



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Laila Meija

ALKILREZORCĪNU,
LIGNĀNU METABOLĪTI
UN D VITAMĪNS
PRIEKŠDZIEDZERA
VĒŽA PACIENTIEM

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – internā medicīna

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med. profesors **Aivars Lejnieks**

Dr. med. asociētais profesors **Vilnis Lietuvietis**

Zinātniskais konsultants:

Dr. med. emeritētais profesors **Herman Adlercreutz**

Rīga, 2014

ANOTĀCIJA

Uzturs ir nepieciešams visu cilvēka bioloģisko procesu normālai funkcionēšanai. Pilnvērtīgs uzturs šūnu līmenī nodrošina visu organismu ar uzturvielām, kas nepieciešamas audu struktūras un funkcijas saglabāšanai. Turklāt uzturs ir viens no ietekmējamiem onkoloģisko slimību riska faktoriem. Uzskata, ka ar uzturu var novērst trešdaļas vēžu veidošanos. Priekšdziedzera vēzis ir otra biežākā ļaundabīgā onkoloģiskā slimība vīriešiem visā pasaulē. Latvijā tas ir pirmais biežākais vēzis un otrs biežākais nāves cēlonis starp visiem vēža veidiem vīriešiem. Augstā slimības prevalence un bieži lēnā attīstība padara priekšdziedzera vēzi par ļoti piemērotu prevencijai. Par uzturu kā priekšdziedzera vēža risku ietekmējošo faktoru lika domāt zemā priekšdziedzera vēža incidence un prevalence Āzijas valstīs, kur protektīvo ietekmi saistīja ar fitoestrogēnu – sojas produktu – iespējamo iedarbību. Rietumvalstīs galvenie fitoestrogēnu avoti ir lignāni. Ziemeļvalstīs galvenais lignānu avots ir rudzu maize, kas ir arī bagāts šķiedrvielu avots. Šķiedrvielas maizē saistītas ar daudzām bioloģiski aktīvām vielām, tostarp lignāniem un alkilrezorcīniem. Cits iespējamais faktors, kas var ietekmēt priekšdziedzera vēža attīstību, ir D vitamīns, kam, iespējams, piemīt ne tikai imunitāti modulējošā, bet arī antikancerogēnā aktivitāte.

Pētījuma mērķis bija izpētīt, kurš alkilrezorcīnu metabolīts ir vispiemērotākais, lai novērtētu rudzu maizes un rudzu maizes šķiedrvielu daudzumu uzturā, kā arī izvērtēt alkilrezorcīnu un lignānu metabolītu saistību ar priekšdziedzera vēža risku. Otrs mērķis bija novērtēt pilngraudu rudzu maizes iespējamo ietekmi uz priekšdziedzera vēža progresēšanu. Cits mērķis bija novērtēt D vitamīna iespējamo saistību ar priekšdziedzera vēža risku.

Lai izpildītu izvirzītos mērķus, noteicām potenciāli bioloģiski aktīvo vielu – alkilrezorcīnu un lignānu – daudzumu Latvijas maizes veidos, novērtējām uzņemto uzturu, tostarp maizes, rudzu maizes, šķiedrvielu, alkilrezorcīnu, lignānu un D vitamīna daudzumu uzturā, kā arī alkilrezorcīnu metabolītu (DHPPA – 3-(3,5-dihidroksifenil) propānskābes un DHBA – 3,5-dihidroksibenzoskābes) un lignānu metabolīta (ENL – enterolaktona) daudzumu asins plazmā, 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnā un D vitamīna līmeni serumā priekšdziedzera vēža un kontroles grupas pacientiem. Lai novērtētu rudzu maizes iespējamo ietekmi uz priekšdziedzera vēža progresēšanu, nozīmējām rudzu maizes lietošanu un veicām izmeklējumus pirms un pēc rudzu maizes

iekļaušanas uzturā – noteicām priekšdziedzera specifisko antigēnu (PSA), alkilrezorcīnu un lignānu metabolītus plazmā, dzimumhormonus, kā arī tika veikti morfoloģiskie izmeklējumi.

Mūsu pētījuma rezultāti parādīja, ka alkilrezorcīnu un lignānu daudzums Latvijas sēklu un rudzu maizē, kā arī uzturā kopumā ir augsts. Alkilrezorcīnu koncentrāciju maizē var izmantot par marķieri kliju un šķiedrvielu daudzumam maizē. Arī uzturā alkilrezorcīnu un lignānu daudzums ir augsts. Galvenie lignānu avoti uzturā bija sēklu un rudzu maize. Nebija atšķirību uzņemtā uztura datos, tostarp maizes daudzumā un veidā, kā arī alkilrezorcīnu un lignānu daudzumā starp priekšdziedzera vēža un kontroles grupas vīriešiem. Piemērotākais biomarķieris rudzu maizes un rudzu šķiedrvielu daudzuma uzturā novērtēšanai ir DHPPA 12 stundu nakts urīnā. Alkilrezorcīnu metabolītu koncentrācijas plazmā un urīnā saistība ar uztura datiem atšķīrās abās pētījuma grupās. Iespējamais atšķirības iemesls ir kavēts alkilrezorcīnu metabolisms priekšdziedzera vēža pacientiem. Analizējot lignānu metabolītu ENL, konstatējām, ka tā koncentrācija bioloģiskajos šķidrums atspoguļo lignānu daudzumu uzturā tikai intervences pētījuma apstākļos.

Konstatējām, ka rudzu maize, iespējams, kavē priekšdziedzera vēža progresēšanu. Potenciālie darbības mehānismi – dzimumhormonu saistošā globulīna, enterolaktona un alkilrezorcīnu metabolītu koncentrācijas palielināšanās plazmā, kā rezultātā pazeminājās PSA un tika novērota apoptozes rādītāju pieauguma tendence. Jāturpina pētījumi ar lielāku dalībnieku skaitu, tie jāveic ilgākā laika periodā, un jāizmanto rudzu maize ar vēl augstāku rudzu šķiedrvielu daudzumu.

Analizējot D vitamīna līmeni, konstatējām, ka D vitamīna deficīts un/vai nepietiekamība ir plaši izplatīta priekšdziedzera vēža grupā un kontroles grupas vīriešiem pēc 45 gadu vecuma. Atšķirības D vitamīna koncentrācijā serumā starp grupām netika konstatētas. Ar uzturu netiek nodrošināts nepieciešamais D vitamīna daudzums abās pētījuma grupās. Lai sasniegtu vēlamo D vitamīna koncentrāciju serumā un lai izvērtētu D vitamīna iespējamo protektīvo efektu priekšdziedzera vēža prevencijā, ieteicams lietot D vitamīna neaktīvās formas preparātus un uzturā vairāk lietot zivis.

Iegūtie rezultāti izmantojami kā pamats turpmākiem padziļinātiem pētījumiem par pilngraudu produktu un D vitamīna lomu priekšdziedzera vēža prevencijā.

SUMMARY

Food is essential in all biological processes of the human body. Food provides human body with all nutrients needed to maintain its tissue structure and run its functions. Furthermore, food is an important factor affecting the course of oncological disease one can change. There is some evidence showing that one third of all cancers can be prevented. Prostate cancer is the second most common cancer in men worldwide, while it is the first most common cancer and second leading cause of death from cancer in Latvian men. The high prevalence and often slow progression of prostate cancer makes it suitable for prevention. The low incidence and prevalence of prostate cancer in Asia suggests that nutrition may play a role in the progression of prostate cancer. It has been suggested that the protective effect found in Asia may be due to soy products rich in phytoestrogens. Lignans are the most important phytoestrogen sources in the Western countries. In North Europe, rye bread is the main source of lignans, which is also rich in fiber. Bread 'fiber complex' is linked to many bioactive compounds, including lignans and alkylresorcinols. An insufficient concentration of vitamin D is another possible risk factor of prostate cancer because vitamin D may have not only immunomodulating, but also anticarcinogenic effects.

The objective of this thesis was to find out alkylresorcinol metabolites most suitable to estimate rye bread and rye bread fiber intake and also to evaluate relationships between metabolites of alkylresorcinols and lignans and their links to the risk of prostate cancer. The second objective was to assess any possible effect of whole grain rye bread on the progression of prostate cancer. The third objective of the thesis was to evaluate any possible links between vitamin D and the risk of prostate cancer.

We detected alkylresorcinols and lignans, bioactive compounds, in Latvian breads while carrying out dietary assessment. This included intake of bread, rye bread, fiber, alkylresorcinols, lignans and vitamin D, concentrations of alkylresorcinols` metabolites (DHPPA-3-(3,5-dihydroxyphenyl)-1-propanoic acid and DHBA – 3,5-dihydroxy-benzoic acid), and lignan metabolite (ENL – enterolactone) in plasma, 12-h day and 12-h night urine and serum concentration of vitamin D in prostate cancer in the group of PC patients and the control group. Using dietary intervention of rye bread, we investigated the effects on prostate cancer progression by assessing Prostate Specific Antigen (PSA), metabolites of alkylresorcinols and lignans in plasma, sex hormones and morphological examination before and after the intervention.

The results show that alkylresorcinol and fiber concentration are high in Latvian breads. Alkylresorcinols` concentration in bread may be used as a marker of bran and fiber amount in bread. Alkylresorcinol and lignan intake were also found to be high. Seed and rye breads were found to be the main dietary sources of lignans. There was no difference found between the prostate cancer and control groups in the dietary intake data, including bread quantity and bread types, alkylresorcinol and lignan intake. DHPPA in 12 h overnight urine may be the most suitable alkylresorcinol metabolite to estimate the intake of rye bread and rye fiber. Differences were found between the prostate cancer and the control group regarding associations between alkylresorcinol metabolite concentrations in plasma, urine and food intake data, possibly due to a delay in the metabolism of alkylresorcinols in the prostate cancer group. It was found that enterolactone, a lignan metabolite, is linked to the intake of lignans only under the conditions of intervention.

The results of the intervention study reveal a possible delay in the progression of prostate cancer via elevated concentration of sex hormone binding globulin, enterolactone and alkyresorcinols metabolites in the group of prostate cancer, which resulted in lower rates of PSA and presumably increased apoptosis. We suggest the future studies on this subject with longer time periods covered, with larger numbers of participants and the use of bread with higher concentrations of rye fiber.

We found that vitamin D deficiency and/or insufficiency is highly prevalent in the group of prostate cancer and in men aged over 45 in the control group. There were no differences found between the groups in the concentration of vitamin D in serum. Vitamin D dietary intake was found to be insufficient in both study groups. To assess possible vitamin D protective effect in the prevention of prostate cancer, it is advisable to reach higher concentrations of the vitamin using vitamin D supplementation, also a higher amount of fish in the diet.

SATURS

ANOTĀCIJA	2
DARBĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI	8
IEVADS	10
Zinātniskā darba aktualitāte	10
Darba hipotēzes	12
Pētījuma mērķi	12
Uzdevumi mērķa sasniegšanai	13
Darba novitāte	13
1. LITERATŪRAS APSKATS	15
1.1. Uzturs un vēzis	15
1.2. Priekšdziedzera vēzis	16
1.3. Ar uzturu saistītie priekšdziedzera vēža attīstību ietekmējošie faktori	23
1.3.1. Fitoestrogēni	23
1.3.2. Lignāni	26
1.3.3. Pilngraudu produkti, rudzu maize un šķiedrvielas	37
1.3.4. Alkilrezorcīni – pilngraudu marķieri	40
1.3.5. Tauki, zivis un gaļa uzturā	45
1.3.6. Sakņaugi un citi dārzeņi uzturā	48
1.3.7. Tēja un kafija	49
1.3.8. Piena produkti un kalcijs	50
1.4. Aptaukošanās un priekšdziedzera vēzis	50
1.5. D vitamīns	52
1.6. Citi iespējamie priekšdziedzera vēzi ietekmējošie faktori	61
1.7. PSA skrīninga ieviešanas ietekme uz uztura pētījumu datu interpretāciju	62
2. MATERIĀLS UN METODES	63
2.1. Pētījuma dalībnieki un dizains	63
2.1.1. Gadījumu kontroles pētījuma dizains	63
2.1.2. Intervences pētījuma dizains	69
2.2. Riska faktoru novērtēšana	72
2.3. Uzņemtā uztura un uzturvielu novērtēšana	72
2.4. Lignānu un alkilrezorcīnu noteikšana dažādos maizes veidos	75
2.5. Laboratoriskie izmeklējumi	76
2.6. Morfoloģiskā izmeklēšana	78
2.7. Datu statistiskā analīze	79

3.	REZULTĀTI	80
3.1.	Alkilrezorcīni un lignāni Latvijas maizē	80
3.2.	Pētījuma dalībnieku Kopējās grupas vispārīgs raksturojums	83
3.3.	Uzņemtais uzturs Kopējā grupā	84
3.3.1.	Uztura vispārējais raksturojums	84
3.3.2.	Alkilrezorcīni uzturā Kopējā grupā	89
3.3.3.	Lignāni uzturā Kopējā grupā	90
3.4.	Laboratoriskie izmeklējumi	93
3.5.	Korelācija starp uztura parametriem un alkilrezorcīnu un lignānu metabolītu koncentrāciju asins plazmā un urīnā Izmeklējumu grupā	94
3.6.	Intervences pētījums „Pilngraudu rudzu maizes ietekme uz priekšdziedzera vēža progresēšanu”	108
3.7.	D vitamīns	116
4.	DISKUSIJA	121
4.1.	Alkilrezorcīni un lignāni Latvijas maizē	121
4.2.	Pētījuma dalībnieku uzņemtā uztura raksturojums	124
4.3.	Alkilrezorcīni un lignāni uzturā	125
4.4.	Alkilrezorcīnu metabolīti	130
4.5.	Enterolaktons	133
4.6.	Rudzu maizes lietošana PV pacientu uzturā	136
4.7.	D vitamīns	139
5.	SECINĀJUMI	140
6.	PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	141
7.	PATEICĪBAS	142
8.	IZMANTOTĀ LITERATŪRA	144
9.	PUBLIKĀCIJAS PAR PROMOCIJAS DARBA TĒMU	159
10.	PIELIKUMI	162

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

1,25(OH) ₂ D ₃	–	1,25-dihidroksivitamīns D ₃
15-PGDH	–	15-hidroksiprostaglandīna dehidrogenāze
25(OH)D	–	25-hidroksivitamīns D
AIAT	–	alanīnaminotransferāze
AMP	–	adenozīna monofosfāts
AR	–	alkilrezorcīni
BAI	–	brīvo androgēnu indekss
BIOR	–	Pārtikas drošības, dzīvnieku veselības un vides zinātniskais institūts BIOR
bPSA	–	brīvais priekšdziedzera specifiskais antigēns
CD	–	cukura diabēts
COX-2	–	ciklooksigenāze-2
CV	–	variācijas koeficients
DHA	–	dokozaheksaēnskābe
DHBA	–	3,5-dihidroksibenzoskābe
DHPPA	–	3-(3,5-dihidroksifenil)propānskābe
DNS	–	dezoksiribonukleīnskābe
DRI	–	digitāli rektāla izmeklēšana
DSP	–	D vitamīnu saistošais proteīns
END	–	enterodiols
ENL	–	enterolaktons
EPA	–	eikozapentaēnskābe
ER	–	estrogēnu receptori
FSH	–	folikulus stimulējošais hormons
GC	–	gāzu hromatogrāfija
GC-MS	–	gāzu hromatogrāfija-masspektroskopija
GST	–	glutathiona-S-transferāze
h	–	stunda
HIF-1	–	hipoksiju inducējošais faktors-1
HMR	–	7-hidroksimatairezinols
HPLC	–	augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfija
HPLC-CAD	–	augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfija ar kulonometrisko detektoru
IGFBP-3	–	insulīnam līdzīgā augšanas faktora saistošais proteīns-3
IL-6	–	interleikīns 6

IL-8	– interleikīns 8
LAR	– laricirezinols
LC-MS	– šķidrums hromatogrāfija-masspektrometrija
LH	– luteinizējošais hormons
LPH	– labdabīga priekšdziedzera hiperplāzija
MAT	– matairezinols
MED	– mediorezinols
MKP-5	– mitogēnu aktivētā proteīnkināze-fosfatāze-5
MMP-9	– proteolītisko enzīmu matricas metālproteināze-9
MNTS	– mononepiesātinātās taukskābes
NADPH	– nikotīnamīda adenīna dinukleotīda fosfāta oksidāze
NFκB	– nukleārais faktors κB
NMS	– Nacionālais medicīnas serviss
nn	– nav nosakāms
PG	– prostaglandīni
PIN	– pinorezinols
PNTS	– polinepiesātinātās taukskābes
PSA	– priekšdziedzera specifiskais antigēns
PTH	– parathormons
PV	– priekšdziedzera vēzis
SD	– standartnovirze
SECO	– sekoizolaricirezinols
SERM	– selektīvie estrogēnu receptoru modulatori
SHBG	– dzimumhormonu saistošais globulīns
SKA	– starpkvartiļu amplitūda
SPKC	– Slimību profilakses un kontroles centrs
SV	– starptautiskās vienības
SYR	– siringarezinols
T _{1/2}	– eliminācijas pusperiods
TNF-α	– audzēja nekrozes faktors α
TRUS	– transrektālā ultrasonoskopija
UV-B	– ultravioletais starojums B
VEGF	– asinsvadu endotēlija augšanas faktors

IEVADS

Zinātniskā darba aktualitāte

Pēdējos gadu desmitos pieaug zinātniskā interese par uztura saistību ar veselību un īpaši par bioloģiski aktīvajām vielām augos, kam ir gan nozīme veselības saglabāšanā, gan arī iespējama ietekme uz slimības norisi. Līdz ar to satuvinās medicīna un uzturzinātne. Augi, kas satur fizioloģiski aktīvas vielas, vienlaikus ir gan uztura sastāvdaļa, gan zāles. Turklāt tiek radīti jauni funkcionālie produkti, kas ir pārtikas produkti, kuru sastāvs tiek pārveidots, lai pastiprinātu kādu protektīvu efektu. Tas viss kopā veido uzturzinātnes pētījumu lauku [Bacciottini, 2007].

Uztura un onkoloģisko slimību saistības pētīšana ir komplicēta, jo cilvēks katru dienu uzņem tūkstošiem bioloģiski aktīvu vielu. Turklāt aktīvo vielu daudzums produktos variē. Agrāki pētījumi uzrāda, ka uztura sastāvdaļas ietekmē daudzus procesus gan veselajās, gan vēža šūnās. Būtiski, ka bioloģiski aktīvo vielu ietekme uz veselajām un vēža šūnām atšķiras. Bioloģisko iedarbību ietekmē aktīvo vielu deva, cilvēka dzīves periods, kad notikusi iedarbība, un iedarbības ilgums. Ir pierādījumi, ka uztura faktori ir saistīti ar vēža attīstību, ietekmējot tādu šūnu procesus kā DNS (dezoksiribonukleīnskābes) pārmaiņas, proliferāciju, hormonālo regulāciju, dalīšanos, apoptozi, iekaisuma procesus, kancerogēno metabolismu [Syed, 2007].

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]. Tādējādi populācijas līmenī, veicot vienkāršas pārmaiņas ikdienas uzturā, var būtiski mazināt saslimstību ar vēzi.

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 PV incidences un prevalences reģionālās atšķirības, 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. Ņemot vērā to, ka PV ir hormonāli atkarīgs audzējs, plaši pētīta sojas izoflavonu ietekme, kas kavē PV attīstību [Virk-Baker, 2010]. Savukārt Rietumeiropas valstīs galvenie fitoestrogēnu avoti ir lignāni [Zamora-Ross, 2012]. Ziemeļeiropas valstīs, kur daudz tiek lietoti pilngraudu produkti, 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, kurām piemīt antioksidatīva aktivitāte. Kopā to dēvē par t.s. aizsargājošo „šķiedrvielu kompleksu”. Alkilrezorcīnus, kas lokalizēti galvenokārt grauda apvalkā, uzskata par pilngraudu produktu marķieriem. Alkilrezorcīnu daudzums maizē liecina par pilngraudu produktu daudzumu tajā, bet alkilrezorcīnu metabolītu daudzums asins plazmā liecina par pilngraudu produktu patēriņu uzturā [Adlercreutz, 2010].

Latvijā pilngraudu produkti ir tradicionāla uztura sastāvdaļa, kaut arī pēdējo gadu laikā arvien vairāk to vietu uzturā aizņem rafinēto (balto, smalko miltu, kas nesatur ne grauda dīgļa daļiņas, ne klijas) 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 daudzums uzturā, kā arī atsevišķi alkilrezorcīnu un lignānu loma. Bioloģiski aktīva iedarbība ir gan alkilrezorcīniem un to metabolītiem, kas veidojas aknās, gan arī lignānu metabolītiem, kas veidojas resnajā zarnā zarnu mikrofloras iedarbībā. Lai spriestu par alkilrezorcīnu un lignānu bioloģiskajiem efektiem, jāizvērtē to metabolisms, analizējot un salīdzinot alkilrezorcīnu un lignānu metabolītu kinētiku bioloģiskajos šķidrums (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 iespējamais PV riska 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]. Pievēršties 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 (3-(3,5-dihidroksifenil) propānskābes) un DHBA (3,5-dihidroksibenzoskābes) koncentrācija un kinētika 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnā ir atšķirīga PV un kontroles grupas pacientiem.
2. Lignānu metabolīta enterolaktona (ENL) koncentrācija plazmā, 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnā ir atšķirīga PV 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 tā 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 dalībniekiem 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.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Uzturs un vēzis

Vēzis nav mūsdienu civilizācijas slimība. Vēzis ir aprakstīts jau daudzus gadu tūkstošus p.m.ē. Tā 2698. g. p.m.ē. *Nei Ching* senākajā Ķīnas medicīnas traktātā iekļāva pirmos vēža aprakstus reizē ar dažādām ārstniecības metodēm – spirituālo, medikamentozo un arī iekļaujot diētas rekomendācijas [Ward, 2012]. Līdz zinātniskiem pētījumiem par uztura saistību ar vēzi pagāja ilgs laika periods. Pagājušā gadsimta 30. gados pētījumos ar laboratorijas dzīvniekiem atklāja cēlonisko saistību starp uzturu un dažādu lokalizāciju vēža veidošanos un attīstību [Tannenbaum, 1942a; Tannenbaum 1942b]. Pirmie epidemioloģiskie pētījumi, kas norādīja, ka cilvēka uzturam, iespējams, ir nozīme vēža attīstībā, parādījās dažus gadu desmitus vēlāk. Pirmā nozīmīgākā konference „Uztura nozīme vēža attīstībā” notika 1975. gadā Amerikas Savienotajās Valstīs, apkopojot tā laika zināšanas un izpratni par diētas saistību ar vēzi [Wynder, 1975]. Pirmais publicētais konsensus ziņojums, ko veidoja starptautiski atzītu zinātnieku grupa un kas balstīts uz laba dizaina epidemioloģiskiem un eksperimentāliem pētījumiem, tika publicēts Amerikas Savienotajās Valstīs 1982. gadā [National Research Council & Committee on Diet, Nutrition and Cancer, 1982]. Tas bija Nacionālās Zinātņu akadēmijas (*National Academy of Sciences* (NAS)) atbalstīts Nacionālās Pētniecības padomes ziņojums par diētu un vēzi, kurā tika pausts uzskats, ka vēža incidenci neapšaubāmi ietekmē potenciāli kontrolējami ārēji faktori, tostarp arī uzturs.

Kopš tā laika strauji attīstījās pētniecība šajā jomā: tika izveidota pētniecības bāze eksperimentu veikšanai, notika pētījumi ar dzīvniekiem un epidemioloģiskie pētījumi. Zinātnieki pēta gan uztura tradīcijas, gan atsevišķu mikrouzturvielu un makrouzturvielu (pamatuzturvielu) ietekmi uz atsevišķiem vēža veidiem. Epidemioloģiskajos pētījumos pēta atsevišķu vēža veidu incidences atšķirības dažādos reģionos. Migrantiem, mainot mītnes zemi ar zemu vēža incidenci (Japānā un citās šī reģiona valstīs tradicionāli bijusi zema priekšdziedzera, krūts, endometrija vēža incidence) uz zemi ar augstu vēža incidenci (rietumvalstis), strauji pieaug vēža incidence [World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, 2007]. Šie novērojumi norāda uz apkārtējās vides un, īpaši, uz uztura lomu vēža attīstībā. Uzturs spēj ietekmēt kancerogēni dažādās tās attīstības stadijās. Sākotnējā stadijā šūna ir pakļauta

kancerogēnu (tādu faktoru, kas spēj pārveidot šūnas DNS) iedarbībai. Kancerogēni var būt arī specifiski uztura faktori. Nākamajā – veicināšanas – stadijā iespējama spontāna remisija, ko sekmē augšanas inhibitori, tādi kā antioksidanti vai bioloģiski aktīvas vielas augos. Ņemot vērā brīvo radikāļu lomu kancerogēnēzē, antioksidantiem ir nozīmīga loma vēža attīstības kavēšanā [Zariņš, 2009]. Antioksidanti tiek saukti par „radikāļu ķērējiem” (*quencher*). Pēc Barija Hollivela (*Barry Halliwell*) un Džona Gateridža (*John M.C. Gutteridge*) definīcijas, antioksidanti ir „jebkura substance, kas, klātesot mazā koncentrācijā, ievērojami aizkavē substrātu oksidēšanu vai pasargā no tās”, un zināms, ka endogēnās aktīvās skābekļa formas piedalās kancerogēnēzē. [Tirzītis, 2007]. Daudzi augu valsts produkti ir bagātīgi antioksidantu avoti. Dažas uztura sastāvdaļas, kā, piemēram, sojas izoflavoni, iedarbojas līdzīgi hormoniem, tāpēc var kavēt hormonatkarīgu vēžu veidošanos. Citas uztura sastāvdaļas var kavēt vēža klīnisko manifestāciju. Un, kaut arī iespējams izdalīt atsevišķas aktīvās vielas no uztura produktiem, tomēr nav skaidrs, vai tām tiešam būs tāda pati aizsargājoša ietekme kā pārtikas produktam kopumā, jo tajā daudzas vielas darbojas sinerģiski [Kiple, 2000].

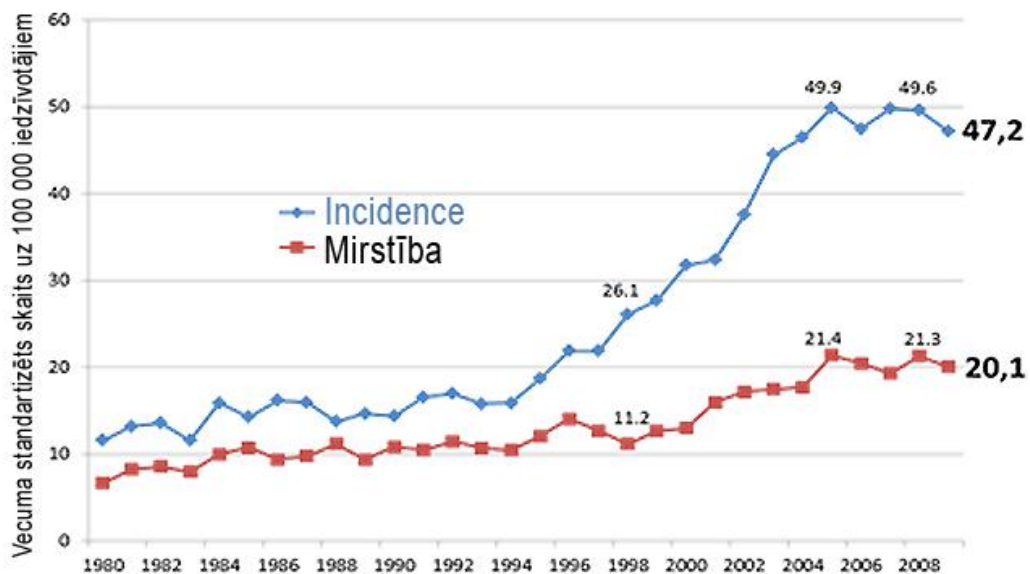
Saistībā ar vēzi uzturam ir labvēlīga loma daudzos aspektos: vēža prevencija, labāka terapijas tolerance, uzlabots terapijas rezultāts, labāka dzīves kvalitāte un lielāka dzīvildze. Cilvēka organismu molekulārā līmenī visvairāk ietekmē gan ar uzturu, gan elpošanas procesā no apkārtējās vides uzņemtās vielas [World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007], tāpēc neapšaubāma ir uztura potenciālā ietekme uz daudzu slimību attīstības risku, kā arī slimības norises smagumu. Uztura ietekmes pētīšana ir nozīmīga arī tik izplatītam vēža veidam kā priekšdziedzera vēzis.

1.2. Priekšdziedzera vēzis

Priekšdziedzera vēža izplatība. Priekšdziedzera vēzis (PV) ir viens no visbūtiskākajiem vīriešu nāves cēloņiem, tā izplatība joprojām pieaug gan pasaulē, gan Latvijā. 2008. gadā pasaulē diagnosticēti 899 000 jaunu PV gadījumu, kas ir 13,6% no visām vīriešu onkoloģiskajām slimībām [International Agency for Research on Cancer, 2008]. Pēc Slimību profilakses un kontroles centra (SPKC) datiem, Latvijā priekšdziedzera vēzis starp vīriešu onkoloģiskajām slimībām 2011. gadā ieņēmis pirmo vietu incidences ziņā ar 984 jauniem diagnosticētiem gadījumiem [Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012] un otro vietu aiz bronhu un plaušu ļaundabīgajiem audzējiem

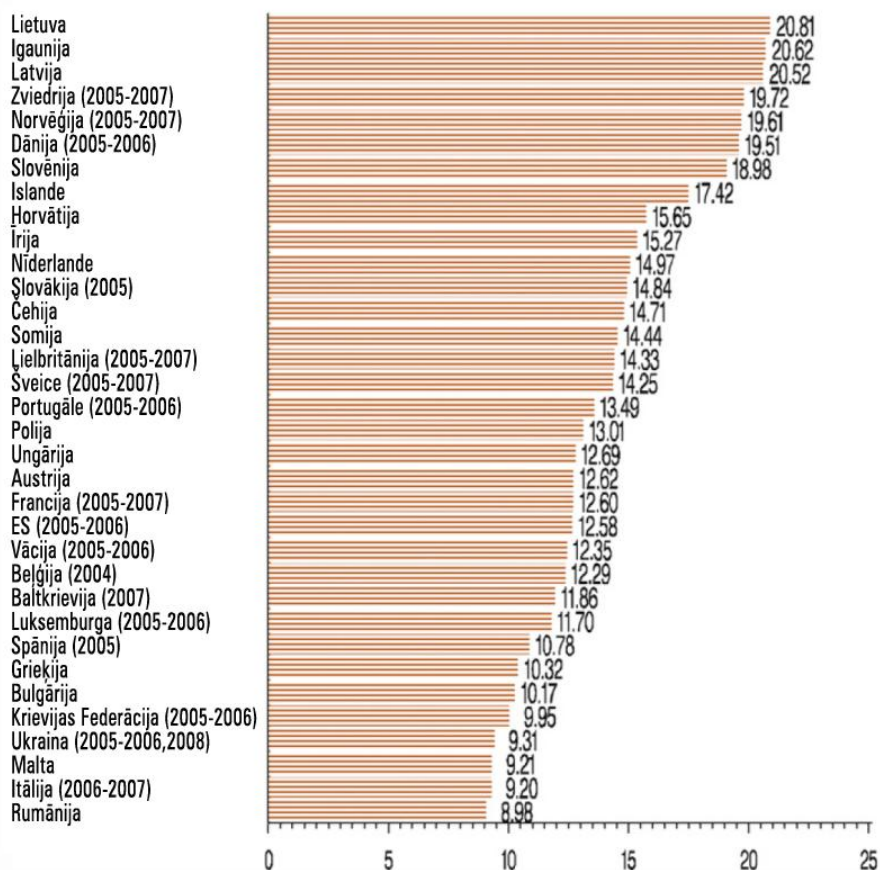
mirstības ziņā (2011. gadā miruši 372 vīrieši) [Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012]. SPKC dati norāda, ka 2011. gadā PV veidoja 18,5% no saslimstības ar visām onkoloģiskajām slimībām vīriešiem, uzskaitē ar PV atradās 5583 vīrieši, mirstība bija 39,5 uz 100 000 vīriešu, rēķinot uz Latvijas standartpopulāciju [Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012].

Pēc skrīninga testu atklāšanas deviņdesmito gadu sākumā vairākumā valstu, ieskaitot Latviju, tika novērots straujš PV incidences pieaugums (1.1. attēls) [Kukulis, 2010].



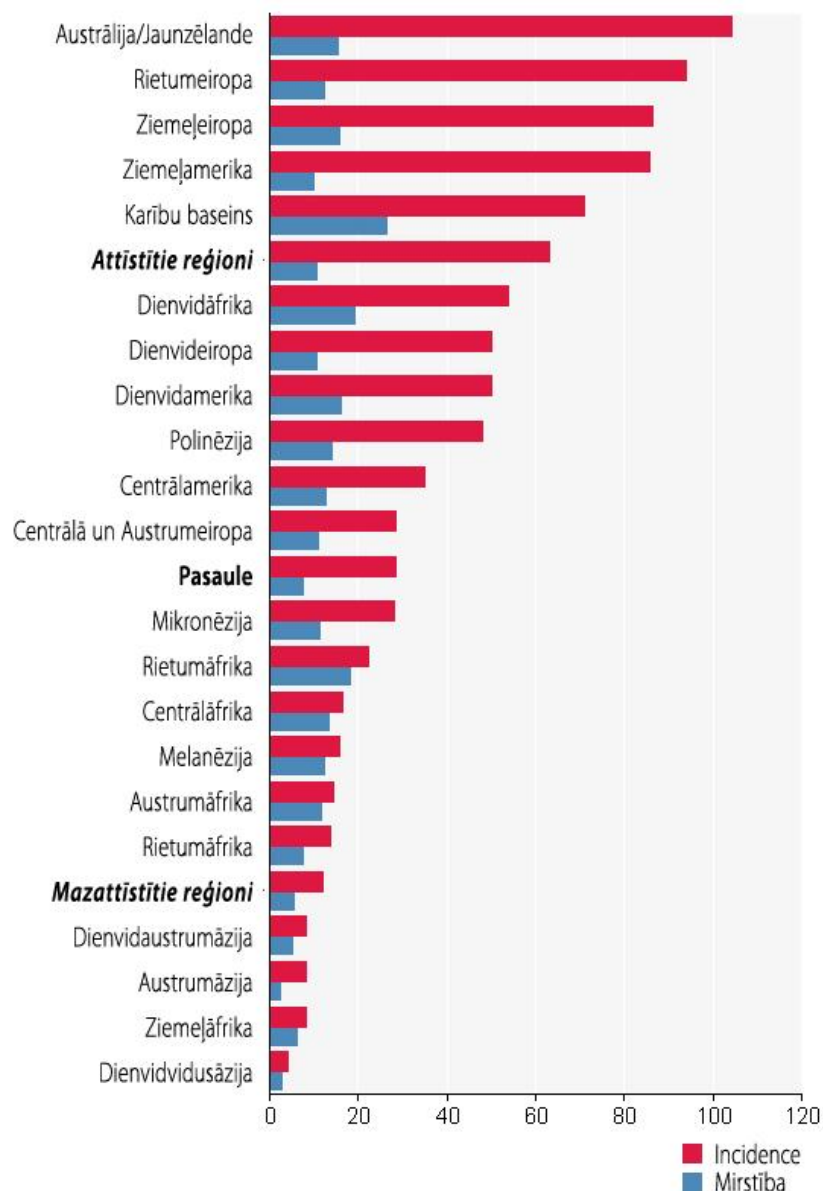
1.1. att. Priekšdziedzera vēža incidence un mirstība Latvijā 1980.–2009.g.
[Kukulis, 2010]

Analizējot pasaules populācijas vecuma standartizētos rādītājus, PV mirstība Latvijā saglabājās 20–21 uz 100 000 iedzīvotāju, ieņemot trešo vietu Eiropas kontekstā (1.2. attēls) [Bosetti, 2011].



1.2. att. Vecuma standartizēta (pasaules populācija) mirstība no priekšdziedzera vēža 33 Eiropas valstīs 2005.–2008. g. [Bosetti, 2011]

Priekšdziedzera vēža izplatības reģionālās atšķirības. Lai gan priekšdziedzera vēža globālā izplatība ir ļoti augsta, tomēr gan incidencei, gan prevalencei un mirstībai pastāv izteiktas reģionālas atšķirības. Gandrīz trīs ceturtdaļas PV gadījumu reģistrē attīstītajās valstīs. Incidences rādītāji pasaulē variē, atšķirības sasniedz pat 25 reizes, sasniedzot visaugstākos rādītājus Austrālijā/Jaunzēlandē, Rietumeiropā, Ziemeļeiropā un Ziemeļamerikā. Daļēji tas skaidrojams ar plašu priekšdziedzera specifiskā antigēna (PSA) un tam sekojošu priekšdziedzera biopsijas lietošanu. Viszemākā vecuma standartizētā incidence ir Dienvidāzijā un Centrālajā Āzijā [International Agency for Research on Cancer, 2008]. Mirstības rādītāji pasaulē atšķiras mazāk, tomēr atšķirība ir desmitkārtīga. Visaugstākā mirstība ir melnādaino populācijā, vidēja – Eiropā un viszemākā – Āzijā (1.3. attēls) [International Agency for Research on Cancer, 2008].



1.3. att. Vecuma standartizētie rādītāji (pasaule) – incidence un mirstība – uz 100 000 iedzīvotāju. GLOBOCAN 2008 Starptautiskā Vēža izpētes aģentūra, Vēža informācijas nodaļa [International Agency for Research on Cancer, 2008]

Izteikti atšķirīgie incidences un mirstības rādītāji dažādos pasaules reģionos un riska pārmaiņas migrācijas rezultātā (PV risks pieaug, cilvēkiem migrējot no valstīm ar zemu incidenci uz valstīm ar augstu PV incidenci) norāda, ka PV etioloģijā liela loma ir apkārtējās vides un dzīvesveida faktoriem, ieskaitot uztura faktorus [Lichtenstein, 2000; World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, 2007; Lee, 2007; Rastogi, 2008]. Tradicionālā diēta Japānā un Ķīnā ir balstīta vairāk uz augu valsts produktiem, satur daudz graudaugu un pākšaugu. Taukskābes šajā uzturā pārsvarā

ir nepiesātinātās. „Āzijas diēta” satur daudz bioloģiski aktīvu vielu, tostarp fitoestrogēnus. Savukārt par t.s. Rietumu diētu tiek uzskatīti uztura paradumi, ko nosaka industrializēts uzturs, kas radās Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV), vēlāk to sāka lietot Eiropā, kā arī baltādaino populācija Dienvidāfrikā, Austrālijā, Jaunzēlandē, un tā joprojām izplatās visā pasaulē. Šiem uztura paradumiem raksturīgs augsts enerģijas blīvums (attiecība: kcal/ēdiena masa), daudz rūpnieciski pārstrādātu ēdienu, daudz gaļas un piena produktu, daudz produktu ar augstu tauku un cukura daudzumu, graudaugu produkti no rafinētiem miltiem, kā arī mazāks graudaugu, sakņaugu, citu dārzeņu un augļu daudzums. Rietumu diētā ir maz fitoestrogēnu un citu bioloģiski aktīvo savienojumu [World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, 2007].

Priekšdziedzera vēža prevencijas aspekti. Ir konstatēti trīs vispārzināmi PV riska faktori: vecums, etniskā izcelsme un hereditāri faktori [Heidenreich, 2011]. PV incidences un mirstības ģeogrāfiskās atšķirības, kā arī migrācijas pētījumi norāda uz eksogēno faktoru ietekmi uz PV risku. Eksogēnie faktori ietver dzīvesveidu (fiziskā aktivitāte, smēķēšana), alkohola lietošanu, ultravioletā starojuma ekspozīciju, seksuālo uzvedību, apkārtējās vides ietekmi, kā arī uzturu. Ir dati, ka minētie eksogēnie faktori var ietekmēt t.s. latentā PV progresēšanu par klīniski manifestu PV [Heidenreich, 2011].

PV ir piemērots prevencijai vairāku apsvērumu dēļ:

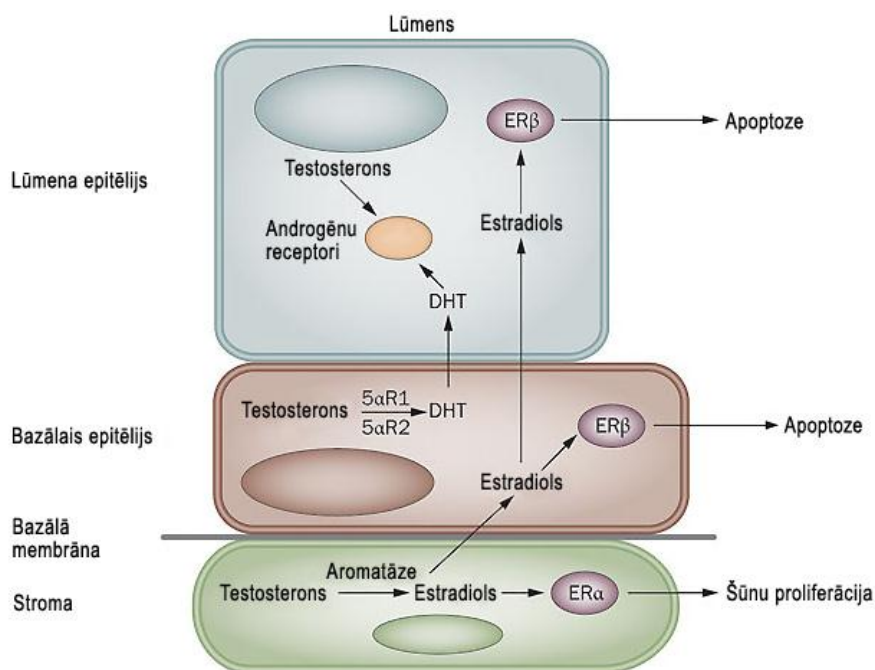
- 1) augsta slimības prevalence [International Agency for Research on Cancer, 2008];
- 2) PV ir hormonatkarīgs audzējs, to var ietekmēt gan ar farmakoloģiskām, gan uztura aktīvajām vielām;
- 3) PV var būt dažāda klīniskā norise – gan agresīva gaita, gan arī nereti tas ir lēni progresējošs audzējs ar ilgstošu latentu periodu. Ir jāpauz vidēji 10 gadiem, lai no histoloģiskā prekursora (priekšdziedzera intraepiteliālā neoplāzija) izveidotos invazīvs audzējs, kura klīniskās izpausmes parādās vēl 3–4 gadus vēlāk. Vecākiem vīriešiem, kas miruši dažādu cēloņu dēļ, autopsijā 60–70% gadījumu histoloģiski atrod vēža šūnas priekšdziedzērī, kuras nav progresējušas [Heidenreich, 2011]. PV patoģenēze sākas 30–40 gadu vecumā un sniedz iespējas preventīviem pasākumiem;
- 4) PSA ir labs seruma marķieris slimības klīniskai monitorēšanai [Arlen, 2008];
- 5) pieejams histoloģiskais prekursors: priekšdziedzera intraepiteliālā neoplāzija [Moore, 2005].

Pat mērena slimības kavēšana var būtiski ietekmēt pacientu dzīves kvalitāti. Viens no būtiskākajiem vēža risku ietekmējošiem līdzekļiem ir hemoprevencija, ko definē kā specifisku vielu lietošanu, lai bloķētu vai kavētu kanceroģenēzi [Syed, 2007]. Hemoprevencijā izmanto gan medikamentus, gan uztura faktorus, kas var būt gan pārtikas produkti, gan bioloģiski aktīvi savienojumi uzturā. Uztura faktoriem var būt nozīme gan primārajā, gan sekundārajā PV prevencijā. Primāras prevencijas mērķis ir pasargāt veselus cilvēkus no onkoloģisku slimību attīstības, sekundārās prevencijas mērķis – ietekmēt specifiskus riska faktorus augsta riska populācijā (piemēram, mērķtiecīgas izmaiņas uzturā) [Blackburn, 2010].

Priekšdziedzera vēzis un dzimumhormoni. Estrogēnu loma saistībā ar PV ir pretrunīga. Estrogēniem ir liela nozīme PV attīstībā, un tie tiek arī izmantoti PV terapijā. Vīriešiem estrogēni producējas aromatāzes iedarbībā no androgēniem galvenokārt sēkliniekos, virsnieru garozā un perifērajos audos.

Estrogēni ir iesaistīti enterohepatiskajā cirkulācijā, tāpēc uzturs, īpaši tauki un šķiedrvielas, ievērojami ietekmē estrogēnu sadalījumu un koncentrāciju organismā. Enterohepatiskās cirkulācijas mehānisms ir šāds: endogēnajiem estrogēniem nonākot aknās, 50% tiek izvadīti ar žulti konjugētā formā (pārsvarā konjugēti ar glikuronskābi un nelielos daudzumos ar sulfātiem). Zarnās hidrolīzes rezultātā glikuronskābe un sulfātu grupas tiek atdalītas. Tad brīvie estrogēni absorbējas, bet uzreiz zarnas mukozajās šūnās atkal savienojas ar glikuronskābi un pa vārtu vēnu nonāk aknās. Neliela daļa estrogēnu nonāk vārtu vēnā brīvā formā. Daļa estrogēnu caur aknu vēnu nonāk asinsritē, un daļa – žultsceļos. Visa cirkulācija ilgst apmēram sešas stundas [Adlercreutz, 2010].

Estrogēni vīriešiem modulē brīvo androgēnu līmeni plazmā, paaugstinot dzimumhormonu saistošo globulīnu (SHBG), un, iedarbojoties uz hipotalāmu, mazina testosterona sintēzi. Ir identificētas divas galvenās estrogēnu receptoru (ER) izoformas: ER α un ER β [Cornwell, 2004]. Lai gan abu veidu receptori var būt lokalizēti vienā šūnā, tomēr ER α vairāk lokalizēti dzemdes, sirds, nieru, aknu audos, bet ER β – vairāk olnīcu, plaušu, kuņģa un zarnu trakta, centrālās nervu sistēmas un hematopoētiskajā sistēmā [Moutsatsou, 2007]. 1.4. attēls atspoguļo estrogēnu un androgēnu ietekmi uz priekšdziedzera šūnām. Priekšdziedzerī ER α pārsvarā lokalizēti stromas šūnās, bet ER β vairāk lokalizēti epitēlijā. Ir norādījumi, ka ER α aktivācija veicina proliferāciju, savukārt ER β aktivācija – apoptozi. Iedarbojoties uz aromatāzi stromā, var veicināt priekšdziedzera šūnu apoptozi [Ho, 2011].



1.4. att. Estrogēnu un androgēnu iedarbība uz priekšdziedzera vēža šūnām [Ho, 2011]

5αR – 5α reduktāze; DHT – dihidrotestosterons; ER – estrogēnu receptors

Estrogēnus izmanto PV terapijā, tie ar atgriezeniskās saites mehānismu nodrošina kastrāciju, jo kavē hipotalāma-hipofīzes ass funkcijas un mazina luteinizējošā hormona (LH) atbrīvošanos, kā rezultātā mazinās testikulārā testosterona producēšana un PV palielināšanās. Tajā pašā laikā estrogēni ir saistīti ar labdabīgas priekšdziedzera hiperplāzijas (LPH) un PV attīstību. Tomēr zināms, ka japāņu vīriešiem, kas uzturā lieto daudz sojas produktu, priekšdziedzera masa ir mazāka nekā tāda paša vecuma rietumvalstu vīriešiem. Tāpēc var teikt, ka estrogēniem saistībā ar priekšdziedzera slimībām ir divējāda – gan protektīva, gan slimību veicinoša – loma [Adlercreutz, 2002].

PV saistība ar androgēniem ir kompleksa. Priekšdziedzēris ir no androgēniem atkarīgs orgāns, kurā ir daudz androgēnu receptoru. Ja vīrietis ir kastrēts pirms pubertātes, tad PV neattīstās. Tāpat kā normālu priekšdziedzera šūnu, PV šūnu proliferācija ir atkarīga no androgēniem, tāpēc PV ir atzīts par androgēnu atkarīgu malignitāti [Grossmann, 2012]. Tāpēc PV gan medikamentozās, gan ķirurģiskās ārstēšanas mērķis ir mazināt androgēnu līmeni. Ar laiku vēža šūnas var kļūt neatkarīgas no androgēniem un proliferēt bez androgēnu iedarbības. Androgēnu loma kancerogēnēzē vēl nav izziņāta – nav skaidrības, vai tie iniciē PV veidošanos. Androgēnu deprivācijas terapija, ko izmanto PV terapijā, paaugstina cukura diabēta (CD) risku

[Grossmann, 2011], bet dzīvildzes prognozes ir labas [Grossmann, 2012]. Abu faktoru – metabolo pārmaiņu un cirkulējošo androgēnu pārmaiņu – mijiedarbība ietekmē priekšdziedzera bioloģiju. Nav iegūti dati par PV saistību ar seruma testosterona līmeni [Roddam, 2008].

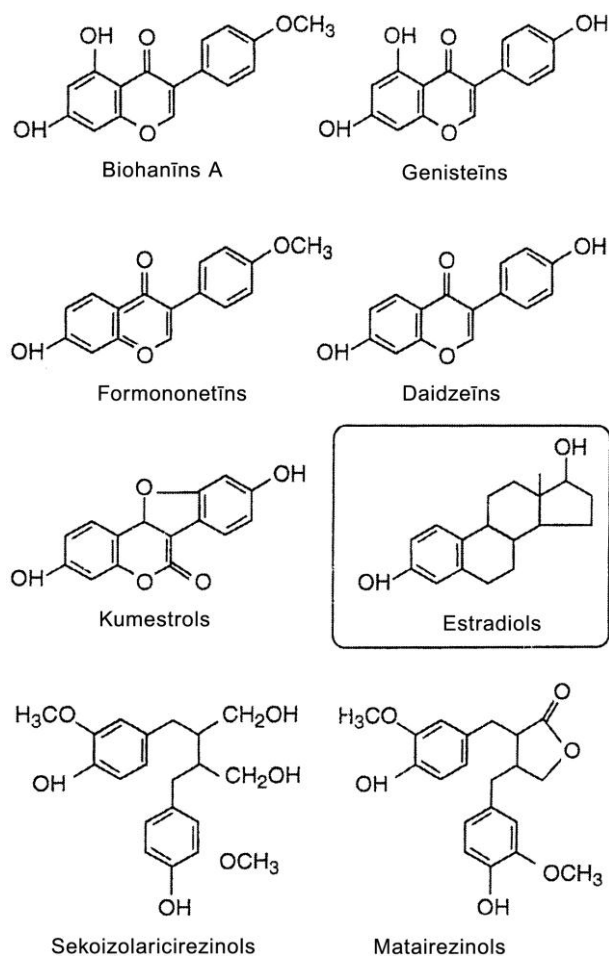
1.3. Ar uzturu saistītie priekšdziedzera vēža attīstību ietekmējošie faktori

1.3.1. Fitoestrogēni

Fitoestrogēnu definīcija. Fitoestrogēnus definē kā jebkuru augu valsts substanci vai metabolītu, kas izraisa bioloģisku atbildes reakciju mugurkaulniekam un var imitēt vai mainīt endogēnā estrogēna darbību, turklāt pastāv strukturāla līdzība ar zīdītāju estrogēnu – 17 β -estradiolu [Knight, 1996]. Cita fitoestrogēnu definīcija par fitoestrogēniem dēvē nesteroīdus polifenolu klases augu metabolītus, kas izraisa bioloģisku atbildes reakciju un var imitēt vai mainīt endogēno estrogēnu darbību, bieži saistoties ar estrogēnu receptoriem [Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, 2003].

Fitoestrogēnu struktūra un klasifikācija. Visu fitoestrogēnu molekulās ir bifenola fragments, tāpēc tie ir strukturāli līdzīgi 17 β -estradiolam, kas ir dominējošais estrogēns organismā (1.5. attēls) [de Kleijn, 2001].

Salīdzinājumā ar endogēnajiem estrogēniem fitoestrogēni ar ER saistās zemās koncentrācijās. Fitoestrogēnu ķīmiskā struktūra nosaka to afinitāti, selektivitāti un efektivitāti saistībai ar ER, kas pārsvarā lokalizēti šūnas kodolā. Tāpēc arī dažādiem fitoestrogēniem var novērot dažādus klīniskos efektus. Estradiolam ir vienāda afinitāte uz ER α un ER β , bet fitoestrogēni vairāk saistās ar ER β [Moutsatsou, 2007].



1.5. att. Fitoestrogēnu un endogēnā estradiola ķīmiskā struktūra

[de Kleijn, 2001]

Galvenās fitoestrogēnu klases ir izoflavoni, kumestāni un lignāni. Nozīmīgākie izoflavoni ir genisteīns, daidzeīns un to prekursori – formononetīns un biohanīns A. Augos izoflavoni atrodas konjugēti glikozīdu veidā. Cilvēka organismā enzimatisku procesu rezultātā tie tiek hidrolizēti, un zarnu mikrofloras iedarbībā veidojas aktīvie aglikoni. Ekvoli zarnu mikrofloras iedarbībā veidojas no daidzeīna. Nozīmīgākie izoflavonu avoti uzturā ir sojas pupiņas un citi pākšaugi [Cornwell, 2004; Moutsatsou, 2007]. Nozīmīgākais kumestāns ir kumesterols, kura galvenie avoti uzturā ir pākšaugi. Visizteiktākā estrogēnā darbība ir genisteīnam, ekvolam un kumestolam. Lignānu estrogēnā aktivitāte ir mazāka, tomēr Ziemeļeiropas populācijā tie ir galvenais fitoestrogēnu avots [Boker, 2002; Moutsatsou 2007; Cotterchio, 2008; Carmichael, 2011; Zamora-Ros, 2012], jo daudz tiek lietoti lignānu saturoši produkti, kā, piemēram, pilngraudu produkti. Tāpēc šajā darbā galvenā uzmanība ir pievērsta lignānu ietekmes pētīšanai.

Fitoestrogēnu iedarbība. Augu valsts produktu spēju radīt estrogēnu ietekmi pirmoreiz novēroja 1940. gadā, kad aitām, kas ēda daudz sarkanā āboliņa (kas satur daudz fitoestrogēnu), radās fertilitātes problēmas [Bennets, 1946]. Cilvēkiem šāda iedarbība nav novērota. Āzijas valstīs, kur lieto fitoestrogēniem bagātu uzturu, cilvēkiem nav novērota negatīva ietekme uz reproduktīvo sistēmu, un epidemioloģiskie pētījumi apstiprina fitoestrogēnu lietošanas pozitīvo ietekmi [Moutsatsou, 2007]. Fitoestrogēnu labvēlīgā iedarbība pētīta saistībā ar vēzi, sirds un asinsvadu slimībām, osteoporozī, vīriešu neauglību, aptaukošanos, 2. tipa cukura diabētu (CD) un menopauzes simptomiem. Zināms, ka šo slimība incidence daudz zemāka ir tādās valstīs kā Japāna, kur uzturā lieto daudz fitoestrogēnu [Kuhnle, 2008a].

Tā kā fitoestrogēni darbojas gan kā receptoru agonisti, gan antagonisti, tos arī uzskata par selektīviem estrogēnu receptoru modulatoriem (SERM) [Cornwell, 2004; Virk-Baker, 2010;]. Šīs vielas dažos audos (krūts dziedzeris, dzemde) darbojas kā estrogēnu antagonisti, bet citos (kauli, smadzenes, sirds un asinsvadu šūnas) – kā estrogēnu agonisti. Tāpēc ar tām varētu mazināt postmenopauzes osteoporozes un kardiovaskulāro slimību risku, nepalielinot krūts dziedzeru un dzemdes vēža risku [Moutsatsou, 2007].

Ir pētīta šāda fitoestrogēnu iedarbība un priekšrocības vēža terapijā [Virk-Baker, 2010]:

- 1) iekaisuma kavēšana;
- 2) angiogēnēzes kavēšana;
- 3) metastazēšanās kavēšana;
- 4) staru terapijas efektivitātes palielināšana;
- 5) rezistences pret pretvēža medikamentiem mazināšana;
- 6) nav blakusiedarbības, pat lietojot lielās devās;
- 7) vēža recidīvu un vēža pacientu mirstības mazināšana.

Fitoestrogēni un priekšdziedzera vēzis. Norādījumi par fitoestrogēnu iespējamo preventīvo ietekmi, mazinot vēža, īpaši hormonatkarīgu vēža veidu, risku, parādījās 20. gs. 80. gadu sākumā *Setchell and Adlercreutz* publikācijās [Setchell, 1980]. Kopš tā laika turpinās pētījumi par fitoestrogēnu ietekmi uz dzimumhormonu atkarīgu audzēju (īpaši krūts un priekšdziedzera vēža) attīstību. Aprakstīti šādi mehānismi, ar kuru palīdzību fitoestrogēni var kavēt PV attīstību [Kuhnle, 2008b; Virk-Baker, 2010; Schmid, 2011]:

- 1) antiestrogēnais efekts, darbojoties uz estrogēnu receptoriem;
- 2) kavē dzimumhormonu receptoru ekspresiju;
- 3) paaugstina SHBG līmeni, kā rezultātā pazeminās androgēnu (galvenokārt brīvā testosterona) līmenis;
- 4) negatīvās atpakaļsaistes mehānisms uz gonadotropīnu un nozīmīgu steroīdu biosintēzes enzīmu kavēšana (17β-hidrosteroīdu dehidrogenāze, 5α-reduktāze);
- 5) testosterona intraprostatiskā metabolisma kavēšana, ko nodrošina 5α-reduktāzes kavēšana;
- 6) kavē PV augšanu, iedarbojoties uz augšanas faktoriem;
- 7) nomācot tirozīnkināzi un topoizomerāzi, samazina DNS sintēzi;
- 8) antioksidatīva darbība, kā rezultātā samazinās brīvo radikāļu ietekme;
- 9) veicina PV šūnu apoptozi;
- 10) kavē neoangiogēni un metastazēšanos;
- 11) citohroma P450 aktivācijas kavēšana;
- 12) ietekmē gēnus, kas iesaistīti audzēja progresēšanas procesā.

Sojas produkti. Sojas produkti satur daudz bioloģiski aktīvu vielu, bet par visefektīvāko tiek atzīti fitoestrogēni – izoflavoni (daidzeīns un genisteīns). Āzijas valstīs daudz tiek lietoti sojas produkti un PV incidence ir mazāka. Metaanalīze rāda, ka sojas produktu lietošana ir negatīvi saistīta ar PV risku Āzijas valstīs, bet saistības nav rietumvalstīs [Jian, 2009]. Skaidrojums varētu būt saistīts ar to, ka rietumvalstīs patērētās sojas daudzums ir par mazu, lai sasniegtu protektīvu iedarbību. Turklāt sojas produkti ir daļa no Austrumu tradicionālās diētas, un, iespējams, ietekme ir arī atšķirīgām zarnu baktērijām un to aktivitātei, metabolizējot izoflavonus. Savukārt rietumvalstīs uzturs, kas satur daudz gaļas un maz dārzeņu, nodrošina atšķirīgu zarnu mikrofloru un līdz ar to arī neefektīvāku izoflavonu metabolizāciju un tāpēc arī bioloģisko ietekmi [Cheetham, 2011]. Sojas lietošana saistīta arī ar mazāku mirstību no PV [Schmid, 2011].

1.3.2. Lignāni

Lignānu struktūra. Lignāni ir bioloģiski aktīvi augu valsts fenoli, kam nav enerģētiskās vērtības [Peterson, 2010]. Lignāni augu valsts produktos atrodas pārsvarā glikozīdu veidā (1.5. attēls). Lignānu loma augu valstī ir piedalīšanās augu aizsardzības

procesos (darbojoties kā antioksidantiem, biocīdiem), nodrošinot aizsardzību pret slimībām un kaitēkļiem un, iespējams, piedaloties augu augšanas procesu kontrolē [Saleem, 2005].

Tiek uzskatīts, ka augu valsts lignāniem nepiemīt hormonāla aktivitāte, toties tāda piemīt to metabolītiem, t.s. enterolignāniem – enterolaktonam (ENL) un enterodiolam (END), kuru struktūra ir līdzīga estrogēnu struktūrai. Pastāv ievērojamas atšķirības starp indivīdiem lignānu metabolismā (enterolignānu veidošanās procesā) un biopieejamībā.

Lignāni uztura produktos. Lignāni sastopami pārsvarā augu valsts produktos. Tie noteikti ļoti plašā produktu klāstā, ko lieto rietumvalstīs. Analizējot augu valsts produktus, lignānus var noteikt 95–100% augu valsts produktu [Milder, 2005; Thompson, 2006]. Pētot biežāk lietotos ēdienus un produktus Lielbritānijā un Kanādā, atzīts, ka lignāni bijuši visnozīmīgākie fitoestrogēni lielākajā daļā produktu (izņemot pārtikas produktus, kas satur soju) [Thompson, 2006; Kuhnle, 2008a]. Sākotnēji pieņēma, ka vienīgie enterolignānu prekursori ir sekoizolaricirezinols (SECO) un matairezinols (MAT). Produktos tika noteikti tikai SECO un MAT, un šie dati iekļauti fitoestrogēnu datubāzēs [Horn-Ross, 2000a; Boker, 2002; Valsta, 2003]. Vēlākos gados, kad kļuva zināmi citi enterolignānu prekursori, tika veidotas jaunas lignānu datubāzes, iekļaujot arī laricirezinolu (LAR) un pinorezinolu (PIN) [Milder, 2005; Thompson, 2006] un turpmāk pat sešus lignānus, ieskaitot siringarezinolu (SYR) un mediorezinolu (MED) [Moreno-Franco, 2011]. Lignānu daudzums augu valsts produktos variē no 0 līdz 300 000 µg/100 g. Ņemot vērā četru lignānu vērtību summu, kopējā lignānu koncentrācija lielākajā daļā produktu pārsvarā nepārsniedz 2000 µg/100 g [Peterson, 2010]. Izņēmums ir linsēklas (301 129 µg/100 g) un arī sezama sēklas (29 331 µg/100 g), kas satur lignānus ievērojami augstākā koncentrācijā nekā citi augi [Milder, 2005]. Lignāni vērā ņemamos daudzumos ir arī citās sēklās (lignāni pārsvarā lokalizēti sēklu apvalkos). Lignānu koncentrācija graudaugos ir no 7 līdz 764 µg/100 g. Nozīmīgākie lignānu avoti ir pilngraudu produkti, jo lignāni pārsvarā lokalizēti grauda apvalka – klijas daļā. Daudz lignānu ir rudzos, miežos, griķos, auzu pārslās, kviešos, pākšaugos, riekstos. Mazākos daudzumos lignāni sastopami augļos, ogās un dārzeņos, piemēram, vīnogās, kivi, citronos, apelsīnos, zemenēs. Īpaši daudz lignānu (185–232 µg/100 g) satur krustziežu dzimtas dārzeņi (galviņkāposti, ziedkāposti, rāceņi, kāļi, redīsi). Lignānus satur arī dzērieni: sarkanvīns (91 µg/100 g), tēja, kafija [Milder, 2005; Thompson, 2006]. 1.1. tabulā parādīts lignānu daudzums dažādos produktos.

**Lignānu daudzums produktos ($\mu\text{g}/100\text{ g}$, dzērienos – $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)
Nīderlandes lignānu datu bāzē [Milder, 2005]**

Uztura produkts	LAR	PIN	SECO	MAT	Kopā
Sēklas un rieksti					
Linsēklas	3041	3324	184 219	553	301 129
Sezama sēklas	9470	29 331	66	481	39 348
Indijas rieksti	496	0	133	0	629
Zemesrieksti	10	0	0	0	10
Graudaugi					
Pilngraudu maize ar linsēklām	220	383	11 845	26	12 474
Rudzu maize	122	172	13	14	320
Kviešu maize	38	28	17	0	83
Vārīti baltie rīsi	7	0	0	0	7
Sakņaugi, citi dārzeni un pākšaugi					
Lapu kāposti	559	1691	19	12	2321
Ziedkāposti	124	58	4	0	185
Ķiploki	286	200	50	0	536
Sīpoli	19	0	18	0	36
Burkāni	60	19	93	0	171
Gurķi	59	1	8	0	67
Konservētas brūnās pupas	13	3	10	0	26
Augļi					
Zemenes	117	212	5	0	334
Plūmes	4	74	4	0	82
Āboli	1	0	0	0	1
Gaišās rozīnes	153	0	9	19	181
Tauki					
Olīveļļa, nerafinēta, auksti spiesta	4	243	0	0	248
Rafinēta olīveļļa	5	101	0	0	106
Saulespuķu eļļa	0	0	0	0	0
Margarīns	7	0	32	0	39
Citi produkti					
Tomātu pasta	107	70	9	0	187
Šokolāde	20	23	0	0	44
Dzērieni					
Sarkanvīns	15,9	6,3	61,3	7,8	91,3
Baltvīns (Francijas)	11,9	3	7,6	3	25,5
Alus (<i>Heineken</i>)	9	21,7	1	0	31,6
Melnā tēja, Ceilonas	30,4	40,6	5	1,1	77,1
Kafija	9	0,4	9,4	0	18,7
Apelsīnu sula	7	7,5	2,7	0	17,2
Kola	0	0	0	0	0

SECO – sekoiziolaricirezinols, MAT – matairezinols, LAR – laricirezinols, PIN – pinorezinols, MED – mediorezinols, SYR – siringarezinols

Atsevišķu lignānu saturs atšķiras arī dažādos produktos. Dominējošais lignāns linsēklās un graudaugos ir SECO, sakņaugos, citos dārzeņos un augļos – LAR un PIN [Milder, 2005].

Lignānu daudzums produktos variē atkarībā no daudziem faktoriem: augu šķirnes, augšanas apstākļiem, novākšanas sezonas, ģeogrāfiskajiem faktoriem, pārstrādes veida. Lignānu daudzuma variācijas koeficients ir 33% [Kuhnle, 2008a].

Atšķirībā no augu valsts produktiem lignānu gandrīz nav dzīvnieku valsts produktos. Ļoti nelielos daudzumos dzīvnieku valsts produktos (pārsvārā piena produktos) ir enterolignāni (ENL un END), kas rodas dzīvnieku zarna traktā baktēriju iedarbībā (vidēji 6 µg/100 g), kā arī neizmainīti lignāni (arī vidēji 6 µg/100 g). Ir noteikts lignānu un enterolignānu daudzums piena produktos, olās, gaļā un zivīs [Kuhnle, 2008a].

Par produktu pārstrādes ietekmi uz lignānu daudzumu nav daudz datu. Zināms, ka, vārot produktus, ievērojami mazinās lignānu daudzums, jo lignāni no produkta nonāk ūdenī, kurā tiek gatavots ēdiens [Thompson, 2006]. Savukārt termiskā apstrāde bez ūdens (cepšana, mikroviļņu krāsns) lignānu daudzumu mazina tikai nedaudz, šīs vielas gatavošanas laikā saglabājas stabilas [Milder, 2005]. Izzāvējot produktus, lignānu daudzums palielinās, jo mazinās ūdens daudzums produktā. Mizošana mazina lignānu daudzumu sakņaugos, citos dārzeņos un augļos [Kuhnle, 2008a]. Sēklu pārstrāde būtiski nemaina lignānu daudzumu [Strandas, 2008]. Lignānus produktos nosaka ar gāzu hromatogrāfijas-masspektroskopijas metodi [Penalvo, 2005a; Milder, 2004].

Lignānu daudzums un avoti uzturā. Lignānu daudzumu uzturā dažādu valstu iedzīvotājiem ir sarežģīti izvērtēt, jo dažādos pētījumos izmantots atšķirīgs lignānu veidu skaits, un lignānu datu bāzes tika pilnveidotas pakāpeniski. Sākotnēji pētījumos, novērtējot uzņemto lignānu daudzumu, ņēma vērā tikai divus lignānus – SECO un MAT, jo tie bija vienīgie identificētie lignāni un nebija zināms par citu lignānu esamību [de Kleijn, 2001; Boker, 2002; Kilckinen, 2003a; Valsta, 2003]. Arī daudzos jaunākajos pētījumos tiek izmantoti tikai SECO un MAT, jo izveidota ļoti plaša šo lignānu datubāze, kas ietver 500 produktu un ēdienu [Kuhnle, 2008a; Carmichael, 2011]. Šo pētījumu rezultāti rādīja, ka uzņemto lignānu daudzums ir 150–578 µg/d (mediāna). Ja uzņemto lignānu daudzums tiek novērtēts, ņemot vērā četrus lignānus (SECO, MAT, PIN, LAR), tad tas ir no 857 līdz 1258 µg/d [Milder, 2005]. Savukārt, ieskaitot sešus lignānus (SECO, MAT, PIN, LAR, SYR, MED) [Milder, 2005; Touillaud, 2007;

Cotterchio, 2008; Nurmi, 2010; Zamora-Ros, 2012], uzņemto lignānu mediāna ir no 1632 līdz 3045 $\mu\text{g}/\text{d}$ [Hedelin, 2006; 2008].

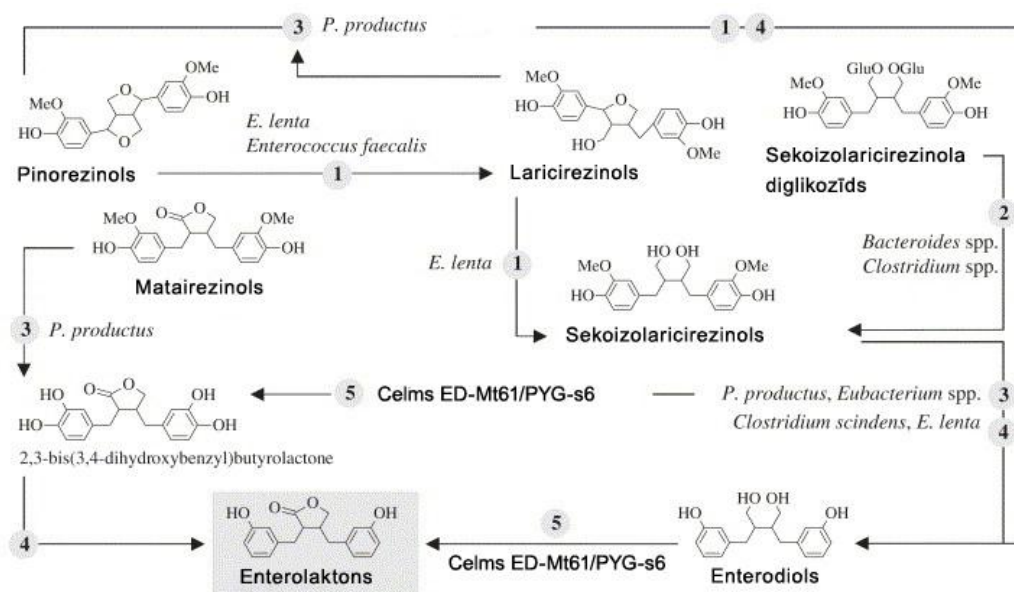
Dažādās valstīs lignānu uztura avoti ievērojami atšķiras:

- Zviedrijā vīriešiem – rudzu maize (39%) un linsēklas (36%) [Hedelin, 2006];
- Somijā vīriešiem – rudzu miltu produkti, ogas, kafija, sakņaugi (47%) [Nurmi, 2010];
- Nīderlandē – dzērieni (37%), no tiem tēja un kafija (30%), dārzeņi (24%) [Milder, 2005];
- Francijā sievietēm – augļi un dārzeņi (66%) [Touillaud, 2007];
- Amerikas Savienotajās Valstīs sievietēm pirms dzemdībām – augļi un dārzeņi (69%) [Carmichael, 2011]; postmenopauzē – apelsīnu sula un kafija (40%) [Horn-Ross, 2000a; b];
- Kanādā sievietēm – linsēklas (88%) [Cotterchio, 2008];
- Vidusjūras valstīs – augļi (31%), dārzeņi (26%) un vīns (8%) [Zamora-Ros, 2012];
- Eiropas valstīs, kas neietilpst Vidusjūras reģionā, – dārzeņi (23%) un graudaugi (20%) [Zamora-Ros, 2012].

Lignānu metabolisms

Lignānu metabolisms gremošanas trakta augšējā daļā. Augu lignānus cilvēks uzņem ar uzturu. Tādiem procesiem gremošanas trakta augšējā daļā kā ēdiena košļāšanai, siekalu iedarbībai, ķīmiskai hidrolīzei kuņģī, mukozo šūnu fermentatīvajai aktivitātei, iespējams, ir ietekme uz lignānu biopieejamību, bet šo procesu būtiskuma pakāpe nav līdz galam noskaidrota [Clavel, 2006a; b]. Baktērijām mutes dobumā nevar būt liela nozīme, jo uzturs tur atrodas īslaicīgi, kuņģa vide nav piemērota baktēriju kolonizācijai. Lignānu glikozīdi no tievajām zarnām neuzsūcas vai uzsūcas slikti, jo tiem ir hidrofoba struktūra, un, tā kā tie ir β glikozīdi, tos slikti hidrolizē cilvēka enzīmi, bet efektīvi – baktēriju enzīmi. Tomēr nelielos daudzumos lignāni uzsūcas no zarnu trakta neizmainītā veidā, un tos var noteikt urīnā. Cēlonis, iespējams, ir nepietiekama zarnu baktēriju kapacitāte vai pārāk liels lignānu daudzums uzturā [Clavel, 2006a].

Metabolisma procesi zarnu baktēriju iedarbībā. Lignāni tiek metabolizēti resnās zarnas proksimālajā daļā par END un ENL zarnu mikrofloras iedarbībā. Ilgu laiku bija zināmi tikai divi enterolignānu prekursori: SECO un MAT. Tagad ir identificēti daudzi citi lignāni: PIN, LAR, mediorezinols (MED), siringarezinols (SYR), 7-hidroksimatairezinols (HMR), sezamīns. Zarnu baktērijas producē katalītiskos enzīmus, un tām ir izšķiroša loma lignānu metabolismā. Zarnās notiek enzimatiska augu lignānu pārvēršanās par ENL un END. Lai no uztura lignāniem veidotos enterolignāni, zarnu baktērijas katalizē secīgas reakcijas: glikolīzi (glikozidāzes atdala glikozes daļu un atbrīvo bioloģiski aktīvus aglikonus), demetilēšanu, dehidrogenēšanu, dehidroksilēšanu [Clavel, 2006a]. Pinorezinols (PIN) tiek pārvērsts par laricirezinolu (LAR), kas tālāk tiek metabolizēts par sekoizolaricirezinolu (SECO) un matairezinolu (MAT), kas attiecīgi tiek pārvērsts par ENL un END. END tiek oksidēts par ENL. (1.6. attēls) [Clavel, 2006b].



1.6. att. Enterolaktona veidošanās no dažādiem augu lignāniem.

Cilvēka zarnu baktēriju katalizētās reakcijas: 1 - reducēšana; 2 - glikolīze; 3 - demetilēšana; 4 - dehidroksilēšana; 5 – dehidrogenēšana. [Clavel, 2006b]

Lai zarnā sekmīgi noritētu lignānu pārveidošanās, nepieciešama funkcionāli atbilstoša anaerobā mikroflora katrā metabolisma ķēdes posmā (1.6. att.). Dominējošā loma ir *Lactobacilli*, *Bacteroides* un bifidobaktērijiem. Lignānu metabolismam nepieciešamās baktērijas ir normālas zarnu mikrofloras sastāvā. Jādomā, ka individuālās atšķirības enterolignānu veidošanās procesā nosaka arī lignānus pārveidojošo baktēriju daudzums zarnu saturā [Clavel, 2006a].

Visi lignāni nekad nepārveidojas 100%. MAT metabolizējas tieši par ENL. *In vitro* fekālās mikrofloras metabolisma sistēmā konstatētas dažādas lignānu pārveidošanās pakāpes 24 stundu laikā. LAR pārveidojas pilnībā, citi lignāni tikai daļēji: MAT 62%; SECO 72%; PIN 55%; SYR 4% [Heinonen, 2001].

Enterolignānu uzsūkšanās un koncentrācija asinīs. Kad zarnu baktēriju iedarbībā izveidojušies enterolignāni (ENL un END), tie pārvar zarnu barjeru. Enterocītos enterolignāni tiek absorbēti, konjugēti ar glikuronīdiem un tad izvadīti laukā (*in vitro* pētījumi ar cilvēka zarnu šūnu kultūrām) [Jansen, 2005]. Neliela daļa lignānu tiek ātri absorbēti un nonāk asinsritē vienas stundas laikā [Penalvo, 2005b]. Konjugēšana un ekskrecija asinīs notiek 8–10 stundu laikā [Kuijsten, 2005a], ENL tiek metabolizēts un izvadīts ātrāk nekā END [Clavel, 2006a], ENL koncentrācija ir 5–10 reižu augstāka par END koncentrāciju.

Plazmā var noteikt gan neizmainītus lignānus, gan to metabolītus. Vidējā enterolignānu koncentrācija (ENL plus END) asinīs cilvēkam ar ierasto ikdienas uzturu ir no 10 līdz 270 nmol/L [Lampe, 2003; Stattin, 2004; Hedelin, 2006]. Sievietēm enterolignānu koncentrācija plazmā ir augstāka, un tos var noteikt ātrāk (ātrāks metabolisms) [Kuijsten, 2005a].

Enterolignānu koncentrāciju plazmā nosaka daudzi faktori [Kilkkinen, 2001; Kuijsten, 2005b; Adlercreutz, 2007; 2010]:

- 1) lignānu daudzums un veids uzturā;
- 2) lignānu pārveidošanās % par enterolignāniem;
- 3) produkta veids uzturā (piemēram, maltām linsēklām ir augstāka biopieejamība nekā veselām sēklām);
- 4) zarnu mikroflora, ko ietekmē:
 - individuālas atšķirības enterolignānus producējošo baktēriju daudzumā;
 - antibiotiku lietošana, kas iznīcina baktērijas, kuras ir atbildīgas par enterolignānu veidošanos zarnās. Normālas zarnu mikrofloras atjaunošana ilgst līdz pat 1 gadam;
- 5) zarnu slimības, zarnu rezekcija, zarnu motilitāte, kuņģa pH, mucīna, žults sekrēcija, zarnu tranzīta laiks.
- 6) tauki uzturā mazina un šķiedrvielas palielina ENL veidošanos ar nosacījumu, ja ir normāla zarnu mikroflora.
- 7) smēķēšana un aptaukošanās mazina ENL līmeni plazmā.

Lignānu enterohepatiskā cirkulācija un uzkrāšanās audos. Enterolignāni, tāpat kā endogēnie estrogēni, arī iesaistās enterohepatiskajā cirkulācijā vai tiek izvadīti ar urīnu. Pirms nonākšanas cirkulācijā enterolignāni un lignāni (aglikoni) tiek konjugēti ar glikuronskābi un mazākā mērā ar sērskābi zarnu mukozajās šūnās vai aknās [Kuijsten, 2005a]. Tālāk tie iesaistās enterohepatiskajā recirkulācijā vai tiek eliminēti ar žulti vai urīnu [Jan, 2009].

Lignānu metabolīti uzkrājas audos. Augstā koncentrācijā – aknu audos, zarnās (pārsvārā *caecum*), nierēs un dzemdē. Lignāni ir noteikti arī ejakulātā, priekšdziedzera audos, krūts dziedzera audos, aspirātā no krūts dziedzera, mātes pienā, nabassaites plazmā, augļa ūdenī [Lampe, 2003]. Priekšdziedzera audos enterolignānu koncentrācija bija 2–3 reizes augstāka nekā plazmā. Ir pētījumi, kas norāda, ka lignānu uzkrāšanās audos var veicināt lignānu protektīvo ietekmi – iedarbību uz audzēja nekrozes faktora α (TNF α) producēšanu, steroīdus metabolizējošo enzīmu kavēšanu [Adlercreutz, 2007].

Lignānu ekskrēcija. Lignāni pārsvārā tiek izdalīti ar urīnu, bet nelielā daudzumā arī ar fēcēm. ENL eliminācijas pusperiods ir 12,6 stundas. Urīnā var noteikt gan neizmainītu lignānu, gan to metabolītus. Tāpat kā plazmā, urīnā ENL koncentrācija ir augstāka (100–5000 nmol/d) nekā END koncentrācija (10–1000 nmol/d). ENL koncentrācija urīnā korelē ar ENL koncentrāciju plazmā. Urīnā konstatē 40% no ar uzturu izņemtā lignānu daudzuma. Divu dienu laikā no organisma tiek izvadīti gandrīz visi lignāni [Kuijsten, 2005a]. Ar fēcēm tiek izvadīti gan neizmainīti augu lignāni, gan enterolignāni (100–1500 nmol/d) [Clavel, 2006a].

Enterolaktons – biomarkieris lignānu daudzumam uzturā

ENL – plazmā, urīnā nosaka ar gāzu hromatogrāfiju-masspektroskopiju un ar augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfiju [Adlercreutz, 2007]. Novērtējot uzņemto lignānu, tāpat kā citu uzturvielu daudzumu uzturā, rodas neizbēgami ierobežojumi. Uzņemtais uzturs (gan kvantitatīvi, gan kvalitatīvi) tiek novērtēts, izmantojot dažādas metodes – uztura biežuma aptauju, uztura dienasgrāmatu, 24 stundu atceršanās aptauju. Vienmēr rodas zināma kļūda, jo respondenti bieži nesniedz objektīvu informāciju, arī porciju izmēri bieži tiek novērtēti neatbilstoši [Lampe, 2003]. Tiek izmantotas dažādas uztura produktu datubāzes, kurās ir atšķirīgas uzturvielu, tostarp arī lignānu, koncentrācijas. Lignānu daudzums uzturproduktos variē (dažādi auga ģenētiskie,

ģeogrāfiskie u.c. faktori). Lignānu daudzums noteikts tikai daļai no produktiem, datu bāzes mainās, tiek pilnveidotas. Dažādos pētījumos izmanto dažādas datubāzes. Patērētāji lieto daudzus funkcionālus produktus un uztura bagātinātājus, kas arī var saturēt lignānus. Veicot uzņemtā uztura novērtēšanu, ne vienmēr iespējams fiksēt šos produktus vai arī nav zināmas lignānu vērtības šajos produktos un tos nevar ietvert kalkulācijā.

Nosakot lignānus un to metabolītus bioloģiskajos šķidrums, iespējams precīzāk novērtēt lignānu ekspozīciju cilvēka organismā. Biomarkķieru lietošanai ir ievērojamas priekšrocības:

1) biomarkķieri ir objektīvi mērījumi, tie nav atkarīgi no uztura datu iegūšanas metodēm un to nepilnībām uzturproduktu datubāzēs, tāpēc ievērojami mazinās iespējamā kļūda, novērtējot uzturvielas saistību ar slimību [Jenab, 2009];

2) biomarkķieri labāk atspoguļo lignānu koncentrāciju audos un iespējamo protektīvo ietekmi nekā to daudzums uzturā, jo ir lielas atšķirības starp indivīdiem absorbcijā un metabolismā;

3) biomarkķierus var lietot pētījumos, kad lignānu daudzumu uzturā nav iespējams noteikt [Pérez-Jiménez, 2010]. Enterolignānus plazmā un urīnā uzskata par vispiemērotāko rīku, kas var būt lietojams kā uztura lignānu biomarkķieris cilvēku populācijas pētījumos. To koncentrācija ir daudz pētīta dažādu pasaules reģionu populācijās, kā arī saistībā ar dažādu slimību risku.

Lignānu iedarbība

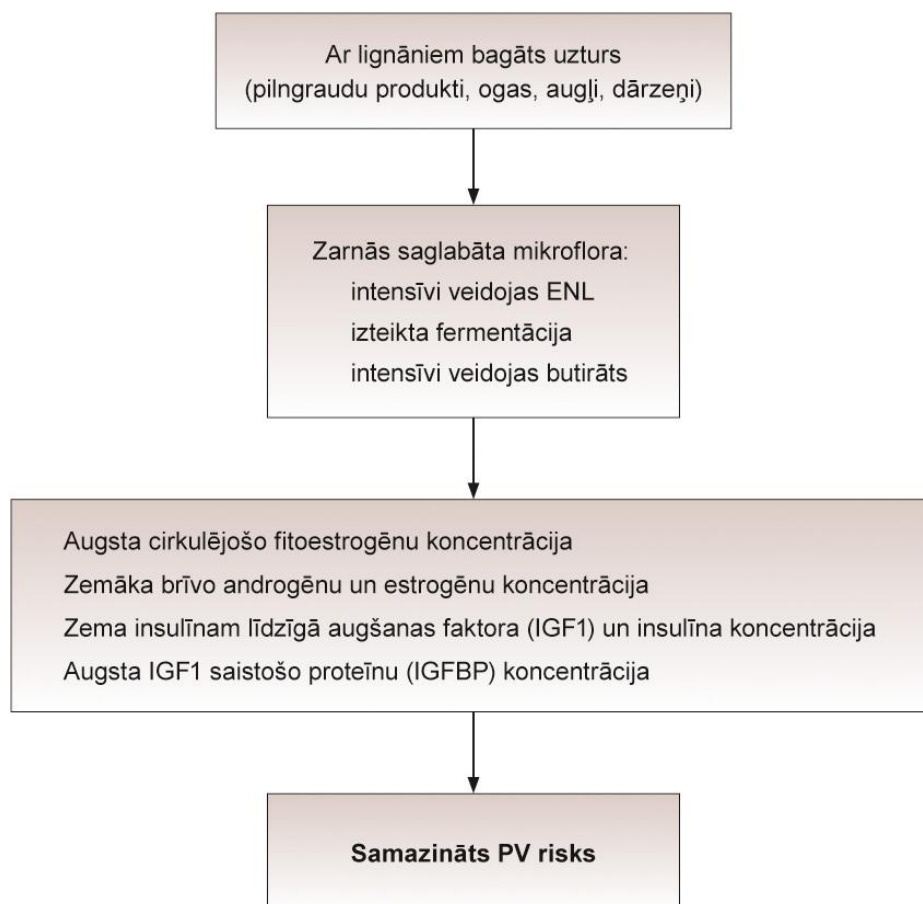
ENL un mazākā mērā END kavē 5α -reduktāzi, enzīmu, kas pārvērš testosteronu par 5α -dihidrotestosteronu, bioloģiski visaktīvāko androgēnu. ENL un END kavē arī 17β -hidroksisteroīdu dehidrogenāzi. Maisījums no septiņiem komponentiem, kas satur gan izoflavonus, gan lignānus, katru $10\ \mu\text{M}$ koncentrācijā, kavē 5α -reduktāzi par 77% un 17β -hidroksisteroīdu dehidrogenāzi par 94%. Fitoestrogēnu maisījums kavēja 5α -reduktāzi tādā pašā mērā kā $10\ \mu\text{M}$ finasterīds, kas ir 5α -reduktāzes inhibitors, kuru lieto labdabīgas priekšdziedzera hiperplāzijas (LPH) ārstēšanā [Adlercreutz, 2007].

ENL palielina plazmas androstandiola glikuronīda līmeni vīriešiem, un šajā procesā iespējama mijiedarbība ar CYP19 gēnu [Low, 2005]. Teorētiskais mehānisms varētu būt tāds, ka lignāni aizņem 5α -dihidrotestosterona vietu SHBG, un 5α -dihidrotestosterons tiek pārveidots ādā un aknās par androstandiola glikuronīdu.

Pētīts, ka cilvēku preadipocītos lignāni kavē 17β -hidroksisteroīdu dehidrogenāzes 1. tipu (enzīmu, kas mazina estrogēnu veidošanos) dažādās pakāpēs. Visspēcīgāk kavēja didemetoksimatairezinols. Lignāni ir vāji inhibitori, tomēr uzturs, kas bagāts ar pilngraudu produktiem, sakņaugiem, citiem dārzeņiem, ogām, augļiem, nodrošina pietiekamu koncentrāciju, piemēram, taukos un vēža šūnās, lai mazinātu androstēndiona pārvēršanu par estronu, tādējādi mazinot hormonāli atkarīgu vēžu risku [Adlercreutz, 2007].

Tiek pētīti arī citi iespējamie lignānu darbības mehānismi. Lignāniem ir antioksidatīva aktivitāte *in vitro*, kas var kavēt DNS bojājumu. Sezama sēklu lignāni paaugstina tokoferola līmeni asinīs [Saarinen, 2010].

Lignāni un priekšdziedzera vēzis. Apkopojot minēto lignānu iedarbību, tiek izveidota uztura lignānu protektīvo darbības mehānismu shēma (skat. 1.7. attēlu) [Adlercreutz, 2002]:



1.7. att. Lignānu protektīvo darbības mehānismu shēma [Adlercreutz, 2002]

Pēdējos gados pētīti vēl citi lignānu antikancerogēnās darbības mehānismi, tādi kā apoptozes veicināšana; 5 α reduktāzes aktivitātes kavēšana; antioksidatīva iedarbība, pasargājot DNS no skābekļa un slāpekļa radikāļu iedarbības, tokoferola koncentrācijas paaugstināšanās. Lignānu darbība nav kā tiešiem estrogēnu agonistiem, koncepts par selektīvu estrogēnus modulējošu darbību (SERM) vēl jāturpina pētīt [Saarinen, 2010].

Epidemioloģisko pētījumu rezultāti ne vienmēr apstiprina lignānu protektīvo darbību. Gadījumu kontroles un prospektīvos pētījumos analizēta PV riska korelācija ar seruma vai plazmas ENL koncentrāciju, ENL koncentrāciju urīnā vai specifisku lignānu daudzumu uzturā. Rezultāti bija heterogēni. Lielākajā daļā pētījumu neatrada statistiski ticamu korelāciju starp ENL koncentrāciju serumā, plazmā, urīnā vai lignānu daudzumu uzturā un PV risku vai progresēšanas pakāpi [McCann, 2005; Hedelin, 2006; Heald 2007; Travis, 2009a; Park, 2009]. Lignānu daudzums uzturā bija no 500 $\mu\text{g}/\text{d}$ līdz 3000 $\mu\text{g}/\text{d}$ atkarībā no ietvertu lignānu veidu skaita (no diviem līdz sešiem lignānu veidiem) [Strom, 1999; Hedelin, 2006]. Visos pētījumos ENL koncentrācija serumā vai plazmā bija mazāka par 20 nmol [Stattin, 2004; Heald, 2007; Travis, 2009a]. Iespējams, ka saistību nevarēja konstatēt, jo bija pārāk zema ENL koncentrācija, kā arī pārāk mazas uzturā esošo lignānu daudzuma atšķirības, salīdzinot populāciju kvartiles. Turklāt vienreizēja ENL noteikšana var neatspoguļot lignānu daudzumu uzturā ilgstošā laika periodā. Zināms arī, ka ENL koncentrācija serumā vai plazmā nav atkarīga tikai no lignānu daudzuma uzturā, bet arī no citiem faktoriem, kas ne vienmēr tika ņemti vērā (piemēram, antibiotiku lietošana). Intervences pētījumos, lietojot linsēklas, sezama sēklas, rudzu pilngraudu maizi, ENL koncentrācija palielinās ievērojami vairāk, pat pārsniedz 300 nmol [Kuijsten, 2005a; Penalvo, 2005b]. Vienreizēja 50 g sezama sēklu deva palielina ENL koncentrāciju virs 1 μM (no nanomolekulārām līdz mikromolekulārām koncentrācijām) [Peñalvo, 2005]. Tāpēc, iespējams, epidemioloģiskie pētījumi nenorāda, ka lignāniem nav protektīvas iedarbības, bet gan to, ka lignānu daudzums uzturā ilgstošā laika periodā ir pārāk niecīgs [Saarinen, 2010].

Lignānu iedarbība ir pētīta intervences pētījumos gan attiecībā uz PV primāro, gan sekundāro prevenciju. Linsēklu lietošana (30 g/d) pētīta kopā ar diētu ar samazinātu tauku daudzumu (tauku enerģētiskā vērtība $\leq 20\%$ no kopējā kcal daudzuma). Pētīta šāda uztura ietekme uz nemalignu priekšdziedzera epitēliju ar priekšdziedzera intraepitēliālās neoplāzijas izmaiņām pacientiem, kam plānota atkārtota priekšdziedzera biopsija, un tika konstatēta PSA līmeņa un proliferācijas pakāpes mazināšanās [Demark-Wahnefried, 2004]. Pacientiem ar diagnosticētu PV diēta ar linsēklām (30 g) un zemu

tauku saturu ($\leq 20\%$ kcal) 34 dienas pirms operācijas samazināja testosterona, brīvo androgēnu līmeni, audzēja proliferācijas indeksu, holesterīna līmeni, kā arī paaugstinājās apoptozes indekss [Demark-Wahnefried, 2001]. Citā pētījumā tika konstatēts, ka linsēklu lietošana (30 g 30 dienas) mazina audzēja proliferācijas pakāpi, bet neietekmē apoptozi, kā arī seruma PSA, SHBG, testosteronu un IGF-1 [Demark-Wahnefried, 2008]. Kopsavilkumā – intervences pilotpētījumi liecina par lignānu potenciālu, ietekmējot PV norisi, bet visos šajos pētījumos ir mazs dalībnieku skaits (starp desmit un dažiem desmitiem), kas prasa piesardzību rezultātu interpretācijā un turpmākus pētījumus.

1.3.3. Pilngraudu produkti, rudzu maize un šķiedrvielas

Epidemioloģiskie pētījumi rāda saistību starp lielāku pilngraudu daudzumu uzturā un samazinātu risku saslimt ar tādām ar uzturu saistītām slimībām kā koronārā sirds slimība, arteriālā hipertensija, aptaukošanās, 2. tipa cukura diabēts, kā arī samazinātu dažu lokalizāciju vēžu, tostarp arī priekšdziedzera vēža risku [Slavin, 2004; Flight, 2006; Malik, 2007; De Munter, 2007; Anderson, 2009]. Šo protektīvo iedarbību nodrošina tieši t.s. šķiedrvielu komplekss un protektīvo vielu sinerģiskā darbība [Slavin, 2003; Adlercreutz, 2007; Anderson, 2009].

Pētīti vairāki iespējami šķiedrvielu antikancerogēnās iedarbības mehānismi. Šķiedrvielām bagāta diēta palielina fēču apjomu, atšķaida fēču saturu un tādējādi ietekmē estrogēnu enterohepatisko cirkulāciju, jo mazina to enzīmu koncentrāciju (baktēriju producētās β glikuronidāzes aktivitāti), kas veic estrogēnu konjugātu hidrolīzi (aprakstīts nodaļā: *Priekšdziedzera vēzis un androgēni, estrogēni*). Tā kā estrogēni nevar zarnā reabsorbēties konjugētā veidā, šķiedrvielas mazina estrogēnu līmeni plazmā un palielina estrogēnu ekskreciju ar fēcēm. Aprakstīta arī saistība starp šķiedrvielām bagātu uzturu un augstāku SHBG koncentrāciju. SHBG savukārt saista brīvos estrogēnus, regulē estradiola biopieejamību un ir saistīts ar mazāku PV risku [Roddam, 2008]. Šķiedrvielu ietekme uz enterohepatisko cirkulāciju atkarīga arī no šķiedrvielu veida. Apmēram 50% no konjugētajiem estrogēniem no aknām tiek izdalīti žultsceļos un reabsorbēti zarnu traktā. Tieši graudaugu nešķīstošās šķiedrvielas paaugstina estrogēnu fekālo ekskreciju. Augļu, dārzeņu šķiedrvielas, kas pārsvarā ir šķīstošās šķiedrvielas, estrogēnu enterohepatisko cirkulāciju ietekmē mazāk [Aubertin-Leheudre, 2008a]. Tas ir būtiski, jo dažādās valstīs šķiedrvielu avoti atšķiras.

Vēl cita šķiedrvielu ietekme – šķiedrvielas sekmē estrogēnu elimināciju no zarnu trakta, jo saistās ar estrogēniem, kā arī šķiedrvielas paātrina intestinālo tranzītu [Monroe, 2007; Aubertin-Leheudre, 2008a].

Šķiedrvielām bagāts uzturs arī satur daudz lignānu, kas, iespējams, arī mazina PV risku [Adlercreutz, 2002]. Pilngraudu rudzu produkti satur daudz lignānu, to lietošana uzturā palielina ENL producēšanu un stimulē butirāta veidošanos zarnu traktā. Sviestskābei ir pretvēža aktivitāte, un tā piedalās pilngraudu (rudzu) šķiedrvielu kompleksa darbībā.

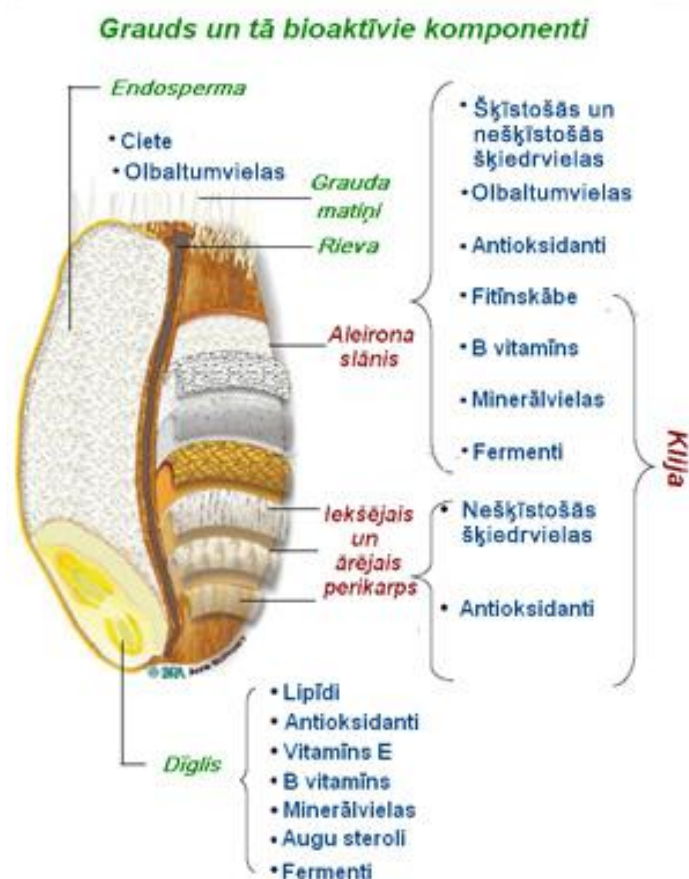
Iespējamas arī, ka pektīns, polisaharīdu šķīstošais komponents, palielina apoptozi PV šūnās [Jackson, 2007].

Apkopojot pētījumu datus par uzturu, kas satur daudz pilngraudu un šķiedrvielu, var konstatēt iespējamo darbības mehānismu – šķiedrvielām un ogļhidrātiem bagāts uzturs nodrošina izteiktus fermentācijas procesus un butirāta, ENL veidošanos zarnās, kā arī kancerogēno žultsskābju esterifikācijas palielināšanos. Rezultātā plazmā paaugstinās SHBG, kas samazina brīvo, bioloģiski aktīvo dzimumhormonu daudzumu cirkulācijā. Antibiotiku lietošana izjauc normālo mijiedarbību starp uzturu un zarnu mikrofloru un līdz ar to arī saistību starp šķiedrvielām uzturā un slimību risku. Vienlaikus ar SHBG līmeņa palielināšanos samazinās insulīna un IGF1 koncentrācija, paaugstinās IGFBP un samazinās taukskābju oksidācija. Viena no nozīmīgākajām lignānu ietekmēm ir iedarbība uz intracelulāro steroīdu hormonu metabolismu, konkurējot ar steroīdiem par saistību ar sulfatāzēm.

Rudzu maize, salīdzinot ar citiem graudaugiem, satur daudz šķiedrvielu un citu bioloģiski aktīvu vielu: lignānus, alkilrezorcīnus (AR), fitīnskābi, E vitamīnu, tiamīnu (B₁ vitamīnu), riboflavīnu (B₂ vitamīnu), niacīnu (PP vai B₃ vitamīnu), folātus, cinku, dzelzi, mangānu, magniju un selēnu. Visas šīs aktīvās vielas graudā atrodas galvenokārt apvalka daļā, kā arī dīgļī (1.8. attēls).

Rudzu graudi satur 15–17% šķiedrvielas sausnā. 20% no šķiedrvielām ir šķīstošās šķiedrvielas, pārējās – nešķīstošās. Nešķīstošās šķiedrvielas pārsvarā ir celuloze un lignīns, šķīstošās – arabinoksilāni un β glikāni. Rudzu maize satur 6–15 g šķiedrvielu 100 g produkta, Latvijā 5–9 g šķiedrvielu 100 g produkta. Latvijā ražotajai maizei šķiedrvielu daudzumu visbiežāk nenosaka, bet aprēķina. Latvijā rutīnā nosaka tikai nešķīstošo šķiedrvielu daudzumu. Tā kā bioloģiski aktīvās vielas (tostarp lignāni, AR) ir pārsvarā lokalizētas grauda apvalka daļā un cieši saistītas ar šķiedrvielām, runa ir par rudzu šķiedrvielu kompleksu. Tieši šim kompleksam piemīt nozīmīgākā bioloģiskā

ietekme uz veselību. Dienā apēdot 150–200 g rudzu maizes, mēs saņemam 10–20 g šķiedrvielu (kas ir puse no nepieciešamā daudzuma dienā) un ievērojamu daļu no minētajiem vitamīniem un minerālvielām, kā arī lignānus.



1.8. att. Grauda uzbūve [Van der Kamp, 2012]

PV riska saistība ar šķiedrvielām uzturā pētīta gan gadījumu kontroles pētījumos, gan prospektīvos pētījumos [Pelucchi, 2004; McCann, 2005; Walker, 2005; Suzuki, 2009]. Tiek pētīta arī dažādu produktu šķiedrvielu ietekme. Dati ir pretrunīgi, daļā pētījumu saistība nav atrasta. Ir pētījumi, kas rāda saistību starp mazāku PV risku un sakņu dārzeņu šķiedrvielu lietošanu [Pelucchi, 2004] vai augļu šķiedrvielu lietošanu [Suzuki, 2009]. Nesen liels pētījums apstiprināja, ka PV riska mazināšanā svarīga nozīme ir rudzu maizes lietošanai tieši pusaudža gados [Torfadottir, 2012].

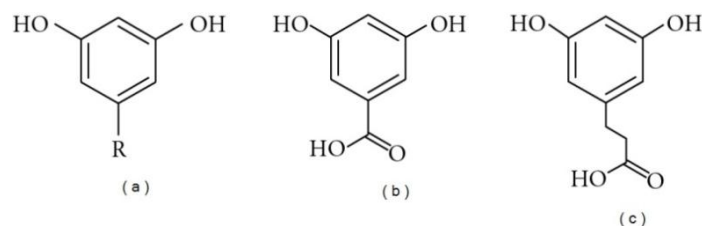
Ir bijuši arī daži nelieli intervences pētījumi ar rudzu maizi. Vienā pētījumā priekšdziedzera vēža pacienti trīs nedēļas saņēma 275 g rudzu maizes ar augstu šķiedrvielu saturu (16 g/100 g maizes), kontroles grupa saņēma kviešu maizi.

Rudzu maizes grupā konstatēja apoptozes indeksa palielināšanos [Bylund, 2003]. Citā intervences pētījumā PV pacienti saņēma pilngraudu rudzu maizi un produktus ar rudzu klijām, kontroles grupa saņēma kviešu maizi un tā produktus ar pievienotu celulozi. Rudzu maizes grupā, salīdzinot ar kontroles grupu, samazinājās PSA, insulīna līmenis plazmā un C peptīda līmenis urīnā [Landberg, 2010].

1.3.4. Alkilrezorcīni – pilngraudu marķieri

Zināms, ka epidemioloģiskajos pētījumos par uzturu nav iespējams izvairīties no problēmām, kas saistītas ar precīzu uzņemtā uztura novērtēšanu. Novērtējot pilngraudu produktu daudzumu uzturā, rodas papildu problēmas, piemēram, ļoti plašs produktu klāsts, dažādas pārstrādes metodes. Tas rada problēmas novērtēt pilngraudu daudzumu produktos gan patērētājam, gan zinātniekiem [Seal, 2006]. Lietojot biomarķierus, var ievērojami mazināt šīs nepilnības, novērtējot pilngraudu produktu daudzumu uzturā. Biomarķieru lietošana ļauj novērtēt pilngraudu daudzumu uzturā, izslēdzot subjektīvo faktoru. Biomarķierus var lietot pētījumos saistībā ar uzņemtā uztura datiem vai pat bez tiem gadījumos, kad uzņemtā uztura dati ir ar mazāku ticamību (piemēram, vecāka gadagājuma cilvēki bieži nespēj adekvāti sniegt datus par savu uzturu) vai nav pieejami (asins preparātu lietošana no asinīm, kas uzglabātas asins bankās) [Wild, 2001]. Turklāt pilngraudu produktu biomarķierus var lietot arī ar mērķi novērtēt līdzestību intervences pētījumos (kad uzturā tiek palielināts pilngraudu produktu daudzums ilgākā laika periodā). Alkilrezorcīni (AR) tiek uzskatīti par biomarķieriem pilngraudu produktu daudzumam uzturā.

AR ir vieni no nozīmīgākajiem fenoliem graudaugos. Ķīmiski AR ir 1,3-dihidroksibenzola atvasinājumi, kam benzola gredzena 5. pozīcijā ir alkilgrupa ar nepāra skaitu oglekļa atomu (1.9. att.). Graudos tie galvenokārt satur piesātinātās alkilķēdes ar 15–27 oglekļa atomiem [Ross, 2004].



1.9. att. Alkilrezorcīnu pamatstruktūra (a) un to metabolītu struktūra: 3,5-dihidroksibenzokābes (DHBA) (b) un 3-(3,5-dihidroksifenil)propānskābes (DHPPA) (c) struktūra [Ross, 2012a]

Alkilķēdes pārsvarā ir piesātinātas (>80%) [Ross, 2003a], lai gan rudzos nepiesātinātie AR veido 10–15% [Ross, 2003b]. Dažādu piesātināto homologu proporcijas atšķiras dažādiem graudaugiem, un tos lieto, lai diferencētu attiecīgo graudaugu īpatsvaru produktos [Chen, 2004]. Attiecība C17:0/C21:0 kviešiem ir aptuveni 0,1, bet rudziem 1. Šo attiecību lieto kā metodi, lai noteiktu, vai graudaugu produkts satur vairāk rudzu vai kviešu, vai maisījumu no abiem graudiem [Chen, 2004; Landberg, 2006]. AR daudzums uzturā pētīts pārsvarā Eiropas valstīs, un tas variē no 12 mg Lielbritānijā līdz 40 mg Somijā [Ross, 2005].

AR ir lokalizēti graudu ārējā apvalkā (iekšējā perikarpā, hialīna slānī un aizsargājošā apvalkā – plēksnē), bet nav sastopami endospermā (grauda iekšējā daļā) [Landberg, 2008a]. Tāpēc AR ir sastopami tikai pilngraudu produktos vai šo graudu kliņās, bet gandrīz nav atrodami rafinētajos miltos un izstrādājumos no rafinētajiem miltiem. Galvenie AR avoti uzturā ir kvieši un rudzi. AR vēl sastopami tritikālē (rudzu un kviešu hibrīds), ko cilvēki uzturā parasti neizmanto, un ļoti nelielos daudzumos arī miežos, citos produktos to gandrīz nav [Ross, 2003a; Chen, 2004]. AR daudzums produktos ievērojami variē (1.2. tabula). Produktu apstrāde nemaina AR koncentrāciju [Ross, 2003a].

AR bioloģiskā aktivitāte vairāk pētīta *in vitro*, to nosaka AR spēja integrēties membrānās un kavēt enzīmus [Stasiuk, 2010]. Aprakstīta AR antikancerogēnā ietekme *in vitro* [Ross, 2004] un antioksidatīva efektivitāte *in vivo* [Kozubek, 1995]. Jaunākie pētījumi rāda, ka AR varētu būt vienas no aktīvajām substancēm zarnu vēža prevencijā [Zhu, 2011]. Gadījumu kontroles pētījumā konstatēts, ka pacientēm ar krūts vēzi ir zemāka AR metabolītu koncentrācija plazmā un urīnā nekā kontroles grupai [Aubertin-Leheudre, 2010a].

AR var noteikt graudos un graudaugu produktos [Ross, 2003a; Chen, 2004], kā arī plazmā intaktus, saistītus ar lipoproteīniem [Ross, 2004; Linko-Parvinen 2007], un eritrocītu membrānās [Linko, 2005]. AR metabolītus 3,5-dihidroksibenzoskābi (DHBA) un 3-(3,5-dihidroksifenil)propānskābi (DHPPA) var noteikt urīnā [Aubertin-Leheudre, 2008b; Guyman, 2008] un plazmā [Söderholm, 2009; Aubertin-Leheudre, 2010b] (1.2. tabula).

AR tiek uzskatīti par pilngraudu pakāpes marķieriem rudzu un kviešu produktos [Ross, 2003a; Chen, 2004; Landberg, 2006; Kulawinek, 2008]. AR var arī lietot, lai pārbaudītu bezglutēna graudaugu produktu iespējamo piesārņojumu ar glutēnu saturošajiem graudaugiem (kviešiem, rudziem, miežiem), jo pat baltie rafinētie milti

satur nelielu AR daudzumu (20–50 µg/g) un tos var konstatēt ar jutīgām izmeklēšanas metodēm (GC-MS; HPLC). Arī AR noteikšanu plazmā var lietot, lai pārbaudītu, vai celiakijas slimnieki ievēro bezglutēna diētu [Ross, 2012a].

AR uzskata arī par biomarķieriem pilngraudu rudzu un kviešu produktu daudzumam uzturā [Linko, 2002; Ross, 2004; Aubertin-Leheudre, 2008b; Landberg 2008b]. 1.2. tabulā atspoguļoti galvenie biomarķieru kritēriji un AR atbilstība tiem.

1.2. tabula

Alkilrezorcīnu kā biomarķieru validēšana (adaptēts no [Ross, 2012a])

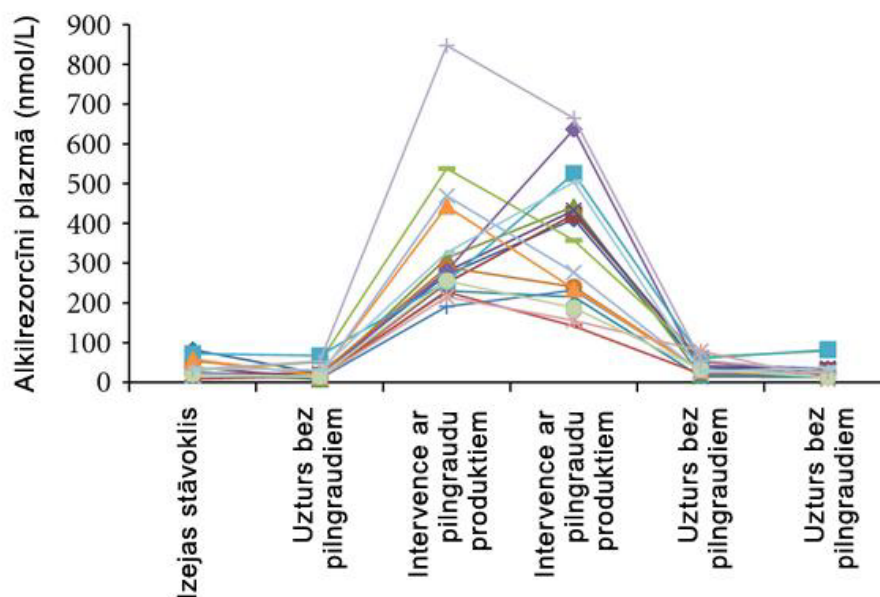
Kvantitatīvās analītiskās metodes AR noteikšanai graudos un ēdienos	GC HPLC
Kalorimetrija	
Nav sastopami citos produktos	Tikai kviešos, rudzos, miežos, tritikālē
Neietekmē pārstrādes procesi	Stabili maizes cepšanas un pastas gatavošanas procesā
Koncentrācijas variabilitāte nepārstrādātā materiālā	Kvieši 350–900 µg/g Rudzi 500–1300 µg/g Mieži 30–100 µg/g
Kvantitatīvās analītiskās metodes noteikšanai bioloģiskajos paraugos	GH-MS: plazma, eritrocīti, taukaudi, metabolīti urīnā GH-MS/MS: plazma, eritrocīti LC-MS: plazma HPLC-CAD: metabolīti
Daudzums uzturā	Lielbritānijā 12 mg/d, Zviedrijā 23 mg/d
Uzsūkšanās	58% uzsūkšanās <i>ileum</i>
Metabolisms	Galvenie metabolīti: DHBA un DHPPA
DHBA un DHPPA var noteikt plazmā un urīnā	
Farmakokinētika	T _{max1} : 2,6 h; T _{max2} : 6,7 h; T _{1/2} : 4,8 h Metabolīti plazmā: T _{max} : 6 h; T _{1/2} : 10–16 h Metabolīti urīnā: T _{max} : 6 h; T _{1/2} : 10–12 h
AR koncentrāciju plazmā ietekmējoši faktori	Dzimums: vīriešiem augstāka koncentrācija Triglicerīdi, lipoproteīni
Lietojums klīniskajos un epidemioloģiskajos pētījumos	Surogātmērījums pilngraudu produktiem uzturā Uzņemtā uztura datu validācija Biomarķieris līdzestībai intervences pētījumos

HPLC-CAD – augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfija ar kulonometrisko detektoru

GC-MS – gāzu hromatogrāfija-masspektrometrija

Tā kā AR sastopami galvenokārt tikai kviešu un rudzu graudu ārējā apvalkā, tie var būt labi biomarķieri pilngraudu kviešu vai rudzu produktiem uzturā vai tikai šo graudu kliju daudzumam uzturā (gadījumos, kad rafinēto miltu izstrādājumiem pievieno klijas). Turklāt pārtikas ražošanas procesi nemazina AR koncentrāciju. AR cilvēkiem labi uzsūcas – tievajās zarnās, izmantojot limfātisko sistēmu, uzsūcas 60% [Ross, 2003b], kaut zināms, ka augstākas AR koncentrācijas gadījumā uzsūkšanās pakāpe ir zemāka [Landberg, 2009a]. Pēc absorbēšanās AR tiek iekļauti eritrocītos un tiek transportēti plazmas lipoproteīnos (pārsvarā augsta blīvuma lipoproteīnos) [Linko-Parvinen, 2007] un uzkrāti taukaudos [Jansson, 2010]. AR tiek metabolizēti, oksidējoties alkilķēdei par diviem galvenajiem metabolītiem DHBA un DHPPA, kas arī var būt izmantojami kā biomarķieri [Ross, 2012a]. AR eliminācijas pusperiods ($T_{1/2}$) plazmā ir aptuveni 5 stundas, bet līkne var variēt atkarībā no tā, vai AR uzturā tiek uzņemti regulāri vai tā ir atsevišķa deva pēc perioda, kura laikā AR nav lietoti uzturā (angļu val. – „washout”) [Ross, 2012a]. AR metabolītiem $T_{1/2}$ plazmā ir 10–16 stundas [Söderholm, 2009] un urīnā 10–12 stundas [Söderholm, 2011]. Regulāri lietojot AR saturošus produktus uzturā, tukšas dūšas AR koncentrācija ir augstāka, savukārt tā ātri mazinās, ja uzturā ir maz vai nav nemaz AR saturošu produktu [Ross, 2012a]. Tāpēc neregulāra pilngraudu produktu lietošana varētu mazināt AR kā biomarķieru lietošanas nozīmīgumu, tomēr visbiežāk graudaugu lietošanas paradumi cilvēkiem ir stabili. Risinājums varētu būt AR noteikšana taukaudos [Jansson, 2010].

Pētot AR kā pilngraudu produktu uzturā biomarķiera atbilstību, konstatēta cieša korelācija starp graudaugu šķiedrvielu daudzumu uzturā un AR koncentrāciju plazmā, kā arī AR metabolītu koncentrāciju plazmā un urīnā [Aubertin-Leheudre, 2008b; 2010 Guyman, 2008; Söderholm, 2009]. Visos intervences pētījumos tika konstatēts, ka plazmas AR un AR metabolītu koncentrācija pieaug, palielinot pilngraudu kviešu/rudzu daudzumu uzturā, kaut arī pastāv individuālas variācijas [Ross, 2012 a,b] (1.10. att.).



1.10. att. Plazmas AR individuālās variācijas kontrolētos apstākļos.
Intervences pētījumā pilngraudu produkti nodrošina 62 mg AR. Katrs posms aizņēma 1 nedēļu [Ross, 2012a]

Vairākkārt konstatēts, ka intervences apstākļos, ar uzturu uzņemot noteiktu AR daudzumu, starpklašu korelācija bija cieša (0,88–0,9), bet, saņemot ikdienas uzturu, korelācija bija vidēja (0,42–0,48).

Pētījumos, kur tika pētīta korelācija starp AR un to metabolītiem bioloģiskajos šķidrums un uzņemtā uztura datiem (AR daudzums uzturā, pilngraudu produktu daudzums uzturā, graudaugu šķiedrvielu daudzums uzturā), korelācija bija robežās no 0,25 līdz 0,58 atkarībā no metodēm, kas tika lietotas, lai novērtētu uzņemto uzturu. Lietojot standarta uztura biežuma aptaujas anketu, korelācija bija < 0,4, lietojot uztura dienasgrāmatas (izmantojot svarus, lai novērtētu uztura daudzumu – 0,32–0,52, un, izmantojot uztura biežuma aptaujas anketas, kas speciāli izveidotas, lai novērtētu pilngraudu produktus uzturā, – 0,5–0,58 [Ross, 2012a].

AR lietoti arī kā surogātmarķieri pilngraudu produktu daudzumam uzturā [Landberg, 2011] un arī kā līdzestības rādītāji intervences pētījumos, kad nereti ir ļoti sarežģīti izsekot dalībnieku līdzestībai [Ross, 2012a]. Pētīta AR koncentrācijas paaugstināšanās plazmā pēc pilngraudu produktu (vai AR daudzuma) pievienošanas uzturā. Dāņu populācijā konstatēts, ka pēc 100 g rudzu maizes (vai 70 mg AR, tos aprēķinot, zinot to daudzumu dāņu rudzu maizē) lietošanas AR plazmā pieaug par 85 nmol/L [Landberg, 2011].

AR homologu C17:0 un C21:0 attiecība ir indikatīva, izvērtējot rudzu un kviešu produktus, un to var izmantot, arī izvērtējot AR cilvēka bioloģiskajos šķidrums [Linko-Parvinen, 2007], kaut gan arī pēc rudzu lietošanas šī attiecība ir ievērojami mazāka par 1. Parasti tā ir ap 0,3. To var skaidrot ar garāko ķēžu ātrāku metabolismu. Dati rāda, ka C17:0/ C21:0 attiecība ir indikatīva, lai izvērtētu AR avotus intervences pētījumos. C17:0/ C21:0 attiecība, lielāka par 0,15, norāda uz rudzu produktu lietošanu uzturā [Ross, 2012a].

Par citiem faktoriem, kas ietekmē AR un to metabolītu koncentrāciju, ir maz datu. Zināms, ka vīriešiem ir augstāka AR un to metabolītu koncentrācija [Ross, 2012b], par korelāciju ar lipīdu līmeni dati ir pretrunīgi [Landberg, 2011].

Izmantojot AR kā biomarkierus, jāņem vērā vairāki nosacījumi, lai rezultāti būtu vērā ņemami [Ross, 2012a]:

- 1) novērtējot AR daudzumu uzturā, jānosaka AR daudzums lokālajos produktos, jo vērtības var atšķirties no paredzamām vērtībām;
- 2) jāreģistrē pēdējās maltītes laiks. Lai novērtētu pilngraudu produktu daudzumu uzturā, vēlams izmeklēt tikai paraugus, kas savākti tukšā dūšā;
- 3) AR relatīvi ātri reaģē uz izmaiņām uzturā (pilngraudu kviešu/rudzu produktu lietošana), izmaiņas diētā vienu nedēļu kardināli maina plazmas AR koncentrācijas. Var secināt, ka pastāv cieša korelācija starp vidējo AR daudzumu uzturā un vidējo AR metabolītu koncentrāciju bioloģiskajos šķidrums. AR koncentrācija bioloģiskajos šķidrums ir piemērota, lai novērtētu pilngraudu produktu daudzumu uzturā atsevišķiem indivīdiem, bet augstāka ticamības pakāpe ir, novērtējot pilngraudu kviešu un rudzu daudzumu uzturā lielākā populācijā.

1.3.5. Tauki, zivis un gaļa uzturā

Tauki uzturā arī pieder pie iespējamiem PV riska faktoriem. Lielākā daļa gadījumu kontroles pētījumu norāda pozitīvu saistību starp tauku kopējo daudzumu uzturā un PV risku, savukārt vairāki lieli prospektīvi pētījumi rāda, ka saistība nepastāv [Moyad, 2002; Bostwick, 2004; Chan, 2005; Tewari, 2012].

Tiek pētīts, ka ne tikai kopējais tauku daudzums, bet tieši tauku veids ietekmē PV attīstību. Polinepiesātinātās taukskābes (PNTS), iespējams, paaugstina PV risku. Tiek pētīta atsevišķu taukskābju ietekme. Iegūt objektīvus datus par to, kādus taukus

uzturā lieto vecāki vīrieši, ir sarežģīti, jo ļoti bieži viņi nezina, kādi tauki izmantoti ēdiena gatavošanā un kādu margarīnu ziež uz maizes. Par linolskābi (C-18 ω -6), kas tiek plaši izmantota rietumvalstu diētā (sauļepuķu, kukurūzas u.c. augu eļļās), ir pretrunīgi dati. Daži pētījumi norāda risku mazinošu, citi – risku palielinoši efektu, citi pētījumi – saistības trūkumu [Laaksonen, 2004; Leitzmann, 2004a; Wallström, 2007]. Linolēnskābe (C-18 ω -3), kas arī sastopama augu eļļās (rapšu, linsēklu eļļa), dažos pētījumos palielina PV risku, citi pētījumi rāda saistības trūkumu [Astorg, 2004; Leitzmann, 2004a]. Garo ķēžu ω -3 taukskābēm (eikozapentaēnskābe (EPA; C 20:5 ω -3) un dokozaheksaēnskābe (DHA; C 22:6 ω -3) ir pretiekaisuma ietekme, tās ir iesaistītas prostaglandīnu sintēzes procesos un ietekmē arī proliferācijas un angiogēneses procesus. To galvenais avots uzturā ir treknas zivis, un dažos pētījumos zivju lietošanai *per se* vērojams protektīvs efekts [Astorg, 2004; Leitzmann, 2004a]. Savukārt liels prospektīvs pētījums Zviedrijā rādīja pozitīvu saistību starp EPA un DHA uzturā un PV risku [Wallström, 2007]. Skaidrojums varētu būt Baltijas jūras piesārņojums ar polihlorbifeniliem, kas tiek uzskatīti par endokrīnās sistēmas „sagrāvējiem”, ietekmējot androgēnu un estrogēnu ietekmi organismā [Brouwer, 1999; Sjödin, 2000]. Nesenā metaanalīzē konstatēts, ka zivju lietošanai ir nulles vai vāja saistība ar kopējo PV incidenci, bet pastāv cieša negatīva korelācija starp zivju lietošanu un agresīvu PV [Szymanski, 2010].

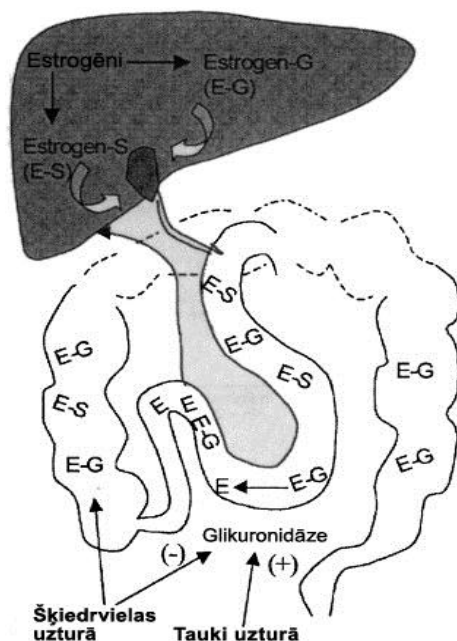
Atsevišķu pētījumu rezultāti rāda, ka piesātinātie tauki uzturā ir saistīti ar palielinātu PV incidenci [Taille, 2001]. Tieši dzīvnieku tauki uzturā, iespējams, palielina PV risku [Schoorman, 1999]. Tauki uzturā, iespējams, palielina tieši agresīvu PV risku [Tewari, 2012].

Gaļa ir viens no būtiskākajiem piesātināto tauku avotiem uzturā, bet gaļas ietekme uz PV risku tiek pētīta arī citos aspektos. Daži pētījumi norāda, ka gaļas lietošana, īpaši sarkanās gaļas lietošana un pārstrādātas gaļas (žāvēta, cepta, kūpināta) lietošana, palielina PV risku. Tomēr citi pētījumi to neapstiprina [Alexander, 2010; Leitzmann, 2012]. Ir pētīta arī ēdiena gatavošanas veida ietekme. Gaļu (arī zivis) grilējot un cepot, veidojas policikliskie aromātiskie ogļūdeņraži un heterocikliskie amīni [Shirai, 2002]. Ražojot gaļas izstrādājumus (šķiņķus, desas), kā konservējošo vielu un sārtās krāsas nodrošināšanai pievieno nātrija nitrītu, no kā organismā veidojas nitrozamīni. Šīs vielas koncentrējas priekšdziedzerī, kur palielinās brīvo radikāļu veidošanās, un var veicināt kancerogēnēzi [Cheetham, 2011]. Marinējot gaļu etiķī, olīvēļļā, pievienojot protektīvās garšvielas (ķiploku, kurkumu, rozmarīnu), tiek

mazināta kancerogēno vielu veidošanās cepšanas laikā. Arī kāpostu dzimtas dārzeņu lietošana neitralizē heterociklisko amīnu iedarbību uz organismu [Cheetham, 2011]. Iespējamais tauku darbības mehānisms, iedarbojoties uz PV attīstības procesu, ir ietekme uz hormonu metabolismu. Tauki palielina endogēno estrogēnu uzsūkšanos zarnā, it īpaši uzturs ar lielu tauku daudzumu un mazu šķiedrvielu daudzumu palielina estrogēnu koncentrāciju urīnā un asinīs un mazina koncentrāciju fēcēs [Aubertin-Leheudre, 2008a]. Savukārt uzturs ar zemu tauku saturu samazina seruma estradiola līmeni [Tsuji, 2012]. Ir pētījumi, kas rāda, ka pārmaiņas uzturā (no augsta tauku satura un zema šķiedrvielu satura uztura pārejot uz zema tauku un augsta šķiedrvielu satura uzturu) mazina cirkulējošo androgēnu līmeni, SHBG, nedaudz arī estradiola līmeni, kas, iespējams, ietekmē arī androgēnu metabolismu priekšdziedzera audos [Wang, 2005].

Tauki uzturā arī mazina lignānu ekskreciju ar urīnu, arī tad, ja ir identisks graudaugu šķiedrvielu daudzums uzturā. Tātad – ENL mazina PV risku, bet tauki netieši to paaugstina, mazinot ENL producēšanu [Adlercreutz, 2010].

Ir pētīta arī tauku/šķiedrvielu attiecības ietekme uz dzimumhormonu līmeni. Dati rāda, ka diēta ar augstu tauku saturu un mazu šķiedrvielu daudzumu palielina



estrogēnu līmeni, un, iespējams, taukiem uz estrogēnu metabolismu ir lielāka ietekme nekā šķiedrvielām [Aubertin-Leheudre, 2008a]. Biliārie estrogēni ir konjugēti, un pirms absorbēšanās tiem jātiek hidrolizētiem. Palielināta β glikuronidāzes aktivitāte fēcēs ir saistīta ar uzturu, kas satur daudz tauku un maz šķiedrvielu, un tā sekas ir palielināta estrogēnu reabsorbcija [Aubertin-Leheudre, 2008a] (1.11. att.).

1.11. att. Tauku un šķiedrvielu ietekme uz enterohepatisko cirkulāciju, ietekmējot enzīmu aktivitāti.
G – glikuronīdi; S – sulfāti
 [Horner, 2000]

Tiek pētīta arī lipīdu profila asinīs saistība ar PV attīstību un progresēšanas straujumu. *In vitro* pētījumi rāda, ka PV šūnas tiešā veidā izmanto lipīdus kā enerģijas avotu audzēja proliferācijai un migrācijai [Noel, 2009], un ir ziņojumi, ka lipīdu līmeni pazeminošo medikamentu (statīnu) lietošana ievērojami mazina PV pacientu mirstību [Platz, 2006] un, iespējams, mazina arī PV risku [Murtola, 2010].

1.3.6. Sakņaugi un citi dārzeņi uzturā

Plaši pētījumi veikti arī par sakņaugu un citu dārzeņu lomu PV riska mazināšanā. Biežāk pētītie mehānismi ir antioksidatīvā protekcija, aizsargājot dezoksiribonukleīnskābi (DNS) un šūnas no bojājumiem [World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007]. Saistībā ar sakņaugu un citu dārzeņu lietošanu visvairāk kā protektīvie uztura faktori ir pētīti tomāti, krustziežu dzimtas (vai kāpostu dzimta – *Brassicaceae*) dārzeņi, sīpolu dzimtas (*Alliaceae*) augi, pākšaugi, β karotīni, C un E vitamīni [Chan, 2009].

Tomāti un tomātu ēdieni (dažādas tomātu mērces, konservēti tomāti, tomātu zupas) satur daudz augu aktīvo vielu, kas varētu būt iesaistītas kancerogēnēzes kavēšanā, tomēr visvairāk pētīts ir likopēns. Likopēns ir spēcīgs antioksidants, karotinoīds, ko var noteikt plazmā, daudzos audos, tostarp priekšdziedzera audos. Likopēna nozīmīgākā protektīvā darbība ir pasargāšana no priekšdziedzera audu oksidatīva DNS bojājuma. *In vitro* pētījumi rāda, ka likopēns kavē PV šūnu augšanu [Khan, 2010]. Epidemioloģiskie pētījumi norāda, ka tomāti varētu mazināt PV risku. Norādījumi par tomātu lietošanas aizsargājošo ietekmi pārsvarā tika konstatēti kohortu pētījumos, mazāk – gadījuma kontroles pētījumos [Kim, 2003; Chan, 2009]. Novērtēt likopēna daudzumu uzturā ir sarežģīti, jo likopēns nav ietverts daudzās pārtikas produktu datubāzēs un tā koncentrācijas variē, piemēram, dažādu ražotāju tomātu mērcēs. Tāpēc uzskata, ka labāks rādītājs varētu būt likopēna koncentrācija asinīs. Augstāka likopēna koncentrācija asinīs var pasargāt no izplatīta PV attīstības [Key, 2007; Chan, 2009]. Kopumā lielākā daļa pētījumu norāda, ka tomāti uzturā un augstāks likopēna līmenis serumā, iespējams, darbojas protektīvi, mazinot PV risku [Schmid, 2011; Wei, 2012].

Krustziežu dzimtas augi (galviņkāposti, ziedkāposti, Briseles kāposti, brokoļi, rāceņi, kāļi) satur daudz glikozinolātu, kas degradējas par bioloģiski aktīviem

izotiocianātiem un indoliem. Antikancerogēnā iedarbība izpaužas, veicinot detoksificējošo enzīmu (glutathiona-S-transferāzes (GST) un NADPH-hinona oksidoreduktāzes) darbību, kuriem ir nozīme kancerogēnu metabolismā [Leitzmann, 2012]. Ir pētītas tādas krustziežu dzimtas augu fitoķīmisko vielu antikancerogēnās īpašības kā šūnu cikla bloķēšana, pretiekaisuma aktivitāte, audzēja invāzijas un angiogēnēzes kavēšana [Higdon, 2007]. Daudzo klīnisko pētījumu rezultāti rāda krustziežu dzimtas augu protektīvo ietekmi – zemāku agresīva PV risku [Kirsh, 2007]. Ir norādījumi, ka krustziežu dzimtas augiem ir protektīva loma, ietekmējot agrīnos priekšdziedzera kancerogēnēzes procesus jaunākiem vīriešiem, kas šos dārzeņus lielākā daudzumā lieto jau ilgstoši (>10 gadus), bet nav ietekmes uz klīniski izplatīta PV progresēšanu, kad kancerogēnēzes process, iespējams, jau sācies pirms gadu desmitiem [Giovannucci, 2003]. Pētīta arī glikozinolātu daudzuma uzturā negatīvā saistība ar PV risku [Leitzmann, 2012], tomēr rezultāti ir pretrunīgi [Chan, 2005; World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, 2007; Bosetti, 2012].

Sīpolu dzimtas augi (ķiploki, sīpoli, loki, puravi, lakši) satur daudz flavonoīdu un organiskā sēra savienojumu. Visvairāk pētīta ir iespējamā ķiploku iedarbība. Ķiploki satur sēra savienojumu S-alilcisteīnu. Iespējamie protektīvie mehānismi ir vēža šūnu apoptozes izraisīšana, kancerogēnu detoksificēšana, šūnu cikla bloķēšana, PSA līmeņa mazināšana [Zheng, 2007]. Lai gan pētījumi *in vitro* un *in vivo* norāda uz sīpolu dzimtas augu protektīvo iedarbību, tomēr populāciju pētījumu dati ir pretrunīgi [Chan, 2009].

1.3.7. Tēja un kafija

Atsevišķi pētījumi norādījuši uz kafijas saistību ar palielinātu risku [Leitzmann, 2012], tomēr pēdējo gadu pētījumi rāda negatīvu saistību starp PV risku un kafijas lietošanu, īpaši attiecībā uz izplatītu PV [Wilson, 2011]. Autori izsaka hipotēzi, ka iespējamā antikancerogēnā aktivitāte ir saistīta ar antioksidatīvo un pretiekaisuma darbību, kā arī ar insulīna sensitivitātes uzlabošanu, un protektīvie komponenti kafijā ir lignāni un hlorogēnskābe [Wilson, 2011].

Tējas iespējamā iedarbība vairāk pētīta vīriešiem Āzijas reģionā, kas tēju lieto daudz vairāk nekā vīrieši Eiropā. Metaanalīzē konstatēts, ka zaļās tējas lietošanai, iespējams, ir protektīva ietekme, kavējot PV attīstību, par melnās tējas lietošanu šādu datu nav [Zheng, 2011].

1.3.8. Piena produkti un kalcijs

Daudzi, bet ne visi pētījumi, rāda piena produktu lietošanas pozitīvo saistību ar PV risku. Metaanalīzē (ietverti pētījumi līdz 2006. gadam) tika konstatēta pozitīva saistība starp piena produktu lietošanu un PV risku [Qin, 2000]. EPIC (multicentru prospektīvs pētījums, kas ietver 23 centrus no 10 000 valstīm, 153 457 vīriešus) rezultāti rāda, ka piena produktu olbaltumvielu daudzums uzturā, kā arī kalcijs no piena produktiem uzturā saistīts ar PV risku [Gonzalez, 2010]. Iespējamā kancerogēnā iedarbība tiek skaidrota ar kalciju, piesātinātiem taukiem un hormoniem, ko satur piena produkti. Kalcija uzņemšana savukārt korelē ar IGF-1, kā arī 1,25 hidroksivitamīna D₃ (1,25(OH)₂D₃) veidošanās nomākšanu. Metaanalīzēs konstatēts, ka vīriešiem, kas uzņem vairāk kalcija, pieaug PV risks [Gao, 2005; Lampe, 2011]. Tomēr citi pētījumi neuzrāda šādu saistību [Park, 2007]. Nesenā lielā prospektīvā pētījumā konstatēts, ka piena produktu lietošana (izņemot pilnpienu) pēc PV diagnozes noteikšanas nepalielina letāla PV risku [Pettersson, 2012]. Pozitīva kalcija saistība ar izplatītu PV pārsvarā ir konstatēta gadījumos, kad uzņemtas ļoti lielas kalcija devas (≥ 2000 mg/d), ko var veikt, tikai lietojot uztura bagātinātājus. Tāpēc, lietojot kalcija preparātus, tomēr jāņem vērā iespējamais PV risks [Leitzmann, 2012].

1.4. Aptaukošanās un priekšdziedzera vēzis

Aptaukošanās saistīta ar dažādas lokalizācijas vēžu paaugstinātu incidenci un mirstību. Aptaukošanās ir arī PV iespējamais riska faktors, kas lielā mērā saistīts ar uzņemto uzturu. Pasaules Veselības organizācija (PVO) definē aptaukošanos, ja ķermeņa masas indekss (ĶMI) ir lielāks par 30 kg/m². Aptaukošanās negatīvi ietekmē priekšdziedzera veselību, palielinot gan labdabīgas priekšdziedzera hiperplāzijas (LPH), gan PV risku [MacInnis, 2006; Rodriguez, 2007; Tewari, 2012]. Ir zināms, ka aptaukošanās un ar to saistītā insulīna līmeņa paaugstināšanās saistīta ar PV agresīvāku norisi un nelabvēlīgāku rezultātu [Su, 2011; Grossmann, 2012], un daļa pētījumu rāda, ka mazinās mazagresīva PV risks [Buschemeyer, 2007]. Aprakstīti vairāki iespējamie darbības mehānismi. Ir zināms, ka taukaudi ir bioloģiski aktīvi audi, kas, izdalot autokrīnus un parakrīnus faktorus, ietekmē citokīnu un hormonu profilu [Grossmann, 2012; Tewari, 2012]. Piemēram, tādi citokīni kā audzēja nekrozes faktors α (TNF- α) un interleikīns 6 (IL-6), ko izdala taukaudi, bieži ir paaugstināti PV pacientiem, un tiem,

iespējams, ir nozīme slimības progresēšanā [Giri, 2001], augstāks leptīna līmenis saistīts ar lielāku PV tilpumu un agresivitāti [Hoda, 2012]. Metabolie faktori un androgēni sekmē kancerogēnēzi ar daudzu mehānismu palīdzību – nozīme ir iekaisuma reakcijai organismā, adipokīnu darbībai, taukskābju metabolismam un insulīnam līdzīgajam augšanas faktoram [Grossmann, 2012].

Kaut gan adipozitāte saistīta arī lielāku priekšdziedzera tilpumu, tā paradoksāli saistīta ar zemāku PSA līmeni [Rodriguez, 2006; Beebe-Dimmer, 2008]. To skaidro ar palielinātu plazmas tilpumu vīriešiem ar adipozitāti [Grubb, 2009]. Adipoziem vīriešiem pieaug risks novēlotai PV diagnostikai, jo ir gan zemāks PSA līmenis, gan palielināts priekšdziedzera tilpums, un, veicot priekšdziedzera biopsijas, pastāv lielāka iespēja nekonstatēt mazus lokālus audzējus. Būtiskākā taukaudu un aptaukošanās iespējamā ietekme uz priekšdziedzera audiem [Tewari, 2012]:

- 1) zemāks PSA, kas apgrūtina diagnostiku;
- 2) audzējs var palikt neidentificēts, jo ir lielāks priekšdziedzera tilpums;
- 3) apgrūtināta ķirurģiskā pieeja, audzējs var palikt neekstirpēts;
- 4) perifēra androgēnu aromatizācija;
- 5) insulīna rezistence;
- 6) angioģenēze;
- 7) pārmainīta adipokīnu un augšanas faktoru sekrēcija;
- 8) pārmainīta triglicerīdu un taukskābju koncentrācija;
- 9) hronisks iekaisuma process;
- 10) bioloģiski agresīvāka slimība.

Citas ar aptaukošanos saistītās hormonālās izmaiņas, kā samazināts testosterona līmenis un paaugstināts estrogēnu līmenis, varētu mazināt PV risku.

Tātad var secināt, ka aptaukošanās ir vāji saistīta ar kopējo PV risku. KMI ir saistīts ar izplatīta PV risku, bet nav saistīts ar lokalizēta PV klīniskās formas risku [Leitzmann, 2012].

Vīriešiem ar 2. tipa cukura diabētu ir raksturīga hiperinsulinēmija, kas varētu paaugstināt PV risku, veicinot audzēja šūnu augšanu. Tomēr epidemioloģiskie pētījumi rāda pretējo – negatīvu saistību starp cukura diabētu un PV risku [Kasper, 2006; Müller, 2009]. Vīriešiem ar aptaukošanos un cukura diabētu ir mēreni samazināts androgēnu līmenis, un ir dati, ka cukura diabēts, ar kuru slimo ilgāku laiku, kaukāziešu jeb eiropēidu rases pārstāvjiem saistīts ar zemāku PV risku, to apstiprina gan kohortu pētījumi, gan metaanalīzes [Waters, 2009; Grossmann, 2012; Onitilo, 2012; Tewari,

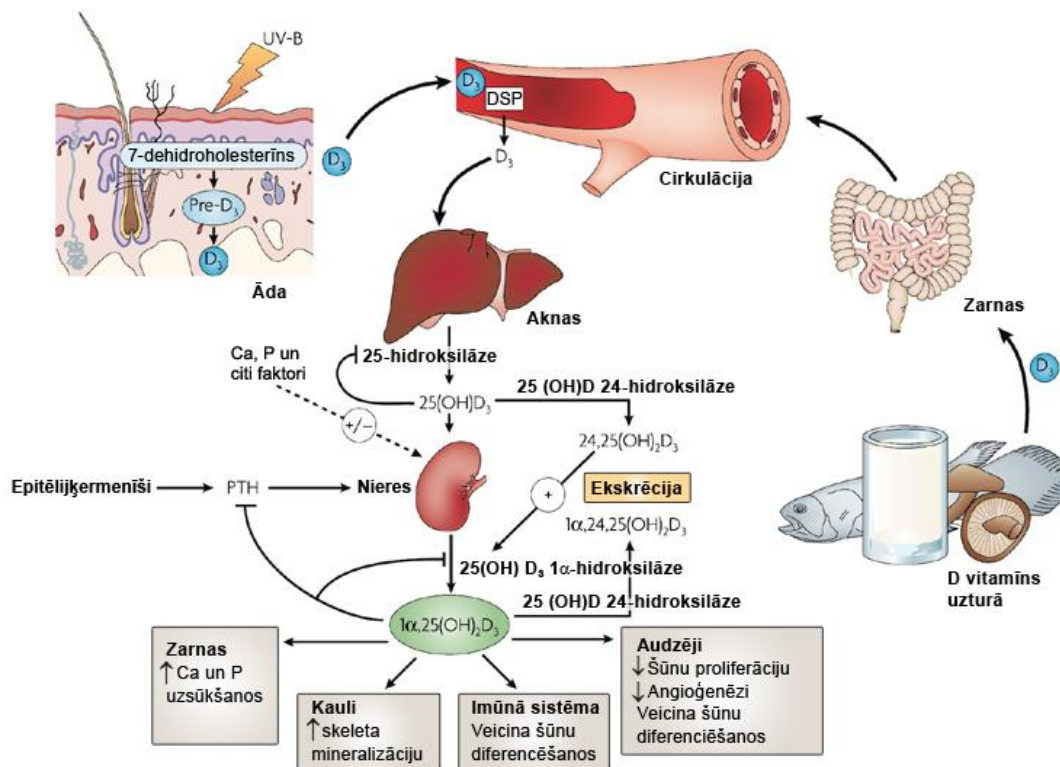
2012]. Atsevišķu pētījumu dati rāda, ka pēc CD diagnozes noteikšanas palielinās PV risks, bet tas mazinās vēlākos gados pēc diagnozes noteikšanas, kas, iespējams, saistīts ar sākotnēju hiperinsulinēmiju un normoinsulinēmiju vai hipoinsulinēmiju vēlākos gados [Tewari, 2012]. Iespējams, nozīme ir arī zemākam androgēnu līmenim [Grossmann, 2011]. Ir arī norādījumi, ka, kaut arī ir negatīva saistība starp CD un PV agrīnās stadijās, tomēr cukura diabēts saistīts ar slimības agresīvu norisi [Leitzmann, 2008].

Cits iespējama mehānisms – aptaukošanās – ietekmē arī lignānu metabolismu. Konstatēts, ka aptaukošanās ir negatīvi saistīta ar ENL līmeni sievietēm [Kilkkinen, 2001]. Tā kā ENL, iespējams, ir protektīva ietekme, tad zemāks ENL līmenis bioloģiskajos šķidrums var būt saistīts ar augstāku PV risku.

1.5. D vitamīns

D vitamīna metabolisms. Pierādījumi liecina, ka D vitamīnam piemīt anti-kancerogēna iedarbība. Cilvēki saņem D vitamīnu saules ekspozīcijas rezultātā caur ādu, ar uzturu un D vitamīna preparātu veidā (medikamenti vai uztura bagātinātāji). 90% D vitamīna veidojas saules gaismas iedarbībā [Schwartz, 2009]. D vitamīns, kas tiek uzņemts ar uzturu un veidojas ādā saules ultravioletā starojuma B (UV-B, viļņa garums 280–315 nm) iedarbībā, ir bioloģiski inerts. Tas vispirms tiek hidroksilēts aknās, kur veidojas 25-hidroksivitamīns D (25(OH)D), pēc tam nieru (un arī citi audi, ieskaitot priekšdziedzera audi) pārveido 25(OH)D par bioloģiski aktīvu vitamīnu, kalcitriolu: 1,25-dihidroksivitamīnu D₃ (1,25(OH)₂D₃). Renālo D vitamīna metabolismu regulē parathormons (PTH) un seruma kalcija un fosfora līmenis. Kalcija renālā un intestinālā kalcija un fosfora absorbcija palielinās, palielinoties 1,25(OH)₂D₃ koncentrācijai. D vitamīna fizioloģija atspoguļota 1.12. attēlā.

Lai gan 1,25(OH)₂D₃ ir D vitamīna aktīvā forma, D vitamīna krājumus organismā vislabāk ataino 25(OH)D un tā noteikšanu lieto, lai izvērtētu D vitamīna līmeni organismā, jo tā ir dominējošā D vitamīna forma asinīs un tai ir ilgāks eliminācijas pusperiods nekā 1,25(OH)₂D₃ (15 dienas *versus* 15 stundas) [Holick, 2007; Donkena, 2011].



1.12. att. D vitamīna fizioloģija [Deeb, 2007]

DSP – D vitamīnu saistošais proteīns; UV-B – ultravioletais starojums B; PTH – parathormons

D vitamīna līmenis plazmā. Par optimālu 25(OH)D koncentrāciju nav panākts konsensus, tomēr visbiežāk pētījumos [Holich, 2007], kā arī ASV Endokrinologu asociācijas 2011. gada vadlīnijās (*Endocrine Society clinical practical guideline* [Holick, 2011]), Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas izdotajās Osteoporozes klīniskajās vadlīnijās [Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija, 2011] un nesen publicētajās vadlīnijās Centrālās Eiropas iedzīvotāju D vitamīna deficīta ārstēšanai [Płudowski, 2013] tiek izmantoti šādi 25(OH)D seruma rādītāji:

25(OH)D \leq 20 ng/mL – D vitamīna deficīts;

25(OH)D – 21–29 ng/mL – D vitamīna nepietiekamība;

25(OH)D – 30–50 ng/mL – optimāls D vitamīna līmenis.

Ņemot vērā šo definīciju, tiek vērtēts, ka ASV, Kanādā un Eiropā 20–100% vecāka gadagājuma cilvēku ir D vitamīna deficīts vai nepietiekamība [Holick, 2011]. EPIC pētījumā Eiropas valstīs PV pacientiem un kontroles grupā 39% [Travis, 2009b], savukārt somu populācijā 50% bija D vitamīna deficīts [Faupel-Badger, 2007].

Ieteicamā 25(OH)D koncentrācijai asinīs – vismaz 30 ng/ml – nodrošina, lai neveidotos signāls papildu PTH sintēzei un nenotiktu kalcija mobilizācija no kauliem, kā arī lai D vitamīnam būtu arī cita protektīvā iedarbība, ne tikai uz skeleta un muskuļu sistēmu [Holick, 2011]. Ir pētījums, ka Latvijā sievietēm vēlmais D vitamīna līmenis plazmā, kas pasargā no PTH palielināšanās, ir vismaz 38 ng/ml [Lejnieks, 2013]. Par vīriešiem Latvijā šādu datu nav.

D vitamīna iedarbība uz priekšdziedzera vēža attīstības procesiem

D vitamīna iedarbība uz priekšdziedzera vēža šūnām. Pašlaik uzskata, ka D vitamīns ietekmē gan PV etioloģiju, gan progresēšanu divos veidos. Viens – cirkulējošo D vitamīna metabolītu (25(OH)D un 1,25(OH)₂D₃) iedarbība, otrs – lokālā iedarbība priekšdziedzera audos [Gilbert, 2011]. D vitamīna sekmīgai bioloģiskajai aktivitātei nepieciešami D vitamīna receptori. Šie steroīdu nukleārie receptori vairāk ir lokalizēti priekšdziedzera perifērajos rajonos (lokalizācija, kur pārsvarā veidojas priekšdziedzera vēzis) nekā centrālajā priekšdziedzera zonā [Schwartz, 2009].

Kā jau minēts, arī priekšdziedzēris piedalās D vitamīna aktīvās formas veidošanā. Gan veselā priekšdziedzērī, gan PV šūnās izdalās enzīms 25-hidroksivitamīna D₃ 1- α hidroksilāze (CYP₂₇ B₁), kas pārveido 25(OH)D par 1,25(OH)₂D₃. Ir pētījumi, kas rāda, ka PV šūnās 1- α hidroksilāzes ekspresija ir samazināta un tāpēc nesintezējas 1,25(OH)₂D₃ [Whitlatch, 2002]. Ir ziņojumi, ka tieši 25(OH)D, nevis 1,25(OH)₂D₃ paaugstina 1- α hidroksilāzes aktivitāti priekšdziedzera vēža šūnās, tāpēc tiek ieteikts kā priekšdziedzera pretvēža vielu lietot 25(OH)D, nevis 1,25(OH)₂D₃, kas draud ar hiperkalcēmiju [Lou, 2004a]. Savukārt citi pētnieki uzskata, ka PV šūnas ir zaudējušas spēju sintezēt 1- α hidroksilāzi, bet saglabājušas D vitamīna receptorus, tāpēc terapijā indicēts 1,25(OH)₂D₃ [Schwartz, 2009].

Pretēji 1- α hidroksilāzei enzīms 25-hidroksivitamīna D 24-hidroksilāze (CYP₂₄A₁) ir katabolisks enzīms, kas inaktivē 1,25(OH)₂D₃ un, iespējams, kavē anti-proliferatīvos procesus. Ir pētīts, ka genisteīns, sojas izoflavons, palielina 1,25(OH)₂D₃ antiproliferatīvo efektu, mazinot 24-hidroksilāzes aktivitāti [Swami, 2005].

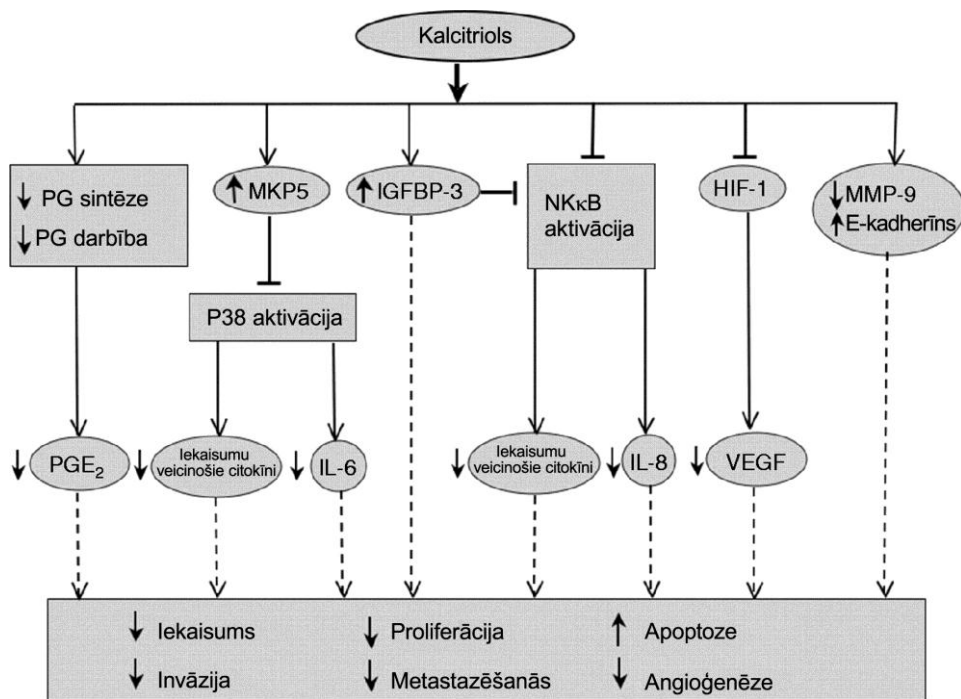
Domājams, ka D vitamīna pretvēža aktivitāte izpaužas, iedarbojoties uz nukleāriem D vitamīna receptoriem, kavējot PV šūnu funkcijas izmaiņas, ieskaitot vēža šūnu proliferācijas kavēšanu, šūnu cikla attīstību, šūnu invāziju, angiogēnēzi, var izraisīt šūnu diferenciaciju un apoptozi [Karlsson, 2010].

Hronisks iekaisuma process ir atzīts par riska faktoru daudzu vēža veidu, tostarp arī PV, attīstībā. Ar vēzi saistītam iekaisuma procesam raksturīgi, ka audzēja audos veidojas iekaisuma šūnas un paaugstinās tādu iekaisuma mediatoru kā citokīnu, hemokīnu, prostaglandīnu (PG) aktivitāte. Šie iekaisuma mediatori veicina ļaundabīgu transformāciju un vēža progresēšanu, kā arī angiogēnēzi, metastazēšanos un invāziju. Kalcitriols kavē iekaisuma prostaglandīnu (PG) sintēzi un bioloģisko iedarbību trijos veidos [Krishnan, 2010]:

- 1) nomāc ciklooksigenāzes-2 (COX-2 – enzīms, kas nodrošina PG sintēzi) ekspresiju;
- 2) pazemina PG receptoru ekspresiju;
- 3) paaugstina 15-hidroksiprostaglandīndehidrogenāzes (15-PGDH) (enzīma, kas inaktivē PG) ekspresiju.

Kalcitriols, iespējams, kavē PV progresēšanu, kā arī paaugstina jutību pret staru terapiju. D vitamīna molekulāro pretiekaisuma darbības mehānismu kopsavilkums ietver (1.13. att.) [Krishnan, 2010]:

- 1) PG sintēzes un bioloģiskās darbības nomākšanu;
- 2) veicina mitogēnu aktivētās proteīnkināzes-fosfatāzes-5 (MKP-5) ekspresiju ar stresa kināzes aktivāciju, kas savukārt kavē iekaisuma citokīnus (ieskaitot interleikīnu-6 (IL-6));
- 3) iedarbojas uz nukleāro faktoru- κ B (NF κ B), kā rezultātā mazinās tādu iekaisuma citokīnu kā interleikīna-8 (IL-8) sintēze;
- 4) paaugstina insulīnam līdzīgā augšanas faktora saistošo proteīnu-3 (IGFBP-3) ekspresiju, kas aptur proliferāciju un kavē NF κ B aktivāciju;
- 5) nomācoša iedarbība uz tādiem angiogēnēzi stimulējošiem faktoriem kā hipoksiju veicinošais faktors-1 (HIF-1), asinsvadu endotēlija augšanas faktors (VEGF), IL-8;
- 6) regulē tādus molekulāros mediatorus kā proteolītisko enzīmu matrices metālproteināzi-9 (MMP-9) un audzēju nomācošo E kadherīnu, kā rezultātā tiek kavēta invāzija un metastazēšanās.



1.13. att. Kalcitriola pretiekaisuma darbības molekulārie darbības mehānismi

[Krishnan, 2010]

PG – prostaglandīni; MKP-5 – mitogēnu aktivētā proteīnkināzes-fosfatāze-5; VEGF – asinsvadu endotēlija augšanas faktors; IL-6 – interleikīns 6; IGFBP-3 – insulīnam līdzīgā augšanas faktora saistošais proteīns-3 ; NFκB – nukleārais faktors κB; IL-8 – interleikīns 8;
HIF-1 – hipoksiju inducējošais faktors-1; MMP-9 – matricē metālproteināze-9

Saules ekspozīcija un priekšdziedzera vēzis. Saules ekspozīcija ir galvenais D vitamīna avots. D vitamīns, kas izstrādājas ādā, asinīs atrodas vismaz divreiz ilgāk nekā ar uzturu uzņemtais D vitamīns. Kad pieaugušais peldkostīmā saņem vienu minimālo eritēmas devu (vieglu ādas apsārtumu 24 stundas pēc saules ekspozīcijas), tad producētais D vitamīna daudzums ir ekvivalents ar uzturu uzņemtām D vitamīna 10 000–25 000 SV. Vitamīna izstrādāšanos ādā mazina daudzi faktori, t.sk. ādas pigmentācija, vecums, saules aizsargkrēmi. Platuma grādos zem 33°, īpaši ziemā, D vitamīna sintēze ādā ir ļoti zema [Holick, 2011].

D vitamīna nepietiekamība un deficīts ir kļuvis par sabiedrības veselības problēmu, jo aptver lielu populācijas daļu. Visvairāk šī problēma skar Ziemeļeiropas valstis, Amerikas Savienotās Valstis, etniskās grupas ar tumšu ādas krāsu un tos cilvēkus, kam ir zema fiziskā aktivitāte un kas maz uzturas ārpus telpām. Par Latviju pašlaik ir dati par veselām sievietēm, kas dzīvo Rīgā (ģeogrāfiskais platums – 57°), un, kā varētu prognozēt, sievietēm, kas nebija lietojušas D vitamīnu preparātu formā, D vitamīna līmenis statistiski ticami augstāks bija vasarā nekā ziemā, savukārt PTH

līmenis negatīvi korelēja ar D vitamīna līmeni serumā. Jāuzsver, ka arī vasarā 59,8% sieviešu D vitamīna līmenis serumā nerasniedza vēlamo līmeni [Lejnieks, 2013].

Zināms, ka saules ekspozīcija palielina D vitamīna sintēzi ādā, kas var mazināt vairāku lokalizāciju, tostarp priekšdziedzera vēža, risku. Vienlaikus palielināta UV-B ekspozīcija var izraisīt ādas vēzi. Ir daudz pētījumu, arī gadījumu kontroles un prospektīvi pētījumi, kas rāda, ka saules ekspozīcijas stiprums ir negatīvi saistīts ar PV risku [John, 2004; Van der Rhee, 2009]. Ģeogrāfiskos rajonos ar mazāku saules ekspozīciju novērota augstāka mirstība no PV [Schwartz, 2006]. Ir pētījumi, kas norāda, ka pacientiem, kuriem PV diagnosticēts vasarā, ir garāka dzīvildze nekā tiem, kuriem PV diagnosticēts ziemā [Lagunova, 2007]. Tiek izteikta hipotēze, ka melnādainajiem vīriešiem ir augstāks PV risks, jo ādas pigmentācijas dēļ UV radiācija iedarbojas mazāk [Lagunova, 2003], tomēr konstatēts, ka melnādainajiem vīriešiem atšķirībā no baltādainajiem PV risks nav saistīts ar saules ekspozīciju [Collo, 2008]. Kaut arī daudzos pētījumos tiek norādīts, ka UV-B starojums mazina PV attīstības risku, kā arī progresēšanu, tomēr ir arī daļa pētījumu, kas neapstiprina šo hipotēzi [Waltz, 2008; Gilbert, 2009;].

Cirkulējošais D vitamīns un priekšdziedzera vēža risks. Pētījumu rezultāti par cirkulējošā D vitamīna saistību ar PV risku ir pretrunīgi. Ir pētījumi, kas atbalsta D vitamīna protektīvo lomu [Holick, 2007; Donkena, 2011], un pētījumi, kuru rezultāti rāda D vitamīna seruma koncentrācijas negatīvu saistību ar PV risku, kā arī zema D vitamīna līmeņa saistību ar agresīvu PV [Ahonen, 2000; Gilbert, 2012] un augstāka D vitamīna līmeņa saistību ar lēnāku PV progresēšanu [Li, 2007; Tretli, 2009]. D vitamīna iespējamā PV kavējošā darbība tiek pētīta arī saistībā ar tā ietekmi uz PSA līmeni. Ir dati, kas rāda, ka PSA pieaugums PV pacientiem ir mazāks pavasara un vasaras mēnešos, kad ir augstāks D vitamīna līmenis [Vieth, 2006]. Nelielos intervences pētījumos ir norādījumi, ka D vitamīns pazemina PSA PV pacientiem [Woo, 2005].

Vienlaikus ir arī daudz pētījumu, kas parāda, ka nav negatīvas saistības starp cirkulējošo D vitamīnu un PV risku. Gan metaanalīzēs [Yin, 2009; Gandini, 2011], gan prospektīvā osteoporozes multicentru pētījumā par vecākiem vīriešiem [Barnett, 2010], kā arī lielā Eiropas gadījumu kontroles pētījumā EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) [Travis, 2009b] secina, ka D vitamīna līmenim nav ietekmes uz PV risku. Konstatēta arī U veida saistība starp PV risku un 25(OH)D koncentrāciju, secinot, ka gan zema, gan augsta D vitamīna koncentrācija var būt saistīta ar PV risku. Zema D vitamīna koncentrācija pasliktina mitozes kontroles

procesu, savukārt augsta var radīt D vitamīna rezistenci, pieaugot 24-hidroksilāzes aktivitātei, kas palielina D vitamīna inaktivācijas procesus [Tuohimaa, 2004].

Cēlonis tam, ka neizpaužas D vitamīna protektīvā darbība, var būt D vitamīna metabolisma pārmaiņas vai rezistence pret D vitamīnu. Rezistences cēloņi var būt paaugstināta D vitamīna katabolo enzīmu aktivitāte (1,25-D₃-24-hidroksilāze), šo fermentu aktivitāte pieaug arī vecumā. Cits iespējamais D vitamīna rezistences cēlonis ir D vitamīna receptoru gēnu polimorfisms, kā arī endogēnie steroīdi un fitoestrogēni var modulēt D vitamīna metabolizējošo enzīmu izdalīšanos [Lou, 2004b].

Iespējams, ka seruma D vitamīna līmenis neatspoguļo D vitamīna koncentrāciju lokālajos audos [Travis, 2009b]. Turklāt nav pietiekamas informācijas par D vitamīnu regulējošo enzīmu, kā arī D vitamīna metabolītu un D vitamīna receptoru aktivitāti normālos priekšdziedzera audos un PV audos *in vivo* apstākļos. Domājams, ka šos procesus lokālajos audos ietekmē ģenētiski, epiģenētiski un citi endogēni un apkārtējās vides faktori, kas pašreizējā posmā vēl nav izpētīti [Donkena, 2011].

Intervences pētījumi ar D vitamīna preparātiem. PV lēni progresējoša norise sākotnējās slimības stadijās paver plašas pētījumu iespējas, izmantojot D vitamīna metabolītus. PV stadijas var sadalīt šādos posmos:

- vīrieši ar PV risku;
- priekšdziedzera intraepiteliāla neoplāzija;
- klīnisks PV;
- minimāla atlieku slimība.

Līdz šim lielākā daļa intervences pētījumu ir veikti pacientiem ar izplatītu, androgēnnejutīgu PV. Šādai klīniskai PV formai ir grūtāk sagaidīt pozitīvus rezultātus. Pētījumu rezultāti ir pretrunīgi. Visbiežāk vēža augšanu nevar kavēt bez blakusiedarbības – hiperkalcēmijas. Te risinājums varētu būt mazākas kalcitriola devas vai kalcitriola analogu lietošana.

Ir daudz pacientu, kam konstatēts lokalizēts PV, kuriem terapijas taktika ir piesardzīga novērošana dinamikā (angļu val. *watchful waiting*). Šie vīrieši ar lēni progresējošu PV, kuriem tiek atlikta aktīva ārstēšana un kuri tiek novēroti, būtu piemēroti kandidāti D vitamīna metabolītu terapijai, kura, iespējams, kavētu PV attīstību.

Pašreizējā posmā ieteikumi primārajai prevencijai būtu – lietot 25(OH)D lielās devās, bet klīniski izplatīta vēža gadījumā – 1,25(OH)₂D₃. Šos D vitamīna metabolītus,

iespējams, ir vēlams lietot kombinētā terapijā, piemēram, ar fitoestrogēniem [Schwartz, 2009].

D vitamīns uzturā un priekšdziedzera vēža attīstības risks. D vitamīnu satur tikai daži ikdienā lietojami uztura produkti (1.3. tab.).

1.3. tabula

D vitamīna avoti uzturā (D₃ dzīvnieku valsts produktos, D₂ – sēnēs) – Vācijas BLS, Maksa Rubnera institūta izveidotā pārtikas sastāva datu bāze

Produkts	Daudzums	SV	µg
Siļķe, marinēta	85 g	680	17
Lasis, svaigs, mazaizsālīts	85 g	612	15,3
Lasis, konservēs ar asakām	85 g	520	13
Sardīnes	85 g	340	8,5
Tuncis, konservēts eļļā	85 g	200	5
Mencas ikri	85 g	136	3,4
Siļķu, laša ikri	85 g	68	1,7
Garneles, vārītas	85 g	34	0,85
Mencu aknu eļļa	1 g	118	2,95
Vistas aknas, pagatavotas	85 g	34	0,85
Liellopa aknas, pagatavotas	85 g	68	1,7
Vistas ola (dzeltenums)	1 gab.	40	1
Cūku tauki	50 g	12	0,3
Sviests	10 g	4	0,1
Piens 2,5%	glāze 250 ml	5	0,13
Kultivētās sēnes, svaigas	100 g	76	1,9
Baravikas, svaigas	100 g	124	3,1
Baravikas, žāvētas, saldētas	100 g	160	4
Baravikas, žāvētas	100 g	920	23

ASV un Kanādā daudzi produkti tiek bagātināti ar D vitamīnu (piena, graudaugu produkti, apelsīnu sula). Eiropā pienu ar D vitamīnu bagātina tikai Zviedrijā un Somijā, bet daudzās valstīs D vitamīnu pievieno graudaugiem, margarīnam. Latvijā pieejami ar D vitamīnu bagātināti margarīni un daži jogurti.

Multivitamīni satur 400–1000 SV D₂ vai D₃ vitamīna.

Rekomendējamais D vitamīna daudzums uzturā [Holick, 2011]:

- 19–50 gadu vecumā vismaz 600 SV/d (starptautiskās vienības/dienā);
- 50–70 gadu vecumā – 600 SV/d;
- ≥ 70 gadu vecumā – vismaz 800 SV/d.

Tomēr, lai 25(OH)D līmenis asinīs pārsniegtu 30 ng/ml, ASV Endokrinologu asociācija iesaka ≥ 50 gadu vecumā papildus lietot 1500–2000 SV/d [Holick, 2011].

Lai arī D vitamīnam uzturā ir mazāka loma optimāla D vitamīna līmeņa sasniegšanai serumā nekā saules ekspozīcijai, tomēr zināms, ka arī ar uzturu rekomendētās D vitamīna devas nesaņem liela daļa Eiropas populācijas. Vidējie D vitamīna rādītāji uzturā ir ievērojami zemāki par rekomendējamiem Austrijā, Vācijā, Lielbritānijā, Itālijā, Nīderlandē, Norvēģijā, Īrijā [European Food Safety Authority, 2006]. Latvijas dati rāda, ka Latvijas iedzīvotāji vidēji uzņem 68 SV D vitamīna, kas, iespējams, ir mazāk nekā reāli uzņemtais D vitamīna daudzums, jo arī citu uzturvielu un enerģētiskā vērtības rādītāji ir zemi [Nacionālais diagnostikas centrs, 2009]. Nesenā metaanalīzē noteikts, ka D vitamīna mediāna uzturā bija 112 SV [Gilbert, 2011].

Daudzi lieli pētījumu [Park, 2007; Kristal, 2012] un arī metaanalīzes [Huncharek, 2008a] norāda, ka nav saistības starp D vitamīna daudzumu uzturā un PV risku.

D vitamīns un fitoestrogēni. Kā zināms, D vitamīna aktīvā forma $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (kalcitriols) veidojas ne tikai nierēs, bet arī citos audos. Arī priekšdziedzera audi spēj gan sintezēt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no $25(\text{OH})\text{D}$, gan noārdīt aktīvo D vitamīna formu. Citohroma C450 hidroksilāzes, kas nodrošina $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sintēzi (CYP27B1; 25-D3- 1α -hidroksilāze) un katabolismu (CYP24; 1,25-D3-24-hidroksilāze), ir konstatējamas gan veselās, gan PV šūnās. Tiek izvirzīta hipotēze par $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ iespējamu autokrīnu un parakrīnu protektīvu darbību audzēja šūnās, un CYP24 tiek uzskatīt par onkogēnu vielu, jo tas ātri katabolizē $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ par mazāk aktīviem metabolītiem [Cross, 2004]. *In vitro* pētījumā soja un genisteīns palielina CYP27B1 un samazina CYP24 ekspresiju [Farhan, 2002] priekšdziedzera vēža šūnās, šī iedarbība varētu kavēt audzēja progresēšanu [Cross, 2004].

Citi pētījumi vērsti uz to, ka PV attīstību var kavēt, iedarbojoties uz PG metabolismu. Gan D vitamīnam, gan fitoestrogēniem ir antiproliferatīva aktivitāte. Tiek izteikta hipotēze, ka D vitamīna un fitoestrogēnu kombinēta lietošana var darboties protektīvi. Kalcitriols kavē PG metabolismu PV šūnās trīs veidos [Swami, 2007]:

- 1) mazina COX-2 koncentrāciju;
- 2) stimulē 15-PGDH;
- 3) samazina PGE_2 un $\text{PGF}_{2\alpha}$ receptoru aktivitāti.

Rezultātā mazinās bioloģiski aktīvā PGE_2 koncentrācija, kas rada augšanas kavēšanu PV šūnās. Ir pētīta genisteīna (sojas fitoestrogēna) kombinācijas ar kalcitriolu iedarbība uz PV šūnām, kas būtu izmantojama gan PV prevencijā, gan ārstēšanā. Genisteīns kavē CYP24 aktivitāti, rezultātā paaugstinās kalcitriola bioloģiskā aktivitāte.

Turklāt genisteīns papildus CYP24 kavēšanai kavē arī COX-2, kā arī PGE₂ un PGF_{2α} receptorus. Priekšrocības šāda veida kombinētai terapijai ir kalcitriola un genisteīna lietošanas relatīvais drošums, jo nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, kurus arī lieto, lai ietekmētu PG sistēmu, ir daudz blakņu [Swami, 2007].

Par to, kā lignāni ietekmē D vitamīna metabolismu un bioloģisko iedarbību, kā arī par sinerģisku lignānu un D vitamīna iedarbību uz PV vēl nav veikti pētījumi. Var hipotētiski pieļaut, ka iedarbība varētu būt līdzīga kā genisteīnam.

1.6. Citi iespējamie priekšdziedzera vēzi ietekmējošie faktori

Fiziskajai aktivitātei ir vāja negatīva saistība ar PV risku (metaanalīze 2011. gadā [Liu, 2011]). Iespējamie bioloģiskie darbības mehānismi – ietekme uz specifiskiem augšanas faktoriem un hormoniem, tādiem kā insulīns, IGF-1 un D vitamīns.

Aspirīna un dažu nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana (propionāti, piemēram, ibuprofēns, naproksēns) var mazināt PV attīstības risku, jo kavē ciklooksigenāzes, nozīmīgākos enzīmus, kas nepieciešami prostaglandīnu sintēzei [Leitzmann, 2012].

Seksuālās uzvedības saistību ar PV risku var ietekmēt vairāki faktori. Seksuālās attiecības ar daudziem partneriem palielina seksuāli transmisīvo slimību risku, kā arī paaugstinās testosterona līmenis, kas var ietekmēt PV attīstības procesu. Metaanalīzē secināts, ka PV risks palielinās, pieaugot seksuālajai aktivitātei [Leitzmann, 2012]. Citi pētījumi rāda, ka ejakulācijas biežums ir negatīvi saistīts ar PV risku, ko varētu skaidrot ar toksīnu izvadīšanu no priekšdziedzera [Leitzmann, 2004b].

Par smēķēšanas saistību ar kopējo PV incidenci dati ir pretrunīgi. Atsevišķi pētījumi rāda, ka smēķētājiem ir mazāks lokalizēta PV risks, ko varētu skaidrot ar to, ka smēķētājiem PSA ir zemāks nekā nesmēķētājiem un, iespējams, smēķētāji retāk veic PV skrīningu [Leitzmann, 2012]. Tomēr nesēn veiktā metaanalīzē tiek secināts, ka smēķēšana tomēr ir saistīta gan ar PV incidenci, gan mirstību. PV risks ir statistiski nozīmīgi lielāks tiem smēķētājiem, kas izsmēķē lielu daudzumu cigarešu [Huncharek, 2010; Leitzmann, 2012].

Alkoholam nav pierādīta loma PV attīstībā [Huncharek, 2008b; Watters, 2010]).

Pētījumu par uztura bagātinātāju (multivitamīni, β karotīni, retinols, tokoferols, selēns, C vitamīns) lietošanu rezultāti ir ļoti heterogēni. Daļā pētījumu konstatēja, ka nav ietekmes uz PV risku (E vitamīns ar selēnu; karotīni ar retinolu, C vitamīns,

E vitamīns), daudzos konstatēja riska palielināšanos (β karotīns, vairāki pētījumi ar multivitamīniem), vienā pētījumā vecākiem vīriešiem, smēķētājiem Somijā (α -tokoferols) konstatēja riska mazināšanos [Schmid, 2011; Leitzmann, 2012]. Jāsecina, ka kopumā uztura bagātinātājiem nav pierādīta protektīva loma PV riska mazināšanā.

1.7. PSA skrīninga ieviešanas ietekme uz uztura pētījumu datu interpretāciju

PSA skrīninga ieviešana pagājušā gadsimta deviņdesmitajos gados ievērojami mainīja PV incidenci. Pirms “PSA ēras” pārsvarā tika diagnosticēti izplatīti PV, bet pēc tam ievērojami biežāk tika diagnosticēta klīniski lokalizētas PV formas. Tātad pētījumos laikposmā pirms PSA ēras daudzi lokalizēti, asimptomātiski PV netika diagnosticēti. Viens pētījums tika izvērtēts divas reizes (pirms un pēc PSA skrīninga lietošanas), un tika iegūti atšķirīgi rezultāti par tomātu produktu un likopēna ietekmi uz PV risku [Giovannucci, 1995; 2002]. Tāpēc rezultāti un secinājumi par atsevišķu produktu vai uzturvielu ietekmi uz PV attīstību varēja atšķirties no pētījumiem, sākot no deviņdesmitajiem gadiem [Wei, 2012]. Minētie faktori palīdz izskaidrot, kāpēc uztura pētījumu rezultāti ir tik heterogēni.

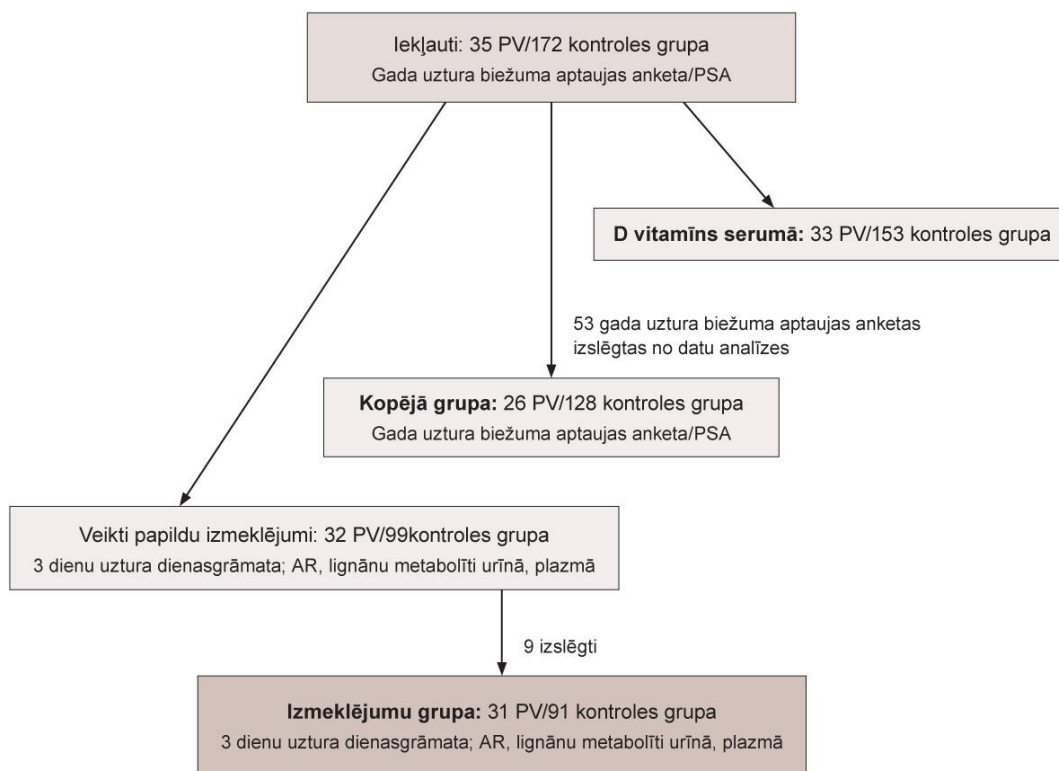
2. MATERIĀLS UN METODEDES

2.1. 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 1. pielikumā). Pētījumi reģistrēti arī Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) Zinātnes daļā. Katrs pētījuma dalībnieks sniedza rakstisku piekrišanu (pētījumu dalībnieku piekrišanas veidlapas 2. pielikumā).

2.1.1. Gadījumu kontroles pētījuma dizains

Pētījumā tika iekļauta PV grupa un kontroles grupa. PV pacienti tika komplektēti Rīgas Austrumu KUS (RAKUS) Latvijas Onkoloģijas centra ambulatorajā daļā, kontroles grupas pacienti – Lailas Mikules un Irēnas Salgus ģimenes ārstu praksē un uzņēmumā „Rīgas satiksme”. Lielākā daļa no pētījuma dalībniekiem bija rīdzinieki. Pētījuma dalībnieki tika iekļauti laika periodā no 2009. gada oktobra līdz 2012. gada februārim. Kopējā pētījuma shēma attēlota 2.1. attēlā.



2.1. 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 klasifikācijai (TNM klasifikācija 3. pielikumā);
- PSA robežās no 2,5 µg/L līdz 20 µg/L;

- Glīsona (*Gleason*) skaitlis <8 (Glīsona metodika aprakstīta nodaļā *Morfoloģiskā izmeklēšana*);
- 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.

Ņemot vērā, ka risks saslimt ar PV ievērojami pieaug vecumā pēc 45 gadiem, izvēlēts atbilstošs pētījuma dalībnieku vecums. Otrs būtiskākais riska faktors ir ģenētiskie faktori [American Cancer Society, 2012], tāpēc no pētījuma izslēgti pacienti ar PV ģimenes anamnēzē, lai tas neietekmētu pētījuma rezultātus, izvērtējot uztura faktoru ietekmi uz PV risku. Tika analizēts pētījuma dalībnieku ierastais, pašu izvēlētais uzturs (netika iekļauti dalībnieki, kuru uzturu nosaka kāda institūcija, piemēram, pansionātu iemītnieki). Veģetārieši tika izslēgti, jo viņu uzturs kardināli atšķiras no omnivoru uztura, tajā ir daudz vairāk fitoestrogēnu. Veģetārieši būtu jāpēta kā atsevišķa grupa, bet tie ir reti sastopami vecāku vīriešu vidū Latvijā. Tā kā PV attīstība visbiežāk notiek lēni – daudzu gadu vai gadu desmitu laikā, tika izslēgti dalībnieki, kas mainījuši ēšanas ieradumus pēdējo 5 gadu laikā. Netika iekļauti dalībnieki, kam diagnosticēts citas lokalizācijas audzējs, hroniska aknu slimība, hroniska nieru slimība un 1. tipa cukura diabēts, jo šādiem pacientiem visbiežāk ir izmainīta vielmaiņa, uzturvielu biopieejamība. PSA, Glīsona skaitļa un TMN klasifikācijas nosacījumi izvēlēti, lai pētītu pirmo reizi diagnosticēta PV pacientus, kam vēzis ir agrīnā stadijā, vēl nav izplatījies un tāpēc vēl neietekmē ēšanas ieradumus (turklāt pacienti tika aptaujāti pirms diagnozes noteikšanas, tāpēc nevarēja būt mainījuši ēšanas ieradumus, uzzinot PV diagnozi), kā arī neietekmē vielmaiņu.

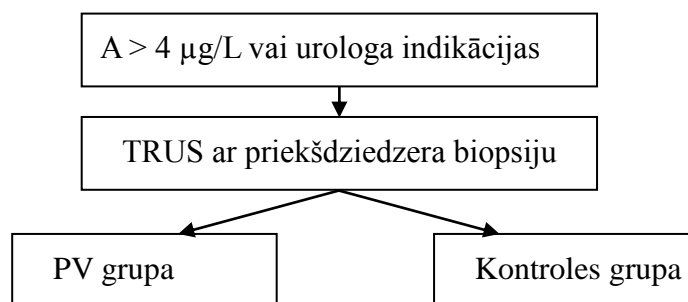
Sākotnēji pētījumā tika iekļauti 35 pacienti PV grupā un 172 dalībnieki kontroles grupā.

Izmeklējumu apjoms iekļautajiem pētījuma dalībniekiem:

- gada uztura biežuma aptaujas anketa (5. pielikums);
- dzīvesveida anketa (4. pielikums);
- PSA;
- 25(OH)D;
- urīna analīze;

- urologa apskate, veicot DRI (digitāli rektālu izmeklēšanu);
- TRUS (transrektāla ultrasonoskopija) ar priekšdziedzera biopsiju:
 - PSA > 4,0 µg/L;
 - PSA ≤ 4 µg/L, bet nozīmē urologs pēc DRI.

Ja PSA > 4 µg/L vai vadoties pēc urologa indikācijām, pēc uztura datu ievākšanas un izmeklējumu veikšanas tika veikta TRUS ar priekšdziedzera biopsiju. Pēc biopsijas rezultātu iegūšanas pētījuma dalībnieks tika iedalīts PV vai kontroles grupā (2.2. attēls).



2.2. att. Pētījuma shēma – iedalījums pētījuma grupās

Dati par ģimenes onkoloģisko anamnēzi tika iegūti, aptaujājot pētījuma dalībniekus (sk. 4. pielikumu „Dzīvesveida anketa”). Aptauju veica Laila Meija un pētījumam apmācīta uztura speciāliste Daina Erdmane. Informācija par blakusslimībām tika iegūta no ģimenes ārsta vai veicot pacienta aptauju, ņemot vērā viņa sniegto informāciju. PV diagnozi un TNM stadiju noteica urologs un patologs, ņemot vērā DRI, laboratoriskās izmeklēšanas, TRUS ar priekšdziedzera biopsiju rezultātus. Pētījumā piedalījās urologi Vilnis Lietuvietis, Māris Jakubovskis, Arkādijs Menis, Ivars Kukulis, Sergejs Beketovs, Samuēls Gordins un patologs Māris Sperga.

Turpmākā datu analīzē tika izdalītas trīs grupas: Kopējā grupa, Izmeklējuma grupa un grupa, kam izmeklēts D vitamīns serumā.

1) Kopējā grupa: grupa ar datu analīzei atbilstošām gada uztura biežuma aptaujas anketām.

Iekļautais pētījuma dalībnieku skaits Kopējā grupā: 26 pacienti PV grupā un 128 dalībnieki kontroles grupā.

Veicot datu statistisko apstrādi, saskaņā ar *Willett* metodiku [Willett, 2013] no turpmākās uztura datu analīzes tika izslēgtas tās gada uztura biežuma aptaujas 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.

2) Izmeklējumu grupa: grupa ar papildu izmeklējumiem.

Iekļautais pētījuma dalībnieku skaits Izmeklējumu grupā: 31 pacients PV grupā un 91 dalībnieks kontroles grupā.

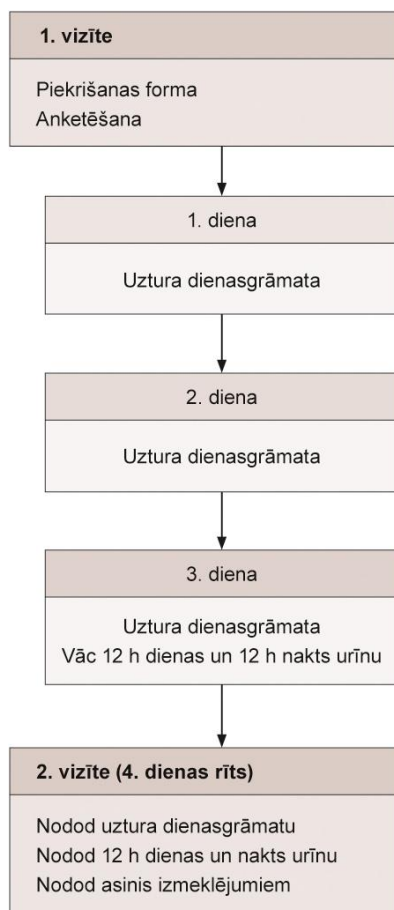
Papildu izslēgšanas kritēriji Izmeklējumu grupai:

- antibiotiku lietošana pēdējo 3 mēnešu laikā;
- paracetamola lietošana pēdējo 3 dienu laikā (ietekmē rezultātus, nosakot DHBA ar gāzu hromatogrāfiju-masspektroskopiju (GC-MS));
- zarnu rezekcija;
- iekaisīga zarnu slimība;
- caureja.

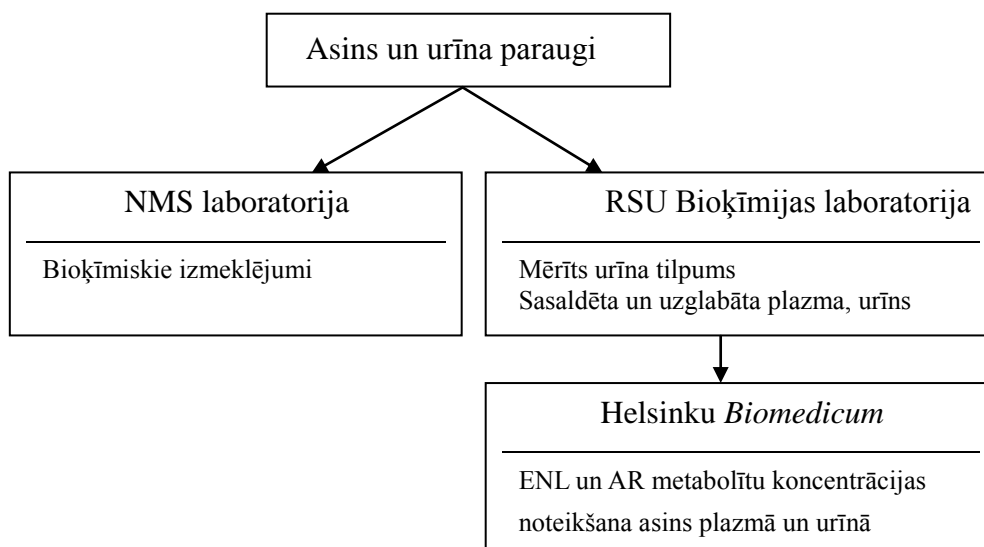
Izmeklējumu grupā netika iekļauti dalībnieki, kuriem zināms, ka zarnu mikroflorā ir pārmaiņas (kas lietojuši antibiotikas pēdējo 3 mēnešu laikā, kam ir iekaisīga zarnu slimība, caureja vai bijusi zarnu rezekcija), jo minētajās situācijās zarnās enterolaktona veidošanās no uztura lignāniem ir traucēta [Adlercreutz, 2010]. Tika izvirzīts papildu nosacījums – pirms izmeklējumu veikšanas 3 dienas nelietot paracetamolu, jo paracetamols ietekmē DHBA rezultātus, kas tiek noteikti ar 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. 2.3. attēlu), lai izmeklētu arī ENL un AR metabolītu koncentrāciju asins plazmā un urīnā. Asins paraugi tika nodoti pirms priekšdziedzera biopsijas (pirms antibiotiku saņemšanas).

Grafiski pētījuma shēma Izmeklējumu grupai attēlota 2.3. attēlā.



2.3. att. Pētījuma shēma Izmeklējumu grupai



2.4. att. Izmeklējumu veikšanas shēma Izmeklējumu grupai

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

Iegūtie asins paraugi un urīns tiek nogādāts divās laboratorijās (atbildīgā par procesa atbilstību – Laila Meija, darbu veica Laila Meija un Daina Erdmane) (2.4. attēls).

Papildu izmeklējumi Izmeklējumu grupā:

- 3 dienu uztura dienasgrāmata (6. pielikums);
- Helsinku *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, AlAT, 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 datos bija neatbilstoši augsts vai zems uzņemtās 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 91 kontroles grupas dalībnieka dati.

Izmeklējumu grupā, analizējot rezultātus, tika izdalītas apakšgrupas gan PV, gan kontroles grupā: vīrieši, kas bija lietojuši uzturā rudzu maizi, un tie, kuri nebija lietojuši rudzu maizi uzturā trešajā uztura dienasgrāmatas rakstīšanas dienā, kā arī tie, kas bija un nebija lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā.

3) Atsevišķi tika analizēta grupa, kam noteikta D vitamīna koncentrācija serumā (33 PV grupā un 154 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).

2.1.2. 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 komplektēti Rīgas Austrumu KUS Latvijas Onkoloģijas centra ambulatorajā daļā 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 sākta PV ārstēšana (pirms operatīvās terapijas vai pacienti, kuriem tika plānota cita terapijas metode).

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 skat. 2.5. attēlā. Visiem pētījuma dalībniekiem tika nozīmēta 2 nedēļas ilga 350 g rafinētās kviešu maizes lietošana („wash out” periods), pēc tam 6 nedēļas ilga rudzu maizes lietošana (350 g). Pētījuma dalībniekiem tika izsniegta skaidrojoša informācija par pētījumu (7. pielikums). 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.



2.5. att. Intervences pētījuma shēma

Pētījuma dalībnieki tika anketēti, lai novērtētu potenciālos PV riska faktorus, izmantojot dzīvesveida aptaujas anketu, gada uztura biežuma aptaujas anketu, un aizpildīja 3 dienu uztura dienasgrāmatu (6. pielikums) katru reizi pirms analīžu veikšanas. Morfoloģiski tika izmeklēts priekšdziedzera biopsijas materiāls un operācijas (prostatektomijas) materiāls. Abos priekšdziedzera audu materiālos (priekšdziedzera vēža šūnās) tika izvērtēta apoptozes aktivitāte.

Dati par ģimenes onkoloģisko anamnēzi tika iegūti, aptaujājot pētījuma dalībniekus. Informācija par blakus slimībām tika iegūta, veicot pacienta aptauju, ņemot vērā viņa sniegto informāciju. PV diagnozi un TNM stadiju noteica urologs un patologs, ņemot vērā DRI, laboratorisko izmeklējumu, TRUS ar priekšdziedzera biopsiju rezultātus. Pētījumā piedalījās apmācīta uztura speciāliste Daina Erdmane, urologi Vilnis Lietuvietis, Māris Jakubovskis, Arkādijs Menis, Ivars Kukulis, Sergejs Beketovs, Samuels Gordins un patologs Māris Sperga.

Izmeklējumu apjoms:

- gada uztura biežuma aptaujas anketa (5. pielikums);
- dzīvesveida anketa (4. pielikums);
- uztura dienasgrāmatas (6. pielikums);
- urologa apskate, veicot DRI un TRUS (transrektāla ultrasonoskopija) ar priekšdziedzera biopsiju;
- Helsinku *Biomedicum* laboratorijā: DHPPA, DHBA, ENL plazmā;
- NMS laboratorijā: PSA; bPSA (brīvais PSA), testosterons, SHBG, LH, FSH, BAI (brīvo androgēnu indekss);
- morfoloģiskā izmeklēšana: priekšdziedzera biopsijas un operācijas (prostatektomijas) materiāls.

2.2. Riska faktoru novērtēšana

Lai novērtētu dažādus iespējamus PV riska faktorus, pētījuma dalībnieki tika intervēti, izmantojot dzīvesveida anketu (4. pielikums). 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.

2.3. 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 (5. pielikums). Anketa veidota, adaptējot Eiropas prospektīvā vēža pētījuma (*EPIC: European Prospective Investigation of Cancer*) uztura biežuma gada anketu [University of Cambridge, 2008a]. Izstrādes procesā pētījuma autore konsultējās par anketas saturu un aptaujas metodiku ar Helsinku universitātes Helsinku Preventīvās medicīnas, uztura un vēža institūta *Biomedicum* eksperti Paivi Söderholmu (*Paivi Söderholm*). Anketa veidota, ņemot vērā Latvijas iedzīvotāju uztura paradumus. Izstrādājot anketu, īpaša uzmanība pievērsta pilngraudu produktiem un tiem lignānus saturošiem produktiem, ko uzturā regulāri lieto Latvijas iedzīvotāji. Anketa ietver 159 jautājumus, iekļaujot visas galvenās produktu un ēdienu grupas, no tiem 26 graudaugu produkti, 27 gaļas, olu un zivju produkti, 13 piena produktu veidi, 28 produkti no sakņu, dārzeņu pārtikas grupas, 13 produkti no augļu, ogu grupas, pieci riekstu veidi, seši sēklu veidi; zupas un jaukto ēdienu grupā iekļautas 11 sadaļas, seši saldo ēdienu veidi, dzērienu grupā ir 17 sadaļas, ieskaitot sešus alkoholiskos dzērienus, ietverti arī septiņi uztura tauku veidi. Pētījuma dalībnieki norāda, cik bieži dienas/nedēļas/mēneša laikā lieto vai vispār nelieto attiecīgo produktu. Lai izvērtētu uzņemtā uztura daudzumu, uztura aptaujas anketa tika lietots speciāls pārtikas produktu un ēdienu porciju fotoattēlu atlants (izveidojusi Lietuvas Republikas Veselības ministrija, Pārtikas centrs un Viļņas Universitātes Medicīnas fakultāte, latviski tulkojusi un izdevusi v/a „Sabiedrības veselības aģentūra” [Lietuvas Republikas Veselības Aizsardzības ministrija, 2007]). Šajā bukletā ir 144 produktu dažādu lielumu porciju fotogrāfijas (8. pielikums), līdzās ir šķīvja fotogrāfija dabiskā izmērā. Pētījuma dalībniekus ar aptauju iepazīstina un aptauju veic šim nolūkam speciāli apmācīts uztura speciālists.

Daļa pētījuma dalībnieku papildus 3 dienas aizpilda speciāli izstrādātu uztura dienasgrāmatu (6. pielikums), kas adaptēta no Eiropas prospektīvā vēža pētījuma (*EPIC: European Prospective Investigation of Cancer*) uztura dienasgrāmatas [University of Cambridge, 2008b]. Pētījuma dalībnieki aizpildīja uztura dienasgrāmatu kopā ar ēdienu porciju lieluma novērtēšanas bukletu (8. pielikums). Uztura dienasgrāmata nepieciešama pirms asins un urīna analīžu nodošanas, jo lignānu metabolītiem ENL eliminācijas pusperiods ir 6–8 stundas, AR – 5 stundas. Pētījuma dalībniekiem tika izskaidrots un izsniegta instrukcija, kā korekti aizpildīt uztura dienasgrāmatu

(9.pielikums). Intervences pētījumā, lai novērtētu uzņemtā ēdiena daudzumu, aizpildot uztura dienasgrāmatu, katram pētījuma dalībniekam tika izsniegti pārtikas svāri (*Soehnle*, precizitāte 1 g), kā arī papildus instrukcija par ikdienas uzturu un dienasgrāmatas aizpildīšanu laikā, kad tika lietota pētījuma maize (10. pielikums).

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. Šajā programmā izmantota BIOR Pārtikas sastāva datubāze, kas veidota ar mērķi analizēt pārtikas patēriņa datus “Latvijas iedzīvotāju visaptverošais pārtikas patēriņa pētījumā, 2007–2009” [Nacionālais diagnostikas centrs. PVD Pārtikas centrs, Pārtikas un veterinārā dienesta Pārtikas centrs, 2009] un šobrīd papildināta ar nepieciešamo informāciju, turpina nodrošināt datu apstrādi Latvijas iedzīvotāju pārtikas patēriņa pētījumos. BIOR Pārtikas sastāva datubāze veidota, par pamatu izmantojot Vācijas BLS, Maksa Rubnera (*Max Rubner*) institūtā izveidoto pārtikas sastāva datu bāzi (*Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin, German*), kas papildināta ar Latvijai raksturīgiem produktiem un receptēm. Datu bāze satur datus par 3000 produktu un ēdienu uzturvērtību. Tiek iegūts 131 uzturvērtības rādītājs. Speciāli šim pētījumam BIOR datu bāze tika papildināta ar lignānu vērtībām pārtikas produktos. Tika izmantota Kanādas lignānu datu bāze [Thompson, 2006], jo tā ir ļoti plaša un satur četru lignānu veidu (MAT, SECO, LAR, PIN) vērtības. Datu bāze tika papildināta arī ar Helsinku Universitātes Preventīvās medicīnas, uztura un vēža institūtā noteiktajām AR vērtībām [Meija, 2013a] un 6 lignānu veidu (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.

2.4. 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

Alkilrezorcīnu daudzums un homologu kompozīcija tika noteikta ar gāzu hromatogrāfiju-masspektroskopiju (GC-MS). Maizes paraugi tika sasaldēti, izžāvēti, ekstrahēti ar 1-propanololu.

Izmantotie reaģenti:

1-propanols (*Merck, Darmstadt, Germany*), etilacetāts (*Rathburn, Walkerburn, Scotland*), trimetil-hloro-silāns (TMCS) un heksametil-disilizāns (HMDS) (*Pierce, Rockford, IL, USA*), piridīns (*Romil, Waterbeach, Cambridge, UK*), 5-n-AR standarti (C15:0, C17:0, C19:0, C21:0, C23:0, C25:0) un iekšējais standarts C20:0.

Iekārtas:

Gāzu hromatogrāfijas-masspektrometrijas iekārta, kas sastāv no *Quadrupole* masspektrometra *Fisons MD1000*, kombinēta ar *Fisons GC 8000* gāzu hromatogrāfu (*Fisons Instrumentation Inc., Milan, Italy*). Kapilārā kolonna BP-5 (garums 12,5 m, diametrs 0,22 mm, plēves biezums 0,25 μm; *SGE International Pty Ltd., Ringwood, Australia*).

Paraugu ekstrakcija un analīze

Maizes paraugi tika saldējot žāvēti, samalti un ekstrahēti 1-propanolā [Morrison et al. 1984]. 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 sausrnā. Katrs paraugs tika analizēts divkārši, kā rezultātu norādot vidējo lielumu.

Lignānu noteikšana

Izmantotie reaģenti:

Lignānu standarti un to ¹³C3-marķētie aizstājēji iegūti no Dr. Botinga grupas (*School of Chemistry, University of St. Andrews, UK*), bēta-glikuronidāze (no *Helix Pomatia*), No G0751 (*Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany*), metanols No RH1019 (*Rathburn Chemicals Ltd, Walkerburn, Scotland*), nātrijs hidroksīda šķīdums No 1.09913, nātrijs acetāts No 1.06268, dietilēteris No 1.00921 un etiķskābe No 1.00063 (*Merck, Darmstadt, Germany*), DEAE SephadexTMA-25 #17-0170-02 (*PharmaciaBiotech AB, Uppsala, Sweden*), trimetil-hloro-silāns (TMCS), heksametil-

disilizāns (HMDS) (*Pierce, Rockford, IL, USA*), piridīns (*Romil, Waterbeach, Cambridge, UK*).

Iekārtas

Tika izmantota iepriekš aprakstītā gāzu hromatogrāfijas-masspektrometrijas iekārta.

Paraugu ekstrakcija un analīze

Maizes paraugi tika saldējot žāvēti, samalti un analizēti pēc modificētiem Penalvo u.c. [Penalvo JL, 2005a] un Milderer u.c. [Milder, 2004] protokoliem. Paraugu attīrīšanai pēc enzīmu hidrolīzes C18-kārtridža (*Waters, Milford, MA*) vietā tika izmantota ekstrakcija ar ēteri. Visi rezultāti iegūti, aprēķinot lignānu daudzumu neizzāvētā paraugā. Katrs paraugs tika analizēts divkārsī, kā rezultātu norādot vidējo lielumu.

2.5. Laboratoriskie izmeklējumi

Pētījuma dalībniekiem asins paraugs no elkoņa vēnas (*v.mediana cubiti*) tika paņemts no rīta tukšā dūšā. Tika veikti šādi izmeklējumi NMS laboratorijā (atbildīgā persona: Zeltīte Rūsa). 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 (*International Federation of Clinical Chemistry*) 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 (instrukcijas 11. pielikumā).

12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīna vākšanai un glabāšanai pētījuma dalībniekiem tika izsniegta instrukcija (12. pielikums). Urīns tika vākts 2 l 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 ar cilindru tika mērīts urīna tilpums. Urīns tika glabāts 4,5 ml kriostobriņos (*CryoPure Tube, Sarstedt Ag & Co, Numbrecht, Germany*) –20 °C temperatūrā (instrukcijas 11. pielikumā). RSU bioķīmijas laboratorijā par procesu atbildēja un darbus veica Līga Lārmane. Sasaldētie urīna un plazmas paraugi tika transportēti konteineros ar sauso ledu uz Helsinku Universitātes Preventīvās medicīnas, uztura un vēža institūta *Biomedicum* laboratoriju.

Helsinku Universitātes Preventīvās medicīnas, uztura un vēža institūta *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 institūtā ar laika risinājuma imunoloģisko fluorescences metodi (*Time-Resolved Fluorescence Immunoassay method, TR-FIA*), kuras pamatā ir fluorescences mērīšana [Adlercreutz, 1998; Stumpf, 2000]. Intervences pētījuma dalībniekiem tika veikti tikai asins plazmas izmeklējumi (netika izmeklēts urīns).

2.6. Morfoloģiskā izmeklēšana

Morfoloģiskā izmeklēšana tika veikta RAKUS Patoloģijas centrā. 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. Tā balstās uz audzēja histoloģiskās arhitektūras izvērtēšanu 1–5 ballu skalā. Pēc šīs skalas tiek novērtēts gan audzēja prevalējošais komponents, gan otrs (mazāk prevalējošais) komponents. Glīsona formulā pirmais skaitlis ataino prevalējošo audzēja arhitektūru, un otrais skaitlis ataino audzēja mazāk prevalējošo (bet pēc lieluma otro vietu ieņemošo) komponentu. Šo skaitļu summa (no 2 līdz 10) ir Glīsona skaitlis [Lilleby, 2001].

Intervences pētījumā tika noteikta apoptozes aktivitāte priekšdziedzera vēža šūnās. Tika salīdzināts priekšdziedzera biopsijas materiāls ar operācijas materiālu 11 pacientiem, kuri operēti RAKUS slimnīcās. Darba posmi:

1. Tika atlasīti reprezentatīvākie materiāli imūnhistoķīmijai. No 44 pacientiem 11 bija operēti RAKUS slimnīcās. Pēc mikroskopēšanas tika atrasti histoloģiskie parafīna bloki un izgatavoti jauni parafīna griezumi uz histoloģiskiem stikliņiem (ar galvanizēti lādētu virsmu).

2. Imūnhistoķīmija. 3–4 mikrometrus biezi griezumi ar stikliem tika ievietoti ksilolā 10–15 min deparafinizācijai. Pēc tam slaidi tika noskaloti krāna ūdenī un veikta rehidratācija samazinātas koncentrācijas spirtos – 90%, 70%, 60%. Pēc rehidratācijas audu paraugi tika ievietoti PBS buferī istabas temperatūrā 10 minūtes. Pēc tam preparātu pārklāja ar komplektā esošo proteīnāzi uz 20 minūtēm. Preparāti skaloti dejonizētā ūdenī 2 reizes pa 2 minūtēm. Tad stikliņi tika ievietoti metanola un ūdeņraža pārskābes maisījumā uz 5 minūtēm. Pēc tam preparāti tika skaloti PBS buferī uz vienu minūti. Pēc tam tika ievietoti marķējošā buferī TdT uz 5 minūtēm. Pirms reakcijas tika pagatavots marķējošā maisījuma sastāvs pēc ražotāja norādēm. Tad preparāti tika inkubēti 37 grādu temperatūrā DAKO hibridizatorā uz 5 minūtēm. Pēc tam preparāts tika apstrādāts ar reakciju bloķējošo buferi TdT. Tad preparāti tika skaloti ar dejonizētu ūdeni 2 reizes. Pēc tam preparāti tika pārklāti ar streptavidīnu – HRP kompleksu. Pirms lietošanas tika pagatavots diaminobenzidīna šķīdums (DAB) un DAB šķīdums uzpildināts uz preparātiem. Pēc tam preparāti tika skaloti dejonizētā ūdenī. Piekrāsoti ar hematoksilīna krāsu un dzidrināti pieaugošas koncentrācijas etilspirtā.

3. Rezultātu izvērtēšana. 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.

2.7. Datu statistiskā analīze

Lai aprēķinātu uzņemto uzturvielu, ieskaitot lignānu, daudzumu, uztura biežuma aptaujas anketās un uztura dienasgrāmatās iegūtie uztura dati tika apstrādāti BIOR programmā, kas paredzēta pārtikas patēriņa datu vākšanai un analīzei. Uzņemto produktu uzturvielu daudzums tika aprēķināts, ņemot vērā attiecīgā produkta porcijas lielumu (produkta patēriņš) un attiecīgo uzturvielu daudzumu 100 g produkta.

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). Iegūtās vērtības transformētas atpakaļ un izmantotas tālākā analīzē. Tā kā alkohola lietošana nekorelē ar kopējo uzņemto enerģijas daudzumu, dati par to netika koriģēti attiecībā pret kopējo uzņemto kaloriju daudzumu. Uztura produktiem un vielām, laboratorisko izmeklējumu datiem aprēķinātas minimālās un maksimālās vērtības, vidējie lielumi un standartnovirze un/vai mediānie lielumi un starpkvartiļu amplitūda (I kvartile un III kvartile). Datu sadalījuma raksturošanai izmantots asimetrijas koeficients un grafiskās metodes. Dati attēloti tabulās un grafikos.

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).

3. REZULTĀTI

3.1. 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 homologo daudzums 9 Latvijas maizes veidos (skat. 3.1. tab.).

3.1. tabula

Atsevišķu Latvijas maizes veidu raksturojums

Maizes paraugi	Maizes sastāvs	Uzturvērtība, g/100 g			
		olb	tauki	ogh	kcal
KM 1	Kviešu milti, ūdens, cukurs, raugs, sāls, maizes uzlabotājs	8,0	2,0	51,1	257,7
KM 2	Kviešu milti, ūdens, cukurs, raugs, sāls, margarīns	9,0	1,8	55,6	258,8
KSM 1	Kviešu milti, ūdens, saulespuķu sēklas, linsēklas, raugs, margarīns, cukurs, sāls	8,6	9,0	47,3	302,0
KSM2	Kviešu milti, ūdens, sezama sēklas, linsēklas, saulespuķu sēklas, raugs, margarīns, cukurs, sāls	9,8	11,3	43,7	314,0
SM 1	Kviešu milti, ūdens, rudzu milti, iesals, cukurs, sāls, raugs, kviešu lipekļi, ķimenes	6,9	1,0	47,6	227,0
SM 2	Rudzu milti, kviešu milti, kviešu lipekļi, cukurs, raugs, sāls, rudzu iesals, maizes uzlabotājs, ķimenes	6,2	1,2	50,3	234,0
RM 1	Rudzu milti, ūdens, kviešu milti, cukura sīrups, rudzu iesals, sāls, raugs, ķimenes	6,6	1,1	43,8	212,0
RM 2	Rudzu milti, kviešu milti, kviešu lipekļi, rudzu iesals, raugs, ķimenes, maizes uzlabotājs, sāls, melase	6,5	1,6	48,7	225,1
RM 3	Rudzu milti, ūdens, rudzu iesals, cukurs, sāls, raugs, maizes uzlabotājs, emulgatori: E482, E472e, enzīmi	6,5	1,2	47,7	231,0

* dati no informācijas uz iepakojuma (2008. gadā)

KM – kviešu maize (no rafinētajiem miltiem); KSM – kviešu maize ar sēklām; SM – saldskābmaize (no jauktiem rudzu un kviešu miltiem); RM – rudzu maize; JM – jauktu miltu maize; olb – olbaltumvielas; ogh – ogļhidrāti

Ņemot vērā, ka Ziemeļvalstīs daudz pētīta tieši rudzu maizes protektīvā iedarbība slimību prevencijā un ārstēšanā, minētās vielas tika noteiktas arī 11 Somijas maizes veidos. AR un lignānu daudzums tika noteikts maizes veidos ar dažādu šķiedrvielu daudzumu – kviešu, rudzu, jauktu miltu maizē un kviešu miltu maizē ar pievienotām sēklām [Meija, 2013a]. 3.2. tabula atspoguļo AR vērtības Latvijas un Somijas maizes veidos. Vislielākais AR daudzums bija rudzu maizē (~560–840 µg/sausnā). Augsta AR koncentrācija bija arī tajos Somijas maizes veidos no jauktiem rudzu un kviešu miltiem (~500–700 µg/sausnā), kuros rudzu milti veido vairāk par 63%

no kopējā miltu sastāva un šķiedrvielu sastāvs ir augsts (10 g/100 g). Savukārt Latvijas saldskābmaizes paraugos (gatavotos no bīdelētiem rudzu un rafinētiem kviešu miltiem) AR daudzums bija ievērojami mazāks (~200–300 µg/sausnā). Kā bija gaidāms, kviešu miltu maizē (balta maize, gatavota no rafinētiem kviešu miltiem) bija viszemākais AR daudzums (~25–31 µg/sausnā). 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. To var skaidrot ar atšķirībām miltu sastāvā, ko izmanto maizes gatavošanā. Somijā izmanto pilngraudu rudzu miltus, bet Latvijā saldskābmaizes un citu jauktu miltu maizes ražošanā pārsvarā tiek izmantoti bīdelētie rudzu milti.

3.2. tabula

Alkilrezorcīnu daudzums Latvijas un Somijas maizes veidos [Meija, 2013a]

Maizes paraugi	Šķiedrv. g/100 g	AR homologu (%)						Kopējie AR 15:0–25:0 µg/g sausnā	AR proporcija 17:0 / 21:0
		15:0	17:0	19:0	21:0	23:0	25:0		
Latvijas maize									
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
Somijas maize									
KM 1	3,1	0,2	5,1	27,8	44,3	15,4	7,1	30,8	0,1
KM 2	3,1	0,2	6,1	28,2	44,6	14,1	6,9	26,3	0,1
KM 3	6	0,1	5,2	28,1	45,3	14,0	7,2	24,9	0,1
JM 1	3,8	0,5	11,6	28,5	38,1	13,6	7,7	118,1	0,3
JM 2	10	1,2	26,9	28,6	20,9	11,6	10,9	707,0	1,3
JM 3	10	1,1	23,4	27,8	24,9	11,9	11,0	501,0	0,9
RM 1	13	1,2	25,8	27,6	21,0	12,5	11,9	831,3	1,2
RM 2	10	1,3	26,9	27,8	20,4	12,1	11,5	672,0	1,3
RM 3	12,2	1,2	26,0	27,2	20,7	12,7	12,3	840,7	1,3
RM 4	15	1,4	26,3	27,7	20,8	11,9	12,0	710,5	1,3
RM 5	12	1,3	27,5	28,7	20,9	11,1	10,5	758,7	1,3

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; JM – jauktu miltu maize; nn – nav nosakāms

Dažādos maizes veidos atšķirās AR homologu uzbūve. Rudzu maizē dominēja homologi C19:0; C17:0 un C21:0, savukārt kviešu maizē – C21:0 un C19:0 (3.2. tab.). 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.

Lignānu daudzums tika noteikts 9 Latvijas un 9 Somijas maizes veidos. Kā bija gaidāms, 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 (3.3. tab.).

3.3. tabula

**Lignānu daudzums (µg/100 g mitrā svara)
atsevišķos Latvijas un Somijas maizes veidos [Meija, 2013b]**

Lignāni	SECO	MAT	LAR	PIN	SYR	MED	Kopā
Latvijas maize							
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
Saldauskābmaize (rudzu, kviešu miltu) 1	19,1	2,6	43,1	45,8	324,5	18,6	453,6
Saldauskābmaize (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
Somijas maize							
Baltmaize	4,4	0,0	8,5	7,8	65,3	2,3	88,3
Jauktu miltu maize ar sēklām	3565,7	1,7	39,4	129,5	95,4	6,6	3838,3
Jauktu miltu maize 1	23,4	8,7	98,0	140,7	612,9	22,3	906,1
Jauktu miltu maize 2	27,5	5,9	91,6	142,5	558,1	20,5	846,1
Rudzu maize 1	25,1	11,3	148,6	212,9	875,5	34,8	1308,2
Rudzu maize 2	24,6	6,9	80,8	132,9	601,0	23,7	869,9
Rudzu maize 3	39,2	13,8	159,2	246,7	888,9	34,9	1382,8
Rudzu maize 4	36,2	11,6	133,1	205,7	927,4	32,6	1346,4
Rudzu maize 5	23,2	7,7	103,0	174,4	645,7	29,6	983,6
Vidējais CV% n=18	7,3	4,9	3,8	6,9	3,4	6,5	

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.

3.2. Pētījuma dalībnieku Kopējās grupas vispārīgs raksturojums

3.4. tabula atspoguļo Kopējās grupas dalībnieku demogrāfisko raksturojumu. No 154 pētījuma dalībniekiem 142 (92,2%) dzīvoja Rīgā vai tās apkārtnē. Vidējais KMI bija 28,4 (SD 3,8) kg/m², palielināts svars vai aptaukošanās bija 81,2% (n=125) vīriešu. Netika atrastas statistiski ticamas atšķirības kontroles un vēža grupā attiecībā uz tādiem parametriem kā smēķēšana, augums, onkoloģisko slimību biežums, antibiotiku lietošana pēdējā gada laikā un seksuālā aktivitāte dzīves laikā.

Nav atrastas atšķirības fiziskajā aktivitātē. Mazaktīvi bija 9 (34,6%) PV grupā un 60 (46,9%) kontroles grupā (p=0,118)

3.4. tabula

Kopējās grupas vispārīgs raksturojums

Pētījuma dalībnieku raksturojums	Priekšdziedzera vēža pacienti n = 26 n (%)	Kontroles grupa n = 128 n (%)	p
Vecums, gadi			
45–55	3 (11,5)	59 (46,1)	0,001
55–65	9 (34,6)	43 (33,6)	
> 65	14 (53,8)	26 (20,3)	
Vidējais (SD)	64,9 (7,8)	58,3 (8,5)	<0,001
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²	28,4 (3,1)	28,4 (4,0)	0,821
< 25,0 (normāls)	4 (15,4)	25 (19,5)	0,616
25,0–29,9 (palielināts svars)	12 (46,2)	66 (51,6)	
≥ 30,0 (aptaukošanās)	10 (38,5)	37 (28,9)	
Augums, m*	1,77 (0,07)	1,77 (0,06)	0,877
Dzīvesvieta			
Pilsēta	25 (96,2)	117 (92,1)	0,691
Lauki	1 (3,8)	10 (7,9)	
Izglītība			
Pamatizglītība	1 (3,8)	5 (3,9)	0,18
Vidējā	3 (11,5)	41 (32,3)	
Koledžas	11 (42,3)	52 (40,9)	
Augstākā	11 (42,3)	29 (22,8)	
Smēķēšana			
Nesmēķē	18 (69,2)	71 (55,5)	0,230
Bijušais smēķētājs	1 (3,8)	20 (15,6)	
Smēķē	7 (26,9)	44 (28,6)	

3.4. tabulas turpinājums

Pētījuma dalībnieku raksturojums	Priekšdziedzera vēža pacienti n = 26	Kontroles grupa n = 128	p
Onkoloģiskās slimības ģimenē			
Nē	14 (56,0)	87 (68,5)	0,226
Jā	11 (44,0)	40 (31,5)	
2. tipa cukura diabēts			
Slimo	1 (3,8%)	10 (7,8)	0,474
Neslimo	25 (96,2%)	118 (92,2)	
Blakusslimības**			
Nē	9 (34,6)	62 (48,4)	0,197
Jā	17 (65,4)	66 (51,6)	
Antibiotiku lietošana pēdējā gadā			
Nē	14 (53,8)	79 (61,7)	0,454
Jā	12 (46,2)	49 (38,3)	
Seksuālā aktivitāte, reizes mēnesī***			
Līdz 30 gadu vecumam	12,0 (8,0; 16,0)	12,0 (8,0; 20,0)	0,242
Līdz 50 gadu vecumam	12 (7,0; 12,0)	8,0 (8,0; 12,0)	0,826
Pēc 50 gadu vecuma	6,5 (3,0; 8,0)	4,0 (3,0; 8,0)	0,790
Pašlaik	1,0 (0; 4,0)	4,0 (1,0; 8,0)	0,001
Fiziskā aktivitāte			
Neaktīvs	9 (34,6%)	60 (46,9%)	0,118
Mēreni aktīvs	13 (50,0%)	62 (48,4%)	
Aktīvs	4 (15,4%)	6 (4,7%)	

* Vidējais (SD – standartnovirze)

** Blakusslimības ietver arteriālo hipertensiju, hiperholesterinēmiju, koronāro sirds slimību, cerebrovaskulārās slimības, bronhiālo astmu,

*** Antibiotiku lietošana pēdējā gada laikā: PV grupā n = 28, kontroles n = 98

****Mediāna (starpkvartīļu amplitūda)

3.3. Uzņemtais uzturs Kopējā grupā

3.3.1. Uztura vispārējais raksturojums

Dati par uzņemto uzturvielu daudzumu Kopējā grupā, izmantojot uztura biežuma aptaujas anketu, atspoguļoti 3.5. tabulā.

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), bet, samērojot pēc vecuma, statistiski ticamas atšķirības uzņemtajā enerģijas daudzumā netika atrastas. Arī citu uzņemto uzturvielu daudzumā pēc samērošanas pēc vecuma netika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības kontroles un PV grupā (p>0,05).

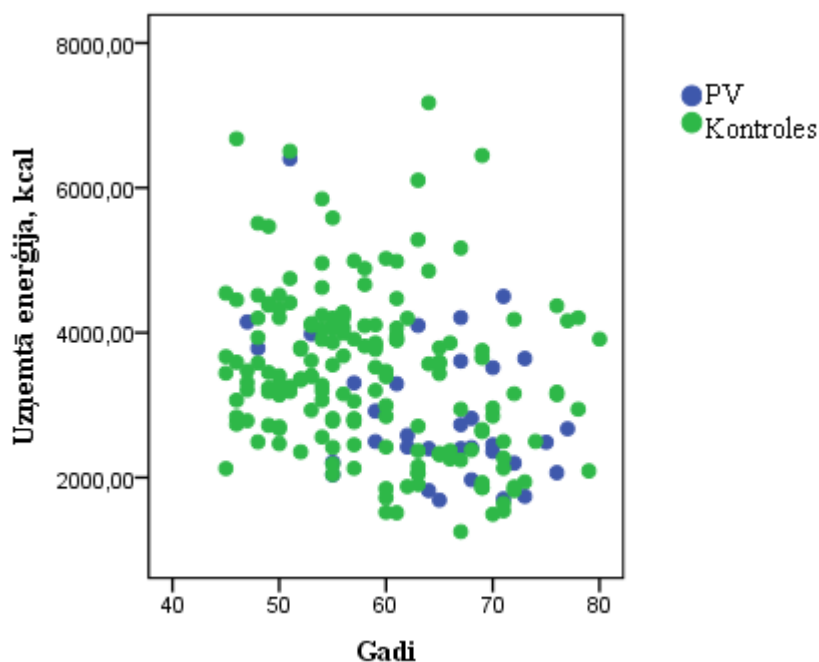
Uzturvielu daudzums PV un kontroles grupas dalībnieku uzturā Kopējā grupā

Uzņemts ar uzturu	Priekšdziedzera vēža pacienti n=26	Kontroles grupa n=128	p
	Mediāna (starpkvartiļu amplitūda)	Mediāna (starpkvartiļu amplitūda)	
Enerģijas daudzums, kcal/d	2627,9 (2399,6; 3540,3)	3304,1 (2712,1; 3891,1)	0,011
kJ/d	10967,2 (10054,2; 14834,4)	13803,5 (11329,8; 16304,2)	
Uzturvielas			
Olbaltumvielas, g/d*	133,5 (119,7; 159,5)	138,6 (123,4; 155,3)	0,559
Tauki, g/d*	127,3 (109,2; 147,3)	136,3 (119,1; 152,4)	0,194
Piesātinātie, g/d*	47,1 (41,0; 59,8)	49,0 (42,7; 57,0)	0,503
Nepiesātinātie, g/d*	44,6 (39,4; 55,9)	52,3 (42,4; 57,0)	0,075
Ogļhidrāti, g/d*	336,9 (289,0; 394,5)	324,6 (272,3; 359,1)	0,116
Monosaharīdi, g/d*	37,2 (24,9; 48,6)	39,6 (27,2; 56,3)	0,284
Disaharīdi, g/d*	106,4 (73,8; 125,3)	86,4 (74,1; 111,4)	0,237
Šķiedrvielas, kopējās, g/d*	34,5 (29,5; 40,1)	32,8 (27,3; 39,9)	0,404
Nešķīstošās, g/d*	22,3 (18,7; 26,0)	20,9 (17,1; 25,3)	0,449
Šķīstošās, g/d*	12,8 (9,4; 15,0)	12,0 (9,3; 14,6)	0,503
Alkohols, g/d	3,9 (1,2; 7,2)	4,1 (1,1; 9,1)	0,906
Kalcijs, g/d	0,9 (0,7; 1,3)	1,0 (0,8; 1,4)	0,230

*Samērots pēc enerģijas

Uzņemtā uztura dati novērtēti, izmantojot uztura biežuma aptaujas anketu

Ar olbaltumvielām abās grupās uzņēma 18%, ar ogļhidrātiem PV grupā 43%, kontroles grupā 41% un ar taukiem PV grupā 39%, kontroles grupā 41% (piesātinātie tauki abās grupās 15%, mononepiesātinātie 14%) no kopējā uzņemtā enerģijas daudzuma. Uzņemtā enerģija negatīvi korelē ar vecumu: $r=-0,344$, $p<0,001$ (skat. 3.1. att.).



3.1. att. Uzņemtās enerģijas daudzums saistībā ar vecumu PV un kontroles grupā

Netika konstatēta atšķirība šķiedrvielas/tauku attiecībā starp grupām ($p > 0,05$).

Uzturā nelietoja pienu 56% ($n=86$), pākšaugus 25% ($n=39$), zivis 10% ($n=16$), tomātus 8% ($n=12$), kāpostus 3% ($n=7$), sēklas (linsēklas, ķirbju u.c.) 57% ($n=88$) no respondentiem. Analizējot uzņemtus pārtika produktu daudzumus, netika atrastas statistiski ticamas atšķirības starp kontroles un PV grupām graudaugu produktu, zivju, piena produktu, tomātu un no tiem gatavotu produktu, augļu un ogu, riekstu, kafijas, tējas daudzumā uzturā. Kontroles grupas dalībnieki uzturā lieto vairāk ķiploku, kāpostu, sakņaugu un citu dārzeņu, vairāk gaļas un saulespuķu eļļas (skat. 3.6. tab.).

Uzņemtais uzturs tika analizēts atsevišķi divās grupās līdz un pēc 60 gadu vecuma (60 gadu vecumā mainās enerģētiskās vajadzības [Willet, 2013]). Salīdzinot uzņemto produktu grupu un atsevišķu produktu daudzumu PV un kontroles grupā, nebija atšķirības vecuma grupās līdz 60 gadu vecumam un pēc 60 gadu vecuma ($p > 0,05$).

**Atsevišķu pārtikas produktu daudzums PV pacientu un kontroles grupas dalībnieku
uzturā Kopējā grupā**

Uzņemts ar uzturu	PV pacienti n=26	Kontroles grupa n=128	p
Produktu grupas, produkti, g/d	Mediāna (starpkvartiļu amplitūda)	Mediāna (starpkvartiļu amplitūda)	
Graudaugi	412,5 (330,9; 515,4)	404,1 (296,9; 550,8)	0,780
Gaļa, gaļas produkti	260,7 (152,5; 356,2)	304,6 (238,4; 440,0)	0,014
Zivis	8,2 (6,6; 19,2)	11,8 (7,4; 16,4)	0,589
Piena produkti	196,0 (125,0; 326,7)	279,1 (132,5; 466,3)	0,846
Saknes un citi dārzeņi	189,3 (106,8; 255,9)	235,0 (142,2; 356,8)	0,045
Tomātu produkti	54,7 (20,9; 69,8)	41,9 (19,8; 97,7)	0,814
Sīpolu dzimtas augi	22,01 (13,2; 32,8)	23,5 (11,5; 35,0)	0,601
Ķiploki	2,1 (0,7; 4,3)	4,3 (2,1; 6,4)	0,010
Krustziežu dzimtas augi	10,0 (7,1; 28,5)	21,6 (14,2; 48,6)	0,019
Kāposti	8,2 (7,1; 23,2)	14,2 (8,2; 35,6)	0,045
Augļi un ogas	171,7 (118,3; 294,3)	231,0 (115,2; 454,3)	0,163
Pākšaugi	31,8 (18,5; 45,2)	29,3 (12,2; 45,4)	0,780
Rieksti	7,7 (6,4; 10,1)	7,7 (1,1; 8,2)	0,171
Kafija	250,0 (200,0; 477,5)	260,0 (240,0; 600,0)	0,243
Tēja	290,7 (220,1; 541,6)	238,1 (188,1; 500,0)	0,218
Saulespuķu eļļa	5,0(10,0; 10,0)	9,8 (4,3; 15,0)	0,022

Uzņemtā uztura dati novērtēti, izmantojot gada uztura biežuma aptaujas anketu

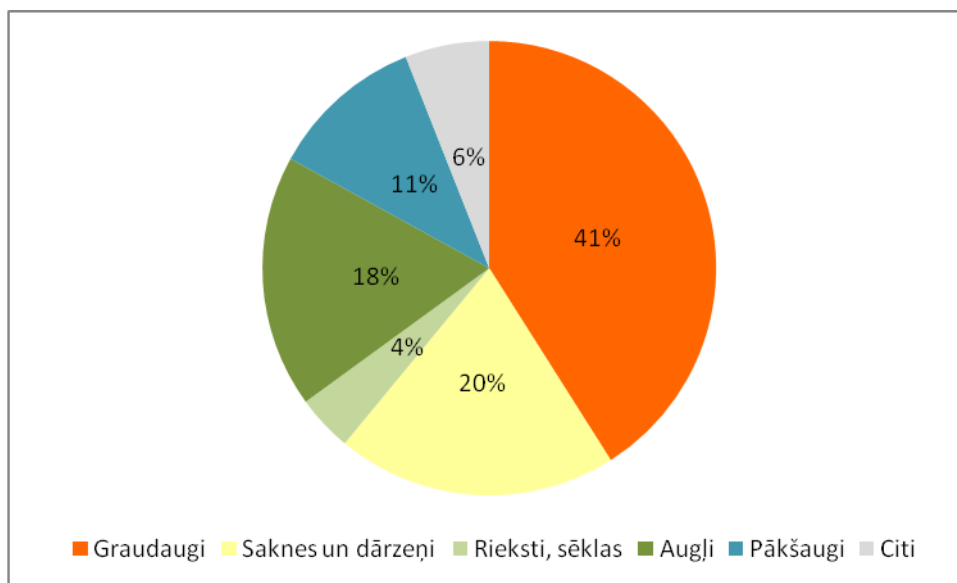
Analizējot uzņemto uzturu pēdējā gada laikā, tika konstatēts, ka visi pētījuma dalībnieki uzturā lietojuši maizi. Rudzu maizi PV grupā lietoja 96% (n=25), kontroles grupā 86% (n=111), attiecīgi baltmaizi abās grupās 92% (n=25; n=118). Sēklu vai kliju maizi uzturā lietojuši mazāk – 65% (n=17) PV grupā un 45% (n=57) kontroles grupā. Nav atrastas statistiski ticamas atšķirības maizes veidā un daudzumā starp grupām (skat. 3.7. tab.).

Maizes daudzums uzturā dienā pēdējā gada laikā PV un kontroles grupas dalībniekiem pētījuma Kopējā grupā

Graudu produkts	Grupa	Lietojuši uzturā	Nav lietojuši	p vērtība	Minimums, g/d	Maksimums, g/d	Vidēji (SD), g/d	Mediānais (starpkvartīļu amplitūda), g/d	p vērtība
Maize, kopā	PV	26	0	1,000	88,8	688,6	262,9 (131,5)	231,2 (166,3; 371,9)	0,540
	Kontroles	128	0		34,8	892,5	286,5 (164,1)	256,9 (164,2; 380,4)	
Rudzu maize	PV	25	1	0,172	8,6	600,0	158,8 (131,7)	140,0 (77,5; 175,0)	0,827
	Kontroles	111	17		0,5	625,0	169,4 (136,7)	120,0 (60,0; 240,0)	
Saldskābā maize	PV	7	19	0,128	4,1	150,0	48,6 (4,9)	42,7 (8,5; 60,0)	0,867
	Kontroles	55	73		0,4	292,5	60,1 (6,4)	45,0 (8,0; 90,0)	
Baltmaize	PV	24	2	0,983	0,4	250,0	77,8 (58,1)	60,0 (45,0; 89,9)	0,727
	Kontroles	118	10		0,3	330,0	87,1 (70,3)	67,6 (34,8; 120,0)	
Sēklu/ kliju maize	PV	17	9	0,052	8,6	150,0	52,3 (44,7)	40,0 (18,2; 72,7)	0,382
	Kontroles	57	71		0,2	300,0	70,4 (62,2)	60,0 (19,6; 110,0)	

Uzņemti uztura dati novērtēti, izmantojot gada uztura biežuma aptaujas anketu

Galvenais šķiedrvielu uztura avots Kopējā grupā 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. Citi būtiski šķiedrvielu avoti bija saknes un citi dārzeņi, augļi (no kuriem nozīmīgākie bija āboli 6%) un pākšaugi (skat. 3.2. attēlu).



3.2. att. Šķiedrvielu avoti uzturā PV un kontroles grupas vīriešiem Kopējā grupā

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 ($r=-0,575$; $p<0,001$). Tāpat šķiedrvielu daudzums uzturā negatīvi korelēja ar piesātināto tauku daudzumu uzturā abās pētījuma grupās (PV grupā $r=-0,605$; $p=0,001$; kontroles grupā $r=-0,62$; $p<0,001$).

3.3.2. Alkilrezorcīni uzturā Kopējā grupā

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 ($p>0,05$). 3.8. tabula atspoguļo AR un atsevišķu homologu daudzumu uzturā abās pētījuma grupās.

Alkilrezorcīnu daudzums uzturā Kopējā grupā

Metabolīts	Minimums, mg/d	Maksimums, mg/d	Vidēji (SD), mg/d	Mediāna (starpkvartīļu amplitūda), mg/d
Alkilrezorcīni, kopā	0,7	285,9	72,1 (62,2)	55,8 (25,3; 98,2)
Alkilrezorcīni 15:0	0,0	2,9	0,7 (0,6)	0,6 (0,2; 1,0)
Alkilrezorcīni 17:0	0,1	74,9	18,5 (16,4)	14,4 (6,2; 25,3)
Alkilrezorcīni 19:0	0,2	79,4	20,0 (17,3)	15,5 (7,0; 27,3)
Alkilrezorcīni 21:0	0,3	62,2	16,0 (13,5)	12,6 (5,8; 21,8)
Alkilrezorcīni 23:0	0,1	39,9	10,1 (8,7)	7,9 (3,6; 13,8)
Alkilrezorcīni 25:0	0,0	26,7	6,7 (5,2)	5,2 (2,3; 9,1)

Uzņemta uztura dati novērtēti, izmantojot gada uztura biežuma aptaujas anketu

AR daudzums uzturā, 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 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 $r=0,986$; $p<0,001$).

3.3.3. 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) $\mu\text{g/d}$. Atsevišķo lignānu daudzums uzturā atspoguļots 3.9. tabulā.

**Lignāni PV un kontroles grupas dalībnieku uzturā
Kopējā grupā (µg/d) [Meija, 2013b]**

Lignāni	%	Vidējais (SD)	Mediāna (Starpkvartīļu amplitūda)
MAT	1	27,8 (23,0)	22,6 (12,6; 35,5)
SECO	56	2885,2 (5359,0)	146,7 (77,1; 3815,6)
LAR	6	311,8 (213,0)	268,8 (150,0; 436,3)
PIN	13	652,2 (833,4)	351,6 (174,7; 817,5)
SYR*	23	1195,1 (950,8)	994,4 (471,4; 1644,7)
MED*	2	79,2 (59,7)	55,4 (32,4; 111,5)

MAT – matairezins; SECO – sekoizolaricirezins; LAR – laricirezins; PIN – pinorezins;
SYR – siringarezins; MED – mediorezins

* analizēti tikai maizes veidos

SD standartnovirze

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 uztura avoti bija nenozīmīgi (skat. 3.10. tab.).

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 (µg/kcal) neatšķīrās atkarībā no ĶMI, vecuma un izglītības līmeņa. Nesmēķētāju uzturā lignānu daudzums statistiski nozīmīgi bija lielāks nekā smēķētāju uzturā (p=0,041).

Lignānu avoti uzturā vīriešiem [Meija, 2013b]

	%	MAT µg/d *	%**	SECO µg/d	%	LAR µg/d	%	PIN µg/d	%	Kopā µg/d	%
Kopā		27,9 (23,0)		2885,2 (5359,0)		311,8 (213,0)		652,2 (833,4)		5151,3 (6363,7)	
<i>Graudaugi</i>	100,0	22,8 (21,2)	82,1	2465,2 (4691,2)	85,4	271,6 (206,9)	87,1	575,8 (790,0)	88,3	4609,5 (5765,3)	89,5
Rudzu maize	86,0	12,4 (11,6)	44,6	21,0 (19,6)	0,7	189,0 (176,9)	60,6	154,2 (144,4)	23,6	1473,5 (1379,1)	28,6
Sēklu maize	45,3	9,7 (18,7)	34,9	2437,4 (4692,5)	84,5	65,6 (126,3)	21,0	409,1 (787,6)	62,7	2967,3 (5712,6)	57,6
<i>Rieksti, sēklas</i>	71,5	0,3 (1,4)	1,1	365,2 (2858,7)	12,7	9,73 (27,94)	3,1	6,8 (45,5)	1,0	382,7 (2886,3)	7,4
Linsēklas	2,3	0,2 (1,2)	0,5	358,8 (2858,4)	12,4	2,68 (21,38)	0,9	0,70 (5,56)	0,1	362,3 (2886,5)	7,0
Saulespuķu sēklas	30,8	0,0 (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)	<0,1	0,10 (0,99)	<0,1	4,60 (45,06)	0,7	5,40 (52,88)	0,1
<i>Dzērieni</i>	96,5	0,6 (0,5)	2,2	36,39 (29,88)	1,3	4,42 (3,51)	1,4	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)	0,9	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)	0,1	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)	0,1	0,12 (0,36)	<0,1	0,43 (1,31)	<0,1
<i>Dārzeni</i>	100,0	2,7 (3,0)	9,8	11,33 (9,89)	0,4	18,01 (13,75)	5,8	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)	2,7	11,68 (12,94)	1,8	20,91 (23,16)	0,4
Ķiploki	95,9	0,3 (0,3)	1,0	2,41 (2,96)	0,1	3,13 (3,83)	1,0	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)	<0,1	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)	2,4	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)	0,3	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)	2,1	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)	0,1	14,51 (27,36)	2,2	14,81 (27,93)	0,3

Uzrādītas vidējās vērtības (SD); SD – standartnovirze; n = 172 vīrieši

MAT – matairezinols; SECO – sekoizolaricirezinols; LAR – laricirezinols; PIN – pinorezinols

%: 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

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 ($p=0,171$).

3.4. Laboratoriskie izmeklējumi

Mediānais PSA līmenis asins plazmā PV grupā 9,1 (6,3; 14,0) $\mu\text{g/L}$ un kontroles grupā 1,3 (0,5;4,6) $\mu\text{g/L}$ bija statistiski ticami atšķirīgs ($p< 0,001$). Asins plazmā dzimumhormoni, kreatinīns, AlAT starp grupām statistiski ticami neatšķirās ($p>0,05$). Minēto bioķīmisko izmeklējumu rezultāti atspoguļoti 3.11. tabulā.

3.11. tabula

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti PV un kontroles grupā

Izmeklējumi	Mini- mums	Maksi- mums	Vidējais (SD)	Mediāna (I; III kvartile)	Asimet- rija
Priekšdziedzera vēža grupa					
PSA, $\mu\text{g/L}$	2,8	20,8	10,3 (5,0)	9,1 (6,3; 14,0)	0,686
Glīsona skaitlis	4,0	8,0	5,6 (1,2)	6,0 (5,0; 6,8)	0,113
Kreatinīns plazmā, $\mu\text{mol/L}$	70,0	121,0	89,2 (13,2)	89,0 (81,0; 97,5)	0,510
AlAT, U/L	12,0	41,0	24,0 (9,6)	21,0 (16,0; 32,0)	0,724
Testosterons, ng/ml	1,4	8,6	4,7 (1,6)	4,6 (3,3; 5,6)	0,522
LH, SV/L	2,0	7,2	3,9 (1,3)	3,7 (2,8; 4,5)	1,058
FSH, SV/L	2,7	36,3	8,0 (6,9)	6,7 (4,1; 9,0)	3,253
SHBG, nmol/L	15,6	83,0	41,5 (16,9)	38,7 (28,9; 50,3)	0,925
Kontroles grupa					
PSA, $\mu\text{g/L}$	0,2	19,0	2,9 (3,9)	1,3 (0,5;4,6)	2,190
Glīsona skaitlis	-	-	-	-	-
Kreatinīns plazmā, $\mu\text{mol/L}$	62,0	110,0	86,1 (11,2)	86,5 (76,5; 94,0)	0,111
AlAT, U/L	7,0	146,0	31,8 (22,5)	27,0 (17,8; 35,3)	2,621
Testosterons, ng/ml	1,3	13,9	5,3 (2,5)	4,7 (3,4; 6,6)	1,498
LH, SV/L	0,6	12,5	3,7 (2,2)	3,1 (2,3; 4,3)	1,884
FSH, SV/L	1,3	29,5	6,8 (4,8)	5,3 (3,9; 8,3)	2,180
SHBG, nmol/L	9,9	143,0	39,4 (23,8)	33,0 (24,6; 45,3)	2,031

PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns

AlAT – alanīnaminotransferāze

LH – luteinizējošais hormons

FSH – folikulus stimulējošais hormons

SHBG – dzimumhormonu saistošais globulīns

SV – starptautiskās vienības

Testosteronam abās pētījuma grupās bija negatīva korelācija ar ĶMI (PV grupā $r=-0,446$; $p=0,029$ un kontroles grupā attiecīgi $r=-0,336$; $p=0,003$). Analizējot laboratorisko izmeklējumu datus saistībā ar gada uztura datiem, konstatējām, ka testosterona koncentrācija negatīvi korelēja ar šķīstošo šķiedrvielu daudzumu uzturā kontroles grupā ($r=-0,207$; $p=0,609$). PV grupā šādas korelācijas nebija ($p=0,590$). Nevienā grupā netika atrasta korelācija starp testosterona koncentrāciju un tauku, kā arī lignānu daudzumu uzturā, analizējot uztura biežuma gada anketas ($p>0,05$).

Netika atrastas arī korelācijas nevienā grupā starp SHBG koncentrāciju un olbaltumu, ogļhidrātu, tauku, piesātināto tauku un šķiedrvielu daudzumu uzturā pēdējā gada laikā ($p>0,05$).

PSA nevienā grupā nekorelēja ar lignānu daudzumu uzturā, kā arī ar kopējo, šķīstošo un nešķīstošo šķiedrvielu daudzumu uzturā pēdējā gada laikā ($p>0,05$).

3.5. Korelācija starp uztura parametriem un alkilrezorcīnu un lignānu metabolītu koncentrāciju asins plazmā un urīnā Izmeklējumu grupā

Alkilrezorcīnu metabolīti

Uztura parametru saistība ar plazmas un urīna izmeklējumiem, kā arī AR metabolisms bioloģiskajos šķidrumsos tika analizēta 31 PV pacientam un 91 kontroles grupas dalībniekam. Šīs pētījuma daļas pacientu raksturojums atspoguļots 3.12. tabulā.

Analizējot 3 dienu uztura dienasgrāmatas datus (vidējās vērtības no 3 dienām), netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības PV un kontroles grupā ne uzņemto pamatuzturvielu, ne arī atsevišķu maizes veidu daudzumā uzturā. Arī AR daudzumā uzturā starp abām grupām nebija statistiski nozīmīgu atšķirību (3.12. tabula).

3.12. tabula

Izmeklējumu grupas raksturojums

Parametrs	PV grupa (n = 31)	Kontroles grupa (n = 91)	P
	vidējais (SD)		
Vecums, g	65,7 (7,1)	62,1 (8,4)	0,026
ĶMI, kg/m ²	27,6 (2,9)	27,9 (4,0)	0,837
Uzņemts ar uzturu			
Enerģija, kcal/d	2174,8 (699,4)	2174,4 (653,8)	0,979
Olbaltumvielas, g/d*	96,5 (28,4)	101,0 (25,8)	0,421

3.12. tabulas turpinājums

Parametrs	PV grupa (n = 31)	Kontroles grupa (n = 91)	p
Ogļhidrāti, g/d*	239,3 (63,6)	236,3 (64,4)	0,933
Tauki, g/d*	81,2 (16,3)	82,1 (19,1)	0,897
Šķiedrvielas, g/d*	22,0 (6,4)	23,3 (7,7)	0,385
Maize, g/d*	168,7 (78,8)	153,9 (76,0)	0,303
Rudzu maize, g/d*	125,6 (79,4)	104,6 (65,1)	0,263
Rafinēta miltu kviešu maize	51,4 (36,7)	63,8 (50,8)	0,304
Sēklu-kliju maize	72,7 (59,6)	51,8 (45,9)	0,648
Lietoja rudzu maizi uzturā, %	25 (80,6%)	67 (73,6%)	0,433
Lietoja baltmaizi uzturā, %	22 (71,0%)	72 (79,1%)	0,351
Lietoja sēklu-kliju maizi uzturā, %	6 (19,4%)	20 (22,0%)	0,758
Lignāni, µg/d*	2133,2 (2359,7)	1954,7 (2440,2)	0,383
AR, mg/d	51,1 (41,3)	41,5 (44,2)	0,134

Uztura dati ir 3 dienu uztura dienasgrāmatas vidējie dati

Vidējās vērtības attiecas uz tiem, kas lietoja maizi (kontroles grupā 4 vīrieši nelietoja maizi)

* samērots pēc enerģijas

DHPPA, DHBA koncentrācijas urīnā un DHPPA koncentrācijas plazmā amplitūda atspoguļota 3.13. tabulā.

3.13. tabula

DHPPA, DHBA koncentrācijas urīnā un DHPPA plazmas koncentrācijas amplitūda PV un kontroles grupas dalībniekiem Izmeklējumu grupā

Izmeklējums	Priekšdziedzera vēža pacienti (n = 31)	Kontroles grupa (n = 91)
	min.–maks.	min.–maks.
DHPPA µmol/24 h urīnā	5,36–90,35	3,20–73,98
DHPPA µmol/12 h dienas urīnā	2,58–43,90	1,10–41,05
DHPPA µmol/12 h nakts urīnā	2,78–46,45	1,36–32,93
DHBA µmol/24 h urīnā	2,76–59,62	0,75–44,06
DHBA µmol/12 h dienas urīnā	0,99–28,45	0,57–27,95
DHBA µmol/12 h nakts urīnā	1,09–31,17	0,53–21,34
DHPPA plazmā nmol/L	20,36–304,49	10,98–183,37

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

DHBA – 3,5-dihidroksibenzoskābe

DHPPA un DHBA koncentrācijas 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) (3.14. tabula).

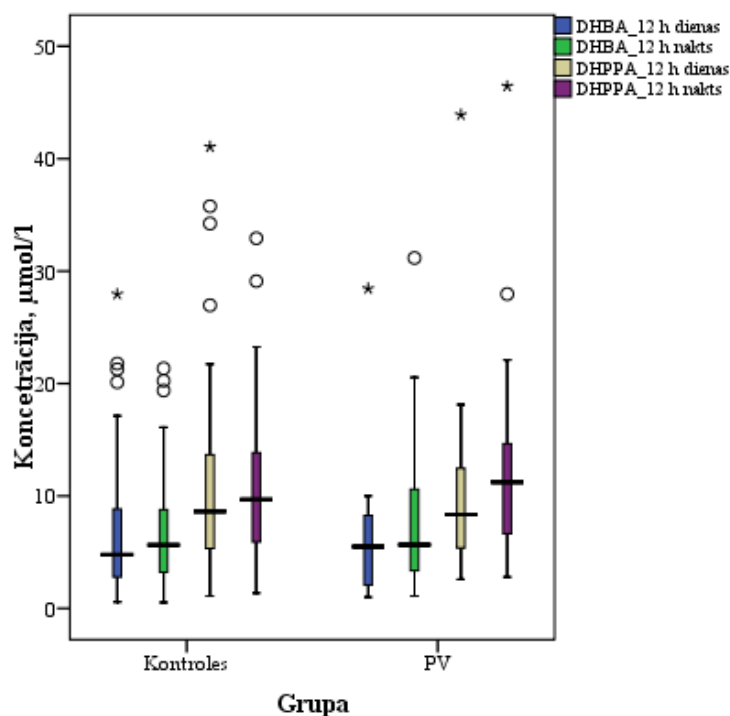
DHPPA, DHBA mediānā koncentrācija urīnā un DHPPA koncentrācija plazmā PV un kontroles grupas dalībniekiem Izmeklējumu grupā

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 μmol/24 h urīnā	20,08 (13,2; 25,87)	19,03 (11,82; 27,86)	0,535
DHPPA μmol/12 h dienas urīnā	8,45 (5,37; 12,46)	8,46 (5,10; 13,01)	0,704
DHPPA μmol/12 h nakts urīnā	11,2 (6,64; 14,65)	9,49 (5,51; 13,74)	0,270
DHBA μmol/24 h urīnā	11,74 (5,42; 17,91)	9,56 (5,26; 17,49)	0,475
DHBA μmol/12 h dienas urīnā	5,51 (2,05; 8,37)	4,62 (2,60; 8,61)	0,800
DHBA μmol/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 (3.3. attēls).

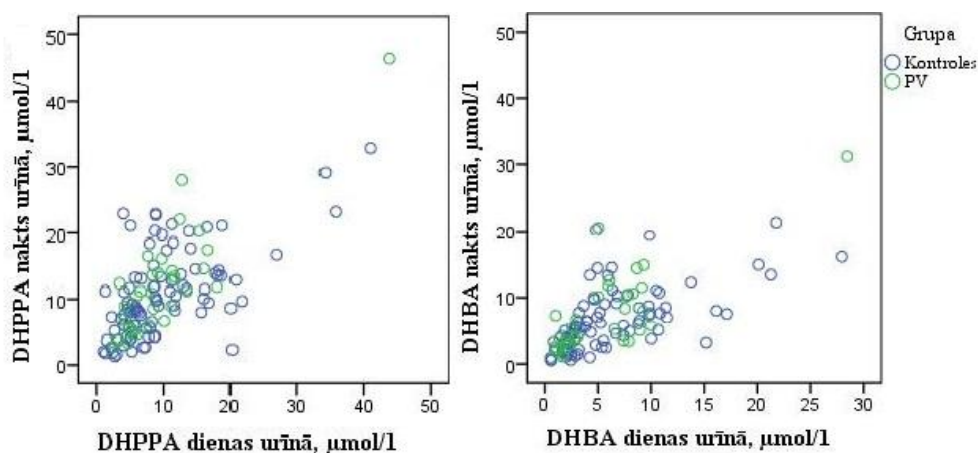


3.3. att. DHBA un DHPPA ekskrecija 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnā PV un kontroles grupas dalībniekiem Izmeklējumu grupā

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

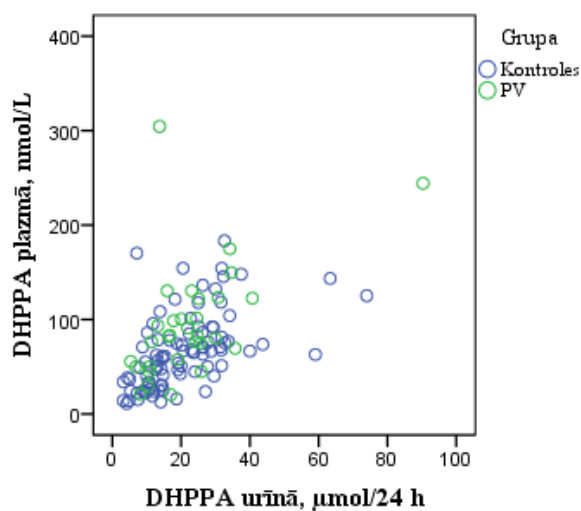
DHBA – 3,5-dihidroksibenzoskābe, d – 12 h dienas urīns, n – 12 h nakts urīns

Abās grupās DHPPA un DHBA koncentrācija 12 h dienas urīnā korelēja ar DHPPA un DHBA koncentrāciju 12 h nakts un 24 h urīnā (3.4. attēls).



3.4. att. Korelācija starp DHPPA un DHBA koncentrāciju 12 h dienas urīnā un 12 h nakts urīnā PV pacientiem un kontroles grupas dalībniekiem Izmeklējumu grupā
 DHPPA – 3-(3,5-dihidroksifenil) propānskābe; DHBA – 3,5-dihidroksibenzoskābe 24 h urīnā;
 PV – priekšdziedzera vēža pacientu grupa

Arī DHPPA koncentrācija plazmā korelēja ar DHPPA koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts un 24 h urīnā (3.5. attēls).



3.5. att. Korelācija starp DHPPA koncentrāciju plazmā un 24 h urīnā PV pacientiem un kontroles grupas dalībniekiem Izmeklējumu grupā
 DHPPA – 3-(3,5-dihidroksifenil) propānskābe 24 h urīnā; PV – priekšdziedzera vēža pacientu grupa

Korelācijas koeficienti starp DHPPA un DHBA koncentrāciju 12 h dienas urīnā un DHPPA un DHBA koncentrāciju 12 h nakts un 24 h urīnā, kā arī nozīmīguma līmenis atspoguļots 3.15. un 3.16. tabulā.

**AR metabolītu koncentrācijas plazmā un urīnā korelācijas koeficienti PV
pacientiem Izmeklējumu grupā**

Metabolīts	DHPPA plazmā	DHBA d	DHBA n	DHBA 24 h	DHPPA d	DHPPA n
DHPPA plazmā	1					
DHBA d	0,422*	1				
DHBA n	0,446*	0,661**	1			
DHBA 24 h	0,456**	0,830**	0,930**	1		
DHPPA d	0,458**	0,859**	0,633**	0,771**	1	
DHPPA n	0,546**	0,624**	0,882**	0,856**	0,730**	1
DHPPA 24 h	0,508**	0,779**	0,817**	0,879**	0,916**	0,933**

* 0. Korelācija nozīmīga līmenī 0,05

** 0. Korelācija nozīmīga līmenī 0,01

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

**AR metabolītu koncentrācijas plazmā un urīnā korelācijas koeficienti kontroles grupas
dalībniekiem Izmeklējumu grupā**

Metabolīts	DHPPA plazmā	DHBA d	DHBA n	DHBA 24 h	DHPPA d	DHPPA n
DHPPA plazmā	1					
DHBA d	0,420**	1				
DHBA n	0,542**	0,686**	1			
DHBA 24 h	0,490**	0,892**	0,902**	1		
DHPPA d	0,520**	0,826**	0,590**	0,767**	1	
DHPPA n	0,582**	0,517**	0,832**	0,684**	0,605**	1
DHPPA 24 h	0,618**	0,733**	0,779**	0,812**	0,863**	0,903**

*0. Korelācija nozīmīga līmenī 0,05

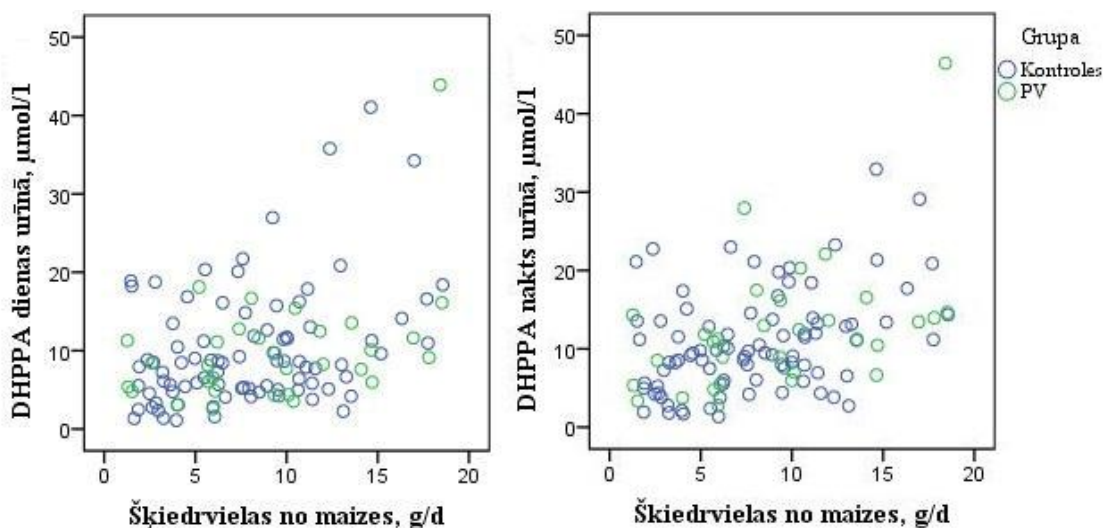
**0. Korelācija nozīmīga līmenī 0,01

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

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

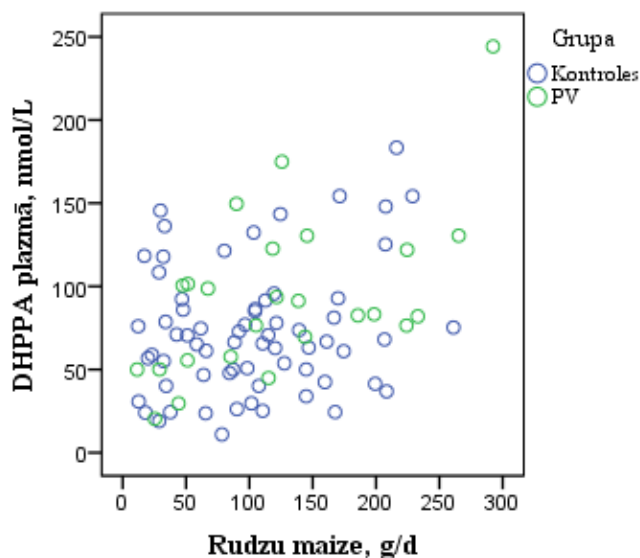
PV grupā tika atrastas statistiski nozīmīgas korelācijas starp DHBA koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts un 24 h urīnā, kā arī starp DHPPA 12 h nakts un 24 h urīnā un maizes šķiedrvielu, rudzu maizes, rudzu maizes šķiedrvielu un AR daudzumu uzturā. PV grupā netika konstatēta korelācija starp DHPPA koncentrāciju 12 h dienas urīnā un maizes, maizes šķiedrvielu, rudzu maizes, rudzu maizes šķiedrvielu un AR daudzumu uzturā (korelācijas koeficientus un nozīmīguma līmeni skat. 3.17. tab.; DHPPA 12 h dienas un nakts urīna koncentrācijas korelācija ar maizes šķiedrvielu daudzumu uzturā atspoguļota 3.6. attēlā.



3.6. att. Korelācija starp DHPPA koncentrāciju 12 h dienas un 12 h nakts urīnā un maizes šķiedrvielu daudzumu uzturā PV pacientiem un kontroles grupas dalībniekiem Izmeklējumu grupā

DHPPA – 3-(3,5-dihidroksifenil) propānskābe; DHPPA – 3-(3,5-dihidroksifenil)propānskābe;
PV – priekšdziedzera vēža pacientu grupa

Kontroles grupā tika konstatētas statistiski ticamas korelācijas starp DHBA un DHPPA koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts un 24 h urīnā un maizes, maizes šķiedrvielu un AR daudzumu uzturā. Tāpat 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 (korelācijas koeficientus un nozīmīguma līmeni skat. 3.18. tab.).



3.7. att. DHPPA plazmas koncentrācijas korelācija ar rudzu maizes daudzumu uzturā PV pacientiem un kontroles grupas dalībniekiem Izmeklējumu grupā

DHPPA – 3-(3,5-dihidroksifenil) propānskābe; PV – priekšdziedzera vēža pacientu grupa

DHPPA plazmas koncentrācija PV grupā korelēja ar maizes, maizes šķiedrvielu, rudzu maizes un rudzu maizes šķiedrvielu daudzumu uzturā. Kontroles grupā šādas korelācijas netika atrastas (DHPPA koncentrācijas plazmā korelācija ar rudzu maizes daudzumu uzturā parādīta 3.7. attēlā). Abās grupās plazmas DHPPA korelēja ar AR daudzumu uzturā. Korelācijas koeficientus un nozīmīguma līmeni skat. 3.17 un 3.18. tab.).

3.17. tabula

**AR metabolītu un uztura datu korelācijas koeficienti PV pacientiem
Izmeklējumu grupā**

	Uztura dati: 3 dienu uztura dienasgrāmatas vidējie rādītāji						
	DHPPA plazmā	DHBA d	DHBA n	DHBA 24 h	DHPPA d	DHPPA n	DHPPA 24 h
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*
Alkilrezorcīni	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	0,290
Rudzu maize ¹	0,334	0,221	0,152	0,135	0,335	0,293	0,260
Rudzu maizes šķiedrvielas ¹	0,382	0,101	0,099	0,062	0,238	0,268	0,203
Alkilrezorcīni	0,237	0,253	0,246	0,290	0,317	0,423*	0,376*

*Korelācija nozīmīga līmenī 0,05

¹Samērots 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

**AR metabolītu korelācijas koeficienti ar uztura datiem kontroles grupas dalībniekiem
Izmeklējumu grupā**

	DHPPA plazmā	DHBA d	DHBA n	DHBA 24 h	DHPPA d	DHPPA n	DHPPA 24 h
Uztura dati: 3 dienu uztura dienasgrāmatas vidējie rādītāji							
Maize ¹	0,115	0,283*	0,253*	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*
Alkilrezorcīni	0,397*	0,458*	0,534*	0,552*	0,424*	0,506*	0,526*
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
Alkilrezorcīni	0,304*	0,391*	0,519*	0,483*	0,368*	0,460*	0,471*

* Korelācija nozīmīga līmenī 0,05

¹Samērots 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 rakstīšanas 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. AR daudzums uzturā PV grupā korelēja ar DHPPA koncentrāciju 12 h nakts un 24 h urīnā (3.17. tab.).

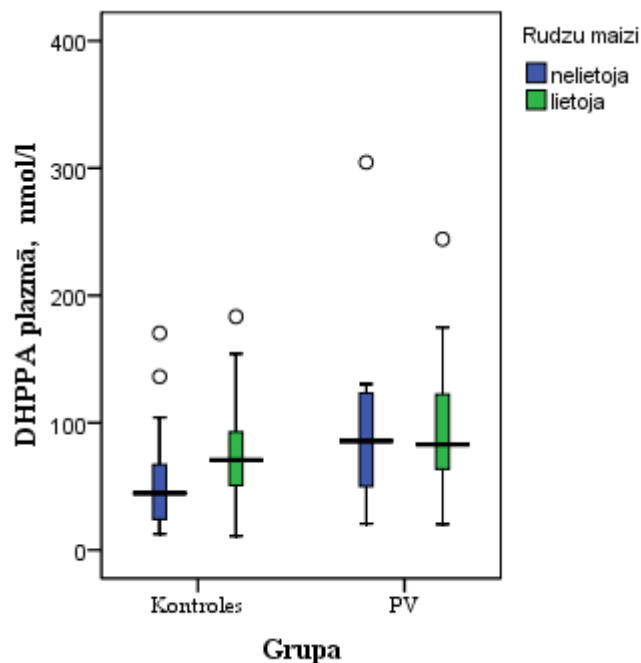
Kontroles grupā maizes šķiedrvielu daudzums uzturā korelēja ar DHBA koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts un 24 h urīnā, kā arī ar DHPPA koncentrāciju nakts un 24 h urīnā. Maizes daudzums uzturā korelēja ar DHBA un DHPPA koncentrāciju 12 h nakts un 24 h urīnā (3.18. tab.). AR daudzums uzturā 3. uztura dienasgrāmatas rakstīšanas dienā kontroles grupā korelēja ar DHBA un DHPPA koncentrāciju 12 h dienas, 12 h nakts un 24 h urīnā (3.18. tab.).

Analizējot DHPPA koncentrāciju plazmā saistībā ar 3. dienas uztura datiem, PV grupā tika konstatēta saistība starp DHPPA koncentrāciju plazmā un maizes daudzumu uzturā ($r=0,468$; $p<0,05$). Savukārt kontroles grupā netika konstatēta saistība starp

DHPPA koncentrāciju plazmā un maizes, maizes šķiedrvielu, rudzu maizes un rudzu maizes šķiedrvielu daudzumu uzturā ($p>0,05$) (3.17., 3.18. tab.).

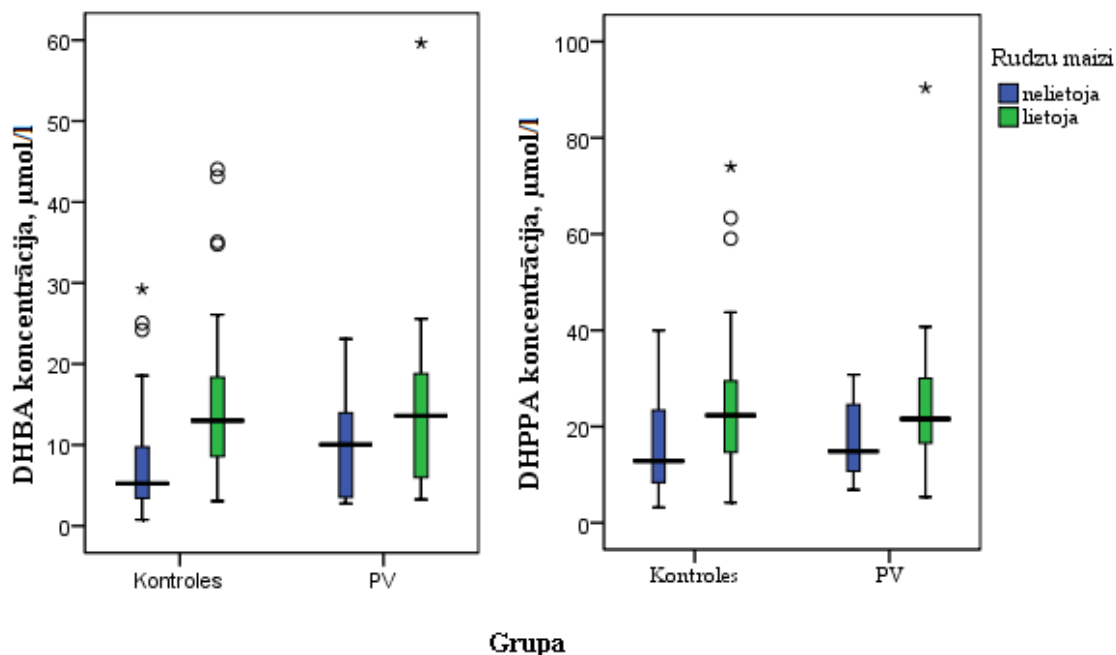
Nevienā grupā, ņemot vērā 3 dienu uztura dienasgrāmatas datus, nebija korelācijas starp DHPPA koncentrāciju plazmā, kā arī DHPPA un DHBA koncentrāciju 12 h dienas un 12 h nakts urīnā un tauku daudzumu uzturā ($p>0,05$). Savukārt, ņemot vērā tikai 3. dienas datus, kontroles grupā DHBA koncentrācija 12 h dienas urīnā korelēja ar tauku daudzumu uzturā ($r=-0,259$; $p<0,05$), kā arī DHBA koncentrācija 24 h urīnā korelēja ar tauku daudzumu uzturā ($r=-0,253$; $p<0,05$). Analizējot trīs dienu vidējos uztura datus, DHBA koncentrācija 12 h dienas, nakts un 24 h urīnā abās pētījuma grupās korelēja ar uzņemtā alkohola daudzumu (attiecīgi PV grupā $r=-0,544$; $p<0,01$; $r=-0,458$; $p<0,05$ un $r=-0,470$; $p<0,05$ un kontroles grupā $r=-0,261$; $p<0,05$; $r=-0,278$; $p<0,05$ un $r=-0,236$; $p<0,05$), bet, analizējot tikai trešās dienas datus, šāda korelācija netika konstatēta ($p>0,05$).

Gan PV, gan kontroles grupā dominēja rudzu maizes lietotāji (vīrieši, kas lietojuši rudzu maizi trešajā uztura dienasgrāmatas rakstīšanas dienā). PV grupā netika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp DHPPA koncentrāciju plazmā tiem, kas uzturā bija lietojuši rudzu maizi, un starp tiem, kuri nebija ($p=0,680$), turpretī kontroles grupā atšķirības bija statistiski nozīmīgas ($p<0,001$) (3.8. att.).



3.8. att. DHPPA koncentrācija plazmā rudzu maizes lietotājiem un nelietotājiem PV pacientu un kontroles grupā pētījuma Izmeklējumu grupā
DHPPA – 3-(3,5-dihidroksifenil) propānskābe; PV – priekšdziedzera vēža pacientu grupa

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. Starp rādītājiem grupām, kas lietojuši un kas nebija lietojuši rudzu maizi uzturā, DHPPA un DHBA koncentrāciju 12 h nakts 24 h urīnā – atšķirības nozīmīguma līmenis p bija $<0,001$; starp rādītājiem – DHBA koncentrācija 12 h dienas urīnā $p=0,002$ un DHPPA koncentrācija 12 h dienas urīnā – $p=0,001$ (3.9. att.).



3.9. att. DHPPA un DHBA koncentrācija 24 stundu urīnā rudzu maizes lietotājiem un nelietotājiem PV pacientu un kontroles grupā pētījuma Izmeklējumu grupā
 DHPPA – 3-(3,5-dihidroksifenil) propānskābe 24 h urīnā; DHBA – 3,5-dihidroksibenzoskābe 24 h urīnā;
 PV – priekšdziedzera vēža pacientu grupa

Netika konstatēta saistība starp glomerulārās filtrācijas ātrumu ($GF\bar{A}$) 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. Šīs pētījuma grupas raksturojums atspoguļots 3.12. tabulā. Starp abām grupām netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība ne uzņemtās sēklu, ne rudzu maizes, ne arī lignānu

daudzuma ziņā (skat. 3.12. tab.). 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.

ENL koncentrācijas amplitūda 12 h dienas, 12 h nakts, 24 h urīnā un plazmā atspoguļota 3.19. tabulā.

3.19. tabula

Enterolaktona koncentrācijas amplitūda urīnā un plazmā PV pacientu un kontroles grupā pētījuma Izmeklējumu grupā

Metabolīts	Priekšdziedzera vēža pacienti (n=31)	Kontroles grupa (n=91)
ENL µmol/12 h dienas urīnā	0,29–11,42	0,08–19,26
ENL µmol/12 h nakts urīnā	0,17–8,10	0,00–33,05
ENL µmol/24 h urīnā	0,17–19,53	0,00–52,31
ENL plazmā, nmol/L	1,77–214,10	0,45–134,62

ENL – enterolaktons

Izvērtējot ENL koncentrācijas 12 h dienas, 12 h nakts, 24 h urīnā un plazmā, starp abām pētījuma grupām netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības (3.20. tab.).

3.20. 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 starpkvartiļu amplitūda

Abās pētījuma grupās visi ENL koncentrācijas rādītāji (ENL 12 h dienas, 12 h nakts, 24 h urīnā un plazmā) korelēja viens ar otru (korelāciju koeficientu un nozīmīguma līmeni skat. 3.21. un 3.22. tab.).

Enterolignāna koncentrācijas plazmā un urīnā korelācijas koeficienti kontroles grupas dalībniekiem Izmeklējumu grupā

Metabolīts	ENL $\mu\text{mol}/12$ h dienas urīnā	ENL $\mu\text{mol}/12$ h nakts urīnā	ENL $\mu\text{mol}/24$ h urīnā
ENL $\mu\text{mol}/12$ h dienas urīnā	1		
ENL $\mu\text{mol}/12$ h nakts urīnā	0,797**	1	
ENL $\mu\text{mol}/24$ h urīnā	0,932**	0,953**	1
ENL plazmā (nmol/L)	0,615**	0,797**	0,953**

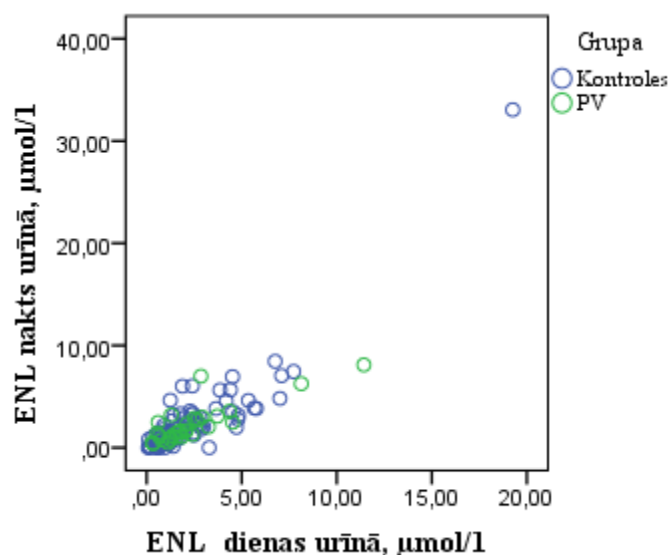
ENL – enterolaktons; **0. Korelācija nozīmīgā līmenī 0,001

Enterolignāna koncentrācijas plazmā un urīnā korelācijas koeficienti PV grupā Izmeklējumu grupā

Metabolīts	ENL $\mu\text{mol}/12$ h dienas urīnā	ENL $\mu\text{mol}/12$ h nakts urīnā	ENL $\mu\text{mol}/24$ h urīnā
ENL $\mu\text{mol}/12$ h dienas urīnā	1		
ENL $\mu\text{mol}/12$ h nakts urīnā	0,767**	1	
ENL $\mu\text{mol}/24$ h urīnā	0,931**	0,944**	1
ENL plazmā (nmol/L)	0,579**	0,681**	0,688**

ENL – enterolaktons; **Korelācija nozīmīga līmenī 0,001

3.10. attēlā atspoguļota ENL koncentrācijas korelācija starp 12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīnu.



3.10. att. Korelācija Izmeklējumu grupā starp ENL koncentrāciju 12 h dienas urīnā un 12 h nakts urīnā PV un kontroles grupas dalībniekiem

ENL – enterolaktons ; PV – priekšdziedzera vēža pacientu grupa

Netika atrasta statistiski nozīmīga atšķirība starp ENL koncentrāciju dienas un nakts urīnā ne PV grupā ($p=0,131$), ne kontroles grupā ($p=0,773$).

Neviens no ENL izmeklējumiem (ENL 12 h dienas, 12 h nakts, 24 h urīnā un plazmā) nevienā grupā nekorelēja ar Glīsona skalas rādītājiem ($p>0,05$) 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.

PV grupā 39,1% ($n=9$) bija lietojuši un 60,9% ($n=14$) nebija lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā. Kontroles grupā 25,3% ($n=21$) bija un 74,7% ($n=62$) 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 (3.23. tab.).

3.23. tabula

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

Metabolīts	Ir lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā ($n=8$)	Nav lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā ($n=14$)	P
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

ENL – enterolaktons ; iekavās norādīta starpkvartiļu amplitūda

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 (3.24. tab.).

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

Metabolīts	Ir lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā (n=21)	Nav lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā (n=61)	p
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.

Kontroles grupa: vidējie 3 dienu uztura dienasgrāmatas dati

Kontroles grupā netika atrastas 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 ($r=0,226$, $p=0,034$). Sēklu maizes daudzums uzturā negatīvi korelēja ar ENL koncentrāciju plazmā ($r=-0,575$, $p=0,008$), ENL koncentrāciju nakts urīnā ($r=-0,499$, $p=0,025$) un ENL koncentrāciju 24 h urīnā ($r=-0,474$, $p=0,035$).

Kontroles grupa: dati no trešās uztura dienasgrāmatas dienas

Korelācija netika atrasta 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 ($p>0,05$).

PV grupa: 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 ($r=0,550$, $p=0,001$). Sēklu maize uzturā korelēja ar ENL koncentrāciju 12 h nakts urīnā ($r=0,886$, $p=0,019$) un 24 h urīnā ($r=0,886$, $p=0,019$). 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 ($r=0,348$; $p=0,055$). Netika atrasta statistiski ticama korelācija ENL plazmā ar ūdenī šķīstošām šķiedrvielām ($r=0,300$; $p=0,101$), bet ar ūdenī nešķīstošām šķiedrvielām korelācija bija statistiski ticama ($r=0,400$; $p=0,026$). ENL koncentrācija plazmā, 12 h dienas, nakts un 24 h urīnā nekorelēja ar rudzu maizes, maizes lignānu un kopējo lignānu daudzumu uzturā.

PV grupa: dati no trešās uztura dienasgrāmatas dienas

Korelācijas atrastas PV apakšgrupā, kas 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 ($r=0,673$, $p=0,023$).

3.6. 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. Lielākā daļa no pētījuma dalībniekiem dzīvoja Rīgā (73,3%) vai Pierīgā (26,7%). Pētījuma dalībnieku demogrāfiskais raksturojums atspoguļots 3.25. tabulā.

3.25. tabula

Pētījuma dalībnieku demogrāfiskais raksturojums

Rādītājs	Minimālais	Maksimālais	Vidējais	Standartnovirze
Vecums, gadi	46,0	79,0	64,5	7,9
Augums, m	1,54	1,87	1,7	0,1
Ķermeņa masa, kg	58,0	145,0	83,7	15,2
Ķermeņa masas indekss (kg/m^2)	23,2	46,8	27,9	4,2

Uzņemto uzturvielu daudzums ar maizi pirms analīžu veikšanas (1. posma 3. diena) atspoguļots 3.26. tabulā.

**Uzturvielas PV pacientu uzturā no maizes 1. posmā 3. dienā
(dati iegūti no uztura dienasgrāmatas)**

Viela	Mini- mums	Maksi- mums	Vidē- jais	Stan- dard- novirze	Medi- āna	I kvar- tile	III kvartile
Enerģija, kcal	48,0	1036,8	384,7	247,7	338,8	189,7	613,5
Tauki, g/d	0,3	4,7	2,0	1,3	1,6	1,0	3,4
Olbaltumvielas, g/d	1,5	28,7	11,3	7,2	9,6	5,5	18,0
Ogļhidrāti, g/d	9,7	216,5	79,0	51,1	70,2	39,2	125,6
Šķiedrvielas, g/d	0,6	30,8	8,0	6,4	6,4	4,1	11,2
Alkilrezorcīni, mg/d	0,3	219,6	38,5	47,3	22,9	3,8	55,1
Alkilrezorcīni 15:0	0,0	2,2	0,4	0,5	0,2	0,0	0,6
Alkilrezorcīni 17:0	0,0	57,51	9,84	12,45	5,38	0,28	14,40
Alkilrezorcīni 19:0	0,1	60,9	10,7	13,1	6,4	1,2	15,3
Alkilrezorcīni 21:0	0,1	47,7	8,6	10,2	5,4	1,6	12,0
Alkilrezorcīni 23:0	0,1	30,7	5,4	6,6	3,3	0,6	7,7
Alkilrezorcīni 25:0	0,0	20,5	3,6	4,4	2,2	0,1	5,1
Lignāni, µg/d	17,1	12582,0	1854,8	2820,3	839,4	237,1	1978,3
Laricirezinols	1,7	658,1	137,5	153,4	83,4	27,7	182,0
Matairezinols	0,0	50,8	10,4	12,8	5,4	1,4	14,4
Mediorezinols	0,7	220,3	42,9	47,8	28,9	9,5	55,6
Sekoizolaricirezinols	0,6	8825,1	768,6	2118,9	18,2	5,0	40,8
Siringarezinols	14,1	3599,5	675,7	766,5	459,8	144,3	910,5
Pinorezinols	0,0	1672,5	219,9	377,7	77,9	16,8	212,0

3.27. tabulā atspoguļots saņemto uzturvielu daudzums no maizes 3. posma 3. dienā (pēc 6 nedēļas ilgas rudzu maizes lietošanas). Salīdzinot ar situāciju pirms rudzu maizes iekļaušanas uzturā, ar rudzu maizi tiek uzņemts vairāk enerģijas, kā arī lielāks šķiedrvielu (mediānās vērtības pirms rudzu maizes iekļaušanas uzturā: 6,4 g, pēc rudzu maizes lietošanas: 26 g) un uzņemto AR un lignānu daudzums.

**Ar rudzu maizi uzņemtās uzturvielas pētījuma 3. posma 3. dienā
(no uztura dienasgrāmatām)**

Viela	Mini- mums	Maksi- mums	Vidējais	Stan- dard- novirze	Medi- āna	I kvar- tile	III kvartile
Enerģija, kcal	213,0	958,5	609,2	175,1	585,8	511,2	750,8
Tauki, g/d	1,3	5,7	3,6	1,0	3,5	3,0	4,5
Olbaltumvielas, g/d	7,0	31,3	19,9	5,7	19,1	16,7	24,5
Ogļhidrāti, g/d	42,8	192,5	122,4	35,2	117,6	102,7	150,8
Šķiedrvielas, g/d	9,3	42,0	26,7	7,7	25,7	22,4	32,9
Alkilrezorcīni, mg/d	45,7	205,8	130,8	37,6	125,8	109,8	161,2
Alkilrezorcīni 15:0	0,5	2,1	1,3	0,4	1,3	1,1	1,6
Alkilrezorcīni 17:0	12	53,9	34,3	9,8	33	28,8	42,2
Alkilrezorcīni 19:0	12,7	57,1	36,3	10,4	34,9	30,5	44,8
Alkilrezorcīni 21:0	9,9	44,7	28,4	8,2	27,3	23,9	35,1
Alkilrezorcīni 23:0	6,4	28,7	18,3	5,2	17,6	15,3	22,5
Alkilrezorcīni 25:0	4,3	19,2	12,2	3,5	11,7	10,2	15
Lignāni, µg/d	1069,0	4811,0	3057,0	879,0	2940,0	2566,0	3768,0
Laricirezinols	137,0	617,0	392,0	113,0	377,0	329,0	483,0
Matairezinols	9,0	41,0	26,0	7,0	25,0	22,0	32,0
Mediorezinols	46,0	207,0	131,0	38,0	126,0	110,0	162,0
Sekoizolaricirezinols	15,0	68,0	43,0	12,0	42,0	36,0	54,0
Siringarezinols	750,0	3375,0	2145,0	616,0	2062,0	1800,0	2643,0
Pinorezinols	112,0	504,0	320,0	92,0	308,0	269,0	394,0

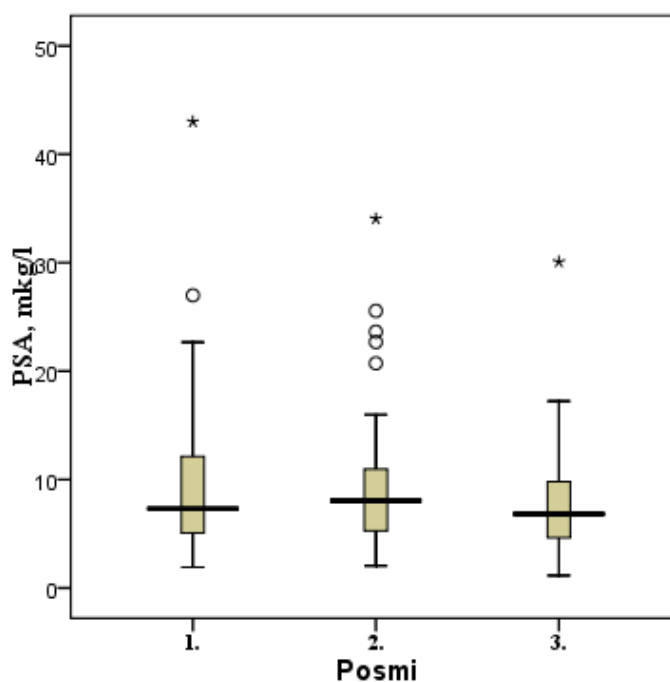
Laboratorisko izmeklējumu rezultāti PV pacientiem trīs pētījuma posmos

Rādītājs	1. posms						2. posms						3. posms							
	minimums	maksimums	vidējais	standart- novirze	asimetrija	minimums	maksimums	vidējais	standart- novirze	asimetrija	minimums	maksimums	vidējais	standart- novirze	asimetrija	minimums	maksimums	vidējais	standart- novirze	asimetrija
	PSA, µg/L	1,91	43,00	9,83	7,90	2,50	2,05	34,05	10,10	7,14	1,70	1,15	30,08	7,96	5,45	2,10	1,15	30,08	7,96	5,45
bPSA, ng/L	0,19	3,93	1,11	0,73	1,90	0,25	4,91	1,26	1,01	2,10	0,07	4,06	1,03	0,75	2,10	0,07	4,06	1,03	0,75	2,10
Testosterons, ng/ml	1,98	7,50	4,01	1,50	0,70	0,90	7,03	4,12	1,52	0,30	0,20	12,87	3,97	2,32	1,40	0,20	12,87	3,97	2,32	1,40
SHBG, nmol/L	13,90	89,50	41,94	15,92	0,90	11,00	118,00	44,56	18,60	1,70	16,10	109,00	48,67	20,38	1,30	16,10	109,00	48,67	20,38	1,30
BAI, %	16,51	89,66	34,72	13,36	2,00	20,01	60,90	33,19	9,53	1,00	1,07	61,50	29,63	16,21	0,00	1,07	61,50	29,63	16,21	0,00
LH, SV/L	1,68	12,40	4,86	2,25	1,20	1,56	9,49	4,66	1,96	0,60	0,30	21,10	5,02	3,82	2,40	0,30	21,10	5,02	3,82	2,40
FSH, SV/L	1,54	40,20	8,13	6,72	3,30	1,66	39,10	7,80	6,36	3,60	0,74	40,70	8,21	6,94	3,10	0,74	40,70	8,21	6,94	3,10
ENL, nmol/L	0,40	93,70	18,98	24,01	2,09	0,90	27,70	8,52	6,17	0,83	0,40	86,00	22,46	20,23	1,23	0,40	86,00	22,46	20,23	1,23
DHBA, nmol/L	4,00	331,40	69,20	8,20	2,36	4,00	106,50	21,70	2,10	3,02	9,50	427,40	173,2	112,70	0,65	9,50	427,40	173,2	112,70	0,65
DHPPA, nmol/L	4,40	168,00	45,49	39,01	1,80	3,90	50,20	15,94	10,20	1,79	10,40	296,90	127,9	70,25	0,42	10,40	296,90	127,9	70,25	0,42

PV – priekšdziedzera vēzis; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns; bPSA – brīvais PSA; SHBG – dzimumhormonu saistošais globulīns; BAI – brīvais androgēnu indekss; LH – lutinizējošais hormons; FSH – folikulus stimulējošais hormons; ENL – enterolaktons; DHPPA – 3-(3,5-dihidroksifenil)propānskābe; DHBA – 3,5-dihidroksibenzoskābe

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 ($p=0,353\div 0,775$).

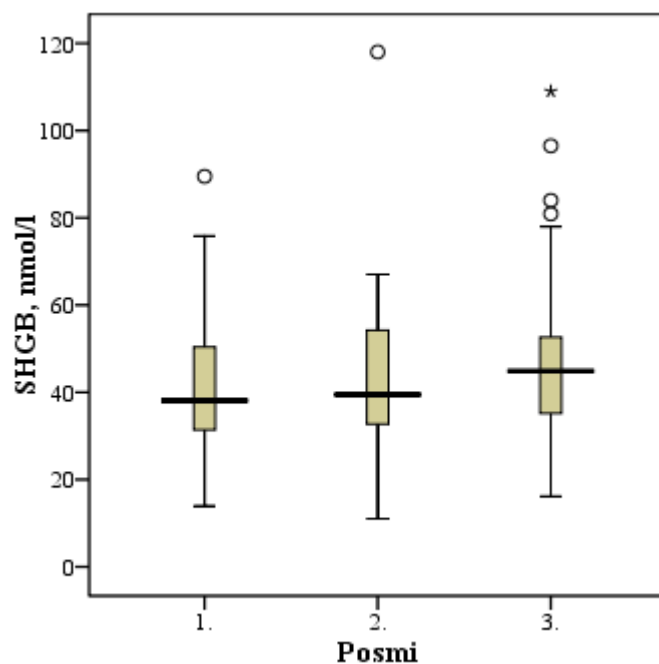
3.11. attēls rāda PSA izmaiņas trijos pētījuma posmos. PSA ir statistiski ticami zemāka koncentrācija 3. pētījuma posmā salīdzinājumā ar 2. pētījuma posmu, mediānā vērtība attiecīgi 6,84 (4,49; 9,80) un 8,05 (5,21;12,15) $\mu\text{g/L}$ ($p=0,016$). Novērojams arī PSA koncentrācijas amplitūdas (starpības starp lielāko un mazāko vērtību) samazinājums (3.11. attēls).



3.11. att. PSA izmaiņas PV pacientiem trīs pētījuma posmos

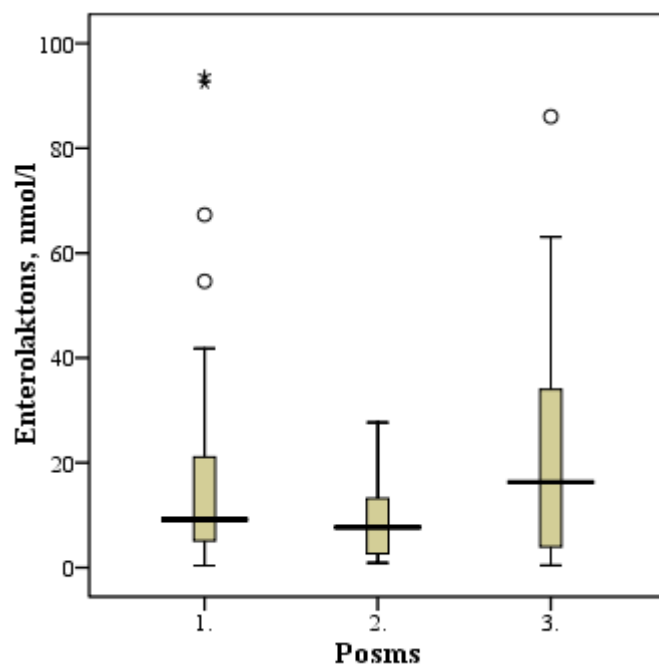
Analizējot bPSA, testosterona, BAI, LH, FSH izmaiņas dažādos pētījuma posmos, netika konstatētas statistiski nozīmīgas izmaiņas starp pētījuma posmiem ($p>0,05$).

Izvērtējot SHBG izmaiņas pētījuma posmos, novēro mediānās vērtības palielināšanos 3. posmā attiecībā pret 2. posmu no 39,5 līdz 44,9 nmol/L ($p=0,001$) (3.12. attēls).



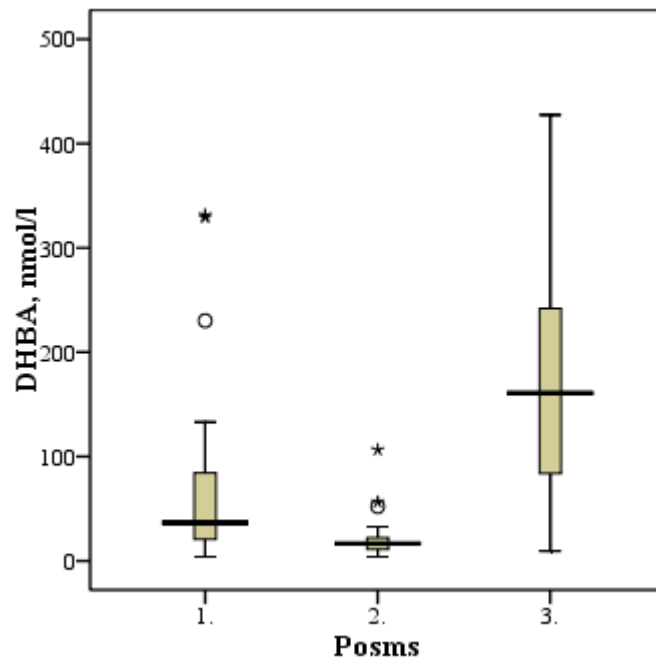
3.12. att. SHBG izmaiņas priekšdziedzera vēža pacientiem trīs pētījuma posmos

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 ($p<0,001$, skat. 3.13. att., vidējās vērtības skat. 3.28. tab.).



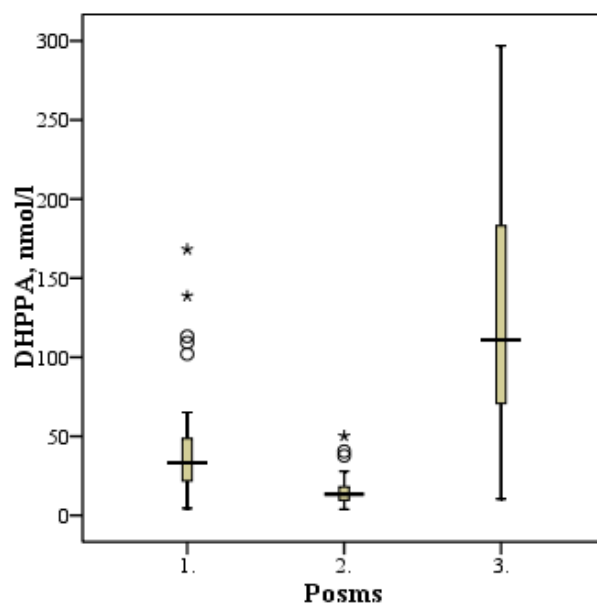
3.13. att. Enterolaktona izmaiņas priekšdziedzera vēža pacientiem trīs pētījuma posmos

Atrasta statistiski ticama atšķirība DHBA koncentrācijai starp 1. un 2., starp 1. un 3. posmu, kā arī starp 2. un 3. posmu ($p < 0,001$, skat. 3.14. attēlu). 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 (vidējās vērtības skat. 3.28. tabulā).



3.14. att. DHBA koncentrācijas plazmā izmaiņas priekšdziedzera vēža pacientiem trīs pētījuma posmos

Statistiski ticami atšķiras DHPPA koncentrācija starp 1. un 2., 3. posmu, kā arī starp 2. un 3. posmu ($p < 0,001$, skat. 3.15. attēlu). 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 (vidējās vērtības skat. 3.28. tabulā).



3.15. att. DHPPA koncentrācijas plazmā izmaiņas priekšdziedzera vēža pacientiem trīs pētījuma posmos

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 skaitļus skat. 3.29. tabulā.

3.29. tabula

Apoptozes aktivitāte priekšdziedzera biopsijas un operācijas materiālā

PV pacients	Glīsona skaitlis priekšdziedzera biopsijā	Glīsona skaitlis operācijas materiālā	Audzēja tilpums operācijas materiālā (% no priekšdziedzera tilpuma)	Apoptozes skaitlis biopsijas materiālā (no – līdz)	Apoptozes skaitlis operācijas materiālā (no – līdz)
1	3+4	3+4	5-10	15-20	20-25
2	3+4	3+4	16-20	5-10	10-15
3	3+3	3+3	8-10	4-8	8-12
4	2+2	3+3	15-17	1-2	6-10
5	3+4	3+3	15	20-25	20-25
6	3+3	4+4	12-15	20	30
7	3+3	3+3	10-12	5-10	10-15
8	3+3	2+2	1-2	1-2	5-10
9	3+3	3+4	20-25	10	30-35
10	3+2	3+4	60-70	5-10	30-35
11	3+3	3+4	5-8	10-15	30

Izvērtēt apoptozes izmaiņu saistību ar diētas pārmaiņām apgrūtina fakts, ka apoptozes aktivitāti ietekmē audzēja diferenciācijas pakāpe – jo audzējs ir ar augstāku Glīsona skaitli, jo augstāka apoptozes aktivitāte. Piemēram, Glīsona 4. komponents uzrādīja maksimāli 35%, bet Glīsona 2. komponents uzrādīja 1–2%. Arī vienādas diferenciācijas audos tika konstatēta visai liela rādītāju izkliede (Glīsona 4. komp. divos gadījumos bija ar 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 izkļedes 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.

3.7. D vitamīns

D vitamīna koncentrācija serumā tika noteikta 33 PV pacientiem un 153 kontroles grupas vīriešiem gadījumu kontroles pētījumā. Pētījumā dalībnieku vidējais vecums bija 59,6 (SD 8,6) gadi. Vidējais ĶMI bija 28,1 (SD 3,8) kg/m². Palielināts svars vai aptaukošanās bija 77% (n=143) pētījuma dalībnieku. Netika atrastas statistiski ticamas atšķirības kontroles un vēža grupā attiecībā uz tādiem parametriem kā ĶMI, smēķēšana, augums un dzīvesvieta (3.30. tabula).

3.30. tabula

Priekšdziedzera vēža un kontroles grupas raksturojums D vitamīna pētījumā

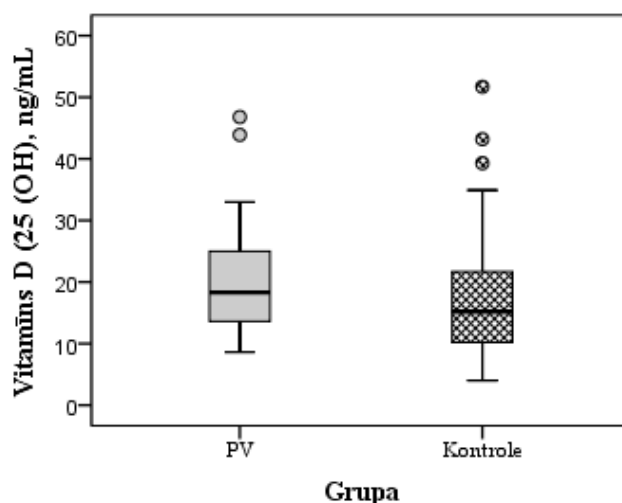
Pētījuma dalībnieku raksturojums	Kontroles grupa n=153	PV grupa n=33	p
Vecums, gadi, n (%)			
45–55	59 (38,6%)	3 (9,1%)	<0,001
55–65	59 (38,6%)	11 (33,3%)	
> 65	35 (22,8%)	19 (57,6%)	
Vidējais	58,1 (8,4)	65,0 (7,3)	<0,001
Ķermeņa masas indekss, kg/m ² , n (%)			
< 25,0 (normāls)	36 (23,5%)	7 (21,2%)	0,777
≥ 25,0 (palielināts svars)	117 (76,5%)	26 (78,8%)	
Augums, m (SD)	1,77 (0,06)	1,77 (0,07)	0,877

3.30. tabulas turpinājums

Pētījuma dalībnieku raksturojums	Kontroles grupa	PV grupa	p
Dzīvesvieta			1,000
Pilsēta	145 (94,8%)	31 (93,9%)	
Lauki	8 (5,2%)	2 (6,1%)	
Izglītība			0,030
Pamatizglītība	7 (4,6%)	3 (9,0%)	
Vidējā	53 (34,6%)	5 (15,2%)	
Koledžas	60(39,2%)	11 (33,3%)	
Augstākā	33 (21,6%)	14 (42,5%)	
Smēķēšana			0,542
Nesmēķē	86 (56,2%)	22 (66,7%)	
Bijušais smēķētājs	19 (12,4%)	3 (9,1%)	
Smēķē	48 (31,4%)	8 (24,2%)	
Pastaigas vai riteņbraukšana			0,007
< 1 h dienā	122 (79,7%)	19 (57,6%)	
≥ 1 h dienā	31 (20,3%)	14 (42,4%)	

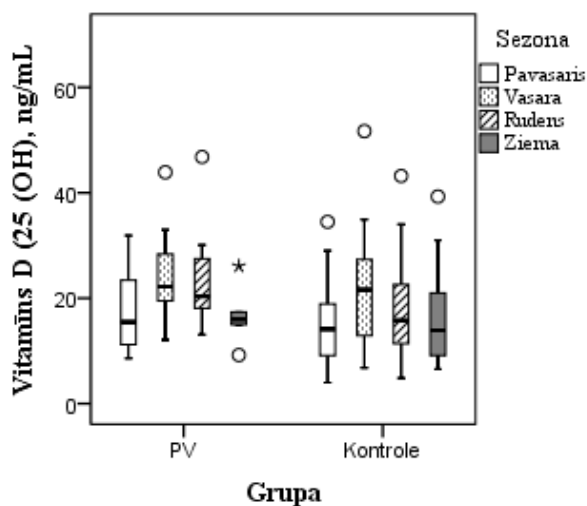
D vitamīna daudzums uzturā tika analizēts 22 PV un 128 kontroles grupas dalībniekiem. Ar uzturu uzņemtais D vitamīna daudzums PV grupā vidēji bija 286 (SD 347) SV no 27 līdz 1846 SV, kontroles grupā 244 (SD 171) SV no 31 līdz 935 SV. D vitamīna daudzums uzturā abās grupās neatšķīrās ($p=0,096$). Tikai 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% ($n=35$) 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 ($p=0,017$; skat. 3.16. attēlu).



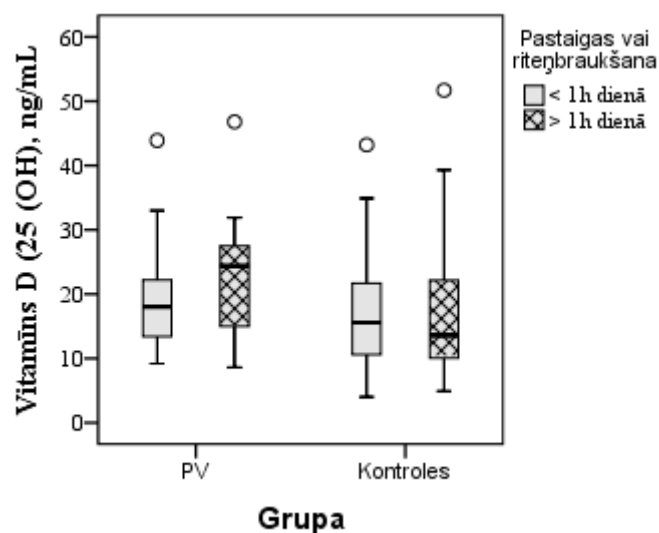
3.16. att. Mediānā D vitamīna koncentrācija PV un kontroles grupas vīriešiem

Tika konstatēta tendence, 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. Tomēr minētās D vitamīna seruma koncentrācijas sezonālās atšķirības abās grupās nebija statistiski ticamas (skat. 3.17. attēlu).



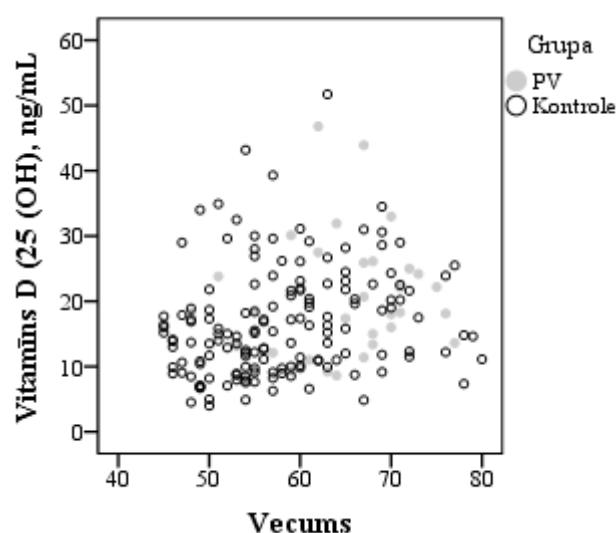
3.17. att. Mediānā D vitamīna koncentrācija serumā dažādās sezonās PV un kontroles grupas vīriešiem

PV grupas pacienti vairāk laika pavadīja pastaigās vai braucot ar riteni (3.30. tabula), un vērojama pieaugoša tendence mediānā D vitamīna koncentrācijai asinīs (18,1 (13,3; 22,3) ng/mL un 24,4 (14,1; 28,1) ng/mL) saistībā ar fiziskām aktivitātēm, kontroles grupā to neatrod (3.18. attēls).



3.18. att. Mediānā D vitamīna koncentrācija saistībā ar fizisko aktivitāti PV un kontroles grupas vīriešiem

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 ($r=0,176$; $p=0,411$), skat. 3.19. attēlu.



3.19. att. D vitamīna koncentrācija un vecuma korelācija PV un kontroles grupas vīriešiem

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 ($r=-0,103$; $p=0,630$). PV grupā tika konstatēta korelācija starp D vitamīna koncentrāciju serumā un SHBG ($r=0,430$; $p=0,041$), bet netika konstatēta kontroles grupā ($r=0,037$; $p=0,761$). Nevienā grupā netika atrasta statistiski nozīmīga korelācija starp D vitamīna līmeni serumā un testosteronu (kontroles grupā $r=0,106$; $p=0,381$; PV grupā $r=0,081$; $p=0,713$), kā arī ar kalcija daudzumu uzturā (kontroles grupā $r=-0,092$; $p=0,320$; PV grupā $r=-0,058$; $p=0,787$).

4. DISKUSIJA

4.1. 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 – saldskābmaizē (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], Somijas Uztura rekomendācijas [Finnish Nutrition Recommendations, National Nutrition Council 2005], ASV Lauksaimniecības departamentu [United States Department of Agriculture, 2010] un Lielbritānijas Uztura aģentūru [UK Food Standards Agency, 2007], iesaka lietot pilngraudu produktus. Šajās rekomendācijās norādīts, ka vismaz pusei no visiem graudaugu produktiem jābūt pilngraudu produktiem un dienā jāuzņem vismaz trīs porcijas pilngraudu produktu, jo graudaugu protektīvā iedarbība saistīta tieši ar pilngraudu produktu daudzumu uzturā un protektīvās vielas pilngraudos, tostarp lignāni, citi fenola savienojumi, augu stanoli un stiroli, E vitamīns, folāti un minerālvielas, atrodas grauda apvalka daļā [Slavin, 2004].

Tomēr pilngraudu produktu daudzums uzturā ir nepietiekams, īpaši ASV un Lielbritānijā [Lang 2003; Slavin, 2004]. Skandināvu uzturā ir vairāk pilngraudu produktu, īpaši Somijā, tas saistīts ar rudzu maizes lietošanu uzturā [Lang, 2003]. Latvijā, iespējams, rudzu maizi lieto vēl vairāk [Nordic Council of Ministers 2003, FAOSTAT 2007], bet salīdzināšanu apgrūtina atšķirīgu metožu (piem., uztura biežuma aptaujas anketas, uztura dienasgrāmatas, produktu patēriņa dati) lietošana dažādās valstīs.

Rafinēšanas process miltu ražošanas laikā ievērojami samazina šo bioloģiski aktīvo vielu daudzumu. Saskaņā ar ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes (FDA – Food and Drug Administration) definīciju pilngraudu miltiem jāsaturs visas grauda daļas (dīglis, endosperma un apvalks jeb klija) tādās pašās proporcijās kā graudā un pilngraudu maizei jāsaturs vismaz 51% pilngraudu miltu [U.S. Food and Drug Administration

2006]. Reprezentatīva Eiropas graudaugu bioloģiski aktīvo vielu protektīvās iedarbības pētījuma projekta ekspertu grupa 2010. gadā definēja, ka pilngraudiem jā satur visas grauda daļas tādās pašās proporcijās kā graudā, kā arī apraksta pieļaujamās tehnoloģiskās darbības, piemēram, kliju pievienošanu rafinētu miltu produktiem [Healthgrain Consortium, 2010]. Tomēr Eiropas valstīs nav vienotas nostājas, cik daudz pilngraudu jā satur produktam, lai to varētu saukt par pilngraudu produktu. Latvijā rūpnieciski ražotā maize, tātad maize, ko lieto lielākā populācijas daļa, nesatur pilngraudu miltus. Maizes milti Latvijā nesatur grauda dīgļa daļu, un kliju daļa kviešu maizei tiek pievienota atsevišķi. Tikai daži mazie ražotāji Latvijā lieto pilngraudu rudzu un kviešu miltus. Lielie maizes ražotāji izvairās lietot pilngraudu miltus maizes ražošanā, jo tiem ir īsāks derīguma termiņš, un tas palielina maizes cenu. Ražotāji uzskata, ka sekmīgu pilngraudu maizes pārdošanu var ierobežot arī tas, ka pilngraudu maizes struktūra nav tik mīksta, un patērētājs, kas nav pieradis lietot šādu maizi, to varētu nepirkt. No komerciāli ražotiem pilngraudu maizes veidiem plaši pieejamas ir vienīgi importētās sausmaizītes (*crisp bread*). Tikai 2013. gada otrajā pusē, kad pētījums jau bija pabeigts, Latvijas veikalos kļuva pieejama komerciāli ražota maize, kas satur arī pilngraudu miltus. Tajā pašā laikā maize no pilngraudu miltiem ir plaši pieejama lielākajā daļā Eiropas valstu, ieskaitot Somiju, Zviedriju, Dāniju, Vāciju. Kaut arī Latvijas maizes veidus nevar uzskatīt par pilngraudu maizi, tomēr AR daudzums Latvijas rudzu maizē [Meija, 2013a] ir līdzīgs kā Somijas [Mattila, 2005], Zviedrijas [Ross, 2003a] 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 atšķirīga situācija ir ar saldiskābmaizi. 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. Kopumā jāuzsver, ka jauktu miltu (kviešu un rudzu miltu) maizē, analizējot Latvijas un Somijas maizi, AR daudzums variē plašās robežās (200–707 $\mu\text{g/g}$), turklāt Latvijas maizē tas ir zemāks. Lielākā daļa Latvijas rudzu maizes veidu satur arī nelielus daudzumus pievienoto kviešu miltu.

Liela daļa Latvijas maizes veidu tiek nosauktas par graudu vai sēklu maizi, un patērētājam rodas priekšstats, ka tā ir pilngraudu maize, kaut patiesībā tā ir rafinēto kviešu miltu maize, kam neredzams pievienotas sēklas vai klijas un tumšo krāsu piešķir iesala ekstrakts. Šāda veida maizi nevar uzskatīt par pilngraudu maizi. Ņemot vērā to, ka Latvijā maizes ražošanā izmanto tikai rafinētos kviešu miltus, tad kviešu maizē AR

daudzums ir atkarīgs no pievienoto kliju daudzuma. Daļa pētījumu rāda, ka kviešu klijas satur mazāk AR nekā rudzu klijas [Chen, 2004; Mattila 2005; Kamal-Eldin, 2009], citi pētījumi sniedz pretējus rezultātus [Kulawinek 2008; Andersson, 2010]. Tas skaidrojams ar tehnoloģiskām atšķirībām kliju ražošanā. Latvijas maizē norādīts zemāks šķiedrvielu daudzums nekā Somijas maizē. Skaidrojums varētu būt tāds, ka Latvijā šķiedrvielas maizē netiek noteiktas, to daudzumu izrēķina atkarībā no miltu un pievienoto produktu sastāva.

Baltmaizē AR daudzums, kā jau gaidāms, bija vismazākais, jo tās ražošanā izmantoti rafinētie kviešu milti, kas gandrīz nemaz nesatur grauda klijas daļu.

Ņemot vērā to, ka pilngraudu milti maizes ražošanā Latvijā gandrīz netiek lietoti, AR var uzskatīt par kliju vai maizes šķiedrvielu marķieri, nevis pilngraudu marķieri.

Mūsu rezultāti, vērtējot AR homologu attiecību Latvijas maizē, saskanēja ar iepriekšējiem rezultātiem [Mattila, 2005; Kulawinek, 2008]. C17:0/C21:0 rudzu maizē bija 0,3–1,3, saldskābmaizē (jauktu miltu maizē) 0,1–0,2 un baltmaizē (rafinēto kviešu miltu maizē) 1,1–1,3.

Lai AR varētu izmantot par marķieri kliju daudzuma saturam maizē, ir svarīgi noteikt AR daudzumu dažādos rudzu un kviešu produktos dažādās valstīs, jo to daudzums ir atkarīgs gan no augu bioloģiskās daudzveidības, gan no pārtikas ražošanas tehnoloģijas īpatnībām [Chen, 2004]. Valstīs, kur izmanto pilngraudu miltus, AR raksturo pilngraudu miltu daudzumu maizē vai citos produktos, savukārt Latvijas maizes veidos AR pārsvarā atspoguļo kliju daudzumu maizē, kas līdz ar to norāda uz maizes šķiedrvielu daudzumu, nevis pilngraudu miltu daudzumu.

Kopsavilkumā – AR daudzums dažādās valstīs ir līdzīgs rudzu un kviešu maizē, bet lielas atšķirības ir jauktu 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 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 µg/100 g). Augsto lignānu koncentrāciju noteica pievienoto sēklu, visvairāk – linsēklu, daudzums. Somijas sēklu maizē salīdzinoši bija zemāks lignānu daudzums (~3800 µg/100 g). Arī rudzu maizē bija augsts lignānu saturs (800–1100

µg/100 g). Somijas rudzu maizē lignānu daudzums bija lielāks (1000–1400 µg/100 g), jo Somijas rudzu maizes ražošanā izmantoti pilngraudu rudzu milti, kuros ir augstāks lignānu saturs. Viszemākais lignānu daudzums bija baltmaizē (90–100 µg/100 g). Rezultāti rāda, ka lignānu daudzums Latvijas sēkļu un rudzu maizē ir līdzvērtīgs vai pat augstāks nekā Somijas maizē [Meija, 2013b], līdz ar to maize var būt nozīmīgs lignānu avots uzturā.

4.2. Pētījuma dalībnieku uzņemtā uztura raksturojums

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. Abām grupām atšķīrās vidējais vecums (PV pacientu vecums bija lielāks nekā kontroles grupas dalībnieku vecums). Uzņemtās enerģijas daudzums negatīvi korelēja ar vecumu. Pēc samērošanas pēc uzņemtās enerģijas daudzuma tika statistiski novērsta vecuma atšķirība starp grupām. Analizējot uzņemto uzturu, pētījuma dalībnieki arī tika sadalīti divās vecuma grupās: līdz un pēc 60 gadiem, jo 60 gadi ir robeža, kad mainās enerģētiskās vajadzības [Willet, 2013]. Ņemot vērā minētās datu analīzes metodes, abās pētījuma grupās (arī sadalot pēc vecuma grupām) nebija atšķirību ne uzņemto uzturvielu daudzuma ziņā (olbaltumvielas, tauki, ogļhidrāti, šķīstošās, nešķīstošās, kopējās šķiedrvielas), ne arī produktu grupu (graudaugi, gaļa, gaļas produkti, piena produkti, dārzeņi, augļi un ogas), ne arī atsevišķu produktu (tomāti, kāposti, ķiploki, rieksti, kafija, tēja) daudzumā uzturā. Mūsu pētījuma rezultāti nav pretrunā ar iepriekš veiktajiem, jo, kaut arī daļa pētījumu norāda uz atsevišķu produktu vai uzturvielu iespējamo protektīvo lomu, citi to neapstiprina [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, šo efektu saistot ar lignānu un šķiedrvielu darbību, jo auzām un pilngraudu kviešu maizei nebija ietekmes uz PV risku [Torfadottir, 2012]. Mēs ievācām datus par maizes lietošanu tikai pēdējā gada laikā, tāpēc nevaram analizēt uztura ietekmi uz PV attīstības risku agrīnos dzīves posmos.

Ņemot vērā pieaugošo interesi par pilngraudu protektīvo iedarbību, kur galvenā loma ir šķiedrvielu kompleksam [Slavin, 2004], ir svarīgi noskaidrot galvenos šķiedrvielu avotus. 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%), dārzeņi un augļi veidoja katrs 15% no visu uzņemto šķiedrvielu daudzuma. Eiropas dienviddaļā sakņaugu, citu dārzeņu un augļu proporcija bija augstāka [Suzuki, 2009]. EPIC pētījumā visvairāk šķiedrvielu uzturā bija vīriešiem Dānijā un Spānijā (Somija nebija iekļauta šajā pētījumā), vismazāk – Zviedrijā. Mūsu pētījumā no graudaugiem rudzu maize ieņēma visnozīmīgāko vietu un bija galvenais šķiedrvielu avots. Arī Somijā galvenais šķiedrvielu avots ir maize [Lang, 2003, Nordic Council of Ministers 2002]. Šķiedrvielu daudzumu uzturā var zināmā mērā uzskatīt par vienu no „veselīga uztura indikatoriem”, jo tas negatīvi korelē ar kopējo un piesātināto tauku daudzumu uzturā abās grupās. Šķiedrvielu daudzums uzturā abās grupās neatšķīrās. 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].

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

4.3. Alkilrezorcīni un lignāni 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). Savukārt atsevišķi indivīdi uzņem līdz pat 100 mg/d [Ross, 2005]. Apmēram puse Lielbritānijas iedzīvotāju un ap 3% Zviedrijas iedzīvotāju uzturā vispār neuzņēma pārtikas produktus, kas satur AR. Visi mūsu pētījuma dalībnieki uzturā regulāri lietoja maizi, tātad uzņēma arī AR. Tāpat kā citos pētījumos, AR daudzums uzturā korelē ar maizes, rudzu maizes un šķiedrvielu daudzumu uzturā [Ross, 2012a,b].

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.

Lignānu mediānais daudzums uzturā pēdējā gada laikā bija 2782 µg/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. Pašlaik nav daudz datu par SYR un MED daudzumu maizē, bet ir zināms, ka SYR lielos daudzumos ir rudzos [Adlercreutz, 2010], tāpēc to svarīgi novērtēt populācijās, kur daudz lieto rudzu maizi, kādi ir Latvijas iedzīvotāji. Daudzos iepriekšējos pētījumos aprakstīts tikai SECO un MAT daudzums uzturā. Salīdzināsim lignānu daudzumu tikai ar tiem pētījumiem, kur novērtēts vismaz četru lignānu veidu daudzums. Tomēr jāpiezīmē, ka salīdzinājumus veikt nav viegli, jo dažādos pētījumos tikušas izmantotas atšķirīgas metodes, lai novērtētu uzņemtā uztura daudzumu. Daļā pētījumu izmantotas uztura dienasgrāmatas [Milder, 2005a; Nurmi 2010; Pellegrini, 2010], citos pētījumos izmantotas uztura biežuma aptaujas anketas [Hedelin, 2006, Touilland, 2007; Suzuki, 2008], un tikai vienā pētījumā izmantota 24 h atcerēšanās anketa [Zamora-Ros, 2012]. Vidējais lignānu daudzums uzturā Latvijas pētījumā bija lielāks nekā lignānu daudzums uzturā vīriešiem un sievietēm Nīderlandē un Itālijā [Milder, 2005a; Pellegrini, 2010], sievietēm Francijā un Kanādā [Touilland, 2007; Cotterchio, 2008] un vīriešiem Somijā [Nurmi, 2010]. Mediānais lignānu daudzums uzturā bija arī lielāks nekā mediānais lignānu daudzums uzturā Eiropas iedzīvotājiem nesen publicētajā EPIC pētījumā, kas ietvēra 10 Eiropas valstu kohortu [Zamora-Ros, 2012]. Ja salīdzina lignānu daudzumu uzturā ar citiem pētījumiem, kur tika analizēts sešu lignānu veidu daudzums, mediānais daudzums Latvijas vīriešiem bija mazāks nekā Somijas vīriešiem [Hedelin, 2006]. Novērtējot atsevišķu lignānu daudzumu uzturā, mūsu pētījumā dominēja SECO, kas saskanēja ar Kanādas un Itālijas datiem [Cotterchio, 2008; Pellegrini, 2010], savukārt citos pētījumos dominēja LAR un PIN [Milder, 2005a; Touilland, 2007; Nurmi, 2010, Zamora-Ros, 2012]. 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]. Savukārt Nīderlandē galvenais lignānu avots bija tēja un kafija (30%) [Milder, 2005a], Itālijā – vīns [Pellegrini, 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, 2005a; Suzuki, 2008], arī mūsu pētījumā lignānu daudzums korelē ar šķiedrvielu daudzumu uzturā, ko izskaidro fakts, ka galvenie lignānu avoti bija šķiedrvielām bagāta maize un linsēklas. Citos pētījumos norādīts, ka lignānu daudzums uzturā pozitīvi korelē ar daudziem veselīga dzīvesveida rādītājiem [Milder, 2005a; Zamora-Ros, 2012]. Mēs atradām tikai daļēju saistību – statistiski nozīmīgi augstāks lignānu blīvums (g/1000 kcal) uzturā bija nesmēķētājiem, bet neatradām saistību ar KMI un izglītības līmeni.

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. Gan kopējais, gan piesātināto tauku daudzums uzturā ievērojami pārsniedz rekomendēto daudzumu. Tauki kavē ENL veidošanos zarnās [Adlercreutz, 2010]. Turklāt tauku/graudaugu šķiedrvielu (g/g) attiecība bija 8,8 un olbaltumvielu/graudaugu šķiedrvielu attiecība (g/g) arī bija augsta – 9,3. Agrākos gados ir bijuši pētījumi, kas norāda, ka, jo augstākas ir šīs minētās attiecības, jo augstāks ir krūts vēža risks [Adlercreutz, 1989, a,b], par PV šādu pētījumu nav. Diemžēl iespējas salīdzināt mūsu pētījuma uztura datu rezultātus ar citiem pētījumiem par Latvijas iedzīvotāju uzturu ir ierobežotas. Latvijā regulāri no 2002. gada tiek veikts pētījums par veselību ietekmējošiem paradumiem, tostarp arī uztura paradumiem (*Finbalt* veselības monitorings) [Pudule, 2011], kurā iekļauti iedzīvotāji 15–64 gadu vecumā. Ir bijis vēl viens liels pētījums „Latvijas iedzīvotāju visaptverošais pārtikas patēriņa pētījums”, kas ietvēra iedzīvotājus 19–64 gadu vecumā [Nacionālais diagnostikas centrs, PVD Pārtikas centrs, Pārtikas un veterinārā dienesta Pārtikas centrs, 2009]. Šajā pētījumā iegūtie rezultāti jāvērtē piesardzīgi, jo, lai gan vīriešu vidējais KMI bija 26,4 kg/m², vidējais uzņemto kcal daudzums dienā bija ~2200 kcal, kas ir neatbilstoši maz, līdz ar to jādomā, ka arī pārējo uzturvielu daudzums uzturā novērtēts par zemu (šķiedrvielas ~20 g), turklāt nav arī

atsevišķi apskatītas vecuma grupas. Zināms, ka vēsturiski Latvijā taukus lietojuši lielos daudzumos. Uztura laboratorijas iegūtie dati par Latvijas iedzīvotāju uzturu laika periodā no 1983. līdz 1991. gadam rādīja, ka cilvēks dienā apēdis 146–174 g tauku, tauki devuši 40–42% no visas enerģijas un 87% bijuši dzīvnieku tauki [Zariņš, 2009]. Kaut vairākus gadu desmitus iepriekš iegūtie dati ir aptuveni, jo bija citas uztura datu ievākšanas metodes (piemēram, reģistrēja, cik maisus kartupeļu ģimene izēd gada laikā), tomēr minētie rezultāti ir līdzīgi ar mūsu rezultātiem par tauku daudzumu un veidu vecāku vīriešu uzturā, kas, iespējams, norāda, ka vecākā paaudze uztura paradumus maina lēni.

Mūsu pētījuma ierobežojumi saistīti ar uztura biežuma aptaujas anketas lietošanu, kas neizbēgami saistīta ar kļūdas iespēju. Mēs lietojām Kanādas lignānu datu bāzi [Thompson, 2006], jo tā bija visplašākā pieejamā datu bāze, kas satur četrus lignānu veidus. Saprotams, ka lignānu daudzums Latvijas produktos nav identisks ar lignānu daudzumu Kanādas augos, jo to ietekmē augu daudzveidība un ģeogrāfiskais stāvoklis [Milder, 2005b]. Arī izmantotā datu bāze nav pilnīga, tā neietver pilnīgi visus Latvijas iedzīvotāju lignānu avotus. Lielākajai daļai produktu izmantotas četru lignānu veidu vērtības, tikai maizei – sešu lignānu veidu vērtības, tāpēc, iespējams, lignānu patiesais daudzums uzturā ir augstāks. Tomēr mūsu pētījums ir pirmais, kur analizēts lignānu daudzums un avoti uzturā vecākiem vīriešiem Latvijā. Pētījuma stiprās puses ir tās, ka tika izvērtēts četru lignānu veidu un maizē – sešu lignānu veidu daudzums, kas nodrošina vērtīgākus rezultātus salīdzinājumā ar pētījumiem, kas novērtējuši tikai divu lignānu veidu daudzumu uzturā. Uztura biežuma aptaujas anketas izmantošana uztura datu novērtēšanai dod iespēju izvērtēt uztura ieradumus ilgākā laika periodā, kam ir lielāka nozīme, nekā novērtējot uztura ieradumus tikai dažas dienas, piemēram, lietojot uztura dienasgrāmatu. Turklāt mūsu pētījuma dizains tika speciāli izstrādāts, lai novērtētu lignānu un AR daudzumu uzturā, un to veica kvalificēti uztura speciālisti. 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 lielais 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.

4.4. Alkilrezorcīnu metabolīti

DHPPA koncentrācija 12 h nakts urīnā un plazmā būtiski neatšķīrās no citos pētījumos iegūtajiem rezultātiem [Guyman, 2008; Aubertin-Leheudre, 2010b]. Ciklums zināms, pašlaik dati par DHBA un DHPPA koncentrāciju 12 h dienas urīnā nekur pasaulē nav publicēti vispār.

Datus par AR metabolītu koncentrācijas plazmā un urīnā saistību ar uzturu mēs analizējām divos veidos – izmantojot trīs dienu vidējos datus un atsevišķi trešās dienas uztura datus. Mēs katru no abām pētījuma grupām iedalījām vēl divās grupās – kas bija ēduši rudzu maizi trešajā uztura dienasgrāmatas rakstīšanas dienā un kas nebija ēduši rudzu maizi. Šāds dalījums tika veikts, ņemot vērā datus, ka rudzu maize ir galvenais šķiedrvielu un AR avots vecākiem vīriešiem Latvijā [Meija, 2012].

Abās pētījuma grupās tika konstatēta saistība starp visiem 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. Izņēmums: PV grupā netika konstatēta saistība starp DHPPA 12 h dienas urīnā un maizes, rudzu maizes, kā arī rudzu maizes šķiedrvielu daudzumu uzturā. Kontroles grupā atradām saistību starp AR metabolītiem un maizes šķiedrvielu daudzumu trešās dienas uzturā, kamēr PV grupā šādas saistības nebija. 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. DHPPA 12 h nakts urīnā abās grupās korelē gan ar maizes daudzumu, gan maizes šķiedrvielu daudzumu, gan rudzu maizes daudzumu, rudzu maizes šķiedrvielu un AR daudzumu pēdējo 3 dienu uzturā. Konstatētās korelācijas (r) PV grupā bija ciešākas. Citu AR metabolītu saistība ar uztura datiem nebija tik cieša un būtiska. Mūsu dati sakrīt ar citu pētījumu datiem, kas atzīst DHPPA 12 h nakts urīnā par rādītāju, kas atspoguļo pilngraudu kviešu un rudzu maizes daudzumu uzturā [Guyman, 2008]. Tiek piedāvāts lietot ne tikai AR metabolītus, bet arī AR kā uztura pilngraudu marķierus [Ross, 2012a], bet AR kā marķieri var izvērtēt tikai

plazmā, jo to koncentrācija urīnā ir pārāk niecīga. Epidemioloģiskajos pētījumos bieži priekšroka dodama neinvazīviem izmeklējumiem, tādiem kā urīna izmeklējumi, salīdzinājumā ar asins plazmas izmeklējumiem. 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 konstatējām 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 datos, 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 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. AR metabolisms aknās ir līdzīgs tokoferola metabolismam. To realizē citohromu sistēma P 450, kur pirmais solis ir funkcionālo grupu oksidēšanās un AR molekulas sašķelšanās, kā rezultātā rodas ūdenī šķīstoši savienojumi. Asinīs un urīnā var noteikt abu AR metabolītu (DHBA un DHPPA) gan brīvās, gan konjugētās formas (konjugētas ar glikuronskābi vai sērskābi). Veseliem jauniem cilvēkiem DHPPA koncentrācija vispirms sasniedz maksimumu urīnā un tikai pēc tam asinīs [Söderholm 2009, 2011]. To nosaka augstā DHPPA glikuronizācijas pakāpe (39%), kas palielina DHPPA šķīdību ūdenī, un tāpēc tas ātrāk caur nierēm izfiltrējas urīnā (salīdzinoši ar DHBA, kura koncentrāciju plazmā mēs nepētījām). Iespējams, ka PV pacientiem aknās ir kavēta glikuronizēšanās, tāpēc asinīs saglabājas augstāka DHPPA koncentrācija. Pastāv arī cits iemesls – iespējams, ka PV pacientiem ir izmainīta enterohepatiskās cirkulācijas kinētika. Iepriekšējie pētījumi ar veseliem cilvēkiem norādīja, ka naktī ir iespējama palēnināta AR metabolītu ekskrecija, jo nakts urīna DHPPA un DHBA ekskrecijas pakāpe bija zemāka nekā urīnam, kas vākts dienas laikā. Mūsu pētījumā PV pacientiem DHPPA un DHBA koncentrācija nakts urīnā bija augstāka nekā dienas urīnā, kas ir vēl viena liecība tam, ka PV pacientiem ir kavēts AR metabolisms – tie ilgāk saglabājas asinīs un vēlāk nonāk urīnā. 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 sakrīt ar intervences pētījuma rezultātiem (skat. nākamo diskusijas daļu „Rudzu maizes lietošana PV pacientu uzturā”). Turklāt metabolīti urīnā neatspoguļo iepriekšējās dienas uzturu, kā tas konstatēts kontroles grupā, bet gan liecina par uzturu pirms vienas un divām dienām. Vēl cits varbūtējais skaidrojums ir šāds: iespējams, ka PV pacientiem pēc metabolisma procesiem aknās ir izmainīts AR eliminācijas veids. Zināms, ka AR metabolizējas līdzīgi tokoferoliem un, pieaugot devai, eliminācija mainās no ekskrecijas ar urīnu uz biliāro ekskreciju [Landberg, 2009a]. Iespējams, ka šie procesi ir izmainīti PV pacientiem, jo no kontroles grupas neatšķiras AR daudzums uzturā, kā arī no kontroles grupas neatšķiras AR metabolītu daudzums urīnā. Tomēr ir konstatētas AR metabolītu koncentrācijas atšķirības plazmā. Līdz ar to kontroles grupā, pieaugot AR devai uzturā, pastāv iespēja, ka daļa AR metabolītu tiek izvadīta, izmantojot biliāro ekskreciju, bet PV grupā biliārā ekskrecija netiek izmantota un plazmā saglabājas augsta metabolītu koncentrācija.

AR absorbcija un metabolisms nav pilnībā izpētīts. Tiek uzskatīts, ka DHPPA urīnā ir īsāks ekskrecijas laika maksimums, bet garāks $T_{1/2}$ nekā DHBA [Söderholm, 2011]. Iespējams, ka atsevišķi AR metabolīti PV pacientiem un kontroles grupas pacientiem dažādā laikā sasniedz mērķa orgānus, kur iesaistās organisma bioloģiskajos procesos un tāpēc to koncentrācijas bioloģiskajos šķidrumsos saistība ar uztura datiem ir atšķirīga abās grupās.

Iespējamais skaidrojums, kāpēc PV pacientiem ir augstāka potenciāli protektīvā AR metabolīta DHPPA koncentrācija plazmā, ir šāds – minētais metabolīts nenasniedz mērķa orgānus, un tā protektīvā darbība ir kavēta. Jādomā, ka, lai precīzāk izvērtētu AR metabolītu kinētiku bioloģiskajos šķidrumsos, 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 atšķirās. 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 biomarkieri rudzu maizes un rudzu šķiedrvielu daudzuma izvērtēšanai uzturā. Iespējams, ka PV pacientiem ir kavēts AR metabolisms.

4.5. Enterolaktons

Abās pētījuma grupās ENL koncentrācija plazmā, salīdzinot ar EPIC pētījuma datiem (fitoestrogēnu koncentrācija plazmā Eiropas pieaugušajiem iedzīvotājiem [Peeters, 2007]), bija līdzīga kā iedzīvotājiem Dānijā, savukārt Itālijas iedzīvotājiem ENL koncentrācija plazmā bija ievērojami zemāka. Somijas iedzīvotājiem ENL koncentrācija plazmā bija līdzīga Latvijas rādītājiem [Kilkkinen, 2003a]. 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 [Kilkkinen, 2003b; Stattin, 2004; Ward, 2008]. Skotijas pētījuma rezultāti uzrādīja atšķirības – 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]. Salīdzinoši nelielā pētījuma dalībnieku skaita dēļ mēs nevaram izvērtēt šādas saistības. Pašlaik mūsu rezultāti neapstiprina ENL protektīvo iedarbību un nav pretrunā ar iepriekš veikto pētījumu rezultātiem.

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, un tie pārsvarā ir bijuši intervences pētījumi ar lielām lignānu devām, kas ietekmējis dzimumhormonu koncentrāciju, kā, piemēram, paaugstinājis SHBG līmeni [Wu, 2006]. Savukārt EPIC Norfolk pētījumā konstatēja, ka ENL ir pozitīva saistība ar androgēnu līmeni plazmā un šo saistību ietekmē ģenētiski cēloņi, bet saistība ar SHBG netika atrasta [Low, 2005]. Paaugstināts androgēnu līmeni ir hipotētiski saistīts ar paaugstinātu PV risku, tādā gadījumā lignānu iedarbību varētu uzskatīt par nelabvēlīgu. Tajā pašā laikā joprojām nav skaidras saistības starp cirkulējošo androgēnu koncentrāciju un PV risku, jo daudzos pētījumos nav konstatēta saistība starp paaugstinātu androgēnu līmeni un palielinātu PV risku [Teede, 2004]. Cirkulējošie androgēni var tikt pārvērsti par estrogēniem, kas arī var palielināt PV risku. Saistības trūkums starp ENL koncentrāciju plazmā un urīnā un dzimumhormonu koncentrāciju nav pretrunā ar iepriekšējiem pētījumiem, jo kopumā pētījumu rezultāti nav viendabīgi. Joprojām nav pilnīgas skaidrības par dažādu dzimumhormonu lomu PV attīstības procesā, un lielākā daļa pētnieku uzskata, ka saistībā ar PV risku fitoestrogēniem ir protektīva ietekme.

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. Mūsu rezultāti

norādīja, ka lielākajai daļai vīriešu gan PV, gan kontroles grupā bija D vitamīna deficīts un/vai nepietiekamība, tāpēc par potenciāli protektīvo iedarbību spriest nevar.

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, ir izmainīta zarnu mikroflora pēc antibiotiku lietošanas (iespējams, normālā mikroflora atjaunojas vēlāk nekā veseliem vīriešiem) vai arī PV slimniekiem jau sākotnēji ir atšķirīga mikroflora, mazāks enterolignānus producējošu baktēriju daudzums, tāpēc ENL veidošanās zarnās no uztura lignāniem ir traucēta.

Analizējot 3 dienu vidējos uztura datus, PV grupā ENL plazmā un urīnā pozitīvi korelēja ar maizes, maizes šķiedrvielu, sēklu maizes daudzumu, bet nekorelēja ar rudzu maizes, maizes lignānu un kopējo lignānu daudzumu uzturā. Atsevišķi analizējot trešās dienas datus, korelācijas tika atrastas tikai tajā PV grupā, kas nebija lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā. Šiem PV pacientiem ENL 12 h dienas urīnā korelēja ar maizes, rudzu maizes, maizes šķiedrvielu, rudzu maizes šķiedrvielu, maizes lignānu un kopējo lignānu daudzumu uzturā. ENL plazmā korelēja ar rudzu maizes daudzumu uzturā. ENL un uztura datu korelācijas mūsu pētījumā PV grupā saskan ar pētījumu rezultātiem tajās valstīs, kur galvenais lignānu avots uzturā ir maize un rudzu maize, piemēram, Somija. Savukārt valstīs, kur galvenais lignānu avots uzturā ir dzērieni, tādi kā vīns, kafija, tēja (Nīderlandē), vai augļi un dārzeņi (Francijā), ENL nekorelē ne tikai ar pilngraudu un rudzu maizes daudzumu uzturā, bet arī ar šķiedrvielu daudzumu uzturā [Adlercreutz, 2010]. Jādomā, ka PV grupā, kas nebija lietojuši antibiotikas pēdējā gada laikā, bija ātrāka lignānu uzsūkšanās un metabolisms, jo tikai tiem tika atrastas korelācijas ar trešās dienas uztura datiem. Šis rezultāts varētu dot papildu norādījumu, ka tiem vīriešiem, kas saslimuši ar PV, antibiotiku lietošanas negatīvā ietekme saglabājās vēl ilgstošāk nekā kontroles grupas vīriešiem (zināms, ka antibiotikas maina zarnu mikrofloru līdz pat 12–14 mēnešiem [Adlercreutz, 2010]).

Kontroles grupā, analizējot 3 dienu vidējos uztura datus, korelācijas tika atrastas vienīgi starp ENL koncentrāciju 12 h dienas urīnā un kopējo lignānu, kā arī maizes lignānu daudzumu uzturā. Sēklu maizes daudzums negatīvi korelēja ar ENL koncentrāciju plazmā un urīnā. Kontroles grupā trešās dienas uztura datiem ar ENL plazmā un urīnā saistības nebija.

Iespējams, sēklas ar visu apvalka daļu kavē lignānu uzsūkšanos, savukārt izmainītais ENL metabolisms PV pacientiem vēl vairāk kavē protektīvo vielu nonākšanu audos, kur metabolītu uzkrāšanās rada ilūziju par pozitīvu korelāciju starp maizes lignānu un ENL koncentrācijām. Jāpiezīmē arī, ka ne vienmēr informācija par maizes veidu uzturā ir bijusi precīza, jo pētījuma dalībnieki norādīja, ka lietojuši „sēklukliju maizi”, tāpēc iespējams, ka daļā gadījumu tā bija tikai maize ar kliju piedevu, bet bez sēklām, kas ietekmēja rezultātus.

Mūsu rezultāti nav pretrunā ar citu pētījumu rezultātiem. Dati par ENL koncentrāciju plazmā vai urīnā saistību ar lignānu un atsevišķi rudzu maizes daudzumu uzturā ir pretrunīgi. Daļā pētījumu tika konstatēta saistība starp ENL koncentrāciju serumā vai urīnā un lignānu daudzumu uzturā [Kilkkinen, 2003a; Milder, 2007]. Ir pētījumi, kur nav atrasta saistība ne PV, ne kontroles grupā [Hedelin, 2006].

Lignānu bioloģiskā aktivitāte ir sarežģīta. Pēc absorbēšanās tie tiek konjugēti ar glikuronskābi vai sērskābi. Līdz galam nav noskaidrots, vai konjugētās lignānu formas tikpat efektīvi saistās ar estrogēnu receptoriem kā nekonjugētās formas. Turklāt lignānu uzsūkšanos ietekmē arī citi faktori. Tauki kavē lignānu uzsūkšanos, tāpēc lielais 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.

4.6. 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 par 14% salīdzinoši ar kviešu maizes produktu lietošanu, bet nekonstatēja bPSA izmaiņas. Citā pētījumā [Bylund, 2003] šāds rezultāts netika konstatēts. Citi pētījumi, kas norāda uz rudzu ietekmi uz PSA, tika veikti ar dzīvniekiem [Landström, 1998; Bylund, 2003]. Iespējams, ka rezultātu – PSA pazemināšanos pēc rudzu maizes lietošanas – ietekmē arī PSA paaugstināšanās pēc baltmaizes lietošanas (kaut gan PSA

palielināšanās pēc baltmaizes lietošanas bija statistiski nenozīmīga). PSA izmaiņas dinamikā PV pacientiem, kam netiek piemērota operatīvā terapija, ir viens no būtiskākajiem faktoriem, kas norāda uz PV progresēšanu un nosaka terapijas izvēli [Arlen, 2008].

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 (rādītāji, lietojot ikdienas diētu) un pēc kviešu maizes lietošanas. Tāpat AR metabolītu koncentrācijas atšķirības tika konstatētas 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 apoptozes pieaugums bija konstatēts 8 no 11 operāciju materiālos. 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]. Iepriekš veiktie pētījumi ar dzīvniekiem liecina par labu šiem rezultātiem [Bylund, 2000]. Iespējamais mehānisms apoptozes pieaugumam ir lignānu iedarbība. Lignāni var ietekmēt PV progresēšanu, iedarbojoties uz SHBG, gan tieši

kavējot audzēja augšanu, gan arī netieši iedarbojoties uz IGF [Adlercreutz, 2002]. Par labu šai hipotēzei liecina mūsu pētījuma rezultāti, kur pēc rudzu maizes lietošanas pieauga gan lignānu metabolīta ENL koncentrācija, gan arī palielinājās SHBG koncentrācija. Ar lignānu ietekmi var arī skaidrot PSA izmaiņas [Adlercreutz, 2007].

Tomēr nav skaidrs, vai ENL ir vienīgā aktīvā viela, jo citu dzimumhormonu koncentrācija nemainījās, turklāt pieauga arī AR metabolītu DHBA un DHPPA koncentrācija. Tāpēc var pieļaut, ka 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]. Mūsu pētījuma dalībniekiem netika noteikta ķermeņa masa pēc rudzu maizes lietošanas intervences pētījumā, savukārt citos pētījumos vīrieši pēc rudzu maizes lietošanas saglabāja esošo ķermeņa masu vai pat tā mazinājās, lai gan bija uzņēmuši vairāk kcal nekā līdz pētījumam [Landberg, 2010]. Cits iespējamais darbības mehānisms, kas ietekmē PSA līmeni un PV progresēšanu, ir fermentācijas procesi zarnās, ko nodrošina rudzu šķiedrvielas uzturā. Rudzu graudi satur vairāk šķīstošo šķiedrvielu nekā kviešu graudi, ātrāk veidojas īso ķēžu taukskābes, tādas kā acetāti, propionāti un butirāti. Īso ķēžu taukskābes, īpaši butirāts, aktivē aknu AMP-atkarīgo proteīnkināzi, kas savukārt regulē enerģijas homeostāzi organismā. AMP-atkarīgā proteīnkināze kavē glikoneogēnēzi, 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 līdzestība. 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.

4.7. D vitamīns

Pētījuma rezultāti rāda, ka abās pētījuma grupās bija izplatīts D vitamīna deficīts un/vai nepietiekamība. Tikai nelielai daļai vīriešu bija rekomendējama seruma D vitamīna līmenis. Mūsu pētījuma rezultāti tika izvērtēti saskaņā ar jaunākajām starptautiskajām un Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas vadlīnijām [Holick, 2011; Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija, 2011], par vēlamo uzskatot D vitamīna seruma koncentrāciju, sākot no 30 ng/mL, kas, iespējams, ir nepietiekama, jo, pētot Latvijas sievietes, konstatēts, ka optimālā D vitamīna koncentrācija, kas nodrošina PTH supresiju, ir vismaz 38 ng/mL. Tādā gadījumā (uzskatot par nepieņemamu D vitamīna seruma koncentrāciju, zemāku par 38 ng/mL) optimālā D vitamīna seruma koncentrācija būtu vēl mazākai daļai pētījuma dalībnieku. Mūsu 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. 20–100% vecāka gadagājuma cilvēku ASV, Kanādā un Eiropā ir D vitamīna deficīts un/vai nepietiekamība [Holick, 2011]. EPIC pētījumā Eiropas valstīs PV pacientiem un kontroles grupā D vitamīna deficīts bija 39% [Travis, 2009b], savukārt somu populācijā – 50% [Faupel-Badger, 2007].

Citos pētījumos [Ahn, 2008; Trump 2009] konstatētas D vitamīna seruma koncentrācijas sezonālas atšķirības. Mūsu datus parādījās tikai D vitamīna seruma koncentrācijas sezonālo atšķirību (PV grupā ziemā un pavasarī bija zemāka D vitamīna koncentrācija, savukārt kontroles grupā zemāka koncentrācija bija tikai pavasarī) tendence bez statistiskas ticamības, ko var skaidrot ar nelielo dalībnieku skaitu katrā grupā.

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, 2009b]. Nav arī pietiekamas informācijas par D vitamīnu regulējošo enzīmu, kā arī D vitamīna metabolītu un D vitamīna receptoru aktivitāti normālos priekšdziedzera audos un PV audos *in vivo* apstākļos. Domājams, ka šos procesus lokālajos audos ietekmē ģenētiski, epīģenētiski un citi endogēni un apkārtējās vides faktori, kas pašreizējā posmā vēl nav izpētīti [Donkena, 2011].

D vitamīna daudzums uzturā bija nepietiekams abās grupās. Rekomendējamais D vitamīna daudzums uzturā 19–70 gadu vecumā ir vismaz 600 SV/d (starptautiskās vienības dienā) un no 70 gadu vecuma – vismaz 800 SV/d [Holick, 2011]. 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.

5. 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 šķidrums atspoguļo lignānu daudzumu uzturā tikai intervences pētījuma apstākļos. Antibiotiku iedarbība uz ENL koncentrāciju bioloģiskajos šķidrums 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.

6. 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.

7. 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 Lejnīkam** 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 Sēderholma** (*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.

8. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Adlercreutz H., Fotsis T., Hockerstedt K., Hamalainen E., et al. Diet and urinary estrogen profile in premenopausal omnivorous and vegetarian women and in premenopausal women with breast cancer // *Journal of Steroid Biochemistry*, 1989a; 34(1-6): 527-530.
2. Adlercreutz H., Hamalainen E., Gorbach S.L., Goldin B.R., et al. Diet and plasma androgens in postmenopausal vegetarian and omnivorous women and postmenopausal women with breast cancer // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1989b; 49(3): 433-442.
3. Adlercreutz H., Wang G.J., Lapcik O., et al. Time-resolved fluoroimmunoassay for plasma enterolactone // *Analytical Biochemistry*, 1998; 265(2): 208-215.
4. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer // *The Lancet Oncology*, 2002; 6: 364-373.
5. Adlercreutz H. Lignans and human health // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2007; 5-6: 483-525.
6. Adlercreutz H. Can rye intake decrease risk of human breast cancer? // *Food & Nutrition Research*, 2010, 10: 1-9.
7. 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.
8. Ahonen M.H., Tenkanen L., Teppo L., Hakama M., et al. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland) // *Cancer Causes Control*, 2000; 11(9): 847-852.
9. Alexander D.D., Mink P.J., Cushing C.A., Scourman B. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer // *Journal of Nutrition*, 2010; 2: 50.
10. American Cancer Society. What are the risk factors for prostate cancer? 2012. // <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-risk-factors>.(sk. 05.09.2013).
11. Andersson A.A.M., Aman P., Wandel M., Frolich W. Alkylresorcinols in wheat and rye flour and bread // *Journal of Food Composition and Analysis*, 2010; 23(8): 794-801.
12. Anderson J.W., Baird P., Davis R.H. Jr., Ferreri S., et al. Health benefits of dietary fiber // *Nutrition Reviews*, 2009; 67(4): 188-205.
13. Arlen P.M., Bianco F., Dahut W.L., D'Amico A., et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time // *Journal of Urology*, 2008; 179(6): 2181-2185.
14. Astorg P. Dietary N-6 and N-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: a review of epidemiological and experimental evidence // *Cancer Causes Control*, 2004; 15(4): 367-386.
15. Aubertin-Leheudre M., Gorbach S., Woods M., et al. Fat/fiber intakes and sex hormones in healthy premenopausal women in USA // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2008a; 112(1-3): 32-39.
16. Aubertin-Leheudre M., Koskela A., Marjamaa A., Adlercreutz H. Plasma alkylresorcinols and urinary alkylresorcinol metabolites as biomarkers of cereal fiber intake in Finnish women // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2008b; 17(9): 2244-2248.
17. 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*, 2010a, 62(6): 759-764.
18. Aubertin-Leheudre M., Koskela A., Samaletdin A., Adlercreutz H. Plasma alkylresorcinol metabolites as potential biomarkers of whole-grain wheat and rye cereal fibre intakes in women // *British Journal of Nutrition*, 2010b; 103(3): 339-343.
19. Bacciottini L., Falchetti A., Pampaloni B., Bartolini E., et al. Phytoestrogens: food or drug? // *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 2007; 4(2):123-30.

20. Barnett C.M., Nielson C.M., Shannon J., Chan J.M., et al. Serum 25-OH vitamin D levels and risk of developing prostate cancer in older men // *Cancer Causes Control*, 2010; 21(8): 1297-1303.
21. Beebe-Dimmer J.L., Faerber G.J., Morgenstern H., Werny D., et al. Body composition and serum prostate-specific antigen: review and findings from Flint Men's Health Study // *Urology*, 2008; 71(4): 554-560.
22. Bennets H.W., Underwod E.J., Shier F.L. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia // *Australian Veterinary Journal*, 1946; 2-12.
23. Blackburn E.H. Highlighting the science of cancer prevention // *Cancer Prevention Research (Phila)*, 2010; 3(4): 393.
24. Boker L.K., Van der Schouw Y.T., De Kleijn M.J., Jacques P.F., et al. Intake of dietary phytoestrogens by Dutch women // *Journal of Nutrition*, 2002; 132: 1319-1328.
25. Bosetti C., Bertuccio P., Chatenoud L., Negri E., et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe // *European Urology*, 2011; 60(1): 1-15.
26. Bosetti C., Filomeno M., Riso P., Polesel J., et al. Cruciferous vegetables and cancer risk in a network of case-control studies // *Annals of Oncology*, 2012; 23(8): 2198-2203.
27. Bostwick D.G., Burke H.B., Djakiew D., Euling S., et al. Human prostate cancer risk factors // *Cancer*, 2004; 101(10): 2371-2490.
28. Brouwer A., Longnecker M.P., Birnbaum L.S., Cogliano J., et al. Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs // *Environmental Health Perspectives*, 1999; 107(4): 639-649.
29. Buschemeyer W.C. 3rd., Freeland S.J. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications // *European Urology*, 2007; 52(2): 331-343.
30. Bylund A., Zhang J.X., Bergh A., Damber J.E., et al. Rye bran and soy protein delay growth and increase apoptosis of human LNCaP prostate adenocarcinoma in nude mice // *Prostate*, 2000; 42(4): 304-314.
31. 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.
32. Carmichael S.L., Gonzalez-Feliciano A.G., Ma C., Shaw G.M., et al. Estimated dietary phytoestrogen intake and major food sources among women during the year before pregnancy // *Journal of Nutrition*, 2011; 6:105.
33. Chan J.M., Gann P.H., Giovannucci E.L. Role of diet in prostate cancer development and progression // *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23(32): 8152-8160.
34. Chan R., Lok K., Woo J. Prostate cancer and vegetable consumption // *Molecular Nutrition & Food Research*, 2009; 52(2): 201-216.
35. Cheetham P.J., Katz A.E. Diet and prostate cancer - a holistic approach to management // *Archivos Españoles de Urología*, 2011; 64(8): 720-734.
36. 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.
37. Clavel T., Dore J., Blaut M. Bioavailability of lignans in human subjects // *Nutrition Research Reviews*, 2006a; 19(2): 187-196.
38. Clavel T., Borrmann D., Braune A., Dore J., et al. Occurrence and activity of human intestinal bacteria involved in the conversion of dietary lignans // *Anaerobe*, 2006b; 3: 140-147.
39. Colli J.L., Grant W.B. Solar ultraviolet B radiation compared with prostate cancer incidence and mortality rates in United States // *Urology*, 2008; 71(3): 531-535.
40. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. Phytoestrogens and Health // <http://cot.food.gov.uk/pdfs/phytoreport0503> (sk. 15.05.2013).
41. Cornwell T., Cohick W., Raskin I. Dietary phytoestrogens and health // *Phytochemistry*; 2004; 65(8): 995-1016.

42. 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.
43. Cross H.S., Kallay E., Lechner D., Gerdenitsch W., et al. Phytoestrogens and vitamin D metabolism: a new concept for the prevention and therapy of colorectal, prostate, and mammary carcinomas // *Journal of Nutrition*, 2004; 134(5): 1207-1212.
44. Deep K.K., Trump D.L., Johnson C.S. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics // *Nature Reviews Cancer*, 2007; 7(9): 684-700.
45. De Kleijn M.J., Van der Schouw Y.T., Wilson P.W., Adlercreutz H., et al. Intake of dietary phytoestrogens is low in postmenopausal women in the United States: the Framingham study(1-4) // *Journal of Nutrition*, 2001; 6:1826-1832.
46. Demark-Wahnefried W., Price D.T., Polascik T.J., Robertson C.N., et al. Pilot study of dietary fat restriction and flaxseed supplementation in men with prostate cancer before surgery: exploring the effects on hormonal levels, prostate-specific antigen, and histopathologic features // *Urology*, 2001; 58(1): 47-52.
47. De la Taille, A., Katz A., Vacherot F., Saint F., et al. Cancer of the prostate: influence of nutritional factors. General nutritional factors // *La Presse Médicale*, 2001; 30(11): 554-556.
48. Demark-Wahnefried W., Robertson C.N., Walther P.J., Polascik T.J., et al. Pilot study to explore effects of low-fat, flaxseed-supplemented diet on proliferation of benign prostatic epithelium and prostate-specific antigen // *Urology*, 2004; 63(5): 900-904.
49. Demark-Wahnefried W., Polascik T.J., George S.L., Switzer B.R., et al. Flaxseed supplementation (not dietary fat restriction) reduces prostate cancer proliferation rates in men presurgery // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2008; 17(12): 3577-3587.
50. De Munter, J.S., Hu F.B., Spiegelman D., Franz M., et al. Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review // *PLOS Medicine*, 2007; 4(8): 261.
51. Donkena K.V., Young C.Y. Vitamin d, sunlight and prostate cancer risk // *Advanced Preventive Medicine*, 2011; 281863.
52. 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.
53. European Food Safety Authority:Scientific Committee on Food. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals // <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf> (sk. 08.01.2013.).
54. FAOSTAT. (2007). Food consumption quantity (kg/capita/yr) // <http://faostat.fao.org/site/609/default.aspx#ancor> (sk. 29.04.2012.).
55. Farhan H., Wahala K., Adlercreutz H., Cross H.S. Isoflavonoids inhibit catabolism of vitamin D in prostate cancer cells // *Journal of Chromatography B*, 2002; 777(1-2): 261-268.
56. Faupel-Badger J.M., Diaw L., Albanes D., Virtamo J., et al. Lack of association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the subsequent risk of prostate cancer in Finnish men, 2007; 16(12): 2784-2786.
57. Flight I., Clifton P. Cereal grains and legumes in the prevention of coronary heart disease and stroke: a review of the literature // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 60: 1145-1159.
58. Gandini S., Boniol M., Haukka J., Byrnes G., et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma // *International Journal of Cancer*, 2011; 126(6): 1414-1424.
59. Gao X., LaValley M.P., Tucker K.L. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis // *Journal of the National Cancer Institute*, 2005; 97(23): 1768-1777.

60. Gilbert R., Metcalfe C., Oliver S.E., Whiteman D.C., et al. Life course sun exposure and risk of prostate cancer: population-based nested case-control study and meta-analysis // *International Journal of Cancer*, 2009; 125(6): 1414-1423.
61. Gilbert R., Martin R.M., Beynon R., Savovic J., et al. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis // *Cancer Causes Control*, 2011; 22(3): 319-340.
62. Gilbert R., Metcalfe C., Fraser W.D., Donovan J., et al. Associations of circulating 25-hydroxyvitamin D with prostate cancer diagnosis, stage and grade // *International Journal of Cancer*, 2012; 131(5): 1187-1196.
63. Giovannucci E., Ascherio A., Rimm E.B., Stampfer M.J., et al. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer // *Journal of the National Cancer Institute*, 1995; 87(23): 1767-1776.
64. Giovannucci E., Rimm E.B., Liu Y., Stampfer M.J., et al. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk // *Journal of the National Cancer Institute*, 2002; 94(5): 391-398.
65. Giovannucci E., Rimm E.B., Liu Y., Stampfer M.J., et al. A prospective study of cruciferous vegetables and prostate cancer // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2003; 12(12): 1403-1409.
66. Giri, D., Ozen M., Ittmann M. Interleukin-6 is an autocrine growth factor in human prostate cancer // *American Journal of Pathology*, 2001; 159(6): 2159-2165.
67. Gonzalez C.A., Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study // *Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study*, 2010; 46(14): 2555-2562.
68. Grossmann M., Zajac J.D. Management of side effects of androgen deprivation therapy // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2011; 40(3): 655-671.
69. Grossmann M., Wittert G. Androgens, diabetes and prostate cancer // *Endocrine-Related Cancer*, 2012; 19: 47-62.
70. Grubb R.L. 3rd., Black A., Izmirlian G., Hickey T.P., et al. Serum prostate-specific antigen hemodilution among obese men undergoing screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2009; 18(3): 748-751.
71. 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.
72. Hammarsten J., Hogstedt B. Hyperinsulinaemia: a prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer // *European Journal of Cancer*, 2005; 41(18): 2887-2895.
73. 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.
74. Healthgrain Consortium. Whole grain definition, 2010 // <http://www.healthgrain.org> (sk. 05.16.2013.).
75. 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.
76. Hedelin M., Lof M., Olsson M., Adlercreutz H., et al. Dietary phytoestrogens are not associated with risk of overall breast cancer but diets rich in coumestrol are inversely associated with risk of estrogen receptor and progesterone receptor negative breast tumors in Swedish women // *Journal of Nutrition*, 2008; 138(5): 938-945.
77. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease // *Actas Urologicas Espanola*, 2011; 35(9): 501-514.

78. Heinonen S., Nurmi T., Liukkonen K., Poutanen K., et al. In vitro metabolism of plant lignans: new precursors of mammalian lignans enterolactone and enterodiol // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001; 7(49): 3178-3186.
79. Higdon J.V., Delage B., Williams D.E., Dashwood R.H. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis // *Pharmacological Research*, 2007; 55(3): 224-236.
80. Ho C.K., Habib F.K. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH // *Nature Reviews Urology*, 2011; 8(1): 29-41.
81. Hoda, M.R., Mohammed N., Theil G., Fischer K., et al. Obesity and prostate cancer : Role of adipocytokines and clinical implications // *Urologe A*, 2012; 51(9): 1253-1260.
82. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *The New England Journal of Medicine*, 2007; 357(3): 266-281.
83. 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.
84. Horner N.K., Lampe J.W. Potential mechanisms of diet therapy for fibrocystic breast conditions show inadequate evidence of effectiveness // *Journal of the American Dietetic Association*, 2000; 100(11): 1368-1380.
85. Horn-Ross P.L., Barnes S., Lee M., Coward L., et al. Assessing phytoestrogen exposure in epidemiologic studies: development of a database (United States) // *Cancer Causes & Control*, 2000a; 11: 289-298.
86. Horn-Ross P.L., Lee M., John E.M., Koo J., Sources of phytoestrogen exposure among non-Asian women in California, USA // *Cancer Causes Control*, 2000b; 4: 299-302.
87. 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.
88. 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.
89. Huncharek M., Muscat J., Kupelnick B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies // *Nutrition and Cancer*, 2008a; 60(4): 421-441.
90. Huncharek S., Linseisen J., Key T.J., Jensen M.K., et al. Alcohol consumption and the risk for prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2008b; 17(5): 1282-1287.
91. Huncharek M., Haddock K.S., Reid R., Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies // *American Journal of Public Health*, 2010; 100(4): 693-701.
92. 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.).
93. Jackson C.L., Dreaden T.M., Theobald L.K., Tran N.M., et al. Pectin induces apoptosis in human prostate cancer cells: correlation of apoptotic function with pectin structure // *Glycobiology*, 2007; 17(8): 805-819.
94. Jan K.C., Ho C.T., Hwang L.S. Elimination and metabolism of sesamol, a bioactive compound in sesame oil, in rats // *Molecular Nutrition & Food Research*, 2009; 53(1): 36-43.
95. Jansen G.H., Arts I.C., Nielen M.W., Muller M., et al. Uptake and metabolism of enterolactone and enterodiol by human colon epithelial cells // *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2005; 435(1): 74-82.
96. Jansson E., Landberg R., Kamal-Eldin A., Wolk A., Vessby B., et al. Presence of alkylresorcinols, potential whole grain biomarkers, in human adipose tissue // *British Journal of Nutrition*, 2010; 104(5): 633-636.

97. Jenab M., Slimani N., Bitdash M., Ferrari P., et al. Biomarkers in nutritional epidemiology: applications, needs and new horizons // *Human Genetics*, 2009; 5-6: 507-525.
98. Jian L. Soy, isoflavones, and prostate cancer // *Molecular Nutrition & Food Research*, 2009; 53(2): 217-226.
99. John E.M., Dreon D.M., Koo J., Schwartz G.G. Residential sunlight exposure is associated with a decreased risk of prostate cancer // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2004; 89-90(1-5): 549-552.
100. Kamal-Eldin A., Lærke H.N., Knudsen K.E., Lampi A.M., et al. Physical, microscopic and chemical characterisation of industrial rye and wheat brans from the Nordic countries // *Food & Nutrition Research*, 2009; 53.
101. 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.
102. Kasper J.S., Giovannuci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2006; 15(11): 2056-2062.
103. Key T.J., Appleby P.N., Allen N.E., Travis R.C., et al. Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2007; 86(3): 672-681.
104. Khan N., Adhami V.M., Mukhtar H. Apoptosis by dietary agents for prevention and treatment of prostate cancer // *Endocrine-Related Cancer*, 2010; 17(1): 39-52.
105. Kilkkinen A., Stumpf K., Pietinen P., Valsta L.M., et al. Determinants of serum enterolactone concentration // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2001; 73(6): 1094-1100.
106. 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.
107. 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.
108. Kim H.S., Bowen P., Chen L., Duncan C., et al. Effects of tomato sauce consumption on apoptotic cell death in prostate benign hyperplasia and carcinoma // *Nutrition and Cancer*, 2003; 47(1): 40-47.
109. Kiple K.F., Ornelas K.C. *The Cambridge World History of Food*. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – Pp. 1086.-1097.
110. Kirsh V.A., Peters U., Mayne S.T., Subar A.F., et al. Prospective study of fruit and vegetable intake and risk of prostate cancer // *Journal of the National Cancer Institute*, 2007; 99(15): 1200-1209.
111. Knight D.C., Eden J.A. A review of the clinical effects of phytoestrogens // *Obstetrics & Gynecology*, 1996; 87(5 Pt 2): 897-904.
112. 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.
113. 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.
114. Kozubek A., Nienartowicz B. Cereal grain resorcinolic lipids inhibit H₂O₂-induced peroxidation of biological membranes // *Acta Biochimica Polonica*, 1995; 42(3): 309-315.
115. 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.

116. Kristal A.R., Arnold K.B., Neuhouser 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.
117. Kuhnle G.G., Dell'Aquila C., Aspinall S.M., Runswick S.A., et al. Phytoestrogen content of foods of animal origin: dairy products, eggs, meat, fish, and seafood // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008a; 56: 10099-10104.
118. Kuhnle G.G.C. Dietary and biomarker prospective study of phytoestrogens in breast and prostate cancer : final report // London: Food Standards Agency, 2008b.
119. Kuijsten A., Arts I.C., Vree T.B., Hollman P.C. Pharmacokinetics of enterolignans in healthy men and women consuming a single dose of secoisolariciresinol diglucoside // *Journal of Nutrition*, 2005a, 135(4): 795-801.
120. Kuisten A., Arts I.C., Van't Veer P., Hollman P.C. The relative bioavailability of enterolignans in humans is enhanced by milling and crushing of flaxseed // *Journal of Nutrition*, 2005b; 12: 2812-2816.
121. Kukulis I., Lietuvielis V., Vaganovs P., Jakubovskis M., u.c. Prostate cancer in Latvia. Population based study // *European Urology Supplements*, 2011; 9(6): 535.
122. 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.
123. Laaksonen D.E., Laukanen J.A., Niskanen L., Nyyssonen K., et al. Serum linoleic and total polyunsaturated fatty acids in relation to prostate and other cancers: a population-based cohort study // *International Journal of Cancer*, 2004; 111(3): 444-450.
124. Lagunova D., Luscombe C.J., French M.E., Liu S., et al. Susceptibility to prostate cancer: studies on interactions between UVR exposure and skin type // *Carcinogenesis*, 2003; 24(4): 711-717.
125. Lagunova Z., Projnicu A.C., Dahlback A., Berg J.P., et al. Prostate cancer survival is dependent on season of diagnosis // *Prostate*, 2007; 67(12): 1362-1370.
126. Lampe J. W. Isoflavonoid and lignan phytoestrogens as dietary biomarkers // *Journal of Nutrition*, 2003; 133(3): 956-964.
127. Lampe J.W., Dairy products and cancer // *The Journal of the American College of Nutrition*, 2011; 30: 464-470.
128. Landberg R., Kamal-Eldin A., Andersson R., Aman P. Alkylresorcinol content and homologue composition in durum wheat (*Triticum durum*) kernels and pasta products // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2006; 54(8): 3012-3014.
129. Landberg R., Kamal-Eldin A., Salmenkallio-Marttila M., Rouau X., et al. Localization of alkylresorcinols in wheat, rye and barley kernels // *Journal of Cereal Science*, 2008a; 48(2): 401-406.
130. Landberg R., Kamal-Eldin A., Andersson A., Vessby B., Aman P. Alkylresorcinols as biomarkers of whole-grain wheat and rye intake: plasma concentration and intake estimated from dietary records // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2008b; 87(4): 832-838.
131. 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.
132. 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.
133. Landberg R., Amdersson 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 can // *Journal of Nutrition*, 2010; 140(12): 2180-2186.

134. Landberg R., Kamal-Eldin A., Aman P., Christensen J., et al. Determinants of plasma alkylresorcinol concentration in Danish post-menopausal women // *European Journal of Clinical Nutrition*, 2011; 65(1): 94-101.
135. Landstrom M., Zhang J.X., Hallmans G., Aman P., et al. Inhibitory effects of soy and rye diets on the development of Dunning R3327 prostate adenocarcinoma in rats // *Prostate*, 1998; 36(3): 151-161.
136. Lang R., Jebb S.A. Who consumes whole grains, and how much // *Proceedings Of The Nutrition Society*, 2003; 62(1): 123-127.
137. Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija Osteoporozes klīniskās vadlīnijas. – Rīga Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija, 2011. – 39. lpp.
138. Lee J., Demissie K., Lu S.E., Rhoads G.G. Cancer incidence among Korean-American immigrants in the United States and native Koreans in South Korea // *Cancer Control*, 2007; 14(1): 78-85.
139. Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Michaud D.S., Augustsson K., et al. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004a; 80(1): 204-216.
140. Leitzmann M.F., Platz E.A., Stampfer M.J., Willett W.C., et al. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer // *JAMA*, 2004b; 291(13): 1578-1586.
141. Leitzmann M.F., Ahn J., Albanes D., Hsing A.W., et al. Diabetes mellitus and prostate cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial // *Cancer Causes Control*, 2008; 19(10): 1267-1276.
142. Leitzmann M.F., Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates // *Journal of Clinical Epidemiology*, 2012; 4: 1-11.
143. Lejnieks 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.
144. Li H., Stampfer M.J., Hollis J.B., Mucci L.A., et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer // *PLOS Medicine*, 2007; 4(3): 103.
145. Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K., Iliadou A., et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland // *New England Journal of Medicine*, 2000; 2: 78-85.
146. Lietuvas Republikas Veselības Aizsardzības ministrija. Republikas Pārtikas centrs. Pārtikas produktu un ēdienu porciju fotoatēlu atlants. – Rīga: A/s Sabiedrības veselības aģentūra, 2007
147. Lilleby W., Torlakovic G., Torlakovic E., et al. Prognostic significance of histologic grading in patients with prostate carcinoma who are assessed by the Gleason and World Health Organization grading systems in needle biopsies obtained prior to radiotherapy // *Cancer*, 2001; 92: 311-319.
148. Linko A.M., Parikka K., Wahala K., Adlercreutz H. Gas chromatographic-mass spectrometric method for the determination of alkylresorcinols in human plasma // *Analytical Biochemistry*, 2002; 308(2): 307-313.
149. Linko A.M., Adlercreutz H. Whole-grain rye and wheat alkylresorcinols are incorporated into human erythrocyte membranes // *British Journal of Nutrition*, 2005; 93(1): 11-13.
150. Linko-Parvinen A.M., Landberg R., Tikkanen M.J., Adlercreutz H., et al. Alkylresorcinols from whole-grain wheat and rye are transported in human plasma lipoproteins // *Journal of Nutrition*, 2007; 137(5): 1137-1142.
151. Liu Y., Hu F., Li D., et al. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis // *European Urology*, 2011; 60(5): 1029-1044.
152. Lou Y.R., Laaksi I., Syvala H., Blauer M., et al. 25-hydroxyvitamin D3 is an active hormone in human primary prostatic stromal cells // *The FASEB Journal*, 2004a; 18(2): 332-334.
153. Lou Y.R., Qiao S., Talenpoika R., Syvala H., et al. The role of Vitamin D3 metabolism in prostate cancer // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2004b; 92(4): 317-325.

154. 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.
155. 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.
156. MacInnis R.J., English D.R. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis // *Cancer Causes Control*, 2006; 17(8): 989-1003.
157. Malik V.S., Hu F.B. Dietary prevention of atherosclerosis: go with whole grains // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2007; 85(6): 1444-1445.
158. 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.
159. McCann S.E., Ambrosone C.B., Moysich K.B., Brasure J., et al. Intakes of selected nutrients, foods, and phytochemicals and prostate cancer risk in western New York // *Nutrition and Cancer*, 2005; 53(1): 33-41.
160. Meija L., Erdmane D., Ignace G, Siksna I., et al. 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.
161. Meija L., Samaletdin A., Koskela A., Lejnieks A., et al. Alkylresorcinols in Latvian and Finnish breads // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2013a; 64(1): 117-121.
162. 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.
163. 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.
164. 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*, 2005a; 135: 1202-1207.
165. Milder I.E., Arts I.C., Van de Putte B., Venema D.P., et al. Lignan contents of Dutch plant foods: a database including lariciresinol, pinoresinol, secoisolariciresinol and matairesinol // *British Journal of Nutrition*, 2005b; 93: 393-402.
166. 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.
167. Monroe K.R., Murphy S.P., Henderson B.E., Kolonel L.N., et al. Dietary fiber intake and endogenous serum hormone levels in naturally postmenopausal Mexican American women: the Multiethnic Cohort Study // *Nutrition and Cancer*, 2007; 58(2): 127-135.
168. Moore C.K., Karikhalli S., Nazeer T., Fisher H.A., et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era // *Journal of Urology*, 2005; 1: 70-72.
169. Moreno-Franco B., Garcia-Gonzalez A., Montero-Bravo A.M., Iglesias-Gutierrez E., et al. Dietary alkylresorcinols and lignans in the Spanish diet: development of the alignia database // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011; 59: 9827-9834.
170. Moutsatsou P. spectrum of phytoestrogens in nature: our knowledge is expanding // *Hormones (Athens)*, 2007; 6(3): 173-193.
171. Moyad M.A. Dietary fat reduction to reduce prostate cancer risk: controlled enthusiasm, learning a lesson from breast or other cancers, and the big Picture // *Urology*, 2002; 59(4): 51-62.

172. Muller H., Raum E., Rothenbacher D., Stegmaier C., et al. Association of diabetes and body mass index with levels of prostate-specific antigen: implications for correction of prostate-specific antigen cutoff values? // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2009; 18: 1350.
173. Murtola T.J., Tammela T.L., Maattanen L., Huhtala H., et al. Prostate cancer and PSA among statin users in the Finnish prostate cancer screening trial // *Journal of the National Cancer Institute*, 2010; 127(7): 1650-1659.
174. Nacionālais diagnostikas centrs. Latvijas iedzīvotāju visaptverošais pārtikas patēriņa pētījums 2007-2009. – Rīga: Nacionālais diagnostikas centrs, 2009.
175. National Cancer Institute. National Cancer Institute FactSheet // <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging> (sk. 03.09.2013.)
176. National Nutrition Council. Finnish Nutrition recommendations // http://www.ravitsemusneuvottelukunta.fi/portal/en/nutrition_recommendations/ (sk. 15.03.2012.).
177. National Research Council & Comitee on Diet, Nutrition and Cancer. Diet, Nutrition and Cancer – Washington, D.C.: National Academy Press, 1982. – Pp. 478
178. Noel W.C., Claire A.H., Mick D.B. Molecular mechanisms of metastasis in prostate cancer // *Asian Journal of Andrology*, 2009; 11: 57-67.
179. 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.
180. 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.
181. Onitilo A.A., Engel J.M., Glurich I., Stankowski R.V., et al. Diabetes and cancer I: risk, survival, and implications for screening // *Cancer Causes Control*, 2012; 23(6): 967-981.
182. Park S.Y., Murphy S.P., Wilkens L.R., Stram D.O., et al. Calcium, vitamin D, and dairy product intake and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study // *American Journal of Epidemiology*, 2007; 166(11): 1259-1269.
183. Park S.Y., Wilkens L.R., Franke A.A., Le Marchand L., et al. Urinary phytoestrogen excretion and prostate cancer risk: a nested case-control study in the Multiethnic Cohort // *British Journal of Nutrition*, 2009; 101(1): 185-191.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. Penalvo J.L., Haajanen K.M., Botting N., Adlercreutz H. Quantification of lignans in food using isotope dilution gas chromatography/mass spectrometry // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2005a; 53(24): 9342-9347.
188. Penalvo J.L., Heinonen S.M., Aura A.M., Adlercreutz H. Dietary sesamin is converted to enterolactone in humans // *Journal of Nutrition*, 2005b; 135(5): 1056-1062.
189. Perez-Jimenez J., Hubert J., Hooper L., Cassidy A. Urinary metabolites as biomarkers of polyphenol intake in humans: a systematic review // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2010; 94(4): 801-809.
190. Peterson J., Dwyer J., Adlercreutz H., Scalbert A., et al. Dietary lignans: physiology and potential for cardiovascular disease risk reduction // *Nutrition Reviews*, 2010; 10: 571-603.
191. Pettersson A., Kasperzyk J.L., Kenfield S.A., Richman E.L., et al. Milk and dairy consumption among men with prostate cancer and risk of metastases and prostate cancer death // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2012; 21(3): 428-436.

192. Platz E.A., Leitzmann M.F., Visvanathan K., Rimm E.B., et al. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer // *Journal of the National Cancer Institute*, 2006; 98(24): 1819-1825.
193. 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.
194. 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.
195. Qin L.Q., Xu J.Y., Wang P.Y., Tong J., et al. Milk consumption is a risk factor for prostate cancer in Western countries: evidence from cohort studies // *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2007; 16(3): 467-476.
196. Rastogi T., Devesa S., Mangtani P., Mathew A., et al. Cancer incidence rates among South Asians in four geographic regions: India, Singapore, UK and US // *International Journal of Epidemiology*, 2008; 37(1): 147-160.
197. Roddam A.W., Allen N.E., Appleby P., Key T.J. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies // *Journal of the National Cancer Institute*, 2008; 100(3): 170-183.
198. Rodriguez C., Freedland S.J., Deka A., Jacobs E.J., et al. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2006; 16(1): 63-69.
199. 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.
200. Ross A.B., Shepherd M.J., Schupphaus M., Sinclair V., et al. Alkylresorcinols in cereals and cereal products // *Agricultural and Food Chemistry*, 2003a; 51(14): 4111-4118.
201. Ross A.B., Kamal-Eldin A., Lundin E.A., Zhang J.X., et al. Cereal alkylresorcinols are absorbed by humans // *Journal of Nutrition*, 2003b; 133(7): 2222-2224.
202. 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.
203. 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.
204. 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*, 2012a; 2012: 1-12.
205. Ross A.B., Bourgeois A., Macharia H.N., Kochhar, S., et al. Plasma alkylresorcinols as a biomarker of whole-grain food consumption in a large population: results from the WHOLEheart Intervention Study // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2012b; 95(1): 204-211.
206. Saarinen N.M., Tuominen J., Pylkkanenm Santti R. Assessment of information to substantiate a health claim on the prevention of prostate cancer by lignans // *Nutrients*, 2010; 2(2): 99-115.
207. Saleem M., Kim H.J., Ali M.S., Lee Y.S. An update on bioactive plant lignans // *Natural Product Reports*, 2005; 6: 696-716.
208. 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.
209. Schuurman A.G., Van der Brandt P.A., Dorant E., Brants H.A., et al. Association of energy and fat intake with prostate carcinoma risk: results from The Netherlands Cohort Study // *Cancer*, 1999; 86(6): 1019-1027.
210. Schwartz G.G., Hanchette C.L. UV, latitude, and spatial trends in prostate cancer mortality: all sunlight is not the same (United States) // *Cancer Causes Control*, 2006; 17(8): 1091-1101.

211. Schwartz G.G. Vitamin D and intervention trials in prostate cancer: from theory to therapy // *Annals of Epidemiology*, 2009; 19(2): 96-102.
212. Seal C.J., Jones A.R., Whitney A.D. Whole grains uncovered // *Nutrition Bulletin*, 2006; 31(2): 129-137.
213. Setchell K.D., Lawson A.M., Mitchell F.L., Adlercreutz H., et al. Lignans in man and in animal species // *Nature*, 1980; 287(5784): 740-742.
214. Shirai T., Asamoto M., Takahashi S., Imaida K. Diet and prostate cancer // *Toxicology*, 2002; 181-182: 89-94.
215. Sjodin A., Hagmar :L., Klasson-Wehler E., Bjork J., et al. Influence of the consumption of fatty Baltic Sea fish on plasma levels of halogenated environmental contaminants in Latvian and Swedish men // *Environmental Health Perspectives*, 2000; 108(11): 1035-1041.
216. Slavin J., Why whole grains are protective: biological mechanisms // *Proceedings of the Nutrition Society*, 2003; 62(1): 129-134.
217. Slavin J., Whole grains and human health // *Nutrition Research Reviews*, 2004; 1: 99-110.
218. 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.).
219. 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.
220. 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.
221. Stasiuk M., Kozubek A. Biological activity of phenolic lipids // *Nutrition Reviews*, 2010; 67(6): 841-860.
222. 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.
223. Strandas C., Kamal-Eldin A., Andersson R., Aman P. Phenolic glucosides in bread containing flaxseed // *Food Chemistry*, 2008; 4(110): 997-999.
224. Strom S.S., Yamamura Y., Duphorne C.M., Spitz M.R., et al. Phytoestrogen intake and prostate cancer: a case-control study using a new database // *Nutrition and Cancer*, 1999; 33(1): 20-25.
225. Stumpf K., Uehara M., Nurmi T., Adlercreutz H. Changes in the time-resolved fluoroimmunoassay of plasma enterolactone // *Analytical Biochemistry*, 2000; 284: 153-157.
226. Su L.J., Arab L., Steck S.E., Fontham E.T., et al. Obesity and prostate cancer aggressiveness among African and Caucasian Americans in a population-based study // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2011; 20(5): 844-853.
227. 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.
228. 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.
229. Swami S., Krishnan A.V., Peehl D.M., Feldman D. Genistein potentiates the growth inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in DU145 human prostate cancer cells: role of the direct inhibition of CYP24 enzyme activity // *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2005; 241(1-2): 49-61.
230. 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.

231. Syed D.N., Khan N., Afag F., Mukhtar H. Chemoprevention of prostate cancer through dietary agents: progress and promises // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2007; 16(11): 2193-2203.
232. Szymanski K.M., Wheeler D.C., Mucci L.A. Fish consumption and prostate cancer risk: a review and meta-analysis // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2010; 92(5): 1223-1233.
233. Tannenbaum, A. The Genesis and growth of tumors: II Effects of caloric restriction per se // *Cancer Research*, 1942a; 2: 460-467.
234. Tannenbaum, A. The Genesis and growth of tumors: III Effects Effect of a high fat diet // *Cancer Research*, 1942b; 2: 468 -474.
235. Teede H.J., Dalais F.S., McGrath B.P. Dietary soy containing phytoestrogens does not have detectable estrogenic effects on hepatic protein synthesis in postmenopausal women // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004; 79: 396-401.
236. Tewari R., Rajender S., Natu S.M., Dalela D., et al. Diet, Obesity, and Prostate Health: Are We Missing the Link? // *Journal of Andrology*, 2012; 33(5): 763-776.
237. 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.
238. Tirzītis G., Šķetters A., Skābekļa atvasinājumu un brīvo radikāļu bioķīmiskie aspekti bioloģijā. – Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2007. – 26.-27.:97. lpp.
239. Torfadottir J.E., Valdimarsdottir 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.
240. 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.
241. Travis R.C., Spencer E.A., Allen N.E., Appleby P.N., et al. Plasma phyto-oestrogens and prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // *Plasma phyto-oestrogens and prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, 2009a; 100(11): 1817-1823.
242. 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*. 2009b; 169(10): 1223-1232.
243. Trelli S., Hernes E., Berg J.P., Hestvik U.E., et al. Association between serum 25(OH)D and death from prostate cancer // *British Journal of Cancer*, 2009; 100(3): 450-454.
244. 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.
245. Tsuji M., Tamai Y., Wada K., Nakamura K. et al. Associations of intakes of fat, dietary fiber, soy isoflavones, and alcohol with levels of sex hormones and prolactin in premenopausal Japanese women // *Cancer Causes Control*, 2012; 23(5):683-689.
246. Tuohimäki P., Tenkanen L., Ahonen M., Lumme S., et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries // *International Journal of Cancer*, 2004; 108(1): 104-108.
247. UK Food Standards Agency. (2007). The eatwell plate // <http://www.nhs.uk/Livewell/Goodfood/Pages/eatwell-plate.aspx> (sk. 5.01.2012.).
248. United States Department of Agriculture. (2010). Dietary Guidelines for Americans // www.cnpp.usda.gov/DGAs2010-PolicyDocument.htm (sk. 6.02.2012.).
249. University of Cambridge. EPIC-Norfolk: nutritional methods. Food frequency questionnaire // <http://www.srl.cam.ac.uk/epic/images/ffq.pdf> (sk.25.10.2008a.).
250. University of Cambridge. EPIC-Norfolk: nutritional methods. Seven-day diary // <http://www.srl.cam.ac.uk/epic/nutmethod/7dd.shtml> (sk.25.10.2008b.).

251. U.S. Food and Drug Administration. (2006). FDA Provides Guidance on 'Whole Grain' for Manufacturers // <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108598.htm> (sk. 5.02.2012.).
252. Valsta L.M., Kilkinen A., Mazur W., Nurmi T., et al. Phyto-oestrogen database of foods and average intake in Finland // *British Journal of Nutrition*, 2003; 89(1): 31-38.
253. Van der Kamp, J.W. Paving the way of innovation in enhancing the intake of whole grain // *Trends in Food Science & Technology*, 2012; 25(2): 101-107.
254. Van der Rhee H., Coebergh J.W., De Vries E. Sunlight, vitamin D and the prevention of cancer: a systematic review of epidemiological studies // *European Journal of Cancer Prevention*, 2009; 18(6): 458-475.
255. 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.
256. Veselības Ministrija. (2008). Veselīga uztura ieteikumi pieaugušajiem 2008.gada rīkojums Nr.201., 2008.
257. Vieth R., Choo R., Deboer L., Danjoux C., et al. Rise in prostate-specific antigen in men with untreated low-grade prostate cancer is slower during spring-summer // *American Journal of Therapeutics*, 2006; 13(5): 394-399.
258. Virk-Baker M.K., Nagy T.R., Barnes S. Role of phytoestrogens in cancer therapy // *Planta Medica*, 2010; 11:1132-1142.
259. Walker M., Aronson K.J., King W., Wilson J.W., et al. Dietary patterns and risk of prostate cancer in Ontario, Canada // *International Journal of Cancer*, 2005; 116(4): 592-598.
260. Wallstrom P., Bjartell A., Gullberg B., Olsson H., et al. A prospective study on dietary fat and incidence of prostate cancer (Malmö, Sweden) // *Cancer Causes Control*, 2007; 18(10): 1107-1121.
261. Waltz P., Chodick G. Assessment of ecological regression in the study of colon, breast, ovary, non-Hodgkin's lymphoma, or prostate cancer and residential UV // *European Journal of Cancer Prevention*, 2008; 17(3): 279-286.
262. Wang C., Catlin D.H., Starcevic B., Heber D., et al. -fat high-fiber diet decreased serum and urine androgens in men // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; 90(6): 3550-3559.
263. Ward B. *The Story of Medicine*. – New York: Rosen Publishing Group Inc., 2012. – Pp.12.-13.
264. 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.
265. Watters K.M., Henderson B.E., Stram D.O., Wan P., et al. Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort // *American Journal of Epidemiology*, 2009; 169(8): 937-945.
266. Watters J.L., Park Y., Hollenbeck A., Schatzkin A., et al. Alcoholic beverages and prostate cancer in a prospective US cohort study // *American Journal of Epidemiology*, 2010; 172(7): 773-780.
267. Wei M.Y., Giovannucci E.L. Lycopene, Tomato Products, and Prostate Cancer Incidence: A Review and Reassessment in the PSA Screening Era // *Journal of Oncology*, 2012; 271063: 1-7.
268. Whitlatch L.W., Young M.V., Schwartz G.G., Flanagan J.N., et al. 25-Hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase activity is diminished in human prostate cancer cells and is enhanced by gene transfer // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2002; 82(2): 130-140.
269. Wild C.P., Andersson C., O'Brien N.M., Wilson L., et al. A critical evaluation of the application of biomarkers in epidemiological studies on diet and health // *British Journal of Nutrition*, 2001; 86(1): 37-53.
270. Willet W. *Nutritional Epidemiology*. – Oxford: Oxford University Press, 2013. – 260.;283.; 287.; 303. lpp.

271. Wilson K.M., Kasperzyk J.L., Rider J.R., Kenfield S., et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study // *Journal of the National Cancer Institute*, 2011; 103(11): 876-884.
272. Woo T.C., Choo R., Jamieson M., Chander S., et al. Pilot study: potential role of vitamin D (Cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy // *Nutrition and Cancer*, 2005; 51(1): 32-36.
273. 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.).
274. 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.
275. Wynder E.L., Peters J.A., Vivona S. Nutrition in the causation of cancer // *Cancer Research*, 1975; 35: 3231-3235.
276. Yin L., Raum E., Haug U., Arndt V., et al. Meta-analysis of longitudinal studies: Serum vitamin D and prostate cancer risk // *Cancer Epidemiology*, 2009; 33(6): 435-445.
277. 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.
278. Zariņš Z., Neimane L. Uztura mācība. – Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2009. – 183.-184.; 329. lpp.
279. Zheng J., Yang B., Huang T., Yu Y., Yang J., et al. Cancer chemoprevention with garlic and its constituents // *Cancer Letters*, 2007; 247(2): 167-181.
280. Zheng J., Yang B., Huang T., Yu Y., et al. Green tea and black tea consumption and prostate cancer risk: an exploratory meta-analysis of observational studies // *Nutrition and Cancer*, 2011; 63(5): 663-672.
281. Zhu Y., Conklin D.R., Chen H., Wang L., et al. 5-alk(en)ylresorcinols as the major active components in wheat bran inhibit human colon cancer cell growth // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011; 19(13): 3973-3982.

9. 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., Siksna 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., Siksna 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., Jakobsone 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., Siksna I., Lietuvietis L., Lejnieks A. Lignāni – iespējamais 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., Siksna I., Lietuvietis L., Lejnieks A. D vitamīns uzturā un serumā priekšdziedzera vēža pacientiem un kontroles grupas vīriešiem // RSU Zinātnisko rakstu 2013. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikāciju 1.sējumums, pieņemts publicēšanai.

Starptautisko konferenču un kongresu tēzes

1. Meija L., Joffe R., Šitova A., Teibe U., Belicka I., Lietuvietis V., Lejnieks 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., Lejnieks 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., Lejnieks 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., Lejnieks 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., Lejnietis 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., Lejnietis 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.

10. PIELIKUMI



Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas
Attīstības biedrības
KLĪNISKĀS IZPĒTES ĒTIKAS KOMITEJA

Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem
ATZINUMS Nr.251108-7L

1. **Protokola nosaukums:** „Graudaugu balastvielu uzņemšanas un priekšdziedzera vēža riska saistības pētījumus ar uzņemtā uztura un biomarkieru novērtējumu”
2. **Protokola Nr.:** nav
3. **Pētnieka vārds, uzvārds**
RSU doktorante, Dr. Laila Meija
4. **Apstiprinātie dokumenti:**
Pētījuma apraksts
Informētā piekrišana par dalību pētījumā latviešu un krievu valodā
Dzīves stila, fiziskās aktivitātes un uztura aptaujas anketa
Pētnieka Curriculum Vitae
5. **Ētikas komitejas atzinums:** pozitīvs
6. **Ētikas komitejas locekļi, kuri piedalījās balsošanā:**

Pēteris Stradiņš – kardioloģis	Santa Purviņa – farmakologs
Ilze Aizsilniece – ģimenes ārste	Daina Biseniece – ķīmiķe
Dainis Krieviņš – asinsvadu ķirurgs	Biruta Kupča - psihiatrs
Juris Pokrotnieks - internists	Pēteris Ersts - jurists
Aigars Pētersons – bērnu ķirurgs	

Ētikas komitejas sēdes datums: 2008.gada 25.novembris.

Ētikas komitejas priekšsēdētājs:



Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Attīstības biedrība
Pilsõņu 13, Rīga, LV- 1002, Tel. +371 7611353; Fax. +371 7069946, E – pasts: etikaskomiteja@stradini.lv

KONFIDENCIĀLI

Informētā piekrišana par dalību pētījumā

Pētījuma nosaukums:

**Graudaugu balastvielu uzņemšanas un priekšdziedzera vēža riska saistības
pētījums
ar uzņemtā uztura un biomarkieru novērtējumu.**

Pētījuma atbildīgā persona:
Pacienta vārds, uzvārds:
Personas kods:
Pacienta pārstāvis gadījumā, ja pacients pats nav spējīgs parakstīt piekrišanu:

- Ārsts mani ir informējis par pētījuma mērķi, nepieciešamajiem papildu izmeklējumiem. Esmu saņēmis/-usi citu mani interesējošo papildu informāciju.
- Esmu saņēmis/-usi visu iespējamo papildu informāciju un atbildes uz uzdotajiem papildu jautājumiem, kas saistīti ar pētījuma norisi.
- Man ir bijis pietiekami laika, lai izlemtu par savu dalību pētījumā.
- Es piekrītu tam, ka pētījuma laikā iegūtos datus var izmantot tālākajā datu analīzē, saglabājot stingru personas konfidencialitāti.
- Es piekrītu, ka pētījumā iegūtie dati ir pieejami neatkarīgiem ekspertiem, lai veiktu neatkarīgas datu pārbaudes, ievērojot stingru konfidencialitāti.
- Es šajā pētījumā piedalos brīvprātīgi. Savu dalību es varu pārtraukt jebkurā laikā, papildus nepaskaidrojot iemeslus. Mans lēmums nekādi nevar ietekmēt tālāko ārstēšanās norisi.

Datums:	Pacienta paraksts:
Datums:	Pētnieka paraksts:
Datums:	Pacienta pārstāvja paraksts:

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

Письменное согласие информированного пациента на участие в исследовании

Название исследования:

Исследование связи между риском заболевания раком предстательной железы и приёмом пищи с содержанием клетчатки в зерновых продуктах.

Исследование производится на основании анкет и биомаркеров.

Фамилия и имя исследователя:
Фамилия и имя пациента:
Персональный код пациента:
Полномочный представитель (опекун) пациента (если пациент слишком стар или находится под опекой, или является юридически недееспособным):

- Врач устно проинформировал меня о целях наблюдения и процедурах. Также я получил/а и всю другую меня интересующую информацию .
- Я получил/а всю необходимую информацию, в связи с моим участием в клиническом наблюдении,
- Мне было достаточно времени для принятия решения о моём участии в клиническом наблюдении.
- Я согласен/а, что мои данные можно использовать для дальнейшего анализа, сохраняя строгую конфиденциальность.
- Я согласен/а, что полученные в ходе исследования мои медицинские данные доступны независимым экспертам для независимой экспертной проверки соблюдая строгую конфиденциальность.
- Я участвую в этом исследовании добровольно. Я могу прекратить своё участие в исследовании в любое время и без дополнительных объяснений. Моё решение не может повлиять на моё дальнейшее лечение.

Дата:	Подпись пациента:
Дата:	Подпись клинического исследователя:
Дата:	Подпись полномочного представителя (опекуна):

TNM klasifikācija

TNM klasifikācija ir visplašāk lietotā vēža stadiju raksturojošā sistēma [National Cancer Institute, 2013]. TNM sistēmas nosaukums radies no pirmajiem burtiem: *Tumor* – primārs audzējs, *Node* – metastāzes reģionālajos limfmezglos, *Metastases* – attālas metastāzes.

Pirmais faktors T audzēju klasifikācijā apraksta primāra audzēja apjomu.

T – primārais audzējs:

TX – primāru audzēju nevar novērtēt.

T0 – nav primāra audzēja.

Tis – karcinoma *in situ* (vēzis gļotādas robežās).

T1–T4 – primārā audzēja izmēra un/vai lokālās izplatības palielināšanās.

Limfmezglu iesaistīšanās (N) klasifikācija:

N – reģionālie limfmezgli:

NX – reģionālos limfmezglus nevar novērtēt.

N0 – nav metastāžu reģionālajos limfmezglos.

N1–N3 – metastāzes reģionālajos limfmezglos.

Identificējamu metastāžu esamība vai neesamība:

M – attālas metastāzes

Mx – attālas metastāzes nevar novērtēt.

M0 – nav attālu metastāžu.

M1 – pierādītas attālas metastāzes.

DZĪVESVEIDA ANKETA

1. Personas identifikācijas numurs
2. Datums _____
3. Dzimšanas datums _____
4. Augums _____ cm
5. Ķermeņa masa _____ kg
6. Dzīvesvieta:
 - 6.1. Rīga, cita pilsēta _____
 - 6.2. Ciems, mazpilsēta _____
 - 6.3. Lauki _____
7. Ģimenes stāvoklis:
 - 7.1. . Neprecējies _____
 - 7.2. . Precējies _____ gadus
 - 7.3. . Šķīries _____ gadus
 - 7.4. . Atraitnis _____ gadus
 - 7.5. . Dzīvo kopā ar partneri _____ gadus

Komentāri
8. Seksuālā aktivitāte, pēc pacienta vārdiem:
 - 8.1. Līdz 30 g. vecumam:
 - 8.1.1. Dzimumsakaru skaits nedēļā _____
 - 8.1.2. Dzimumsakaru skaits mēnesī _____
 - 8.1.3. Nav dzimumsakaru _____
 - 8.2. Līdz 50 g. vecumam:
 - 8.2.1. Dzimumsakaru skaits nedēļā _____
 - 8.2.2. Dzimumsakaru skaits mēnesī _____
 - 8.2.3. Nav dzimumsakaru _____
 - 8.3. Pēc 50 g. vecuma:
 - 8.3.1. Dzimumsakaru skaits nedēļā _____
 - 8.3.2. Dzimumsakaru skaits mēnesī _____
 - 8.3.3. Nav dzimumsakaru _____
 - 8.4. Dzimumdzīves aktivitāte pašreizējā periodā:
 - 8.4.1. Dzimumsakaru skaits nedēļā _____
 - 8.4.2. Dzimumsakaru skaits mēnesī _____
 - 8.4.3. Nav dzimumsakaru _____
9. Izglītība:
 - 9.1. Pamatskola (9 klases) _____
 - 9.2. Vidējā (10–12 klases) _____
 - 9.3. Koledža (≥12 gadiem) _____
 - 9.4. Augstākā (≥15 gadiem) _____
10. Pašreizējā nodarbošanās:
 - 10.1. Pilnas slodzes darbs _____
 - 10.2. Puslodzi darbs _____
 - 10.3. Strādā mājās _____
 - 10.4. Pensijā/bez darba _____
11. Bērnu skaits:
 - 11.1. Nav _____
 - 11.2. Ir _____ meitas
 - 11.3. Ir _____ dēli

12. Onkoloģiskā saslimstība ģimenē:
- 12.1. Nav _____
 - 12.2. Ir
 - 12.2.1. Vēzis tēvam, konkretizēt lokalizāciju _____
 - 12.2.2. Vēzis mātei, konkretizēt lokalizāciju _____
 - 12.2.3. Vēzis brālim vai mātai, konkretizēt lokalizāciju _____
 - 12.2.4. Vēzis bērniem, konkretizēt lokalizāciju _____
 - 12.3. Nezina _____
13. Vai esat smēķējis pēdējo 10 gadu laikā?
- 13.1. Nē _____
 - 13.2. Jā _____ cigaretes dienā
 - 13.3. Atmetis smēķēšanu _____ gadus (mēnešus)
14. Vai esat slimojis ar kādu no minētajām slimībām?
- 14.1. Nē _____
 - 14.2. Jā. Norādiet gadu, kad pirmo reizi uzstādīta diagnoze.
 - 14.2.1. Paaugstināts asinsspiediens _____ gadus
 - 14.2.2. Paaugstināts holesterīns _____ gadus
 - 14.2.3. Koronārā sirds slimība _____ gadus
 - 14.2.4. Cerebrovaskulārā slimība _____ gadus
 - 14.2.5. Bronhiālā astma _____ gadus
 - 14.2.6. 2. tipa cukura diabēts _____ gadus
15. Vai regulāri (vismaz 1 tabl./ned.) lietojat kādu medikamentu?
- 15.1. Nē _____
 - 15.2. Jā. Konkretizēt medikamenta nosaukumu un devu (iesk. paracetamolu, kortizona tabl., inhalatorus)
 - 15.2.1. _____ tabl. dienā/nedēļā
 - 15.2.2. _____ gadus
16. Kad pēdējo reizi pirms aptaujas lietotas antibiotikas?
- 16.1. Norādiet, kad _____
 - 16.2. Cik ilgi _____
 - 16.3. Norādiet, kuras tieši antibiotikas _____
17. Vai regulāri (vismaz 1 tabl/ned) lietojat vitamīnus, minerālvielas vai citus uztura bagātinātājus?
- 17.1. Nē _____
 - 17.2. Jā.
 - 17.2.1. Regulāri _____ gadus
 - 17.2.2. Gandrīz katru dienu _____
 - 17.2.3. _____ (cik) mēnešus gadā
 - 17.2.4. Dažreiz _____
18. Ja lietojat uztura bagātinātājus, norādiet, kurus tieši:
- 18.1. Vitamīnus, konkretizēt _____
 - 18.2. Minerālvielas, konkretizēt _____
 - 18.3. Citus, konkretizēt _____
 - 18.4. Deva: _____ tabl., kaps., pulveri dienā/nedēļā

19. Fiziskā aktivitāte

	A 15 gadu vecumā	B 30 gadu vecumā	C 50 gadu vecumā	D Šogad
19.1. Mājas un piemājas darbi				
19.1.1. Mazāk par 1 st. dienā				
19.1.2. 1–2 stundas dienā				
19.1.3. 3–4 stundas dienā				
19.1.4. 5–6 stundas diena				
19.1.5. 7–8 stundas dienā				
19.1.6. Vairāk par 8 stundām dienā				
19.2. Staigāšana/ riteņbraukšana				
19.2.1. Ļoti reti				
19.2.2. Mazāk par 20 min dienā				
19.2.3. 20–40 min dienā				
19.2.4. 40–60 min dienā				
19.2.5. 1–1,5 st. dienā				
19.2.6. Vairāk par 1,5 st. dienā				
19.3. Darbs				
19.3.1. Pārsvārā sēdošs				
19.3.2. Sēdošs pusi no darba laika				
19.3.3. Pārsvārā stāvošs				
19.3.4. Pārsvārā staigājošs, nesot nelielus smagumus				
19.3.5. Pārsvārā staigājošs, nesot smagumus				
19.3.6. Smags fizisks darbs				
19.4. Brīvais laiks				
19.4.1. Lasīšana/ TV skatīšanās				
19.4.1.1. Mazāk par 1 st. dienā				
19.4.1.2. 1–2 stundas dienā				
19.4.1.3. 3–4 stundas dienā				
19.4.1.4. 5–6 stundas dienā				
19.4.1.5. Vairāk par 6 st. dienā				
19.4.2. Vingrinājumi, fiziskā aktivitāte, kas rada svīšanu vai sirdsdarbības paātrināšanos				
19.4.2.1. Mazāk par 1 st. nedēļā				
19.4.2.2. 1 st. nedēļā				
19.4.2.3. 2–3 stundas dienā				
19.4.2.4. 4–5 stundas dienā				
19.4.2.5. Vairāk par 5 st. nedēļā				

20. Diētas veids:
- 20.1. Omnivors _____
 - 20.2. Laktoveģētārietis (neēd gaļu, zivis, olas) _____
 - 20.3. Pārsvārā laktoveģētārietis, dažreiz ēd zivi, olas _____
 - 20.4. Vegāns _____
 - 20.5. Cits veids, konkretizēt _____
Komentāri _____
21. Tauku veids uz sviestmaizēm:
- 21.1. Sviests (80% tauku) _____
 - 21.2. Sviests 50% + margarīns 50% (produkta nosaukums) _____
 - 21.3. Margarīns 80% tauku (produkta nosaukums) _____
 - 21.4. Vieglais margarīns 40% tauku (produkta nosaukums) _____
 - 21.5. Nelietoju taukus uz sviestmaizēm _____
22. Tauku daudzums (sviests/margarīns) uz sviestmaizēm. Atzīmējiet, ņemot vērā ēdiena bukleta datus:
- 22.1. Bieza kārtā _____
 - 22.3. Plāna kārtā _____
 - 22.3. Ļoti plāna kārtā _____
 - 22.4. Vispār nelieto taukus _____
23. Tauku veids, ko izmantojat ēdiena gatavošanai mājās (cepšanai). Atzīmējiet daudzumu, ņemot vērā ēdiena bukleta datus:
- 23.1. Sviests (80% tauku) _____
 - 23.2. Sviests 50% + margarīns 50% (produkta nosaukums) _____
 - 23.3. Margarīns 80% tauku (produkta nosaukums) _____
 - 23.4. Vieglais margarīns 40% tauku (produkta nosaukums) _____
 - 23.5. Olīveļļa _____
 - 23.6. Rapšu eļļa _____
 - 23.7. Citas eļļas (kukurūzas, saulespuķu) _____
 - 23.8. Nezinu. Produkta nosaukums _____
24. Tauku veids, ko izmantojat salātos. Atzīmējiet daudzumu, ņemot vērā ēdiena bukleta datus.
- 24.1. Olīveļļa _____
 - 24.2. Rapšu eļļa _____
 - 24.3. Eļļa cepšanai (kukurūzas, saulespuķu, sojas) _____
 - 24.4. Eļļa un etiķis _____
 - 24.5. Bez taukiem _____
 - 24.6. Sinēpes _____
 - 24.7. Krējums _____
 - 24.8. Majonēze
 - 24.8.1. Parastā _____
 - 24.8.2. Ar samazinātu tauku saturu _____
 - 24.9. Nezinu _____
25. Tauku veids, ko izmantojat pie gaļas, zivīm. Atzīmējiet daudzumu, ņemot vērā ēdiena bukleta datus:
- 25.1. Krējuma mērce _____
 - 25.2. Krējums _____
 - 25.3. Majonēze
 - 25.3.1. Parastā _____
 - 25.3.2. Ar samazinātu tauku saturu _____
 - 25.4. Sinēpes _____
 - 25.5. Mārrutki _____
 - 25.6. Kečups _____

- 25.7. Tomātu mērces _____
- 25.8. Nezina _____
26. Cik stipri apceptu gaļu parasti lietojat?
- 26.1. Līdz galam neapcepta _____
- 26.2. Vidēji apcepta _____
- 26.3. Stipri apcepta/pārcepta _____
27. Vai ēdat vistu vai tītaru?
- 27.1. Nē _____
- 27.2. Jā.
- Kad ēdat vistu vai tītaru, cik bieži ēdat ādu?
- 27.2.1. Gandrīz vienmēr _____
- 27.2.2. Bieži _____
- 27.2.3. Dažreiz _____
- 27.2.4. Reti _____
- 27.2.5. Nekad _____
28. Vai ēdat cūkgaļu, liellopa gaļu vai jēru?
- 28.1. Nē _____
- 28.2. Jā
- Kad ēdat cūkgaļu, liellopa gaļu vai jēru, cik treknu gaļu lietojat?
- 28.2.1. Liesu _____
- 28.2.2. Ar tauku piedevu, cauraugušu _____
- 28.2.3. Treknu _____
29. Kad ēdat cūkgaļu, kādā veidā tā tiek lietota?
- 29.1. Sautēta _____
- 29.2. Cepta _____
- 29.3. Panēta (latviešu karbonāde) _____
30. Vai lietojat pienu ar putrām u.c. graudaugiem (brokastu pārslām)?
- 30.1. Nē _____
- 30.2. Jā
- Kad lietojat pienu ar putrām u.c. graudaugiem (brokastu pārslām), kāds piens tas parasti ir?
- Atzīmējiet vienu vai divus.
- 30.2.1. $\leq 0,5\%$ tauku _____
- 30.2.2. $0,6-2,5\%$ tauku _____
- 30.2.3. $>2,6\%$ tauku _____
31. Kad lietojat skābpiena produktus (paniņas, kefīru, rjaženku), kādu veidu parasti izvēlaties?
- 31.1. $\leq 0,5\%$ tauku _____
- 31.2. $0,6-2,5\%$ tauku _____
- 31.3. $>2,6\%$ tauku _____
32. Kad ēdat biezpienu, kādu tauku % parasti izvēlaties?
- 32.1. $\leq 0,5\%$ tauku _____
- 32.2. 5% tauku _____
- 32.3. 9% tauku _____
33. Kad ēdat sieru vai kausēto sieru, kādu tauku % parasti izvēlaties?
- 33.1. $\leq 30\%$ tauku _____
- 33.2. $40-50\%$ tauku _____

5.pielikums

Gada uztura biežuma aptaujas anketa

Nr.	Ēdieni un daudzumi	Porcijas lielums pēc bukleta	Cik bieži Jūs lietojāt šos produktus pēdējā gada laikā										
			Nekad vai retiāk kā 1 x mēnesī	1-3 x mēnesī	1 x nedēļā	2-4 x nedēļā	5-6 x nedēļā	1 x dienā	2-3 x dienā	4-5 x dienā	6+ dienā		
	Graudaugi, maize, miltu, makaronu izstrādājumi, uzkodas												
1	Baltmaize												
2	Saldskābā maize												
3	Rupjmaize												
4	Graudu, sēklu, kliju maize												
5	Rupjmaizes sausīni												
6	Auzu pārslu biežputra												
7	Miežu biežputra												
8	Griķu biežputra												
9	Piena putrainu zupa (auzas, rīsi u.c.)												
10	Rīsi												
11	Mannas biežputra												
12	Kukurūzas biežputra												
13	Prosas biežputra												
14	Brokastu pārslas (musli)												
15	Saldās sausās brokastis (<i>Cornflake</i> u.c.)												
16	Graudaugu tāfelīte (piem., <i>Multigrain</i>)												
17	Makaroni												
18	Pica												
19	Kviešu klijas												
20	Pankūkas, vafeles												
21	Kartupeļu ēpsi												
22	Popkorns												
23	Krekeri												
24	Cepumi, keksi, bulciņas												
25	Biezpienmaizīte vai biezpiena pīrāzīnš												
26	Kūkas												
	Gaļa, zivis, olas												
27	Cūkgaļa liesa												
28	Cūkgaļa trekna												
29	Liellopa, teļa gaļa												
30	Jēra gaļa												
31	Puma gaļa												
32	Puma gaļas fileja												

Nr.	Ēdieni un daudzumi	Porcijas lielums pēc bukleta	Nekad vai retāk kā 1 x mēnesī	Cik bieži Jūs lietojāt šos produktus pēdējā gada laikā							
				1-3 x mēnesī	1 x nedēļā	2-4 x nedēļā	5-6 x nedēļā	1 x diena	2-3 x dienā	4-5 x dienā	6+ dienā
33	Maltās gaļas izstrādājumi, piem., kotletes, hamburgeri, tefteli										
34	Ciņipi, sardeles										
35	Vārīta desa										
36	Pusžvēta desa										
37	Cieti žāvēta desa										
38	Asinsdesa										
39	Uzgrīzamais šķiņķis										
40	Aknas, nierēs										
41	Aknu pastēte										
42	Lasis										
43	Skumbrija, žāvēta										
44	Silķe, marinēta										
45	Konservētas zivis										
46	Citas netreknās zivis										
47	Žāvētas tumšās zivis										
48	Zivju pirkstiņi										
49	Zivju ikri										
50	Jūras produkti (vēžveidīgie, mīdijas, garneles u. c.)										
51	Olas										
52	Ceptas olas										
53	Omlēte										
	Piens, piena produkti										
54	Piens <2%										
55	Piens >2%										
56	Kefīrs										
57	Paniņas										
58	Rjaženka										
59	Jogurts										
60	Siers										
61	Kausēts siers										
62	Biezpiens 0,5%										
63	Biezpiens 5%										
64	Biezpiens 9%										
65	Krējums pie biežpiena										
66	Saldais krējums										

Nr.	Ēdieni un daudzumi	Porcijas lielums vai retāk pēc bukleta	Cik bieži Jūs lietojāt šos produktus pēdējā gada laikā									
			Nekad vai retāk kā 1 x mēnesī	1-3 x mēnesī	1 x nedēļā	2-4 x nedēļā	5-6 x nedēļā	1 x dienā	2-3 x dienā	4-5 x dienā	6+ dienā	
102	Ogas (zemenes, melnes, upenes u.c., svaigas un saldētas)											
103	Citi augļi, tādi kā vīnogas, ananasi, ķirši, augļu kokteiļi											
104	Apelsīnu, citu citrusaugļu sula											
105	Cita 100% sula, tāda kā ābolu, vīnogu u.c.											
106	Žāvēti augļi – rozīnes, plūmes u.c.											
107	Ievārījums, džems											
	Rieksti/mandeles											
108	Lazdu rieksti											
109	Valrieksti											
110	Mandeles											
111	Brazīlijas rieksti											
112	Citi rieksti											
	Sēklas											
113	Linšķas											
114	Sezama sēklas											
115	Kapeņu sēklas											
116	Saulespuķu sēklas											
117	Ķirbju sēklas											
118	Citas sēklas											
	Zupas, jauktie ēdieni											
119	Gaļas dārzeņu zupa											
120	Vistas dārzeņu zupa											
121	Vistas nūdeļu zupa											
122	Pupu, zirņu gaļas zupa											
123	Desu zupas											
124	Veģetārā dārzeņu zupa											
125	Piena sakņu zupa											
126	Piena zupa (piena miežu, piena rīsu u.c.)											
127	Piena makaronu zupa											
128	Gaļas un dārzeņu sautējums											
129	Gaļas pīrāgs											
	Saldumi											
130	Konfekte/"ne-šokolādes" saldumi											
131	Sokolādes konfektes											
132	Šokolāde											
133	Saldie krēmi (deserti)											
134	Maziauku deserti (debesmanna, saldēts jogurts, augļu/ogu želejas)											

Nr.	Ēdieni un daudzumi	Cik bieži Jūs lietojāt šos produktus pēdējā gada laikā									
		Porecijas lielums pēc bukleta	Nekad vai retāk kā 1 x mēnesī	1-3 x mēnesī	1 x nedēļā	2-4 x nedēļā	5-6 x nedēļā	1 x dienā	2-3 x dienā	4-5 x dienā	6+ dienā
135	Saldējums, saldējuma, piena kokteiļi										
	Dzērieni										
136	Kafija										
137	Kafija <i>latte</i> , kapučīno, karstā šokolāde										
138	Tēja, melnā										
139	Tēja, zaļā										
140	Tēja, zāļu										
141	Piens pie kafijas vai tējas										
142	Saldais krējums pie kafijas										
143	Cukurs pie kafijas vai tējas										
144	Medus pie kafijas vai tējas										
145	Limonādes, gāzēti dzērieni										
146	Ūdens										
	Alkoholiskie dzērieni										
147	Baltvīns										
148	Sarkanvīns										
149	Alus 2,8%										
150	Alus 4,5%										
151	Portvīns, vermutis, likieris										
152	40% alkohola dzērieni										
	Eļļas										
153	Majonēze										
154	Margarīns										
155	Sviests										
156	Oliveļļa										
157	Rapsu eļļa										
158	Saulpuķu eļļa										
159	Kukurūzas eļļa										
	Ēdieni, kas tiek cepti taukos (eļļā, sviestā, margarīnā, cūku taukos)										
	Sakņu, dārzeņu porcijas (neskaitīt kartupeļus, pupas)										
	Augļu porcijas (neskaitīt sulas)										

Uztura dienasgrāmata. 1 . diena. Datums: _____

Laiks (plkst.). Vieta (mājās, darbā, ciemos, kafejnīcā u.c.) Produktu/ēdienu/dzērienu saraksts. Kā gatavots (cepts, vārīts, sautēts), piedevas	Apēstais daudzums (karotes, glāzes, ml, g) vai svars pēc bukleta
Brokastis.	
Uzkodas	
Pusdienas:	
Launags	
Vakariņas:	
Uzkodas:	

Medikamenti, kas lietoti. Nosaukums, deva.

Pašsajūta (veselība)

Komentāri

Дневник питания

1 день. Дата : _____

Время (часы). Место(дома, на работе, в гостях, в кафе и др.) Список еды/продуктов/напитков. Способ приготовления(жареное, варёное, тушёное), гарнир	Объём съеденного(в ложках, стаканах и т.д.) Или по весу в соответствии с буклетом
Завтрак.	
Закуски:	
Обед:	
Послеобеденный чай:	
Ужин:	
Закуски:	

Употребляемые медикаменты. Название, доза

Самочувствие (здоровье)

Комментарии

Cienījamais pētījuma dalībniek!

Paldies, ka esat piekritis piedalīties pētījumā par pilngraudu labvēlīgo ietekmi uz priekšdziedzera audzēju. Pilngraudi ir graudi, kuriem pārstrādes procesā nav atdalīts grauda apvalks. Tajā atrodas cilvēku hormoniem līdzīgas vielas – fitoestrogēni, kā arī citas vērtīgas bioloģiski aktīvas vielas. Šīs vielas iedarbojas uz vēža šūnām, iespējams, nomācot to augšanu un attīstību.

Pārliciecinātos zinātniskos pētījumos ir pierādīts, ka Āzijas valstīs, kur uzturā iedzīvotāji lieto daudz vairāk fitoestrogēnu, vīriešiem ir daudz mazāka mirstība no priekšdziedzera vēža. Tāpēc priekšdziedzera vēža gadījumā ir ļoti svarīgi lietot piemērotu uzturu.

Latvijas Valsts Stendes graudaugu selekcijas institūts ir radījis jaunas, īpaši vērtīgas graudu šķirnes. Lai izpētītu šo graudu iespējami labvēlīgo ietekmi uz cilvēka veselību, tika organizēts šis pētījums. Tas sastāv no diviem etapiem:

- 1) divas nedēļas jāēd tikai baltmaize (visu pārējo Jūs varat ēst, kā esat paradis);
- 2) sešas nedēļas jāēd tikai Stendes selekcionēto graudu maize (visu pārējo Jūs varat ēst kā parasti).

Pirms un pēc maizes lietošanas Jums tiks paņemtas asins analīzes, pēc kuru rezultātiem varēs novērtēt Stendes graudu ietekmi uz priekšdziedzera audzēju.

! Uzmanību! Pētījuma laikā nedrīkst lietot antibiotikas.

Tas varētu negatīvi ietekmēt pētījuma rezultātus.

Maizi (gan baltmaizi, gan Stendes pilngraudu maizi) Jums izdalīs gan analīžu noņemšanas laikā, gan turpmāk reizi nedēļā norunātajā vietā netālu no Jūsu mājām, kur Jūs to varēsiet saņemt.

Jebkuru neskaidrību gadījumā, lūdzu, zvaniet pa tālruni **26169142** Dainai Erdmanei.

Pateicamies par piedalīšanos!

Pētījuma Nr. DP/2.1.1.1.0/10/APIA/VIAA/083

Уважаемый участник исследования!

Спасибо, что вы согласились участвовать в исследовании по влиянию употребления цельнозерновых продуктов на опухоль предстательной железы. Цельнозерновые продукты -это зёрна, у которых в процессе обработки не отделена оболочка зерна. В ней находятся вещества, схожие с гормонами человека – фитоэстрогены, а также другие биологически активные вещества. Эти вещества воздействуют на клетки опухоли, скорее всего подавляя их рост и развитие.

В достоверных научных исследованиях доказано, что в странах Азии, где жители в рацион питания употребляют гораздо больше фитоэстрогенов, смертность у мужчин от рака предстательной железы намного меньше. Поэтому, в случае заболевания раком предстательной железы очень важно употреблять подходящую пищу.

Латвийский Государственный Стэндский Институт селекции зерновых создал новые, особо ценные зерновые сорта. Это исследование организовано для того, чтобы исследовать скорее всего благоприятное воздействие употребления в питании этих зёрен на здоровье человека. Исследование состоит из двух этапов:

- 1) В течение двух недель надо употреблять только белый хлеб (все остальные продукты Вы можете кушать как обычно);
- 2) В течение шести недель надо кушать только Стэндский зерновой хлеб (все остальные продукты Вы можете кушать как обычно).

Перед и после употребления хлеба, у Вас возьмут анализы крови, по результатам которых можно будет судить о влиянии употребления Стэндских зёрен на опухоль предстательной железы.

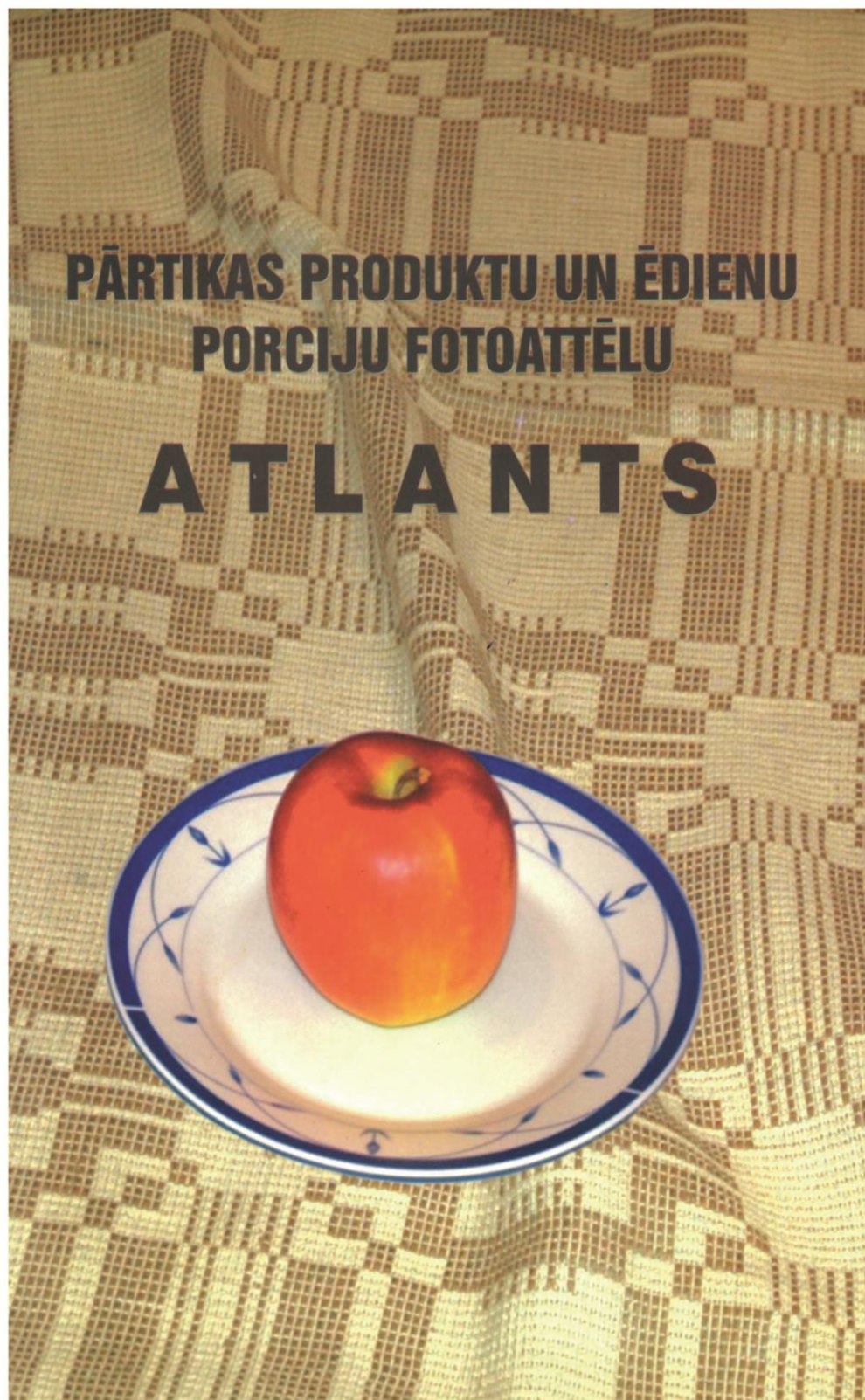
!Внимание! Во время исследования нельзя употреблять антибиотики!

Это может негативно повлиять на результаты исследования.

Хлеб (как белый, так и Стэндский зерновой) Вы получите во время сдачи анализов, после этого один раз в неделю, по договорённости, в месте недалеко от Вашего места жительства.

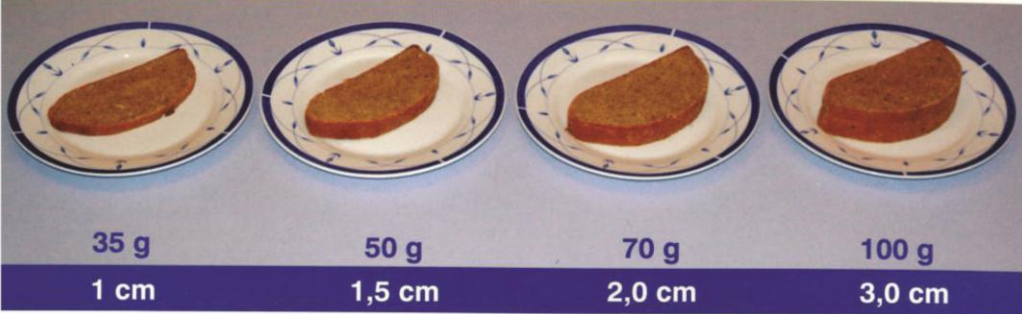
Если у вас возникли какие-либо вопросы, прошу звонить по телефону **26169142** , Дайна Ердмане.

Благодарим за участие!

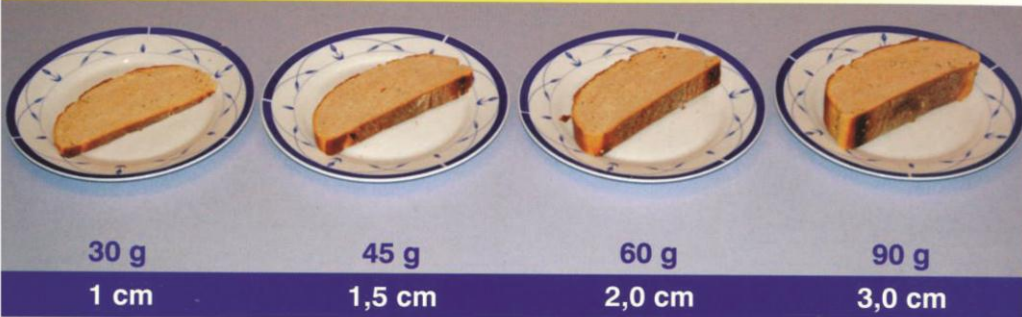




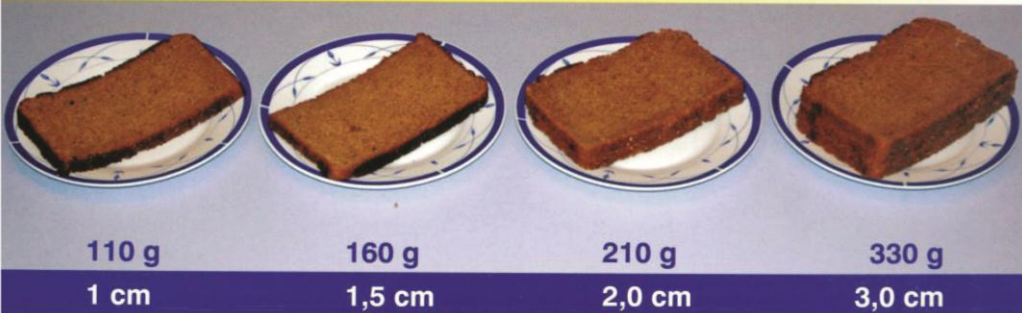
1. Rupjmaize



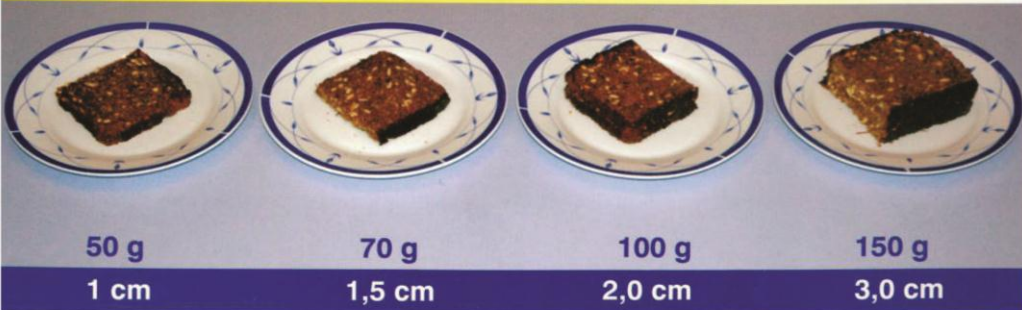
2. Saldskābmaize



3. Formas maize



4. Rupjmaize ar graudiem



1. Informācija pacientam, aizpildot uztura dienasgrāmatu

Paldies, ka piekritāt piedalīties pētījumā un aizpildīt sava uztura dienasgrāmatu. Vēlams šajās 3 dienās un īpaši 3. dienā, kad tiek vākts urīns, nelietot nekādus uztura bagātinātājus, vitamīnus, minerālvielas.

Ēšanas ieradumi nav jāmaina, ēdiet kā parasti – ierastos laikos un ierastos ēdienus. **Noteikti pierakstiet pilnīgi visu, ko apēdat un izdzerat, pēc iespējas precīzi.**

Ēdienu daudzumu novērtējiet, izmantojot „Pārtikas porciju un ēdienu porciju fotoattēlu atlantu” (turpmāk ēdienu atlants), vai norādiet produkta daudzumu karotēs (tējkarote, deserta karote, ēdamkarote), krūzēs. Ja precīzi zināms ēdiena daudzums gramos (piem., 100 g biezpiena), mililitros, litros (0,5 l kvasa), tad atlants nav jāizmanto.

Pēc iespējas precīzi norādiet pārtikas produkta veidu, piem., rupjmaize, kliju maize, cieti žāvēta desa.

Īpaši precīzi aprakstiet graudaugus – kāda veida maize, vēlams, norādot nosaukumu, vai pievienotas sēklas, klijas, graudi; kāda veida biezputras (ātri vārāmās vai pilngraudu), kādas brokastu pārslas lietotas.

Neaizmirstiet minēt riekstus, žāvētus augļus, pupas, zirņus.

Piena produktiem norādiet tauku saturu %, piem., 2,5% piens, 25% krējums, sieram norādiet arī nosaukumu, piem., Holandes, Mālpils.

Aprakstot zupas, jānorāda, kāda gaļa izmantota un pamata sastāvdaļas, piem., pupiņu zupa ar cūkgaļas ribiņām un kartupeļiem, jānorāda arī, vai un cik daudz tiek pievienots krējums.

Aprakstot gaļas vai zivju ēdienus, jānorāda gaļas vai zivs veids, maltās gaļas izstrādājuma veids un taukvielas, kurās ēdiens tiek gatavots (piem., cūkas karbonāde, cepta saulespuķu eļļā, vistas gaļas kotlete, cepta rapšu eļļā, cūkgaļas galerts).

Biezputrām jānorāda, vai gatavotas pienā vai ūdenī, vai tiek pievienots sviests, cukurs, ievārtējums.

Makaronu ēdieniem jānorāda, vai tiek pievienotas taukvielas.

Miltu, biezpiena ēdieniem, ja iespējams, norādiet sastāvdaļas (piem., plānās pankūkas – kviešu milti, piens, olas, norādiet, piem., biezpiena sacepuma sastāvdaļas).

Salātiem norādiet sastāvdaļas un izmantoto tauku veidu (piem., tomātu salāti ar krējumu).

Norādiet arī visus dzērienus, vai tējai, kafijai pievienots cukurs, piens, saldaiss krējums un cik daudz pievienots. Norādiet arī izdzerātā alkohola veidu un daudzumu.

2. Информация для пациента, заполняющего дневник питания

Спасибо, что согласились принять участие в исследовании и заполнить свой дневник питания. Желательно, в эти 3 дня, и, особенно, 3 дня пока будет браться моча, не употреблять никаких пищевых добавок, витаминов и минеральных веществ. **Менять привычки питания не надо, питайтесь как обычно** – в привычное время и привычные продукты.

Обязательно записывайте всё, что едите и пьёте и как можно точнее.

Количество съеденного оценивайте при помощи „Атласа фотоизображений порций продуктов и порций блюд” (в дальнейшем, атлас порций) или укажите количество продукта, измеренного ложкой (чайной, десертной, столовой) или кружкой. Если точно известно количество порции в граммах (например, 100 г. Творога), миллиграммах или литрах (0,5 л. кваса), то атлас использовать не надо.

По возможности точно укажите группу продукта, например, ржаной хлеб, отруби, копчёная колбаса.

Особо точно опишите зерновые продукты – из какого зерна сделан хлеб, желательно название, добавлены ли семечки, отруби, зерна; вид каш (быстрого приготовления или цельно-зерновые), какие хлопья, предназначенные для завтрака, вы употребляете.

Не забудьте упомянуть про орехи, сухофрукты, бобы и горох.

У молочных продуктов укажите содержание жира в %, например 2,5% молоко, 25% сметана, а у сыра – название, например, Голландский, Малпилский.

Описывая супы, нужно указать, какое мясо было использовано и основной состав, например: фасолевого суп со свиными рёбрышками и картошкой, а также нужно указать, сколько добавили сметаны.

Описывая мясные и рыбные блюда нужно указать вид мяса и рыбы, вид продукта, приготовленного из фарша; и жиры на которых готовите (например: свиная отбивная, приготовленная на подсолнечном масле, куриные котлеты, приготовленные на рапсовом масле, свиной галет).

Для каш нужно указывать готовили на молоке или на воде, добавляли масло, сахар, варенье или нет.

Для макаронных блюд надо указать добавляли жиры или нет.

Для мучных, творожных блюд, если возможно, укажите состав (например, тонкие блины – пшеничная мука, молоко, яйца; и укажите, например, состав творожной массы).

Для салатов укажите состав и используемые жиры (например, помидорный салат со сметаной).

А также укажите все напитки; добавляете ли сахар, молоко, сливки в чай и кофе и сколько. Укажите вид и количество употребляемого алкоголя.

2. Informācija pacientam, aizpildot uztura dienasgrāmatu

Paldies, ka piekritāt piedalīties pētījumā un aizpildīt sava 3 dienu uztura dienasgrāmatu. **Ēšanas ieradumi nav jāmaina**, ēdiet kā parasti – ierastos laikos un ierastos ēdienus. Aizpildot uztura dienasgrāmatu (3 dienas pirms pētījuma beigām), lūdzu, ierakstiet arī apēstās pētījuma maizes daudzumu.

Lūdzu, ņemiet vērā, ka pētījuma laikā jāizslēdz cita veida maizes vai pilngraudaugu produktu lietošana!

Noteikti pierakstiet pilnīgi visu, ko apēdat un izdzerat, pēc iespējas precīzi.

Ēdienu daudzumu novērtējiet, izmantojot „Pārtikas porciju un ēdienu porciju fotoattēlu atlantu” (turpmāk ēdienu atlants), vai norādiet produkta daudzumu karotēs (tējkarote, deserta karote, ēdamkarote), krūzēs. Ja precīzi zināms ēdiena daudzums gramos (piem., 100 g biezpiena), mililitros, litros (0,5 l kvasa), tad atlants nav jāizmanto.

Pēc iespējas precīzi norādiet pārtikas produkta veidu, piem., rupjmaize, kliju maize, cieti žāvēta desa.

Īpaši precīzi aprakstiet, kāda veida biezputras, kādas brokastu pārslas lietotas.

Neaizmirstiet minēt riekstus, žāvētus augļus, pupas, zirņus.

Piena produktiem norādiet tauku saturu %, piem., 2,5% piens, 25% krējums, sieram norādiet arī nosaukumu, piem., Holandes, Mālpils.

Aprakstot zupas, jānorāda, kāda gaļa izmantota, un pamata sastāvdaļas, piem., pupiņu zupa ar cūkgaļas ribiņām un kartupeļiem, jānorāda arī, vai un cik daudz tiek pievienots krējums.

Aprakstot gaļas vai zivju ēdienus, jānorāda gaļas vai zivs veids, maltās gaļas izstrādājuma veids un taukvielas, kurās ēdiens tiek gatavots (piem., cūkas karbonāde, cepta saulespuķu eļļā, vistas gaļas kotlete, cepta rapšu eļļā, cūkgaļas galerts).

Biezputrām jānorāda, vai gatavotas pienā vai ūdenī, vai tiek pievienots sviests, cukurs, ievārījums.

Makaronu ēdieniem jānorāda, vai tiek pievienotas taukvielas.

Miltu, biezpiena ēdieniem, ja iespējams, norādiet sastāvdaļas (piem., plānās pankūkas – kviešu milti, piens, olas, norādiet, piem., biezpiena sacepuma sastāvdaļas).

Salātiem norādiet sastāvdaļas un izmantoto tauku veidu (piem., tomātu salāti ar krējumu).

Norādiet arī visus dzērienus, vai tējai, kafijai pievienots cukurs, piens, saldaiss krējums un cik daudz pievienots. Norādiet arī izdzerātā alkohola veidu un daudzumu.

2. Информация для пациента, заполняющего дневник питания.

Спасибо, что согласились принять участие в исследовании и заполнить свой дневник питания.

Менять привычки питания не надо, питайтесь, как обычно – в привычное время и привычные продукты.

Обязательно записывайте всё, что едите и пьёте, и как можно точнее.

Количество съеденного оценивайте при помощи „Атласа фотоизображений порций продуктов и порций блюд” (а в дальнейшем, атлас) или укажите количество продукта, измеренного ложкой (чайной, десертной, столовой) или кружкой. Если точно известно количество порции в граммах (например, 100 г. творога), миллиграммах или литрах (0,5 л. кваса), то атлас использовать не надо.

По возможности точно укажите группу продукта, например: ржаной хлеб, отруби, копчёная колбаса.

Особо точно опишите вид употребляемых Вами каш и хлопьев, которые Вы кушаете на завтрак.

Пожалуйста, обратите внимание на то, что во время исследования Вы должны исключить из рациона питания другие виды хлеба или цельнозерновые продукты!

Не забудьте упомянуть также цельнозерновой хлеб, который Вы получаете еженедельно!

Не забудьте упомянуть про орехи, сухофрукты, бобы и горох.

У молочных продуктов укажите содержание жира в %, например 2,5% молоко, 25% сметана, а у сыра – название, например, Голландский, Малпилский и т.д.

Описывая супы, нужно указать, какое мясо было использовано и основной состав, например фасолевый суп со свинными рёбрышками и картошкой, а также нужно указать, сколько добавили сметаны.

Описывая мясные и рыбные блюда нужно указать вид мяса и рыбы, вид продукта, изготовленного из фарша, и жиры на которых готовите (например, свиная отбивная, приготовленная на подсолнечном масле; куриные котлеты, приготовленные на рапсовом масле; свиной галет).

Для каш нужно указывать готовили их на молоке или на воде, добавляли ли масло, сахар, варенье или нет.

Для макаронных блюд надо указать добавляли жиры или нет.

Для мучных, творожных блюд, если возможно, укажите состав (например: тонкие блины – пшеничная мука, молоко, яйца; и укажите, например, состав творожной массы).

Для салатов укажите состав и используемые жиры (например, помидорный салат со сметаной).

А также укажите все напитки; добавляете ли сахар, молоко, сливки в чай и кофе и в каком количестве. Укажите вид и количество употребляемого алкоголя.

Instrukcijas pētniekiem un laboratorijas darbiniekiem

24 stundu urīna savākšanas uzraudzības un glabāšanas instrukcija

Urīna konteineru sagatavošana laboratorijā

- Nomarķē konteinerus urīnam, D – diena, N – nakts.
- Iesver 1 g askorbīnskābes katrā konteinerā (dienas un nakts urīna konteinerā).

Uzdevumi pētniekam:

- Vienam pētījuma dalībniekam iedod divus 2 l traukus (dienas un nakts urīnam).
- Pētījuma dalībniekam iedod 24 stundu urīna savākšanas instrukciju. Jāpārliedzinās, vai pētījuma dalībnieks ir pilnībā izpratis viņam iedoto instrukciju. Ja nav, jāpaskaidro viņam saprotamā veidā.
- Kad dalībnieks nodod abus urīna traukus, tie jāglabā ledusskapī (4 °C temperatūrā).

Laboratorijā

- Nomarķē kriostobriņus, divus dienas urīnam, divus – nakts. Nakts urīna kriostobriņiem liek sarkanu vāciņu.
- No katra urīna konteinerā ielej 4,5 ml urīna kriostobriņos (attiecīgi dienas un nakts).
- Kriostobriņus ievieto saldētavā –20 °C
- Nomēra urīna tilpumu atsevišķi dienas un nakts urīnam, lietojot mērcilindru un neaizmirstot pieskaitīt 2 x 4,5 ml, kas jau ielieti kriostobriņos.
- Nodotajam urīnam jāatzīmē urīna savākšanas sākuma un beigu laiks un dienas un nakts urīna tilpums speciālā veidlapā.

Asins paraugu savākšanas un glabāšanas instrukcija

- Marķē 2 vakutainerus 10 ml.
- Pacientam jābūt tukšā dūšā. 10 ml asiņu tiek savākts 2 vakuuma heparīna stobriņos (10 ml katrā stobriņā), mēģenes tiek glabātas istabas temperatūrā līdz transportēšanai uz laboratoriju.
- Nogādā laboratorijā 2 stundu laikā no paņemšanas brīža.
- Nomarķē divus kriostobriņus un iesver askorbīnskābi 4,5 mg katrā kriostobriņā (1 mg/1 ml).
- Vakutainerus centrifugē 10 min 3000 apgriezieni/min 4 °C temperatūrā, atsūc plazmu (pa 4,5 ml) un salej kriostobriņos.
- Mēģenes ievieto saldētavā -20 °C.

**12 stundu dienas un 12 stundu nakts urīna savākšanas
un glabāšanas instrukcija**

Jāsavāc pilnīgi viss diennakts urīns.

Urīna savākšana notiek 2 daļās:

Tiek izsniegtas divas 2 l trauki.

Savāktais urīns jāglabā ledusskapja temperatūrā (līdz plus 4 °C).

Pirmais posms. Dienas urīns – 12 stundas

Dienas sākumā tūlīt pēc pamošanās jāiztukšo urīnpūslis.

Urīnu sāk vākt no nākamās urinēšanas reizes. Jāatzīmē laiks (piem., plkst. 7.00; plkst. 8.00 vai plkst. 10.00)

Pirmā savāktā urīna porcija plkst. _____

Turpmāk pilnīgi viss urīns jāsavāc speciālajā šim nolūkam paredzētajā traukā (jāurinē tikai speciālajā traukā). Katru reizi pēc urinēšanas traukā tas viegli jāsakrata.

Jābeidz pēc 12 stundām (piemēram, ja esat sācis plkst. 7.00 no rīta, tad pirmajā traukā jābeidz urinēt plkst. 19.00).

Jāpieraksta šis laiks _____

Otrais posms. Nakts urīns -- 12 stundas

Nākamās 12 stundas jāurinē otrā traukā.

Pieraksta pirmās nakts urīna porcijas laiku. Plkst. _____

Atkal pilnīgi viss urīns jāsavāc speciālajā šim nolūkam paredzētajā traukā (jāurinē tikai speciālajā traukā). Katru reizi pēc urinēšanas traukā tas viegli jāsakrata.

Pēdējā urīna porcija nākamajā rītā pēc pamošanās pirms brokastīm.

Jāpieraksta šis laiks (pulkstenis) _____

Инструкция по 12 часовому дневному сбору мочи и 12 часовому ночному сбору мочи

Необходимо собрать абсолютно всю суточную мочу.

Сбор мочи происходит в два этапа:

Выдаётся 2 литровых ёмкости.

Собранная моча должна храниться в холодильнике (при температуре +4°C).

Первый этап. 12 часовой дневной сбор мочи

Утром, сразу после пробуждения опорожнить мочевого пузыря.

Мочу начинать собирать со следующего раза мочеиспускания. Надо отметить время (напр., 7.00; 8.00 или 10.00)

Первая порция мочи собрана в _____

В последующем полностью всю мочу необходимо собирать в отведённую ёмкость (необходимо мочиться только в специальную ёмкость). Каждый раз, после мочеиспускания, посуду необходимо легко взболтать.

Закончить надо спустя 12 часов (например, если Вы начали в 7.00 утра, то Вы прекращаете собирать мочу в первую ёмкость в 19.00).

Необходимо записать это время _____

Второй этап. 12 часовой ночной сбор мочи

Последующие 12 часов необходимо мочиться во вторую ёмкость.

Запишите время первой порции мочеиспускания. Время _____

Опять в последующем полностью всю мочу необходимо собирать в отведённую ёмкость (необходимо мочиться только в специальную ёмкость). Каждый раз после мочеиспускания, посуду необходимо легко взболтать.

Последняя порция мочи - это утром после пробуждения - перед завтраком.

Запишите это время (часы) _____