība ar plazmas un urīna izmeklējumiem, kā arī AR metabolisms bioloģiskajos šķidrumos tika analizēts Izmeklējumu grupā 31 PV pacientam un 91 kontroles grupas dalībniekam. Analizējot 3 dienu uztura dienasgrāmatas datus (vidējās vērtības no 3 dienām), netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp PV un kontroles grupu ne uzņemtās enerģijas, ne uzņemto pamatuzturvielu, AR, ne arī atsevišķu maizes veidu daudzumā uzturā ($p>0,05$).

DHPPA un DHBA koncentrācija 12 stundu dienas, 12 stundu nakts un diennakts urīnā neatšķīrās PV pacientiem un kontroles grupas vīriešiem. Savukārt DHPPA koncentrācija plazmā statistiski ticami augstāka bija PV grupā ($p=0,005$) (2.4. tabula).

**DHPPA, DHBA mediānā koncentrācija urīnā un DHPPA koncentrācija plazmā
PV un kontroles grupas dalībniekiem Izmeklējumu grupā**

Parametrs	PV pacienti (n=31)	Kontroles grupa (n=91)	p
DHPPA plazmā nmol/L	82,54 (55,53; 122,66)	62,93 (35,45; 85,47)	0,005
DHPPA μ mol/24 h urīnā	20,08 (13,2; 25,87)	19,03 (11,82; 27,86)	0,535
DHPPA μ mol/12 h dienas urīnā	8,45 (5,37; 12,46)	8,46 (5,10; 13,01)	0,704
DHPPA μ mol/12 h nakts urīnā	11,2 (6,64; 14,65)	9,49 (5,51; 13,74)	0,270
DHBA μ mol/24 h urīnā	11,74 (5,42; 17,91)	9,56 (5,26; 17,49)	0,475
DHBA μ mol/12 h dienas urīnā	5,51 (2,05; 8,37)	4,62 (2,60; 8,61)	0,800
DHBA μ mol/12 h nakts urīnā	5,77 (3,37; 11,49)	5,72 (3,15; 8,86)	0,374
24 h urīns, ml	1570 (1140; 2130)	1648 (1360; 2420)	0,209
12 h dienas urīns, ml	760 (600; 1114)	900 (664; 1230)	0,155
12 h nakts urīns, ml	800 (520; 1050)	800 (580; 1264)	0,493

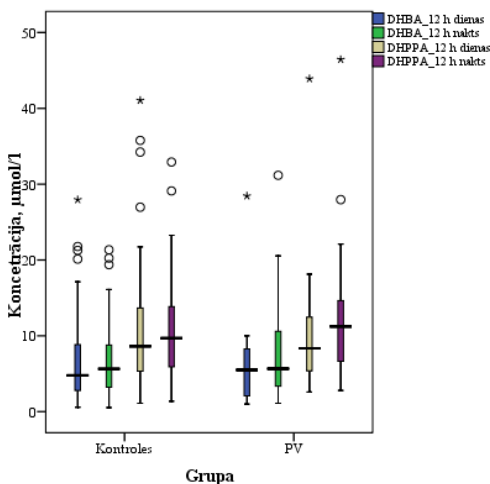
Iekavās norādīta starpkvartīļu amplitūda

DHPPA – 3-(3,5-dihidroksifenil)propānskābe

DHBA – 3,5-dihidroksibenzoskābe

PV grupā DHBA un DHPPA mediānā koncentrācija 12 h nakts urīnā statistiski ticami atšķīrās no 12 h dienas urīna (attiecīgi $p=0,010$ un $p=0,007$), savukārt kontroles grupā netika konstatēta atšķirība ne starp DHBA ($p=0,511$), ne starp DHPPA ($p=0,417$) dienas un nakts koncentrāciju (2.1. attēls).

Abās grupās DHPPA un DHBA koncentrācija 12 h dienas urīnā korelēja ar DHPPA un DHBA koncentrāciju 12 h nakts un 24 h urīnā, arī DHPPA koncentrācija plazmā korelēja ar DHPPA koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts un 24 h urīnā (visai minētajai AR metabolītu grupai $r=0,420$ – 933; $p<0,010$).



DHPPA – 3-(3,5-dihidroksifenil)propānskābe
 DHBA – 3,5-dihidroksibenzoskābe, d – 12 h dienas urīns, n – 12 h nakts urīns

2.1. att. DHBA un DHPPA ekskrecija 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnā PV un kontroles grupas dalībniekiem Izmeklējumu grupā

Uztura dati tika analizēti atsevišķi divos veidos: vidējie dati no 3 dienu uztura dienasgrāmatas un atsevišķi uztura dienasgrāmatas trešās dienas dati.

Vidējie 3 dienu uztura dienasgrāmatas dati. PV grupā tika atrastas statistiski nozīmīgas korelācijas starp DHBA un DHPPA koncentrāciju 12 h nakts un 24 h urīnā un maizes šķiedrvielu, rudzu maizes, rudzu maizes šķiedrvielu un AR daudzumu uzturā, bet netika konstatēta korelācija starp DHPPA koncentrāciju 12 h dienas urīnā un ņemtā uztura datiem. Kontroles grupā rudzu maizes un rudzu šķiedrvielu daudzums uzturā statistiski nozīmīgi korelēja ar DHPPA koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts un 24 h urīnā, kā arī ar DHBA koncentrāciju 24 h urīnā. DHPPA plazmas koncentrācija PV grupā korelēja ar maizes, maizes šķiedrvielu, rudzu maizes un rudzu maizes šķiedrvielu daudzumu uzturā. Kontroles grupā šādas korelācijas netika atrastas. Korelācijas koeficientus un nozīmīguma līmeni skat. tab. 2.5.

AR metabolītu un uztura datu korelācijas koeficienti PV un kontroles grupas dalībniekiem Izmeklējumu grupā

	DHPA plazmā	DHBA d	DHBA n	DHBA 24 h	DHPPA d	DHPPA n	DHPPA 24 h
PV grupa							
Uztura dati: 3 dienu uztura dienasgrāmatas vidējie rādītāji							
Maize ¹	0,656**	0,426*	0,297	0,350	0,292	0,356*	0,317
Maizes šķiedrvielas ¹	0,607**	0,466**	0,403*	0,443*	0,336	0,490**	0,411*
Rudzu maize ¹	0,528**	0,417*	0,463*	0,474*	0,375	0,556**	0,476*
Rudzu maizes šķiedrvielas ¹	0,528**	0,417*	0,463*	0,474*	0,375	0,556**	0,476*
Alkilzorcīni	0,471**	0,375*	0,502**	0,494**	0,333	0,558**	0,450*
Uztura dati: uztura dienasgrāmatas 3. diena							
Maize ¹	0,468*	0,313	0,122	0,206	0,253	0,317	0,276
Maizes šķiedrvielas ¹	0,361	0,305	0,135	0,212	0,267	0,333	0,29
Rudzu maize ¹	0,334	0,221	0,152	0,135	0,335	0,293	0,26
Rudzu maizes šķiedrvielas ¹	0,382	0,101	0,099	0,062	0,238	0,268	0,203
Alkilzorcīni	0,237	0,253	0,246	0,290	0,317	0,423*	0,376*
Kontroles grupa							
Uztura dati: 3 dienu uztura dienasgrāmatas vidējie rādītāji							
Maize ¹	0,115	0,283**	0,255*	0,287**	0,278**	0,323**	0,336**
Maizes šķiedrvielas ¹	0,199	0,350**	0,336**	0,374**	0,302**	0,350**	0,360**
Rudzu maize ¹	0,151	0,231	0,224	0,282*	0,247*	0,270*	0,285*
Rudzu maizes šķiedrvielas ¹	0,153	0,230	0,225	0,282*	0,247*	0,271*	0,285*
Alkilzorcīni	0,397**	0,458**	0,534**	0,552**	0,424**	0,506**	0,526**

2.5. tabulas turpinājums

	DHPA plazmā	DHBA d	DHBA n	DHBA 24 h	DHPPA d	DHPPA n	DHPPA 24 h
Uztura dati: uztura dienasgrāmatas 3. diena							
Maize ¹	0,087	0,187	0,246*	0,209	0,18	0,266*	0,253*
Maizes šķiedrvielas ¹	0,170	0,330**	0,430**	0,385**	0,207	0,343**	0,312**
Rudzu maize ¹	0,000	0,260	0,187	0,236	0,213	0,203	0,241
Rudzu maizes šķiedrvielas ¹	0,031	0,246	0,199	0,234	0,158	0,183	0,199
Alkilzorcīni	0,304**	0,391**	0,519**	0,483**	0,368**	0,460**	0,471**

* Korelācija nozīmīga līmenī 0,05

¹Samērotis pēc uzņemtās enerģijas daudzuma

DHPPA – 3-(3,5-dihidroksifenil)propānskābe

DHBA – 3,5-dihidroksibenzoskābe

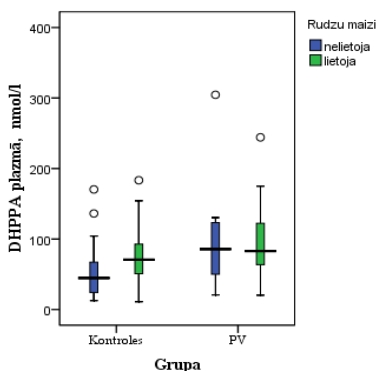
d – 12 h dienas urīns

n – 12 h nakts urīns

24 h – 24 h urīns

Dati no uztura dienasgrāmatas trešās dienas. PV grupā netika atrasta korelācija starp maizes, maizes šķiedrvielu, rudzu maizes un rudzu maizes šķiedrvielu daudzumu uzturā un DHBA un DHPPA koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts un 24 h urīnā. Savukārt kontroles grupā maizes šķiedrvielu daudzums uzturā korelēja ar DHBA koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts un 24 h urīnā, kā arī ar DHPPA koncentrāciju nakts un 24 h urīnā (2.5. tab.). Analizējot DHPPA koncentrāciju plazmā saistībā ar 3. dienas uztura datiem, PV grupā tika konstatēta saistība starp DHPPA koncentrāciju plazmā un maizes daudzumu uzturā. Savukārt kontroles grupā netika konstatēta saistība starp DHPPA koncentrāciju plazmā un maizes, maizes šķiedrvielu, rudzu maizes un rudzu maizes šķiedrvielu daudzumu uzturā (korelācijas koeficienti un nozīmīguma līmenis 2.5. tab.).

PV grupā netika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp DHPPA koncentrāciju plazmā tiem, kas uzturā bija, un starp tiem, kuri nebija lietojuši rudzu maizi trešajā uztura dienasgrāmatas rakstīšanas dienā ($p=0,680$), turpretī kontroles grupā atšķirības bija statistiski nozīmīgas ($p<0,001$) (2.2. att.).

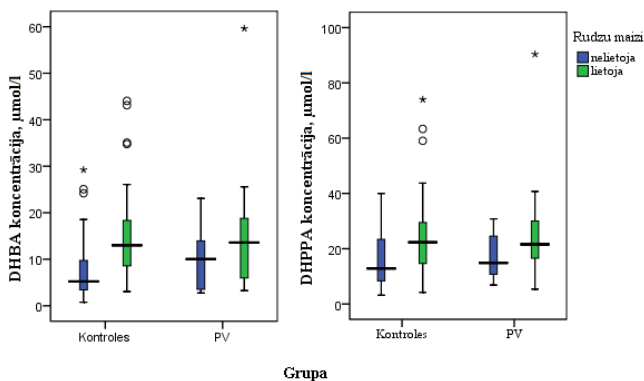


DHPPA – 3-(3,5-dihidroksifenil)propānskābe

PV – priekšdziedzera vēža pacientu grupa

2.2. att. DHPPA koncentrācija plazmā rudzu maizes lietotājiem un nelietotājiem PV pacientu un kontroles grupā pētījuma Izmeklējumu grupā

Līdzīgi arī DHBA un DHPPA koncentrācija 12 h dienas, 12 h nakts un 24 h urīnā PV grupā neatšķirās starp tiem, kas bija lietojuši rudzu maizi, un tiem, kuri nebija ($p>0,05$), bet kontroles grupā atšķirības bija statistiski nozīmīgas ($p<0,05$) (2.3. att.).



DHPPA – 3-(3,5-dihidroksifenil)propānskābe 24 h urīnā
 DHBA – 3,5-dihidroksibenzoskābe 24 h urīnā
 PV – priekšdziedzera vēža pacientu grupa

2.3. att. DHPPA un DHBA koncentrācija 24 stundu urīnā rudzu maizes lietotājiem un nelietotājiem PV pacientu un kontroles grupā pētījuma Izmeklējumu grupā

Netika konstatēta saistība starp glomerulārās filtrācijas ātrumu (GFĀ) un DHPPA koncentrāciju plazmā, kā arī DHPPA un DHBA koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts un 24 h urīnā.

Enterolaktons

ENL koncentrācija 12 h dienas, 12 h nakts urīnā, 24 h urīnā un plazmā tika noteikta 31 pacientam PV grupā un 91 kontroles grupas dalībniekam (tā pati grupa, kam noteikti AR metabolīti). Starp abām grupām netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība ne uzņemtās sēklu, ne rudzu maizes, ne arī lignānu daudzuma ziņā ($p>0,05$). Analizējot trīs dienu uztura dienasgrāmatas datus,

lignānu mediānais daudzums uzturā bija 2133,6 (587,0–2441,7) µg/d PV grupā un 1213,5 (393,4–21422) µg/d kontroles grupā. Izvērtējot ENL koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts, 24 h urīnā un plazmā, starp abām pētījuma grupām netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības (2.6. tab.).

2.6. tabula

Enterolaktona mediānā koncentrācija urīnā un plazmā PV un kontroles grupas dalībniekiem Izmeklējumu grupā

Metabolīts	PV pacienti (n=31)	Kontroles grupa (n=91)	p
ENL µmol/12 h dienas urīnā	1,84 (1,17; 2,89)	1,39 (0,83; 2,82)	0,381
ENL µmol/12 h nakts urīnā	1,59 (1,06; 2,90)	1,49 (0,55; 3,16)	0,424
ENL µmol/24 h urīnā	3,49 (2,02; 5,51)	2,79 (1,40; 5,73)	0,417
ENL plazmā, nmol/L	29,17 (14,33; 48,49)	26,41 (14,87; 43,97)	0,646

ENL – enterolaktons

Iekavās norādīta starpkvartīļu amplitūda

Abās pētījuma grupās visi ENL koncentrācijas rādītāji (ENL 12 h dienas, 12 h nakts, 24 h urīnā un plazmā) savstarpēji korelēja ($r=0,579-0,953$; $p<0,001$). Netika atrasta statistiski nozīmīga atšķirība starp ENL koncentrāciju dienas un nakts urīnā ne PV grupā ($p=0,131$), ne kontroles grupā ($p=0,773$). Nevieni no ENL izmeklējumiem (ENL 12 h dienas, 12 h nakts, 24 h urīnā un plazmā) nevienā grupā nekorelēja ar Glīsona skaitli ($p>0,05$) PV grupā. PV grupā netika atrasta arī šo rādītāju korelācija ar PSA ($p>0,05$). Kontroles grupā tika konstatēta pozitīva korelācija starp PSA un ENL 12 h dienas urīnā ($r=0,301$; $p=0,005$), ENL 12 h nakts urīnā ($r=0,406$; $p<0,001$), ENL 24 h urīnā ($r=0,376$; $p<0,001$) un ENL koncentrāciju plazmā ($r=0,255$; $p=0,015$). Nevienā grupā netika atrasta korelācijas starp ENL koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts, 24 h urīnā un plazmā un SHBG, LH, FSH, testosterona, 25(OH)D koncentrāciju, kā arī ar tauku, alkohola daudzumu uzturā un smēķēšanu (visur $p>0,05$).

Abas pētījuma grupas tika sadalītas apakšgrupās – viena apakšgrupa, kas lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā, un otra apakšgrupa, kas nebija lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā. Atšķirības starp pētījuma grupām antibiotiku lietošanas biežuma ziņā nebija statistiski nozīmīgas ($p=0,202$).

PV grupā nebija statistiski nozīmīgas atšķirības starp abām grupām, izvērtējot ENL koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts, 24 h urīnā un plazmā. Savukārt kontroles grupā ENL koncentrācija 12 h dienas, 12 h nakts, 24 h urīnā un plazmā bija statistiski ticami zemāka tiem, kas bija, nekā tiem, kuri nebija lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā (2.7. tab.).

2.7. tabula

Enterolaktona mediānā koncentrācija urīnā un plazmā PV un kontroles grupas dalībniekiem Izmeklējumu grupā atkarībā no antibiotiku lietošanas pēdējā gada laikā

Metabolīts	Ir lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā	Nav lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā	p
PV grupa			
	n=8	n=14	
ENL $\mu\text{mol}/12$ h dienas urīnā	1,41 (0,76; 7,23)	1,94 (1,50; 2,53)	0,733
ENL $\mu\text{mol}/12$ h nakts urīnā	1,43 (0,83; 4,37)	1,59 (1,06; 3,00)	0,950
ENL $\mu\text{mol}/24$ h urīnā	3,00 (2,00; 10,70)	3,65 (2,84; 4,85)	0,614
ENL plazmā (nmol/L)	29,23 (9,53; 56,47)	34,10 (14,26; 50,80)	0,705
Kontroles grupa			
	n=21	n=14	
ENL $\mu\text{mol}/12$ h dienas urīnā	0,95 (0,56; 1,49)	1,83 (0,97; 3,38)	0,020
ENL $\mu\text{mol}/12$ h nakts urīnā	0,90 (0,39; 1,50)	1,76 (0,79; 3,45)	0,032
ENL $\mu\text{mol}/24$ h urīnā	2,11 (0,86; 2,65)	3,74 (1,52; 7,10)	0,023
ENL plazmā (nmol/L)	18,59 (9,33; 26,41)	29,29 (16,25; 49,17)	0,032

ENL – enterolaktons; iekavās norādīta starpkvartīļu amplitūda

Uztura datu saistība ar ENL izmeklējumu rezultātiem arī šajā gadījumā tika analizēta divos veidos: atsevišķi tika analizēti 3 dienu vidējie dati un atsevišķi trešās uztura dienasgrāmatas rakstīšanas dienas dati.

Vidējie 3 dienu uztura dienasgrāmatas dati. PV grupā maizes daudzums uzturā korelēja ar ENL koncentrāciju plazmā ($r=0,445$; $p=0,0212$), 12 h dienas urīnā ($r=0,521$, $p=0,003$), 12 h nakts urīnā ($r=0,487$, $p=0,005$) un 24 h urīnā ($r=0,550$, $p=0,001$). Ar maizes šķiedrvielām korelēja ENL 12 h dienas ($r=0,419$; $p=0,021$), ENL 12 h nakts ($r=0,424$; $p=0,017$) urīnā un ENL plazmā ($r=0,348$; $p=0,055$). ENL koncentrācija plazmā, 12 h dienas, nakts un 24 h urīnā nekorelēja ar rudzu maizes, maizes lignānu un kopējo lignānu daudzumu uzturā. Kontroles grupā netika atrasta korelācija starp ENL koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts, 24 h urīnā un plazmā un maizes, rudzu maizes, maizes šķiedrvielu daudzumu uzturā ($p>0,05$). ENL koncentrācija 12 h dienas urīnā korelēja ar kopējo lignānu daudzumu uzturā ($r=0,215$, $p=0,046$) un maizes lignānu daudzumu ($r=0,238$, $p=0,027$). ENL 24 h urīnā korelēja ar maizes lignānu daudzumu ($r=0,226$, $p=0,034$).

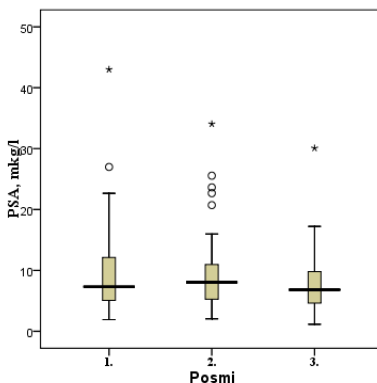
Dati no uztura dienasgrāmatas trešās dienas. PV grupā korelācijas atrastas apakšgrupā, kuras dalībnieki nebija lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā – starp ENL koncentrāciju dienas urīnā un maizes ($r=0,587$, $p=0,027$), rudzu maizes ($r=0,736$, $p=0,0100$), maizes šķiedrvielu ($r=0,538$, $p=0,047$), rudzu maizes šķiedrvielu ($r=0,700$, $p=0,016$), kopējo lignānu ($r=0,622$, $p=0,018$) un maizes lignānu daudzumu uzturā ($r=0,613$, $p=0,020$). ENL koncentrācija plazmā korelēja ar rudzu maizes daudzumu uzturā ($r=0,673$, $p=0,023$). Kontroles grupā netika atrasta korelācija starp ENL koncentrāciju 12 h nakts, dienas, 24 h urīnā un plazmā ar maizes, rudzu maizes, sēklu maizes, šķiedrvielu, maizes šķiedrvielu un lignānu daudzumu uzturā ($p>0,05$).

2.4. Intervences pētījums „Pilngraudu rudzu maizes ietekme uz priekšdziedzera vēža progresēšanu”

Tika analizēti 37 PV pacientu dati. Pētījuma dalībnieku vecums bija no 46 līdz 79 gadiem. Vidējie rādītāji: vecums 64,5 (SD 7,9) gadi, KMI 27,9 (SD 4,2) kg/m^2 .

Pirmajā posmā AR metabolītu koncentrācija plazmā statistiski ticami neatšķīrās starp tiem, kas bija, un tiem, kas nebija lietojuši rudzu maizi uzturā iepriekšējā dienā pirms analīžu veikšanas ($p=0,353\div0,775$).

2.4. attēls rāda PSA izmaiņas trijos pētījuma posmos (ar ikdienas uzturu, pēc rafinētas kviešu un pēc rudzu maizes lietošanas). PSA ir statistiski ticami zemāka koncentrācija 3. pētījuma posmā salīdzinājumā ar 2. pētījuma posmu, mediānā vērtība attiecīgi 6,84 (4,49; 9,80) un 8,05 (5,21;12,15) $\mu\text{g/L}$ ($p=0,016$). Novērojams arī PSA koncentrācijas amplitūdas (starpības starp lielāko un mazāko vērtību) samazinājums.



2.4. att. PSA izmaiņas PV pacientiem trīs pētījuma posmos

Analizējot bPSA, testosterona, BAI, LH, FSH izmaiņas dažādos pētījuma posmos, netika konstatētas statistiski nozīmīgas izmaiņas starp pētījuma posmiem ($p>0,05$). Izvērtējot SHBG izmaiņas pētījuma posmos,

novēro mediānās vērtības palielināšanos 3. posmā attiecībā pret 2. posmu no 39,5 līdz 44,9 nmol/L ($p=0,001$).

Vērojama statistiski ticama mediānās enterolaktona koncentrācijas asins plazmā samazināšanās no 9,99 (5,12; 28,08) nmol/L līdz 7,78 (3,50; 13,91) nmol/L 2. posmā ($p= 0,002$) un pieaugums 3. posmā līdz 16,92 (5,26; 16,92) nmol/L ($p<0,001$). Atrasta statistiski ticama atšķirība DHBA plazmas koncentrācijai starp 1. un 2., starp 1. un 3. posmu, kā arī starp 2. un 3. posmu ($p<0,001$). DHBA mediānā koncentrācija: 1. posmā 36,50 (20,10; 85,63) nmol/L; 2. posmā 16,75 (11,13; 22,55) nmol/L un 3. posmā 160,80 (83,70; 259,85) nmol/L. Statistiski ticami atšķiras arī DHPPA koncentrācija plazmā starp 1. un 2., starp 1. un 3. posmu, kā arī starp 2. un 3. posmu ($p<0,001$). DHBA mediānā koncentrācija: 1. posmā 33,25 (21,78; 48,70) nmol/L; 2. posmā 13,40 (9,50; 18,60) un 3. posmā 110,90 (70,25; 184,10) nmol/L.

Apoptozes aktivitāte tika analizēta 11 pacientu biopsijas un operācijas materiālos. Apoptozes aktivitāte operācijas materiālā 10 gadījumos bija lielāka nekā biopsiju materiālā, vienā gadījumā apoptozes aktivitātes skaitļi (vidējais procentuālais pozitīvo šūnu daudzums) bija vienādi ar biopsijas materiālu. Apoptozes aktivitātes skaitļi audzēja šūnās uzrādīja lielu izkliedi – 1–35% un arī viena audzēja dažādos reģionos apoptoze bija izteikta dažādās pakāpēs. Apoptozes izmaiņu saistības ar rudzu maizes iekļaušanu diētā izvērtēšanu apgrūtina fakts, ka apoptozes aktivitāti ietekmē audzēja diferenciācijas pakāpe – jo audzējs ir ar augstāku Glīsona skaitli, jo augstāka apoptozes aktivitāte. Arī vienādas diferenciācijas audos tika konstatēta visai liela rādītāju izkliede (Glīsona 4. komp. divos gadījumos bija 12 un 35%). Glīsona skaitlis 6 gadījumos bija atšķirīgs no konstatētā operācijas materiālā: 5 gadījumos operācijas materiālos Glīsona skaitlis bija augstāks par biopsijās konstatēto, vienā gadījumā bija zemāks, šajā gadījumā apoptozes aktivitāte arī bija augstāka, lai gan audzējs bija labāk diferencēts.

Lai gan lielās izkliedes un mazā pētījuma dalībnieku skaita dēļ nevarēja iegūt statistiski ticamus rezultātus, tomēr var secināt, ka rudzu maizei, iespējams, ir PV progresēšanu kavējoša iedarbība. Par to liecina apoptozes palielināšanās 10 no 11 operācijas materiāliem, tātad rudzu maizes lietošanas rezultātā tika konstatēta tendence pieaugt apoptozes aktivitātei.

2.5. D vitamīns

D vitamīna koncentrācija serumā tika noteikta 33 PV pacientiem un 153 kontroles grupas vīriešiem gadījumu kontroles pētījumā. Pētījuma dalībnieku vidējais vecums bija 59,6 (SD 8,6) gadi. Vidējais $\dot{K}MI$ bija 28,1 (SD 3,8) kg/m^2 . Netika atrastas statistiski ticamas atšķirības kontroles un vēža grupā attiecībā uz tādiem parametriem kā $\dot{K}MI$, smēķēšana, augums un dzīvesvieta ($p>0,01$).

D vitamīna daudzums uzturā tika analizēts 22 PV un 128 kontroles grupas dalībniekiem. Ar uzturu uzņemtais D vitamīna daudzums PV grupā vidēji bija 286 (SD 347) SV – no 27 līdz 1846 SV, kontroles grupā 244 (SD 171) SV – no 31 līdz 935 SV. D vitamīna daudzums uzturā abās grupās neatšķīrās ($p=0,096$). Tikai 5% ($n=8$) no 150 pētījuma dalībniekiem ar uzturu uzņēma nepieciešamo D vitamīna daudzumu. Galvenais D vitamīna uztura avots abās pētījuma grupās bija zivis (82% PV grupā un 77% kontroles grupā). Citi D vitamīna uztura avoti bija piena produkti (7% PV grupā un 8% kontroles grupā), olas (6% PV grupā un 8% kontroles grupā) un aknas (2% PV grupā un 3% kontroles grupā). Zivju, piena produktu un olu daudzums uzturā starp abām grupām neatšķīrās ($0,578 < p > 0,141$). D vitamīna daudzums uzturā nekorelēja ne ar kopējo, ne ar piesātināto tauku daudzumu ($p > 0,05$).

D vitamīna deficīts bija 55% ($n=18$) PV grupā un 70% ($n=107$) kontroles grupā. D vitamīna nepietiekamība bija 30% ($n=10$) PV grupā un 23% ($n=40$) kontroles grupā. Normāls D vitamīna līmenis bija 15% ($n=5$) PV grupā

un 7% (n=11) kontroles grupā. PV grupā mediānā seruma 25(OH)D koncentrācija 18,3 (13,5; 25,5) ng/mL bija statistiski ticami lielāka nekā 15,2 (15,2; 21,8) ng/mL kontroles grupas vīriešiem ($p=0,017$). Tika konstatēta tendence (bez statistiskas ticamības), ka D vitamīna koncentrācija serumā PV grupā bija augstāka vasarā un rudenī nekā ziemā un pavasarī, savukārt kontroles grupā D vitamīna koncentrācija serumā zemāka bija tikai pavasarī. Starp D vitamīna koncentrāciju serumā un D vitamīna daudzumu uzturā atrasta pozitīva korelācija kontroles grupā ($r=0,363$; $p<0,001$), bet nav atrasta PV grupā ($r=-0,103$; $p=0,630$). Arī korelācija starp D vitamīna seruma koncentrāciju un vecumu tika konstatēta kontroles grupā ($r=0,209$; $p=0,023$), bet ne PV grupā ($r=0,176$; $p=0,411$).

Nevienā grupā netika atrasta statistiski nozīmīga korelācija starp D vitamīna līmeni serumā un ĶMI (kontroles grupā $r=0,042$; $p=0,650$; PV grupā $r=-0,288$; $p=0,173$) un PV grupā – ar Glīsona skaitli ($r=-0,092$; $p=0,677$). D vitamīna koncentrācija serumā korelēja ar PSA kontroles grupā ($r=0,363$; $p<0,001$), bet ne PV grupā ($r=-0,103$; $p=0,630$).

3. DISKUSIJA

3.1. Alkilrezorcīni un lignāni Latvijas maizē

Ņemot vērā maizes lielo nozīmi Latvijas iedzīvotāju uzturā, svarīgi zināt bioloģiski aktīvo vielu daudzumu dažādos Latvijas maizes veidos. Zinot AR daudzumu Latvijas maizes veidos, var daudz labāk spriest par pilngraudu produktu daudzumu uzturā, ko precīzi izvērtēt ir grūti gan maizes patērētājam, gan zinātniekiem.

Vislielākais AR daudzums bija konstatēts rudzu maizē (~560–840 µg/sausnā), mazāks – saldiskābmaizē (jauktu rudzu un kviešu miltu maizē) (~200–330 µg/sausnā), un viszemākais AR daudzums bija rafinēto kviešu miltu maizē (~25–31 µg/sausnā). Tā kā AR lokalizēti grauda ārējā apvalkā un tos uzskata par pilngraudu marķieriem [Chen, 2004; Ross, 2004], uztura vadlīnijās visā pasaulē, ieskaitot Latvijas Veselības ministriju [Veselības ministrija 2008], iesaka lietot pilngraudu produktus. Latvijā rūpnieciski ražotā maize, tādat maize, ko lieto lielākā populācijas daļa, nesatur pilngraudu miltus – milti nesatur grauda dīgļa daļu, un kliju daļa kviešu maizei tiek pievienota atsevišķi. Tikai 2013. gada otrajā pusē, kad pētījums jau bija pabeigts, Latvijas veikalos kļuva pieejama komerciāli ražota maize, kas satur arī pilngraudu miltus. Tomēr AR daudzums Latvijas rudzu maizē [Meija, 2013a] ir līdzīgs kā Somijas [Mattila, 2005], Zviedrijas [Ross, 2003] un Polijas [Kulawinek, 2008] pilngraudu rudzu maizē. Tas liecina par to, ka rudzu graudu ražošanas procesā visās valstīs tiek noņemta līdzīgi maza grauda apvalka daļa. Savukārt AR daudzums saldiskābmaizē (jauktu rudzu un kviešu miltu maizē) bija ievērojami mazāks. Tas ir izskaidrojams ar to, ka rudzu milti, ko izmanto saldiskābmaizes ražošanā, ir bīdelēti, bieži tiek lietoti arī bīdelēti kviešu milti. Kviešu maizē AR daudzums ir atkarīgs no pievienoto kliju daudzuma.

Kopsavilkumā – AR daudzums dažādās valstīs ir līdzīgs rudzu un kviešu maizē, bet lielas atšķirības ir jaukto kviešu un rudzu miltu maizē. Nav obligātas prasības norādīt katra miltu veida procentuālo saturu, tāpēc patērētājam ir problemātiski izvērtēt, cik daudz graudu kliju daļu satur attiecīgā maize. AR daudzumu maizē var izmantot kā kliju vai maizes šķiedrvielu daudzuma marķieri, bet ne pilngraudu satura marķieri, jo ne visas valstis maizes cepšanā lieto pilngraudu miltus. Augstāka AR koncentrācija maizē norāda uz lielāku protektīvās iedarbības potenciālu.

Analizējot lignānu daudzumu, tas visaugstākais bija kviešu maizē ar sēklām (~9000–10 000 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$). Augsto lignānu koncentrāciju noteica pievienoto sēklu, visvairāk – linsēklu, daudzums. Somijas sēklu maizē salīdzinoši bija zemāks lignānu daudzums (~3800 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$). Arī rudzu maizē bija augsts lignānu saturs (800–1100 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$). Somijas rudzu maizē lignānu daudzums bija lielāks (1000–1400 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$), jo Somijas rudzu maizes ražošanā izmantoti pilngraudu rudzu milti, kuros ir augstāks lignānu saturs. Viszemākais lignānu daudzums bija baltmaizē (90–100 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$). Rezultāti rāda, ka lignānu daudzums Latvijas sēklu un rudzu maizē ir līdzvērtīgs vai pat augstāks nekā Somijas maizē [Meija, 2013b], līdz ar to maize var būt nozīmīgs lignānu avots uzturā.

3.2. Pētījuma dalībnieku uzturs, alkilrezorcīni un lignāni uzturā

Pētījuma grupas. PV un kontroles grupas dalībniekiem neatšķīrās tādi parametri kā vidējais KMI , smēķēšana, fiziskā aktivitāte, onkoloģiskās slimības anamnēzē, antibiotiku lietošana pēdējā gada laikā, seksuālā aktivitāte dzīves laikā. Abās pētījuma grupās nebija atšķirību ne uzņemto uzturvielu daudzuma ziņā, ne arī produktu grupu un atsevišķu produktu daudzumā uzturā. Mūsu pētījuma rezultāti nav pretrunā ar iepriekš veiktajiem, kuru rezultāti ir pretrunīgi [Kristal, 2010; Schmid, 2011]. Abu pētījuma grupu uzturā neatšķīrās

arī maizes daudzums un veids. Arī lielā Dānijas kohortas pētījumā, kas ilga 12 gadus, neatrada saistību starp pilngraudu produktu lietošanu un PV risku [Egeberg, 2011]. Savukārt pētījums Islandē rāda, ka tieši rudzu maizes lietošana pusaudžu vecumā (14–19 gadu vecumā) saistīta ar mazāku PV risku [Torfadottir, 2012].

Mūsu pētījumā galvenais šķiedrvielu avots abās pētījuma grupās bija graudaugi (41%), kam sekoja dārzeņi (20%) un augļi (18%). Arī lielākajā daļā Eiropas valstu vīriešiem pēc 50 gadu vecuma galvenais šķiedrvielu avots uzturā bija graudaugi (40%). EPIC pētījumā visvairāk šķiedrvielu uzturā bija vīriešiem Dānijā un Spānijā (Somija nebija iekļauta šajā pētījumā), vismazāk – Zviedrijā [Suzuki, 2009]. Mūsu pētījumā no graudaugu produktiem rudzu maize bija galvenais šķiedrvielu avots, līdzīgi kā Somijā [Lang, 2003, Nordic Council of Ministers 2002]. Šķiedrvielu daudzumu uzturā var zināmā mērā uzskatīt par vienu no „veselīga uztura indikatoriem”, jo tas negatīvi korelēja ar kopējo un piesātināto tauku daudzumu uzturā abās grupās, kaut arī nebija atšķirību šķiedrvielu daudzumā starp PV un kontroles grupām. Arī EPIC pētījumā netika atrasta saistība starp kopējo šķiedrvielu un atsevišķi graudaugu šķiedrvielu daudzumu uzturā un PV risku [Suzuki, 2009], kaut iepriekš Itālijas gadījumu kontroles pētījumā bija aprakstīta negatīva saistība starp PV risku un šķiedrvielu daudzumu uzturā [Pelucchi, 2004].

Kaut arī aprakstīts, ka produkti, kuros ir daudz šķiedrvielu un vienlaikus arī lignāni, mazina PV risku, paaugstinot SHBG un samazinot PSA līmeni [Adlercreutz, 2002], mēs nekonstatējām saistību šķiedrvielu daudzumam uzturā ne ar SHBG, ne ar PSA nevienā no pētījuma grupām.

Alkilrezorcīni uzturā

AR mediānais daudzums uzturā pēdējā gada laikā bija 55,8 mg/d, un atšķirības starp grupām netika konstatētas. Šis daudzums ir līdzīgs tam, kas konstatēts Somijā, Dānijā, savukārt Lielbritānijā tas ir ievērojami zemāks (11,9

mg/d). [Ross, 2005]. Tāpat kā citos pētījumos, AR daudzums uzturā korelēja ar maizes, rudzu maizes un šķiedrvielu daudzumu uzturā [Ross, 2012].

Novērtējot AR daudzumu uzturā, pētījuma stiprā puse bija tā, ka pētījuma gaitā tika noskaidrota AR koncentrācija dažādos Latvijas maizes veidos [Meija, 2013a]. Savukārt pētījumā iegūto datu precizitāti ierobežoja tas, ka ne vienmēr pētījuma dalībnieki spēja precīzi definēt maizes veidu, ko lietojuši, īpaši attiecībā uz sēklu un kliju maizi. Arī dažādi rudzu maizes veidi visbiežāk satur kviešu miltus dažādās proporcijās, kam patērētājs bieži nepievērš uzmanību.

Lignāni uzturā

Lignānu mediānais daudzums uzturā pēdējā gada laikā bija 2782 $\mu\text{g/d}$, un starp abām pētījuma grupām nebija atšķirību kopējā uzņemtā lignānu daudzumā un atsevišķu lignānu daudzumā. Mēs analizējām četru (SECO, MAT, LAR, PIN) lignānu veidu daudzumu uzturā, papildus novērtējām arī SYR un MED, tomēr šo divu lignānu veidu daudzumu novērtējām tikai maizē. Ir zināms, ka SYR lielos daudzumos ir rudzos [Adlercreutz, 2010], tāpēc to svarīgi novērtēt populācijās, kur daudz lieto rudzu maizi, kādi ir Latvijas iedzīvotāji. Lignānu daudzums uzturā salīdzināts tikai ar tiem pētījumiem, kur novērtēts vismaz četru lignānu veidu daudzums.

Mediānais lignānu daudzums uzturā bija arī lielāks nekā mediānais četru lignānu veidu daudzums uzturā Eiropas iedzīvotājiem nesen publicētajā EPIC pētījumā, kas ietvēra 10 Eiropas valstu kohortu [Zamora-Ros, 2012]. Salīdzinot ar sešu lignānu veidu daudzumu, mediānais daudzums Latvijas vīriešiem uzturā bija mazāks nekā Somijas vīriešiem [Hedelin, 2006]. Galvenais lignānu avots vīriešiem bija sēklu un rudzu maize (86%), cits nozīmīgs lignānu avots bija linsēklas (7%). Šie rezultāti saskan ar datiem par lignānu avotiem uzturā Zviedrijas un Somijas vīriešiem, lai gan Zviedrijā un Somijā visnozīmīgākais avots bija rudzu maize, turpretī Latvijā – sēklu maize

[Hedelin, 2006; Nurmi, 2010]. EPIC pētījuma dati norādīja, ka Vidusjūras reģiona valstīs galvenie lignānu avoti bija augļi (31%), dārzeņi (26%) un vīns (8%), kamēr pārējās valstīs dominēja dārzeņi (23%) un graudaugu produkti (20%) [Zamora-Ros, 2012]. Līdzīgi iepriekš ziņotajam [Milder, 2005; Suzuki, 2008], arī mūsu pētījumā lignānu daudzums korelēja ar šķiedrvielu daudzumu uzturā, jo galvenie lignānu avoti bija šķiedrvielām bagāta maize un linsēklas.

Mūsu rezultāti norāda, ka vīrieši Latvijā 45–80 gadu vecumā salīdzinoši vairāk nekā citās valstīs ar uzturu uzņem tādas protektīvas vielas kā lignānus un šķiedrvielas [Touillaud, 2007; Cotterchio, 2008; Nurmi, 2010; Pellegrini, 2010; Zamora-Ros R, 2012]. Tomēr hormonāli atkarīgo audzēju prevalence ir augsta [Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012]. Skaidrojums varētu būt lielais tauku daudzums uzturā. Tauki kavē ENL veidošanos zarnās [Adlercreutz, 2010].

Mūsu pētījuma ierobežojumi saistīti ar uztura biežuma aptaujas anketas lietošanu, kas neizbēgami saistīta ar kļūdas iespēju. Mēs lietojām Kanādas lignānu datu bāzi [Thompson, 2006], taču tā neatspoguļo lignānu daudzumu Latvijas produktos, kā arī neietver pilnīgi visus Latvijas iedzīvotāju lignānu avotus. Tomēr mūsu pētījums ir pirmais, kur analizēts lignānu daudzums un avoti uzturā vecākiem vīriešiem Latvijā. Pētījuma stiprās puses ir tās, ka uzturā tika izvērtēti četru lignānu veidu un maizē – sešu lignānu veidu daudzums. Būtiski, ka tika noteiktas lignānu vērtības nozīmīgākajos lignānu uztura avotos Latvijā – dažādos Latvijas maizes veidos. Saprotams, jāpiebilst, ka pētījuma dalībnieki uzturā lietoja daudzus dažādus maizes veidus, un ne visos gadījumos lignānu vērtība šajos maizes veidos atbilda tām vērtībām, kas tika noteiktas populārākajos Latvijas maizes veidos un izmantotas datu apstrādē.

Kopsavilkumā ir jāmin, ka lignānu daudzums uzturā vecākiem vīriešiem Latvijā ir augsts. No lignāniem visvairāk tika uzņemts SECO. Starp PV un kontroles grupas vīriešiem nebija atšķirību uzņemto lignānu daudzuma

ziņā. Lignānu galvenais avots uzturā ir maize. Potenciāli protektīvo lignānu iedarbību, iespējams, kavē liels tauku daudzums uzturā. Lai precīzāk novērtētu lignānu daudzumu Latvijas iedzīvotāju uzturā, jāveic pētījumi ar lielāku dalībnieku skaitu, jāpaplašina lignānu datubāze un jānosaka lignānu daudzums plašākā vietējo produktu klāstā.

3.3. Alkilrezorcīnu metabolīti un enterolaktons

Alkilrezorcīnu metabolīti

DHPPA koncentrācija 12 h nakts urīnā un plazmā būtiski neatšķīrās no citos pētījumos iegūtajiem rezultātiem [Guyman, 2008; Aubertin-Leheudre, 2010].

Abās pētījuma grupās tika konstatēta saistība starp AR metabolītiem urīnā (DHBA 12 h dienas, 12 h nakts un 24 h urīnā; DHPPA 12 h dienas, 12 h nakts un 24 h urīnā) un maizes šķiedrvielu, rudzu maizes un rudzu maizes šķiedrvielu daudzumu pēdējo 3 dienu uzturā. Apkopojot iegūtos datus, secinājām, ka DHPPA 12 h nakts urīnā ir vispiemērotākais AR metabolīts, ko var izmantot par biomarķieri maizes šķiedrvielu, rudzu maizes un rudzu maizes šķiedrvielu daudzumam uzturā, kas sakrīt ar citu pētījumu datiem, kuros DHPPA 12 h nakts urīnā atzīts par rādītāju, kas atspoguļo pilngraudu kviešu un rudzu maizes daudzumu uzturā [Guyman, 2008].

Uztura aptauju datu ticamība vienmēr ir bijusi aktuāla problēma lielajos epidemioloģiskajos pētījumos. Atbilstoša biomarķiera lietošana, novērtējot uzņemto pilngraudu kviešu vai rudzu daudzumu, nodrošinātu lielāku iegūto datu ticamību un iespēju iegūt informāciju situācijās, kad nav iespējams iegūt precīzus uztura datus. Tā kā AR ir atrodami vienīgi kviešu un rudzu graudu ārējā daļā, tie atrodami tikai tādos pārtikas produktos, kur izmantotas kviešu vai rudzu klijas. Daudzās valstīs tiek izmantoti pilngraudu milti, un šajā gadījumā AR metabolīti ir uzskatāmi par marķieri pilngraudu kviešu vai rudzu

maizes daudzumam uzturā. Tā kā Latvijā maizes ražošanā gandrīz netiek izmantoti pilngraudu kviešu milti, tad DHPPA 12 h nakts urīnā būtu jāuzskata par marķieri rudzu maizes, rudzu šķiedrvielu un kviešu kliju daudzumam uzturā pēdējo trīs dienu laikā.

Mēs konstatējam statistiski nozīmīgas atšķirības starp abām pētījuma grupām:

1) PV grupā DHPPA koncentrācija plazmā bija statistiski ticami augstāka nekā kontroles grupā;

2) PV grupā DHPPA plazmā korelēja ar kopējo maizes, maizes šķiedrvielu, rudzu maizes un rudzu maizes šķiedrvielu daudzumu 3 dienu vidējos uztura datus, kas netika konstatēts kontroles grupā;

3) PV grupā AR metabolītu koncentrācija urīnā (izņemot DHPPA 12 h dienas urīnā) korelēja ar vidējiem trīs dienu uztura datiem, bet nekorelēja ar trešās dienas uztura datiem. Kontroles grupā minētās korelācijas bija gan ar 3 dienu vidējiem, gan atsevišķi ar trešās dienas uztura datiem;

4) PV grupā DHPPA 12 h dienas urīnā nekorelēja ar maizes šķiedrvielu, rudzu maizes daudzumu un rudzu maizes šķiedrvielu daudzumu 3 dienu uzturā, savukārt kontroles grupā šāda korelācija tika konstatēta;

5) PV grupā DHBA un DHPPA koncentrācija nakts urīnā bija būtiski augstāka nekā dienas urīnā. Kontroles grupā šādas atšķirības nebija;

6) PV grupā plazmā saglabājās augsta DHPPA koncentrācija neatkarīgi no tā, vai rudzu maize iepriekšējā dienā tika ēsta vai ne. Kontroles grupā savukārt bija statistiski ticama atšķirība DHPPA plazmas koncentrācijā starp tiem, kas bija, un tiem, kas nebija ēduši rudzu maizi.

Šie iegūtie dati liek domāt, ka PV pacientiem, iespējams, ir kavēts AR metabolisms, salīdzinot ar kontroles grupas vīriešiem. Mūsu datus nav norādījumu par nieru funkcijas traucējumiem. Iespējams, ka ir izmainīts AR metabolisms aknās, kur notiek AR sadalīšanās par DHBA un DHPPA. Veseliem jauniem cilvēkiem DHPPA koncentrācija vispirms sasniedz

maksimumu urīnā un tikai pēc tam asinīs [Söderholm, 2009, 2011]. Iespējams, ka PV pacientiem aknās ir kavēta glikuronizēšanās, tāpēc asinīs saglabājas augstāka DHPPA koncentrācija. Iepriekšējie pētījumi ar veseliem cilvēkiem norādīja, ka naktī ir iespējama palēnināta AR metabolītu ekskrecijas [Söderholm 2011]. Mūsu pētījumā PV pacientiem DHPPA un DHBA koncentrācija nakts urīnā bija augstāka nekā dienas urīnā, kas var liecināt, ka PV pacientiem AR metabolīti ilgāk saglabājas asinīs un vēlāk nonāk urīnā. Iespējams, tāpēc plazmā saglabājas augsta AR metabolīta DHPPA koncentrācija neatkarīgi no tā, vai iepriekšējā dienā viņi bija ēduši rudzu maizi vai ne. Būtiski, ka šie rezultāti sakrīta ar mūsu intervences pētījuma rezultātiem. Turklāt metabolīti urīnā neatspoguļo iepriekšējās dienas uzturu, kā tas konstatēts kontroles grupā, bet gan liecina par uzturu pirms vienas un divām dienām. Vēl iespējams, ka PV pacientiem pēc metabolisma procesiem aknās ir izmainīts AR eliminācijas veids. Zināms, ka AR, pieaugot AR devai uzturā, eliminācija mainās no ekskrecijas ar urīnu uz biliāro ekskreciju [Landberg, 2009a], bet PV grupā biliārā ekskrecija, iespējams, netiek efektīvi izmantota un plazmā saglabājas augsta metabolītu koncentrācija.

Iespējamais skaidrojums, kāpēc PV pacientiem ir augstāka potenciāli protektīvā AR metabolīta DHPPA koncentrācija plazmā – minētais metabolīts nesasniedz mērķa orgānus, un tā protektīvā darbība ir kavēta. Jādomā, ka, lai precīzāk izvērtētu AR metabolītu kinētiku bioloģiskajos šķidrumos, tie jāanalizē saistībā ar iepriekšējo piecu dienu uztura dienasgrāmatas datiem, vienlaikus arī ņemot vērā precīzus maizes lietošanas pulksteņlaikus.

Pētījuma stiprās puses ir: iegūtā saistība laikā starp uztura datu vākšanu (uztura dienasgrāmatas aizpildīšanu) un urīna vākšanas laikiem un asins plazmas analīžu veikšanu, kā arī diennakts laika reģistrēšana. Mēs atšķirībā no citiem pētījumiem atsevišķi analizējām 3 dienu uztura datus un trešo dienu atsevišķi, kas ļauj detalizēti spriest par AR kinētiku bioloģiskajās sistēmās. Pētījuma ierobežojumi ir samērā neliels dalībnieku skaits, kas

reprezentē tikai daļu no relatīvi homogēnās populācijas, tāpēc iegūtos rezultātus pilnībā nevar attiecināt uz visu populāciju. Uztura dienasgrāmatas tika aizpildītas dažādās sezonās, līdz ar to uzņemtais uzturs atšķīrās. Tomēr jāpiebilst, ka maizes lietošanas ieradumus sezonālitate ietekmē nebūtiski.

Kopsavilkums: DHPPA 12 h nakts urīnā vislabāk korelē ar rudzu maizes daudzumu un rudzu maizes šķiedrvielu daudzumu uzturā, kas padara DHPPA par vispiemērotāko biomarķieri rudzu maizes un rudzu šķiedrvielu daudzuma izvērtēšanai uzturā. Iespējams, ka PV pacientiem ir kavēts AR metabolisms.

Enterolaktons

Abās pētījuma grupās ENL koncentrācija plazmā, salīdzinot ar EPIC pētījuma datiem [Peeters, 2007], bija līdzīga kā iedzīvotājiem Dānijā, savukārt Itālijas iedzīvotājiem ENL koncentrācija plazmā bija ievērojami zemāka. ENL koncentrācija urīnā bija līdzīga tai, kas konstatēta Somijas vīriešiem [Nurmi, 2010]. Atšķirības ENL koncentrācijā starp pētījuma grupām netika atrastas nevienā ENL izmeklējumā, kas saskan ar iepriekš veiktajiem pētījumiem [Kilkinen, 2003b; Stattin, 2004; Ward, 2008]. Skotijas pētījumā kontroles grupā bija augstāka seruma ENL koncentrācija nekā PV grupā [Heald, 2007]. Savukārt viens Zviedrijas pētījums norādīja, ka ENL koncentrācijas serumā saistība ar PV risku nav lineāra un tieši vidējas ENL seruma koncentrācijas (15–24 nmol/L) saistītas ar samazinātu PV risku [Hedelin, 2006].

PV grupā netika atrasta ENL korelācija ar PSA, kas saskan ar citu pētījumu rezultātiem [Hedelin, 2006; Venkitaraman, 2008]. Lai gan kontroles grupā tika atrasta pozitīva korelācija, to nevar interpretēt kā ENL negatīvo efektu, jo PSA lielākajai daļai dalībnieku bija normas robežās.

Nevienā grupā netika atrasta ENL koncentrācijas saistība ar dzimumhormonu koncentrāciju. Līdz šim šī saistība ir vairāk pētīta sievietēm postmenopauzes vecumā, kad lielas lignānu devas paaugstinājušas SHBG

koncentrāciju [Wu, 2006]. Savukārt EPIC Norfolk pētījumā konstatēja, ka ENL ir pozitīva saistība ar androgēnu līmeni plazmā, bet saistība ar SHBG netika atrasta [Low, 2005]. Par dažādu dzimumhormonu lomu PV attīstības procesā joprojām nav pilnīgas skaidrības.

Mēs neatradām arī saistību starp ENL koncentrāciju plazmā vai urīnā un D vitamīna koncentrāciju plazmā. Kaut arī ir izvirzīta hipotēze par to, ka fitoestrogēni (genisteīns) kopā ar D vitamīnu var darboties sinerģiski protektīvi, kavējot PV attīstību [Swami, 2007], tieši par lignānu mijiedarbību ar D vitamīnu datu nav. Pašlaik mūsu rezultāti neapstiprina ENL protektīvo iedarbību.

PV grupā netika konstatētas atšķirības starp ENL koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts, 24 h urīnā un plazmā starp tiem, kas bija lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā, un tiem, kuri nebija tās lietojuši, turpretī kontroles grupā statistiski nozīmīga atšķirība tika konstatēta. Šie rezultāti norāda, ka PV grupā, iespējams, pēc antibiotiku lietošanas zarnu mikrofloras izmaiņas saglabājas vēl ilgāk nekā kontroles grupā vai arī PV slimniekiem jau sākotnēji ir atšķirīga mikroflora. Par zarnu mikrofloras iespējamo ietekmi norāda arī fakts, ka, analizējot trešās dienas datus, korelācija tika atrasta tikai tajā PV grupā, kas nebija lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā. Iespējams, ka šai grupai bija ātrāka enterolaktona veidošanās un lignānu metabolisms.

Analizējot ENL korelāciju ar uztura datiem (maizes, maizes šķiedrvielu, rudzu maizes, rudzu maizes šķiedrvielu, sēklu maizes, maizes lignānu, kopējo lignānu daudzumu uzturā), rezultāti neuzrāda skaidru saistību. Ar daļu no minētajiem uztura datiem saistība tika konstatēta, ar daļu – ne. Jāpiebilst, ka rezultātu precizitāti ietekmēja arī ne vienmēr pilnīgi precīza informācija par maizes veidu uzturā – pētījuma dalībnieki norādīja, ka lietojuši „sēklu-klīju maizi”, sēklu daudzums šādās maizēs variē plašās robežās. Kopumā mūsu rezultāti nav pretrunā ar citu pētījumu rezultātiem, no kuriem daļa uzrāda saistību starp ENL koncentrāciju serumā vai urīnā un lignānu

daudzumu uzturā [Kilkkinen, 2003a; Milder, 2007], savukārt citos to neatrod ne PV, ne kontroles grupā [Hedelin, 2006].

Lignānu bioloģisko aktivitāti ietekmē daudzi faktori. Līdz galam nav noskaidrots, vai pēc absorbēšanās un metabolisma konjugētās lignānu formas tikpat efektīvi saistās ar estrogēnu receptoriem kā nekonjugētās formas. Turklāt lignānu uzsūkšanos kavē tauki uzturā, tāpēc liels tauku daudzums uzturā var būt viens no cēloņiem, kāpēc ENL saistība ar lignānu daudzumu uzturā bija tikai daļēja. Tomēr galvenais faktors, kas nosaka ENL veidošanos, ir zarnu mikroflora, ko nebija iespējams novērtēt mūsu pētījumā.

3.4. Rudzu maizes lietošana PV pacientu uzturā

Mūsu intervences pētījumā rudzu maizes lietošana nozīmīgi pazemināja PSA salīdzinājumā ar baltmaizes (rafinētas kviešu maizes) lietošanu ($p=0,016$), kā arī samazināja PSA koncentrācijas amplitūdu. Izmaiņas bPSA (brīvais PSA) koncentrācijā netika atrastas. Iepriekš bijuši tikai divi nelieli pētījumi ar cilvēkiem par pilngraudu rudzu maizes ar augstu šķiedrvielu daudzumu iedarbību uz PSA priekšdziedzera vēža pacientiem. Mūsu pētījuma rezultāti saskan ar Landberga datiem [Landberg, 2010], kas 6 mēnešus ilgā intervences pētījumā ar rudzu maizes produktiem atklāja PSA pazemināšanos salīdzinoši ar kviešu maizes produktu lietošanu, bet nekonstatēja bPSA izmaiņas. Citā pētījumā [Bylund, 2003] šāds rezultāts netika konstatēts.

Izejas posmā (lietojot ikdienas diētu) DHBA un DHBA koncentrācija neatšķīrās starp tiem, kas bija lietojuši rudzu maizi iepriekšējā dienā pirms analīžu veikšanas, un tiem, kuri nebija maizi lietojuši, kas saskan ar mūsu gadījuma kontroles pētījuma rezultātiem. Analizējot AR metabolītu izmaiņas dažādos pētījuma posmos, DHBA un DHPPA koncentrācija plazmā atšķīrās gan starp izejas posmu un pēc kviešu maizes lietošanas, kā arī starp izejas posmu un pēc rudzu maizes lietošanas, gan starp posmiem pēc kviešu un rudzu

maizes lietošanas. AR metabolītu izmaiņas PV pacientiem intervences pētījuma apstākļos pēc rudzu maizes iekļaušanas uzturā nav līdz šim pētītas, bet ir pētītas AR koncentrācijas izmaiņas PV pacientiem pēc rudzu un kviešu maizes lietošanas nozīmēšanas un atrasta koncentrācijas palielināšanās pēc rudzu maizes lietošanas un koncentrācijas pazemināšanās pēc kviešu maizes lietošanas [Landberg, 2009b], kas saskan ar mūsu pētījuma rezultātiem.

Analizējot dzimumhormonu koncentrācijas izmaiņas pēc rudzu maizes lietošanas, konstatējām SHBG koncentrācijas palielināšanos pēc rudzu maizes lietošanas, salīdzinot ar situāciju pēc kviešu maizes lietošanas. Savukārt izmaiņas testosterona, BAI, LH un FSH koncentrācijā netika atrastas. Bīlundas pētījumā nebija ne SHBG, ne FSH, ne LH koncentrācijas izmaiņu [Bylund, 2003].

ENL koncentrācija mūsu pētījumā samazinājās pēc kviešu maizes lietošanas un pieauga pēc rudzu maizes lietošanas, kas saskan ar Landberga pētījuma datiem [Landberg, 2010].

Pētot rudzu maizes ietekmi uz šūnu apoptozi, nevarējām iegūt statistiski ticamus rezultātus mazā pētījuma dalībnieku skaita un lielās izkliedes dēļ, tomēr mūsu rezultāti norāda, ka apoptozes aktivitātei ir tendence pieaugt, un tie saskan ar Bīlundas rezultātiem, kas norādīja, ka pēc rudzu maizes lietošanas nozīmīgi palielinājās apoptozes indekss, savukārt kontroles grupā, kas lietoja kviešu maizi, šādas izmaiņas netika konstatētas [Bylund, 2003]. Apoptozes aktivitātes pieaugumu, iespējams, nosaka lignānu iedarbība. Lignāni var ietekmēt PV progresēšanu, iedarbojoties uz SHBG, gan tieši kavējot audzēja augšanu, gan arī netieši iedarbojoties uz IGF un ietekmējot PSA [Adlercreutz, 2002; 2007]. Par labu šai hipotēzei liecina mūsu pētījuma rezultāti, kur pēc rudzu maizes lietošanas pieauga gan lignānu metabolīta ENL koncentrācija, gan arī palielinājās SHBG un mazinājās PSA koncentrācija.

Tomēr jādomā, ka ENL nav vienīgā aktīvā viela un darbojas arī citi pilngraudu rudzu maizes bioloģiskie mehānismi. Rudzu maizes šķiedrvielas

nodrošina mazāku enerģijas utilizāciju, jo tievajās zarnās mazinās uzsūkšanās, kamēr palielināts svars, kā arī pārmērīgi liels kcal daudzums uzturā ir PV riska faktori [Hsieh, 2003; Ma, 2008]. Cits iespējamais rudzu šķiedrvielu protektīvais darbības mehānisms ir fermentācijas procesi zarnās, kas sekmē īso ķēžu taukskābju veidošanos zarnās, kas aktivē aknu AMP-atkarīgo proteīnkināzi, kas savukārt regulē enerģijas homeostāzi organismā, kavē glikoneoģenēzi, rezultātā mazinās glikozes producēšana un insulīna sekrēcija [Hu, 2010]. Savukārt insulīns var veicināt PV progresēšanu [Hammarsten, 2005].

Pētījumam bija savas stiprās puses un ierobežojumi. Pētījuma stiprās puses bija intervences pētījumam samērā lielais piesaistīto dalībnieku skaits (n=37) un augstā līdzesība. Ierobežojumi: pētījums nebija akls un nebija salīdzinājuma ar kontroles grupu. Kaut arī mūsu pētījuma rezultāti sakrīt ar citu pētījumu rezultātiem, tomēr, lai interpretētu rezultātus, ir jāturpina pētījumi ar lielāku dalībnieku skaitu, tie jāveic ilgākā laika periodā un jāizmanto rudzu maize ar vēl augstāku rudzu šķiedrvielu daudzumu (ar pievienotām rudzu šķiedrvielām).

Kopsavilkums. Pētījumā konstatētas liecības, ka rudzu maize, iespējams, kavē PV progresēšanu. Potenciālie darbības mehānismi: SHBG, ENL, DHBA un DHPPA koncentrācijas palielināšanās, kā rezultātā pazeminājās PSA un tika novērota apoptozes rādītāju pieauguma tendence.

Kopsavilkums no gadījuma kontroles un intervences pētījuma par AR un lignānu metabolītu lietošanu. DHPPA koncentrācija plazmā atbilstoši atspoguļo rudzu maizes un rudzu maizes šķiedrvielu daudzumu uzturā intervences pētījuma apstākļos, kad ilgstošā laika periodā tiek uzņemts konstants maizes daudzums. Savukārt apstākļos, kad cilvēks lieto savu ierasto uzturu un maizes daudzums uzturā variē, piemērotāks izmeklējums, kas atspoguļo rudzu maizes un rudzu maizes šķiedrvielu uzturā, ir DHPPA koncentrācijas noteikšana 12 h nakts urīnā. Līdzīgi arī ENL

intervences pētījuma apstākļos atspoguļo uzņemto lignānu, kā arī rudzu maizes daudzumu, savukārt, lietojot ierasto ikdienas uzturu, šāda saistība netiek konstatēta.

3.5. D vitamīns

Mūsu pētījuma rezultāti rāda, ka abās pētījuma grupās bija izplatīts D vitamīna deficīts un/vai nepietiekamība. Tikai nelielai daļai vīriešu bija rekomendējama D vitamīna līmenis serumā. Pētījumā iegūtie rezultāti ir līdzīgi kā Latvijas sievietēm postmenopauzes vecumā ziemā, bet D vitamīna līmenis ir ievērojami zemāks par Latvijas sieviešu vidējo D vitamīna seruma koncentrāciju [Lejnieks, 2013]. Mūsu rezultāti atbilst arī citu valstu pētījumu rezultātiem un, iespējams, norāda uz to, ka Latvijā vīriešiem pēc 45 gadu vecuma D vitamīna deficīts un/vai nepietiekamība ir vēl izteiktāka nekā citos pasaules reģionos [Travis, 2009; Holick, 2011].

PV grupā D vitamīna seruma koncentrācija bija augstāka nekā kontroles grupā. Par D vitamīna iespējamo protektīvo iedarbību, ieskaitot ietekmi uz PSA un dzimumhormoniem, šajā situācijā nevar spriest, jo abās grupās tā koncentrācija ir zema, turklāt PV pacientu grupa bija skaitliski neliela. Iespējams, ka seruma D vitamīna līmenis neatspoguļo D vitamīna koncentrāciju lokālajos audos [Travis, 2009].

D vitamīna daudzums uzturā bija nepietiekams abās grupās. Mūsu rezultāti saskan ar datiem par D vitamīna nepietiekamo daudzumu uzturā tādās valstīs kā Austrija, Vācija, Lielbritānija, Itālija, Nīderlande, Norvēģija, Īrija [European Food Safety Authority, 2006] un ar iepriekšējiem pētījumiem Latvijā [Nacionālais diagnostikas centrs, 2009]. Galvenais D vitamīna uztura avots abās pētījuma grupās bija zivis, ko abās pētījuma grupās lieto nepietiekami daudz. Tā kā abas pētāmās grupas svarīgākos produktus uzņēma līdzīgi, var domāt par D vitamīna metabolisma īpatnībām PV pacientiem.

Par labu šai hipotēzei liecina arī dati, ka D vitamīns uzturā kontroles grupā korelēja ar D vitamīna seruma koncentrāciju, bet nekorelēja PV grupā. Līdz ar to zemā D vitamīna koncentrācija serumā varētu būt skaidrojama gan ar nepietiekamo saules ekspozīciju, gan nepietiekamo D vitamīna daudzumu uzturā.

Daļa pētījumu rāda, ka lielāks vecums ir saistīts ar zemāku D vitamīna koncentrāciju [Trump, 2009]. Mūsu pētījumā kontroles grupas dalībniekiem, pieaugot vecumam, palielinājās D vitamīna seruma koncentrācija, kas, iespējams, saistīts ar to, ka kontroles grupas vīrieši vairāk uzturējušies ārpus telpām, kaut arī fiziskā aktivitāte tiem bijusi mazāka nekā PV pacientiem. Literatūrā ir norādījumi, ka, palielinoties ĶMI, D vitamīna koncentrācija pazeminās [Ahn, 2008], pētījumā ar Latvijas sievietēm šāda saistība tika konstatēta vasarā, bet ne ziemā [Lejnieks, 2013]. Mēs nekonstatējām saistību starp D vitamīna seruma koncentrāciju un ĶMI, ko var izskaidrot ar to, ka lielākajai daļai mūsu pētījuma dalībnieku bija palielināts svars vai aptaukošanās 1. pakāpe.

Pētot D vitamīnu, mūsu pētījuma stiprās puses bija stingrie pacientu atlases kritēriji, homogēna pētījuma dalībnieku grupa, detalizēta informācija par uzņemto uzturu, dzīvesveida faktoriem un demogrāfiskajiem rādītājiem. Pētījuma ierobežojumi bija mazais PV pacientu skaits.

Kopsavilkumā: D vitamīna deficīts un/vai nepietiekamība ir plaši izplatīta PV grupas un kontroles grupas vīriešiem. Ar uzturu netiek nodrošināts nepieciešamais D vitamīna daudzums. Lai izvērtētu D vitamīna iespējamo protektīvo efektu PV prevencijā, ieteicams lietot D vitamīna neaktīvās formas preparātus, lai sasniegtu vēlamu D vitamīna seruma koncentrāciju un veiktu prospektīvus pētījumus.

4. SECINĀJUMI

1. Lignānu koncentrācija sēklu un rudzu maizē Latvijas un Somijas maizē ir līdzvērtīga. Alkilrezorcīnu koncentrācija Latvijas rudzu maizē ir tikpat augsta kā Skandināvijas un Polijas rudzu maizē. Alkilrezorcīnu daudzumu maizē var izmantot par marķieri kliju un šķiedrvielu daudzumam maizē.
2. Izveidotā uztura aptaujas anketa kopā ar papildināto BIOR pārtikas produktu datu bāzi ir piemērota, lai veiktu pētījumus par pilngraudu produktiem uzturā.
3. Galvenie lignānu avoti uzturā abām grupām ir sēklu un rudzu maize. Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības priekšdziedzera vēža un kontroles grupā uzņemto uzturvielu, tostarp alkilrezorcīnu un lignānu, daudzumā.
4. AR metabolīts DHPPA 12 h nakts urīnā ir piemērotākais biomarķieris rudzu maizes un rudzu šķiedrvielu daudzuma novērtēšanai uzturā.
5. Alkilrezorcīnu metabolītu plazmā un urīnā izmeklējumu rezultāti norāda uz kavētu AR metabolismu PV pacientiem.
6. ENL koncentrācija bioloģiskajos šķidrumos atspoguļo lignānu daudzumu uzturā tikai intervences pētījuma apstākļos. Antibiotiku iedarbība uz ENL koncentrāciju bioloģiskajos šķidrumos ir atšķirīga PV un kontroles grupā, kas norāda uz potenciālām zarnu mikrofloras atšķirībām PV un kontroles grupās. Šis rezultāts prasa padziļinātu izpēti.
7. Pilngraudu rudzu maize, iespējams, kavē PV progresēšanu.
8. D vitamīna deficīts un/vai nepietiekamība ir plaši izplatīta gan PV grupā, gan kontroles grupas vīriešiem pēc 45 gadu vecuma. Ar ikdienas uzturu D vitamīnu uzņem nepietiekami.

5. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS UN IEVIEŠANA

1. DHPPA 12 h nakts urīnā ir izmantojams epidemioloģiskajos pētījumos kā biomarķieris rudzu maizes un rudzu šķiedrvielu daudzumam uzturā.
2. Intervences pētījumos, lai izvērtētu rudzu graudu ietekmi uz PV progresēšanu, izmantot rudzu maizi ar lielāku rudzu šķiedrvielu daudzumu – rudzu maizi ar pievienotām rudzu klijām.
3. Uzturā izvēlēties pilngraudu rudzu un sēklu-kliju maizi, jo tā satur daudz bioloģiski aktīvu vielu. Maizes cepšanai lielražošanā jāizmanto pilngraudu milti. Ir jāveicina patērētāju pieprasījums pēc pilngraudu maizes. Sabiedrības izglītošanā jāsadarbojas uzturzinātniekiem, uztura speciālistiem, pārtikas tehnologiem, graudu selekcionāriem, izglītības darbiniekiem un plašsaziņas līdzekļiem.
4. Regulāri lietot D vitamīna neaktīvo formu preparātu veidā 1000 SV, kā arī ikdienas uzturā vairāk lietot D vitamīnu saturošus produktus, no kuriem visnozīmīgākais ir zivis.

6. PATEICĪBAS

Vēlos pateikties mana promocijas darba vadītājiem: asoc. prof. **Vilnim Lietuvietim**, kas ieinteresēja mani zinātniskajā darbā un aizrāva ar ideju, ka priekšdziedzera vēzi var ietekmēt ar uzturu, kā arī pētnieciskajā procesā iesaistīja Uroloģijas klīniku; un milzīgs paldies prof. **Aivaram Lejniekam** par atbalstu un vērtīgajiem, strukturētajiem un augsti profesionālajiem padomiem promocijas darba tapšanas laikā. Īpašs paldies emer. prof. **Hermanim Adlerkreicam** (*Herman Adlercreutz*), kas aizrāva ar idejām par pilngraudu un fitoestrogēnu protektīvo lomu un palīdzēja izveidot pētījuma dizainu, piedalījās publikāciju tapšanā, vienmēr bija atsaucīgs un nodrošināja izmeklējumu veikšanu Helsinku Universitātes Preventīvās medicīnas, uztura un vēža institūta *Biomedicum* laboratorijā, kur laipni piedalījās **Anja Koskela** (*Anja Koskela*) un **Adile Samaletdina** (*Adile Samaletdin*), kā arī **Peivi Söderholma** (*Päivi Söderholm*), kas palīdzēja ar padomiem par uztura datu iegūšanu.

Pētījumu nevarētu realizēt, ja nebūtu atbalsta no atsaucīgiem cilvēkiem visapkārt. Paldies NMS laboratorijai ar **Dainu Sinkēviču** un **Zeltīti Rūsu** priekšgalā un RSU Bioķīmijas laboratorijai ar aizrautīgo vadītāju **Andreju Šķesteri** un ārkārtīgi atsaucīgajām un profesionālajām darbiniecēm **Līgu Lārmani** un **Alisi Silovu**. Paldies ģimenes ārstēm **Irēnai Salgus** un **Lailai Mikulei** ar medicīnas māsām par atbalstu, pētījuma sākuma posmā iesaistot pētījuma dalībniekus, institūtam BIOR un personīgi **Rafaelam Joffem** un **Inesei Siksnai** par atsaucību, patologam **Mārim Spergam** par atbalstu, risinot morfoloģijas jautājumus, un **Dainai Erdmanei** par milzīgo darbu, aptaujājot pacientus un nodrošinot analīžu veikšanu un nogādāšanu uz laboratoriju. Par uztura datu apstrādi paldies **Andaram Ignacam**, un īpaša pateicība **Vinitai Caucei**, kura vieglprātīgi ļāva sevi ievilkt uztura datu apstrādes okeānā, kas ievērojami atšķiras no rutīnas biostatistikas, un ar kuru mēs joprojām kopā peldam.

Pateicos doc. **Zigurdam Zariņam** par piesaistīšanu dietoloģijai, prof. **Idai Jākobsonei** par atbalstu visās situācijās un ticību uzturzinātnes nākotnei Latvijā. Neatsveramu profesionālo atbalstu publikāciju gatavošanā esmu saņēmusi no prof. **Indriķa Krama**, kura personība iedvesmo zinātnei. Paldies maizes ekspertei **Daigai Kunkulbergai** un atsaucīgajiem Valsts Stendes graudaugu selekcijas institūta darbiniekiem, īpaši – **Sanitai Zutei**, par konsultācijām jebkurā laikā. Par palīdzību latviešu valodas uzlabošanā sirsnīgs paldies **Ievai Miķelsonei** un **Kamenai Kaidakai**.

Par finansiālo atbalstu paldies *Roche Akadēmijai*, Latvijas Ārstu biedrībai un *GlaxoSmithKline* fondam „Medicīnas izglītības un zinātnes atbalstam”.

Vismīļākais paldies visai manai ģimenei par sapratni un ticību maniem spēkiem. Īpaša pateicība par izturību manam vīram, kurš darba izstrādāšanas periodā tika ļoti pietuvināts zinātnei un tās problēmām, manai mammai par mīlestību un sapratni un dēlam par palīdzību. Paldies draugiem par morālo atbalstu, pacietību un to, ka viņi joprojām palikuši mani draugi.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Adlercreutz H., Wang G.J., Lapeik O., et al. Time-resolved fluoroimmunoassay for plasma enterolactone // *Analytical Biochemistry*, 1998; 265(2): 208-215.
2. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer // *The Lancet Oncology*, 2002; 6: 364-373.
3. Adlercreutz H. Lignans and human health // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2007; 5-6: 483-525.
4. Adlercreutz H. Can rye intake decrease risk of human breast cancer? // *Food & Nutrition Research*, 2010, 10: 1-9.
5. Ahn J., Peters U., Albanes D., et al. Serum Vitamin D Concentration and Prostate Cancer Risk: A Nested Case-Control Study // *Journal of the National Cancer Institute*, 2008; 100: 796-804.
6. Aubertin-Leheudre M., Koskela A., Samaletdin A., Adlercreutz H. Plasma and urinary alkylresorcinol metabolites as potential biomarkers of breast cancer risk in Finnish women: a pilot study // *Nutrition and Cancer*, 2010, 62(6): 759-764.
7. Bylund A., Lundin E., Zhang J.X., Nordin A., et al. Randomised controlled short-term intervention pilot study on rye bran bread in prostate cancer // *European Journal of Cancer Prevention*, 2003; 12(5): 407-415.
8. Chen Y., Ross A.B., Aman P., Kamal-Eldin A. Alkylresorcinols as markers of whole grain wheat and rye in cereal products // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2004; 52(26): 8242-8246.
9. Cotterchio M., Boucher B.A., Kreiger N., Mills C.A., et al. Dietary phytoestrogen intake--lignans and isoflavones--and breast cancer risk (Canada) // *Cancer Causes Control*, 2008; 3:259-272.
10. Egeberg R., Olsen A., Christensen J., Johnsen N.F., et al. Intake of whole-grain products and risk of prostate cancer among men in the Danish Diet, Cancer and Health cohort study // *Cancer Causes Control*, 2011; 22(8): 1133-1139.
11. European Food Safety Authority: Scientific Committee on Food. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals, 2006 // <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf> (sk. 08.01.2013.).
12. Guyman L.A., Adlercreutz H., Koskela A., Li L., Beresford S.A., et al. Urinary 3-(3,5-dihydroxyphenyl)-1-propanoic acid, an alkylresorcinol metabolite, is a potential biomarker of whole-grain intake in a U.S. population // *Journal of Nutrition*, 2008; 138(10): 1957-1962.
13. Hammarsten J., Hogstedt B. Hyperinsulinaemia: a prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer // *European Journal of Cancer*, 2005; 41(18): 2887-2895.
14. Heald C.L., Ritchie M.R., Bolton-Smith C., Morton M.S., et al. Phyto-oestrogens and risk of prostate cancer in Scottish men // *British Journal of Nutrition*, 2007; 98(2): 388-396.

15. Hedelin M., Klint A., Chang E.T., Bellocco R., et al. Dietary phytoestrogen, serum enterolactone and risk of prostate cancer: the cancer prostate Sweden study (Sweden) // *Cancer Causes Control*, 2006; 17: 169-180.
16. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011; 96(7): 1911-1930.
17. Hsieh L.J., Carter H.B., Landis P.K., Tucker K.L., et al. Association of energy intake with prostate cancer in a long-term aging study: Baltimore Longitudinal Study of Aging (United States) // *Urology*, 2003; 61(2): 297-301.
18. Hu G.X., Chen G.R., Xu H., Ge R.S., et al. Activation of the AMP activated protein kinase by short-chain fatty acids is the main mechanism underlying the beneficial effect of a high fiber diet on the metabolic syndrome // *Medical Hypotheses*, 2010; 74(1): 123-126.
19. International Agency for Research on Cancer. Prostate Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008: Globocan 2008 // <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/prostate.asp> (sk. 10.06.2013.).
20. Karlsson S., Olausson J., Lundh D., Sogard P., et al. Vitamin D and prostate cancer: the role of membrane initiated signaling pathways in prostate cancer progression // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2010; 121(1-2): 413-416.
21. Kilkkinen A., Valsta L.M., Virtamo J., Stumpf K., et al. Intake of lignans is associated with serum enterolactone concentration in Finnish men and women // *Journal of Nutrition*, 2003a; 133: 1830-1833.
22. Kilkkinen A., Virtamo J., Virtanen M.J., Adlercreutz H., et al. Serum enterolactone concentration is not associated with prostate cancer risk in a nested case-control study // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2003b; 12(11): 1209-1212.
23. Koskela A., Linko-Parvinen A.M., Hiisivuori P., Samaletdin A., et al. Quantification of alkylresorcinol metabolites in urine by HPLC with coulometric electrode array detection // *Clinical Chemistry*, 2007; 53(7): 1380-1383.
24. Koskela A., Samaletdin A., Aubertin-Leheudre M., Adlercreutz H. Quantification of alkylresorcinol metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography with coulometric electrode array detection // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008; 56: 7678-7681.
25. Krishnan A.V., Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: implications for prostate cancer chemoprevention and treatment // *Endocrine-Related Cancer*, 2010; 17(1): 19-38.
26. Kristal A.R., Arnold K.B., Neuhauser M.L., Goodman P., et al. Diet, supplement use, and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial // *American Journal of Epidemiology*, 2010; 172(5): 566-577.
27. Kulawinek M., Jaromin A., Kozubek A., Zarnowski R. Alkylresorcinols in selected Polish rye and wheat cereals and whole-grain cereal products // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008; 56(16): 7236-7242.

28. Landberg R, Aman P., Friberg L.E., Vessby B., et al. Dose response of whole-grain biomarkers: alkylresorcinols in human plasma and their metabolites in urine in relation to intake // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2009a; 89(1): 290-296.
29. Landberg R., Kamal-Eldin A., Andersson S.O., Johansson J.E., et al. Reproducibility of plasma alkylresorcinols during a 6-week rye intervention study in men with prostate cancer // *Journal of Nutrition*, 2009b; 139(5): 975-980.
30. Landberg R., Andersson S.O., Zhang J.X., Johansson J.E., et al. Rye whole grain and bran intake compared with refined wheat decreases urinary C-peptide, plasma insulin, and prostate specific antigen in men with prostate cancer // *Journal of Nutrition*, 2010; 140(12): 2180-2186.
31. Lang R., Jebb S.A. Who consumes whole grains, and how much // *Proceedings Of The Nutrition Society*, 2003; 62(1): 123-127.
32. Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija Osteoporozes klīniskās vadlīnijas. – Rīga Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija, 2011. – 39. lpp.
33. Lejnīeks A., Slaidina A., Zvaigzne A., Soboleva U., et al. Vitamin D Status and Its Seasonal Variations and Association With Parathyroid Hormone Concentration in Healthy Women in Riga // *Medicina (Kaunas)*, 2013; 49(7): 329-334.
34. Lietuvas Republikas Veselības Aizsardzības ministrija. Republikas Pārtikas centrs. Pārtikas produktu un ēdienu porciju fotoatēlu atlants. – Rīga: A/s Sabiedrības veselības aģentūra, 2007
35. Low Y.L., Taylor J.I., Grace P.B., Dowsett M., et al. Polymorphisms in the CYP19 gene may affect the positive correlations between serum and urine phytoestrogen metabolites and plasma androgen concentrations in men // *Journal of Nutrition*, 2005; 135(11): 2680-2686.
36. Ma J., Giovannucci E., Mucci L., Qiu W., et al. Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis // *The Lancet Oncology*, 2008; 9(11): 1039-1047.
37. Mattila P., Pihlava J.M., Hellstrom J. Contents of phenolic acids, alkyl- and alkenylresorcinols, and avenanthramides in commercial grain products // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2005; 53(21): 290-295.
38. Meija L., Samaletdin A., Koskela A., Lejnīeks A., et al. Alkylresorcinols in Latvian and Finnish breads // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2013a; 64(1): 117-121.
39. Meija L., Soderholm P., Samaletdin A., Ignace G., et al. Dietary intake and major sources of plant lignans in Latvian men and women // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2013b; 64(5): 535-543.
40. Milder I.E.J., Arts I.C.W., Venema D.P., Lasaroms J.J.P., et al. Optimization of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for quantification of the plant lignans secoisolariciresinol, matairesinol, lariciresinol, and pinoresinol in foods // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2004; 52(15): 4643-4651.

41. Milder I.E., Feskens E.J., Arts I.C., Bueno de Mesquita H.B., et al. Intake of the plant lignans secoisolariciresinol, matairesinol, lariciresinol, and pinoresinol in Dutch men and women // *Journal of Nutrition*, 2005; 135: 1202-1207.
42. Milder I.E., Kuijsten A., Feskens E.J., Kampman E., et al. Relation between plasma enterodiol and enterolactone and dietary intake of lignans in a Dutch endoscopy-based population // *Journal of Nutrition*, 2007; 137(5): 1266-1271.
43. Nacionālais diagnostikas centrs. Latvijas iedzīvotāju visaptverošais pārtikas patēriņa pētījums 2007-2009. – Rīga: Nacionālais diagnostikas centrs, 2009.
44. Nordic Council of Ministers. (2003). The Norbagreen 2002 study. Consumption of vegetables, potatoes, fruit, bread and fish in the Nordic and Baltic countries // *TemaNord*, 2003; 556.
45. Nurmi T., Mursu J., Penalvo J.L., Poulsen H.E., et al. Dietary intake and urinary excretion of lignans in Finnish men // *British Journal of Nutrition*, 2010; 103: 677-685.
46. Peeters P.H., Slimani N., Van der Schouw Y.T., Grace P.B., et al. Variations in plasma phytoestrogen concentrations in European adults // *Journal of Nutrition*, 2007; 137(5): 1294-1300.
47. Pellegrini N., Valtuena S., Ardigo D., Brighenti F., et al. Intake of the plant lignans matairesinol, secoisolariciresinol, pinoresinol, and lariciresinol in relation to vascular inflammation and endothelial dysfunction in middle age-elderly men and post-menopausal women living in Northern Italy // *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2010; 20(1): 64-71.
48. Pelucchi C., Talamini R., Galeone C., Negri E., et al. Fibre intake and prostate cancer risk // *Fibre intake and prostate cancer risk*, 2004; 109(2): 278-280.
49. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency // *Endokrynologia Polska*, 2013; 64(4): 319-327.
50. Pudule I., Villeruša A., Grīnberga D., Velika B., M., Daiga Behmane, Dzērve V., Prättälä R.. Latvijas iedzīvotāju veselību ietekmējošo paradumu pētījums 2010. – Rīga: Veselības ekonomikas centrs, 2011.
51. Ross A.B., Kamal-Eldin A., Jung C., Shepherd M.J., et al. Gas chromatographic analysis of alkylresorcinols in rye (*Secale cereale* L) grains // *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2001; 81(14): 1405-1411.
52. Ross A.B., Shepherd M.J., Schupphaus M., Sinclair V., et al. Alkylresorcinols in cereals and cereal products // *Agricultural and Food Chemistry*, 2003; 51(14): 4111-4118.
53. Ross A.B., Kamal-Eldin A., Aman P. Dietary alkylresorcinols: absorption, bioactivities, and possible use as biomarkers of whole-grain wheat- and rye-rich foods // *Nutrition Reviews*, 2004; 62(3): 81-95.
54. Ross A.B., Becker W., Chen Y., Kamal-Eldin A., et al. Intake of alkylresorcinols from wheat and rye in the United Kingdom and Sweden // *British Journal of Nutrition*, 2005; 94(4): 496-499.

55. Ross A.B. Present status and perspectives on the use of alkylresorcinols as biomarkers of wholegrain wheat and rye intake // *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012; 2012: 1-12.
56. Schmid H.P., Fischer C., Engeler D.S., Bendhack M.L., et al. Nutritional aspects of primary prostate cancer prevention // *Recent Results in Cancer Research*, 2011; 188:101-107.
57. Slimību profilakses un kontroles centrs. Statistikas dati par 2011. gadu. // www.spkc.gov.lv/file_download/903/ONKO_2011_v3.docx (sk. 05.08.2012.).
58. Soderholm P.P., Koskela A.H., Lundin J.E., Tikkanen M.J. et al. Plasma pharmacokinetics of alkylresorcinol metabolites: new candidate biomarkers for whole-grain rye and wheat intake // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2009; 90(5): 1167-1171.
59. Soderholm, P.P., Lundin J.E., Koskela A.H., Tikkanen M.J., et al. Pharmacokinetics of alkylresorcinol metabolites in human urine // *British Journal of Nutrition*, 2011; 106(7): 1040-1044.
60. Stattin P., Bylund A., Biessy C., Kaaks R., et al. Prospective study of plasma enterolactone and prostate cancer risk (Sweden) // *Cancer Causes Control*, 2004; 15(10): 1095-1102.
61. Stumpf K., Uehara M., Nurmi T., Adlercreutz H. Changes in the time-resolved fluoroimmunoassay of plasma enterolactone // *Analytical Biochemistry*, 2000; 284: 153-157.
62. Suzuki R., Rylander-Rudqvist T., Saji S., Bergkvist L., et al. Dietary lignans and postmenopausal breast cancer risk by oestrogen receptor status: a prospective cohort study of Swedish women // *British Journal of Cancer*, 2008; 98(3): 636-640.
63. Suzuki R., Allen N.E., Key T.J., Appleby P.N., et al. A prospective analysis of the association between dietary fiber intake and prostate cancer risk in EPIC // *International Journal of Cancer*, 2009; 124(1): 245-249.
64. Swami S., Krishnan A.V., Moreno J., Bhattacharyya R.B., et al. Calcitriol and genistein actions to inhibit the prostaglandin pathway: potential combination therapy to treat prostate cancer // *Journal of Nutrition*, 2007; 137(1): 205-210.
65. Thompson L.U., Boucher B.A., Liu Z., Cotterchio M., et al. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestrol // *Nutrition and Cancer*, 2006; 2: 184-201.
66. Torfadottir J.E., Valdinarsdottir U.A., Mucci L., Stampfer M., et al. Rye bread consumption in early life and reduced risk of advanced prostate cancer // *Cancer Causes Control*, 2012; 23(6): 941-950.
67. Touillaud M.S., Thiebaut A.C., Fournier A., Niravong M., et al. Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status // *Journal of the National Cancer Institute*, 2007; 99(6): 475-486.
68. Travis R.C., Crowe F.L., Allen N.E., Appleby P.N., et al. Serum vitamin D and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // *American Journal of Epidemiology*. 2009; 169(10): 1223-1232.

69. Trump D. L., Chadna M. K., Sunga A. Y., et al. Vitamin D deficiency and insufficiency among patients with prostate cancer // *BJU International*, 2009; 104: 909–914.
70. University of Cambridge. EPIC-Norfolk: nutritional methods. Food frequency questionnaire // <http://www.srl.cam.ac.uk/epic/images/ffq.pdf> (sk.25.10.2008a.).
71. University of Cambridge. EPIC-Norfolk: nutritional methods. Seven-day diary // <http://www.srl.cam.ac.uk/epic/nutmethod/7dd.shtml> (sk.25.10.2008b.).
72. Venkitaraman R., Thomas K., Grace P., Dearnaley D., et al. Baseline urinary phytoestrogen levels and the natural history of untreated, localised prostate cancer in a British population // *The International Journal of Biological Markers*, 2008; 23(3): 192-197.
73. Veselības ministrija. (2008). Veselīga uztura ieteikumi pieaugušajiem 2008.gada rīkojums Nr.201., 2008.
74. Virk-Baker M.K., Nagy T.R., Barnes S. Role of phytoestrogens in cancer therapy // *Planta Medica*, 2010; 11:1132-1142.
75. Ward H., Chapelais G., Kuhnle G.G., Luben R., et al. Lack of prospective associations between plasma and urinary phytoestrogens and risk of prostate or colorectal cancer in the European Prospective into Cancer-Norfolk study // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2008; 17(10): 2891-2894.
76. Willet W. *Nutritional Epidemiology*. – Oxford: Oxford University Press, 2013. – 260.;283.; 287.; 303. lpp.
77. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective* // <http://eprints.ucl.ac.uk/4841/1/4841.pdf> (sk. 07.07.2013.).
78. Wu W.H., Kang Y.P., Jou H.J., Wang T.A. Sesame ingestion affects sex hormones, antioxidant status, and blood lipids in postmenopausal women // *Journal of Nutrition*, 2006; 136(5): 1270-1275.
79. Zamora-Ros R., Knaze V., Lujan-Barosso L., Kuhnle G.G., et al. Dietary intakes and food sources of phytoestrogens in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) 24-hour dietary recall cohort // *European Journal of Clinical Nutrition*, 2012; 66: 932-941.

PUBLIKĀCIJAS PAR PROMOCIJAS DARBA TĒMU

Raksti starptautiski recenzējamos izdevumos

1. Meija L., Samaletdin A., Koskela A., Lejnieks A., Lietuvietis V, Adlercreutz H. Alkylresorcinols in Latvian and Finnish breads // International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2013a; 64(1): 117-121.
2. Meija L., Soderholm P., Samaletdin A., Ignace G., Sikсна I, Joffe R, Lejnieks A, Lietuvietis V, Krams I, Adlercreutz H. Dietary intake and major sources of plant lignans in Latvian men and women // International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2013b; 64(5): 535-543.
3. Meija L., Ignace G., Cauce V., Sikсна I., Joffe, N. Bobere, V. Lietuvietis, A. Lejnieks, P. Söderholm, H. Adlercreutz. Consumption of the Whole-Grain Rye Bread and Progression of Prostate Cancer // Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences, 2013; 0(0): 20-23.
4. Bobere N., Podjava A., Meija L., Jakobsonе I. Determination of alkylresorcinols by HPLC-UV in cereals breed in Latvia // Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B Natural, Exact, and Applied Sciences, 2013; in press..

Raksti Latvijas zinātniskos izdevumos

1. Meija L., Šitova A., Rūsa Z., Erdmane D., Joffe R., Teibe U., Lietuvietis V., Lejnieks A. Vitamīna D ietekme uz prostatas specifiskā antigēna līmeni serumā vīriešiem vecumā ar palielinātu priekšdziedzera vēža attīstības risku // RSU Zinātniskie raksti 2010. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas, 2010; 2: 209-215.

2. Meija L., Ignace G., Joffe R., Sikсна I., Lietuvietis L., Lejnietks A. Lignāni – iespējamaais vēža preventīvais faktors – Latvijas iedzīvotāju uzturā // RSU Zinātniskie raksti 2011. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas, 2011; 1: 263-269.
3. Meija L., Cauce V., Ignace G., Sikсна I., Lietuvietis L., Lejnietks A. D vitamīns uzturā un serumā priekšdziedzera vēža pacienti un kontroles grupas vīriešiem // RSU Zinātnisko rakstu 2013. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikāciju 1.sējums, pieņemts publicēšanai

Starptautisko konferenču un kongresu tēzes

1. Meija L., Joffe R., Šitova A., Teibe U., Belicka I., Lietuvietis V., Lejnietks A. Cereal fiber intake in men at the risk age of prostate cancer. Konference "Enhancing health benefits of cereal foods - results, perspectives and challenges", May 2010, Lund, Sweden. Abstract book, 2010;146.
2. Meija L., Šitova A., Doncovs A., Teibe U., Lietuvietis V., Lejnietks A. Vitamin D deficiency in aged men with risk of prostate cancer. Baltijas Onkoloģijas kongress 2010.gada maijā // Acta Chirurgica Latviensis, Supplement 2010 (10/1) Abstracts 5th Baltic Congress of Oncology; 63.
3. Meija L., Šitova A., Rūsa Z., Erdmane D., Joffe R., Teibe U., Lietuvietis V., Lejnietks A. Vitamin D intake and deficiency in men at risk of prostate cancer. „EAU (European Association of Urology) 4 North Eastern European Meeting (NEEM)” // Eur Urol Suppl 2010;9(6):536.
4. Meija L., Kalnins I, Lietuvietis V, Lejnietks A. Body mass index, vitamin D and PSA level in aged man // Scope summer school 2011. Abstract book, 2011; 47.

5. L. Meija, G. Ignace, V. Cauce, I. Sikсна, R. Joffe, V. Lietuvietis, A. Lejnieks, P. Söderholm, H. Adlercreutz. Major dietary factors and prostate cancer risk: a case control study // International conference “Nutrition and health” Riga, Latvia, September 4-6, 2012. Book of Abstracts; 57.
6. L. Meija, G. Ignace, Z. Rūsa, R. Joffe, V. Lietuvietis, A. Lejnieks. Vitamin D status in prostate cancer patients and aged man // Abstracts of the 34th ESPEN Congress Barcelona, Spain, 8-11 September 2012. Clin Nutr. 2012; 7 (1); 243. Piešķirts novērtējums: „Outstanding abstract”

Latvijas zinātnisko konferenču tēzes

1. Meija L., Šitova A., Teibe U., Lietuvietis V., Lejnieks A. Tauki uzturā – iespējamais priekšdziedzera vēža attīstību veicinošais faktors // RSU 2010.gada Zinātniskā konference. Tēzes, 2010; 275.

Mutiski ziņojumi starptautiskos kongresos un konferencēs

1. Meija L., Ignace G., Sikсна I., Joffe R., Lietuvietis V., Lejnieks A. Cereal fiber intake in aged men and women // V Latvian Gastroenterology Congress with International participation ABSTRACT BOOK. Rīga Stradiņš University 10th Scientific Conferences Abstract Book Supplement I; 23.
2. Laila Meija. Prostate cancer and dietary factors – situation in Latvia. ScanBalt Academy meeting. Szczecin, Poland. September 20-21, 2011.
3. Meija L., Erdmane D., Ignace G., Sikсна I., Joffe R., Lietuvietis V., Lejnieks A. Dietary fiber intake and food sources in aged man and women in Latvia // 5th International Dietary Fibre Conference 2012. 7-9 May 2012, Rome, Italy. Book of Abstracts “5th International Dietary Fibre Conference 2012”, 2012; 65.

Mutiski ziņojumi Latvijas zinātniskajās konferencēs

1. Meija L., Šitova A., Erdmane D., Joffe R., Kalniņš I., Lietuvietis V., Lejnietis A. Vitamīns D – iespējamais priekšdziedzera vēža attīstību kavējošais faktors // RSU 2011.gada Zinātniskā konference. Tēzes, 2011; 321.
2. Meija L., Ignace G., Joffe R., Sikсна I., Lietuvietis V., Lejnietis A. Lignāni uzturā – iespējamais priekšdziedzera vēža attīstību kavējošais faktors // RSU 2012.gada Zinātniskā konference. Tēzes, 2012; 292.
3. Meija L., Cauce V., Ignace G., Joffe R., Sikсна I., Lietuvietis V., Lejnietis A. Lignānu metabolisms priekšdziedzera vēža pacientiem un kontroles grupā // RSU 2013.gada Zinātniskā konference. Tēzes, 2013; 243.