

Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”

Școala Doctorală

TEZĂ DE DOCTORAT

**Obezitatea sarcopenică asociată
cancerului mamar ER+/PR±/HER2-**

Coordonator științific:

Prof. Dr. Alexandru Blidaru

Doctorand:

ND. Viorela-Diana Vlădoianu Artene

București, 2017

Cuprins

1. Parte generală.....	3
1.1. Introducere	3
1.2. Etiologia obezității sarcopenice asociate tratamentului cancerului mamar	5
1.1.1. Rezistență la insulină	9
1.1.2. Rezistență la leptină.....	10
1.1.2.1. Fructoză.....	11
1.1.2.2. Nitrați	15
1.1.3. Disbioză.....	18
1.1.3.1. Probiotice	18
1.1.3.2. Prebiotice	20
1.1.4. Sedentarism	22
1.1.5. Tulburări de somn	24
1.1.6. Mâncat hedonic	26
1.3. Personalizarea nutriției pacientei cu cancer mamar	29
1.3.1. Aport de glucoză în funcție de metabolismul tumoral	29
1.3.2. Aport de aminoacizi în funcție de localizarea tumorii	32
1.3.3. Aport de acizi grași în funcție de imunohistochimie	35
1.3.4. Aport de micronutrienți în funcție de etapa tratamentului.....	37
1.3.4.1 Acizi grași omega-3	40
1.3.4.2. Antioxidanți	42
1.3.4.3. Calciu și Vitamina D.....	47
1.3.4.4. Fitoestrogeni	51
2. Parte specială.....	56
2.1. Scop.....	57
2.2. Ipoteze de lucru	58
2.2.1. Ipoteze nule.....	58
2.2.2. Analiza statistica	60
2.3. Material și metodă.....	61
2.3.1. Intervenție nutrițională	64
2.3.2. Limitele studiului	70
2.4. Rezultate.....	72
2.5. Discuții.....	99
2.6. Concluzii.....	110
2.7. Bibliografie selectivă	112
2.8. Anexa 1 - Statistici descriptive	139
2.9. Anexa 2 – Manifestări științifice la care au fost prezentate părți din lucrare.....	155
2.10. Anexa 3 – Articole științifice	157

1. Parte generală

1.1. Introducere

Cancerul mamar este cel mai frecvent tip de cancer la femei, la nivel mondial 1,7 milioane de noi cazuri fiind diagnosticate anual. Prognosticul pacientei cu cancer mamar este influențat de o multitudine de factori printre care dimensiunile tumorii, numărul de ganglioni afectați, status imunohistochimic, răspunsul terapeutic la terapiile adjuvante, vârsta și statusul menopausal la momentul diagnosticului.

La nivel mondial se consideră că 22% dintre cancerelor mamare ar putea fi prevenite prin evitarea consumului de alcool, prin practicarea regulată a exercițiilor fizice și prin atingerea și menținerea unei greutate și compoziții corporale optime.

Obezitatea crește riscul de apariție a cancerului mamar, iar obezitatea sarcopenică asociată cancerului mamar crește riscul de metastaze și recidivă, mortalitate de cauză generală și mortalitate de cauză specific oncologică indiferent de vârsta sau statusul menopausal al pacientei la momentul diagnosticului.

După diagnosticul de cancer mamar, creșterea ponderală apare preponderent pe parcursul chimioterapiei și al administrării medicației antiestrogenice – ambele tratamente având un efect secundar în comun: sarcopenia. Sarcopenia nu este principala cauză a creșterii ponderale pe parcursul tratamentului cancerului mamar, dar poate fi agravată de celelalte cauze ale obezității: disbioza, rezistența la insulină, rezistența la leptină, mâncatul hedonic, excesele alimentare, tulburările de somn și sedentarism.

Apoi aceste cauze principale ale obezității sunt agravate la rândul lor de sarcopenie prin scădere metabolică generând:

- Creșterea adipozității în cazul pacientelor cu greutate constantă cu aport alimentar normal

- Creșterea adipozității și a greutateii corporale totale în cazul pacienților care fac excese alimentare.

Obezitatea sarcopenică asociată cancerului mamar – definită ca și creșterea adipozității în lipsa creșterii masei musculare, cu sau fără creșterea greutateii corporale totale – afectează astfel atât pacientele supraponderale sau obeze ce prezintă excese alimentare cât și 25% dintre pacientele normoponderale.

Luând în considerare metabolismul tumoral și etiologia obezității sarcopenice, lucrarea de față își propune să răspundă la următoarele patru întrebări:

- A. Este o dietă moderat hiperproteică bazată pe alimente naturale bogate în proteine complete, calciu, vitamina D, acizi grași omega-3, prebiotice și probiotice eficientă pentru contracararea obezității sarcopenice asociate cancerului mamar ER+/PR±/HER2-?
- B. Care este eficiența acestei diete în funcție de tipul de tratament?
- C. Comorbiditățile asociate diagnosticului de cancer pot influența eficiența acestei diete?
- D. Care sunt factorii caracteristici stilului de viață al pacientei care pot influența eficiența acestei diete?

1.2. Etiologia obezității sarcopenice asociate tratamentului cancerului mamar

Obezitatea sarcopenică – definită ca și creșterea adipozității în lipsa creșterii masei musculare, cu sau fără creșterea greutateii corporale totale (Stenholm, 2008) – afectează atât pacientele supraponderale sau obeze ce prezintă excese alimentare cât și 25% dintre pacientele normoponderale (Demark-Wahnefried și colab., 2001).

Sarcopenia include:

- scăderea numărului de fibre musculare tip II
- scăderea sintezei proteice musculare
- creșterea catabolismului proteic muscular

Dintre consecințele sarcopeniei – pe langa disfagie, termoreglare deficitară, osteopenie sau osteoporoză, tulburări de echilibru și o stare generală de oboseală ce accentuează sedentarismul pacientei (Balducci și Ershler, 2005) – scăderea metabolismului bazal generează:

- creșterea procentului de grăsime corporală – în cazul menținerii unui aport alimentar normal (Zoico și colab., 2010);
- creșterea greutateii și a procentului de grăsime corporală paralel cu agravarea sarcopeniei – în cazul supra-alimentării cu carbohidrați (Fielding și colab., 2013) și a unui aport scăzut de proteine (Aapro și colab., 2014).

Inițial, unele studii au demonstrat o creștere paradoxală a ratei de supraviețuire a pacienților supraponderali cu cancer mamar. Ulterior, alte studii au demonstrat că paradoxul există doar în cazul în care obezitatea este diagnosticată pe criteriul indicelui de masă corporală (= IMC), nu pe baza măsurării procentului de grăsime coporală: pacienții cu IMC normoponderal dar cu sarcopenie având un prognostic este rezervat (Gonzalez și colab., 2014).

De asemenea, deși un IMC crescut crește riscul de carcinogeneză în cazul femeilor la menopauză, cercetătorii susțin ca esențială pentru menținerea prognosticului optim îmbunătățirea compoziției corporale a pacientei cu cancer mamar și nu scăderea ponderală per se

În afară de IMC, evaluarea prognosticului cancerului mamar pe baza adipozității abdominale - prin măsurarea raportului circumferință talie/ șold - nu are valoare statistică decât pentru

mortalitatea de cauză generală, și nu pentru cea datorată cancerului mamar (George și colab., 2014).

Totuși, unele studii găsesc o legătură între adipozitatea abdominală și prognosticul cancerelor ER+, indicând evaluarea raportului talie/ șold în cazul pacientelor la premenopauză cu acest subtip de cancer mamar (Bandera și colab., 2014).

Conform American Society of Clinical Oncology (ASCO), cel mai bun prognostic îl au pacientele cu cancer mamar care își păstrează greutatea optimă pe parcursul tratamentului deoarece obezitatea sarcopenică asociată cancer mamar generează creșterea estradiolului, estronei, testosteronului, androstendionei, insulinei și a IGF-1 precum și scăderea SHBG – modificări hormonale ce înrăutățesc prognosticul pacientei cu cancer mamar.

Astfel, în cazul pacientelor cu cancer mamar:

✓ *Obezitatea scade eficiența tratamentului oncologic:*

- Pacientele obeze cu cancer mamar triplu negativ fără afectare ganglionară au un prognostic mai prost decât pacientele normoponderale. (Bonsang-Kitzis și colab., 2015)
- Obezitatea scade supraviețuirea pacientelor cu cancer mamar ER+/PR±/HER2+ scăzând răspunsul la tratamentul cu Tamoxifen și Trastuzumab. (Pande și colab., 2014)
- Răspunsul la chimioterapia neoadjuvantă este mai scăzut în cazul pacientelor supraponderale și obeze cu cancer mamar. (Litton și colab., 2008)
- Creșterea ponderală pe parcursul chimioterapiei mărește riscul de recidivă și mortalitate, prognosticul optim fiind obținut de pacientele care reușesc să evite creșterea ponderală pe parcursul chimioterapiei. (Thivat, 2010)
- Eficiența tratamentului cu inhibitori de aromatază este mai scăzută în cazul pacientelor obeze. (Ioannides și colab. 2014)

✓ *Obezitatea crește riscul de metastază:*

- Obezitatea crește riscul de metastază și scade supraviețuirea pacienților cu cancer ER-/PR±/HER2+. (Mazzarella și colab., 2013)
- Obezitatea crește riscul metastazelor pulmonare și hepatice. (Osman și Hennessy, 2014; Strong și colab., 2015; Dowling și colab., 2016; Nagahashi și colab., 2016)
- Obezitatea crește riscul de metastază și scade supraviețuirea pacienților cu cancer mamar. (Wu și colab., 2017)

✓ *Obezitatea crește riscul de mortalitate de cauză generală și specific oncologică:*

- Obezitatea este un factor independent care crește riscul de metastaze și mortalitate datorată cancerului mamar, eficiența terapiei adjuvante fiind mai scăzută în cazul pacienților supraponderale sau obeze. (Ewertz și colab., 2010)
- Obezitatea scade supraviețuirea pacienților cu cancer mamar independent de afectarea ganglionară. (Kaviani și colab., 2013)
- Obezitatea și diabetul au un impact negativ asupra duratei supraviețuirii în cazul pacienților cu cancer mamar, abordarea terapeutică a acestora fiind esențială pentru obținerea și menținerea rezultatelor tratamentului oncologic. (Jiralerspong și colab., 2013)
- Obezitatea crește riscul de recidivă și mortalitate specific oncologică, paciențele obeze prezentând cancer mai agresiv. (Chan și colab., 2014)
- Obezitatea reprezintă un factor de risc independent ce înrăutățește prognosticul pacienților cu cancer mamar cu ER+/PR±/HER2- cu afectare ganglionară aflate la menopauză la momentul diagnosticului. (Arce-Salinas și colab., 2014; Scholz și colab., 2015)
- Obezitatea scade supraviețuirea în cazul pacienților cu cancer mamar cu vârstă < 40 de ani la momentul diagnosticului. (Copson și colab., 2015)
- Obezitatea crește riscul de mortalitate în cazul pacienților cu cancer mamar, prognosticul îmbunătățindu-se în cazul în care paciențele pierd grăsime și nu în cazul în care scăderea ponderală se obține prin aport alimentar insuficient. (Chan și Norat, 2015)

Etiologia obezității sarcopenice este complexă, fiind influențată atât de stilul de viață al pacientei cât și de impactul tratamentului oncologic (Fig.1).

Două treimi dintre pacientele cu cancer mamar prezintă o creștere ponderală medie de 1.7 ± 4.7 kg între diagnostic și până la 3 ani după diagnostic, majoritatea creșterii ponderale având loc în timpul chimioterapiei și în timpul tratamentului antiestrogenic (Demark-Wahnefried și colab., 2002; Irwin și colab., 2005).

Din punct de vedere comportament alimentar, unele paciente mănâncă mai mult sau mai multe mese pe parcursul zilei disociat de senzația fiziologică de foame – fie pentru că sunt încurajate de anturaj să se hrănească pentru a face fața tratamentului, fie pentru că simt că mâncatul le ajută să se simtă mai bine emoțional.

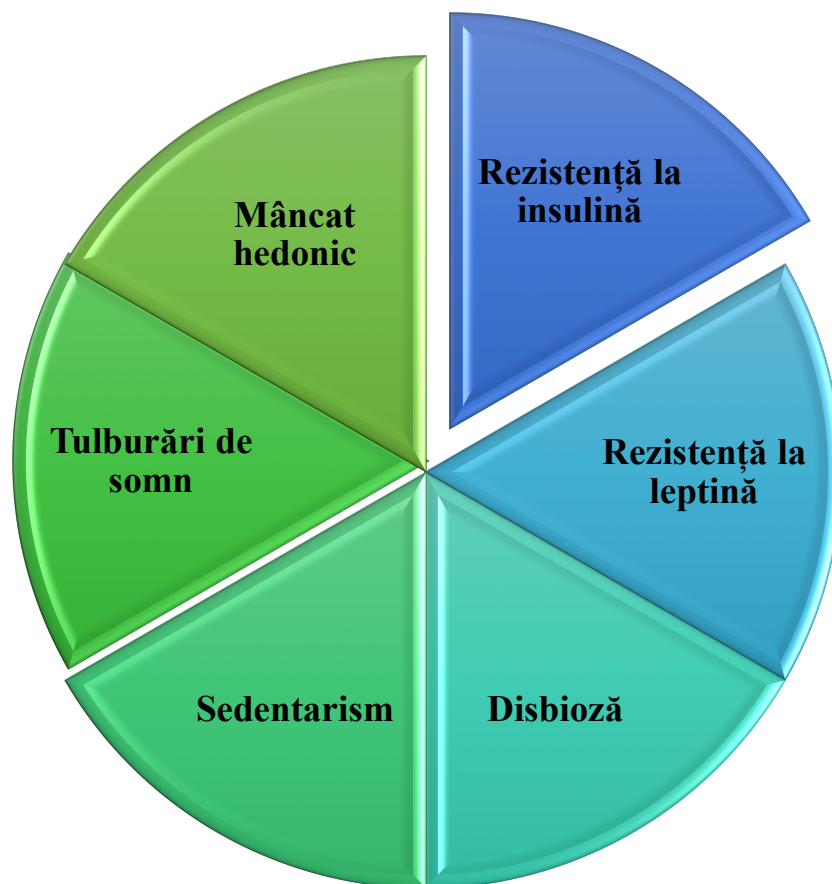


Fig. 1 Etiologia obezității sarcopenice asociate cancerului mamar

2. Parte specială

2.1. Scop

2.2. Ipoteze de lucru

2.3. Material și metodă

2.4. Rezultate

2.5. Discuții

2.6. Concluzii

2.7. Bibliografie selectivă

2.8. Anexa 1 – Statistici descriptive

2.9. Anexa 2 – Manifestări științifice la care au fost prezentate părți din lucrare

2.10. Anexa 3 – Articole științifice

2.1. Scop

Majoritatea studiilor ce analizează legătura dintre obezitate și cancerul mamar demonstrează nu numai că obezitatea crește riscul apariției cancerului mamar, dar și că o creștere ponderală comparativă între greutatea la diagnostic și cea la 1 an după diagnostic este asociată cu o creștere a mortalității de cauză generală de 20-40% și cu o creștere a mortalității de cauză specifică acestui diagnostic de 25-35% (Chan și colab., 2014).

În plus față de bulversarea, stresul și confuzia generate de tratament, multe paciente își modifică stilul de alimentație, devin mai sedentare, se lasă brusc de fumat, încep să mănânce disociat de nevoile fiziologice în încercarea de a face față tratamentului din punct de vedere emoțional sau încep să prezinte tulburări de somn.

Și, în ciuda a zeci de studii care subliniază legătura dintre creșterea ponderală cu un prognostic rezervat, studiile intervenționale care să ofere soluții pentru obezitatea sarcopenică asociată cancerului mamar ER+/PR±/HER2- sunt puține, în ciuda recomandărilor ASCO făcute în 2015 (Ligibel și colab., 2015).

În consens cu încercările internaționale de soluționare a obezității sarcopenice asociate tratamentului cancerului mamar, scopul studiului de față este reversarea tendinței de creștere ponderală pe parcursul tratamentului și, pe cât posibil, scăderea ponderală în cazul pacientelor supraponderale sau obeze.

Astfel, studiul de față răspunde la următoarele patru întrebări:

- A. Este o dietă moderat hiperproteică bazată pe alimente natural bogate în proteine complete, calciu, vitamina D, acizi grași omega-3, prebiotice și probiotice eficientă pentru contracararea obezității sarcopenice asociate cancerului mamar ER+/PR±/HER2-?
- B. Este eficiența acestei diete influențată de tipul de tratament?
- C. Comorbiditățile asociate diagnosticului de cancer pot influența eficiența acestei diete?
- D. Care sunt factorii caracteristici stilului de viață al pacientei care pot influența eficiența acestei diete?

2.3. Material și metodă

Studiul a fost realizat pe un lot de 614 paciente cu cancer mamar tratate în Institutul Oncologic “Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu” București.

Studiul are avizul Comisiei de Etică a Institutului Oncologic București, pacientele semnând consimțământul de participare la studiu după ce li s-a explicat detaliat în ce constă intervenția și care sunt potențialele riscuri și beneficii.

Scopul acestui studiu este testarea eficienței unei diete moderat hiperproteice bazată pe alimente natural bogate în proteine, acizi grași omega-3, calciu, vitamina D, pre- și probiotice pentru îmbunătățirea compoziției corporale a pacientelor și contracararea obezității sarcopenice asociate cancerului mamar ER+/PR±/HER2-.

Loturi studiate:

1067 paciente cu cancer mamar tratate în cadrul Institutului Oncologic “Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu” București au fost evaluate pentru includerea în studiu, 453 dintre acestea fiind neeligibile pe baza criteriilor de includere și excludere și pe baza refuzului de a participa la studiu (Fig. 9).

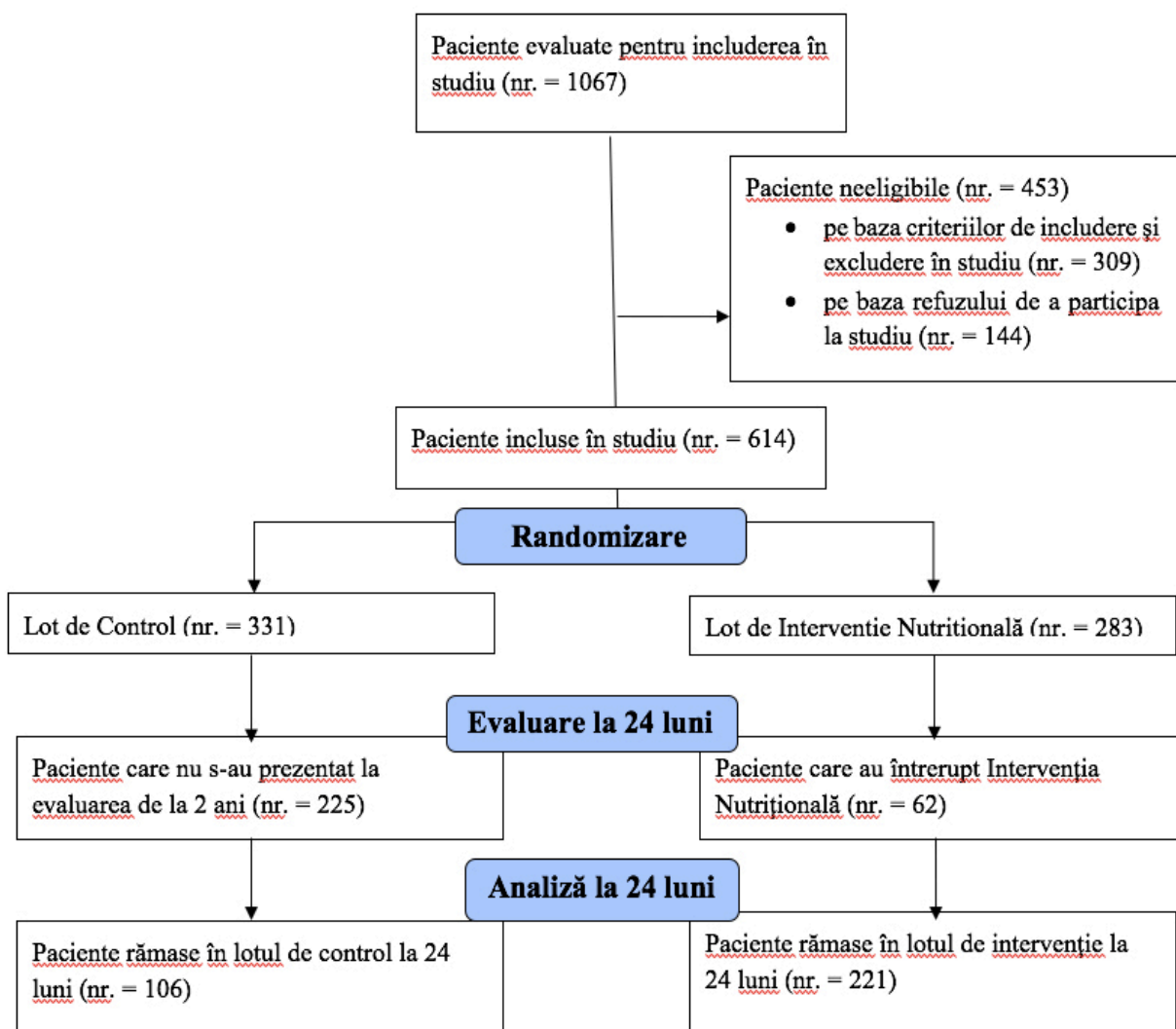


Fig. 9 Diagramă studiu

Pacientele incluse în studiu sunt echivalente din punct de vedere oncologic ca și imunohistochimie, număr de ganglioni invadați, stadiu, au fost tratate de aceeași echipă de medici și monitorizate de același nutriționist-dietetician.

Criterii de includere în studiu:

- Paciente cu cancer mamar ER+/PR±/HER2-
- operate și tratate oncologic
- fără semne clinice sau imagistice de recidivă sau determinări secundare
- aflate în tratament antiestrogenic

Criterii de excludere din studiu:

- adipopenie
- IMC < 18
- diabet
- afectiuni renale
- osteoporoză
- cei care nu s-au mai prezentat la control

Randomizare:

- Loturile au fost obținute randomizat în funcție de momentul prezentării la consultație.

Tabel nr. 2 Analiză comparativă a măsurătorilor inițiale între lotul de control și lotul de studiu

Lot	Vârstă	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)	Talie/Șold
I	53.48	74.02	37.49	8.47	26.90	27.81	91.00	0.56	107.58	0.84
C	52.94	78.64	38.83	8.81	26.51	29.20	94.29	0.58	110.10	0.86

Durată:

- 24 luni: noiembrie 2014 – octombrie 2016

După 24 luni, analiza finală a inclus:

- 221 paciente cu cancer mamar în tratament oncologic + intervenție de nutriție oncologică = **Lot de Intervenție (I)**
- 106 paciente cu cancer mamar în tratamentul oncologic = **Lot de Control (C)**

Monitorizarea intervenției:

- Măsurătorile s-au făcut la început și la fiecare prezentare la control cu cântar cu analizor corporal cu impedența bioelectrică cu multifrecvențe
- Parametrii măsurați au fost: greutatea (G), adipozitatea subcutanată (%GS), adipozitatea viscerală (%GV), masa musculară scheletică (%MM), circumferința taliei (Talie (cm)), circumferința șoldului (Șold (cm)), și înălțimea (H)

- Pe baza măsurătorilor s-au calculat: indicele de masă corporală (IMC), raportul talie/înălțime (Talie/H) și raportul Talie/Șold
- Pacientele din grupul de control au fost evaluate ca și greutate și compoziție corporală, fără a primi recomandări nutriționale.
- Pacientelor din grupul de intervenție nutrițională li s-a explicat detaliat în ce constă dieta recomandată, cum o pot aplica, care sunt potențiale riscuri și beneficii, și li s-a recomandat completarea zilnică a jurnalului alimentar și prezentarea acestuia la controalele lunare.

2.4. Rezultate

A. H_0 : Nu putem preveni creșterea ponderală pe parcursul tratamentului cancerului mamar.

Această analiză statistică compară evoluția celor două loturi, iar detalierea rezultatului este prezentată în Tabelul 1 din Anexa 1.

Folosind testul Mann-Whitney U (MW) și Wilcoxon W (W) acceptăm ipoteza nulă doar pentru evoluția **raportului Talie/Șold** întrucât doar pentru această variabilă Asymp. Sig. (2-tailed) este mai mare decât 0.05, ceea ce înseamnă că acesta este singurul parametru care a evoluat similar între lotul de control și cel de intervenție.

Tabel nr. 3 Analiză statistică a pacienților din lotul de control vs lotul de intervenție

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)	Talie/Șold
MW	8804.5	7524	8155.5	7600.5	8887	8866.5	8801.5	8523.5	10762.5
W	33335.5	32055	32686.5	13271.5	33418	33397.5	33332.5	33054.5	35293.5
Z	-3.635	-5.235	-4.703	-5.140	-3.532	-3.570	-3.640	-4.025	-1.188
Sig.	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.235

Pe baza analizei statistice putem concluziona că pacientele din lotul de intervenție au obținut o scădere ponderală și o îmbunătățire a compoziției corporale semnificativ statistic mai bune decât pacientele din lotul de control (Fig. 10).

Rezultatele comparative ale grupului de control versus ale grupului de intervenție demonstrează că intervenția nutrițională propusă este eficientă pentru contracararea obezității sarcopenice asociate cancerului mamar.

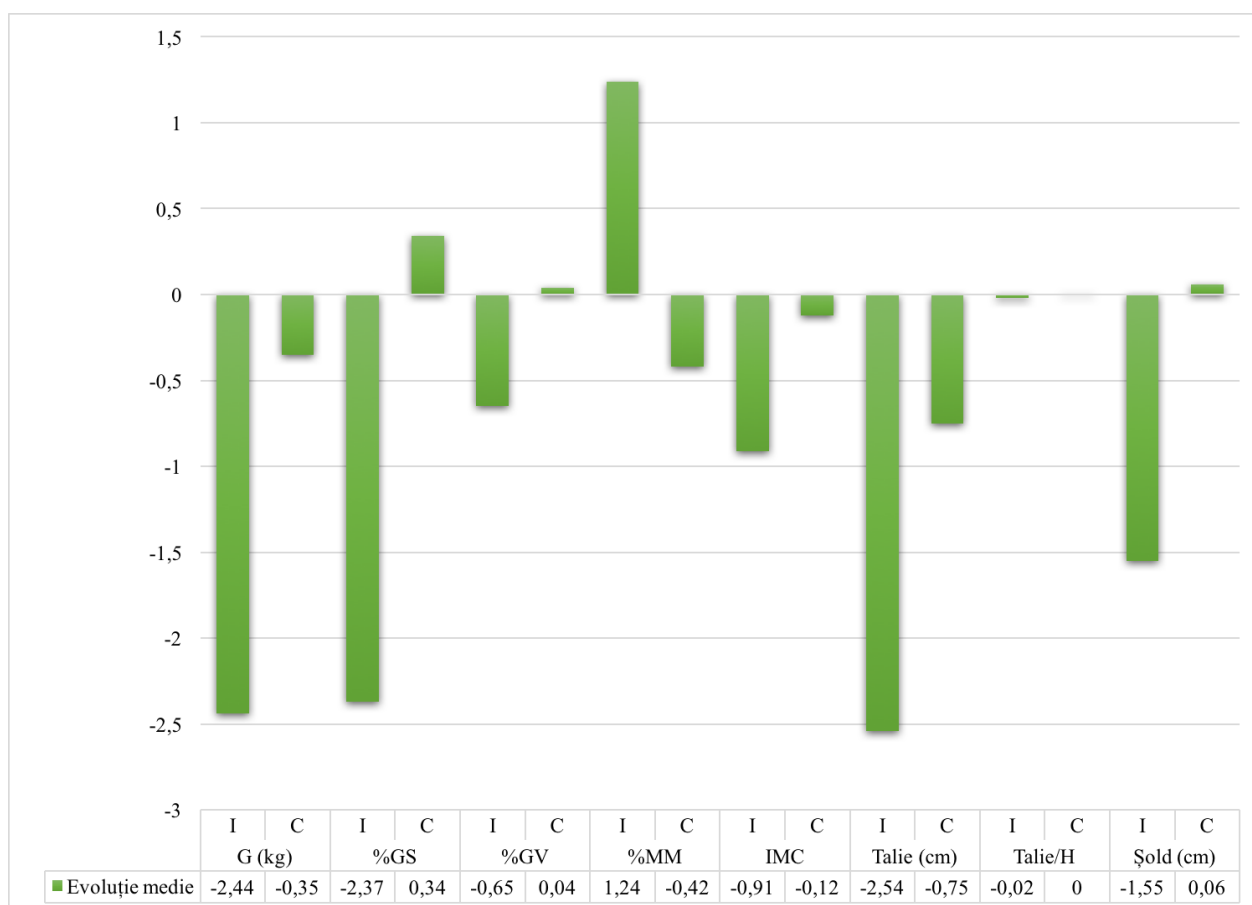


Fig. 10 Evoluție comparativă a greutateii și compoziției corporale între lotul de intervenție (I) și lotul de control (C)

B. H_0 : Scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic nu este influențată de tipul de tratament oncologic.

1) Evoluțiile greutateii, compoziției corporale, indicelui de masă corporală, a raportului talie/şold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de tipul de intervenție chirurgicală oncologică.

Folosind testul Kruskal Wallis pentru a analiza statistic dacă scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic este influențată de tipul de intervenție chirurgicală oncologică, acceptăm ipoteza nulă conform căreia evoluțiile parametrilor analizați nu diferă semnificativ statistic în funcție de tipul de intervenție chirurgicală mamară întrucât pentru toate variabilele dependente se obține Sig. Peste pragul de 0.05.

Tabel nr. 4 Analiză statistică a pacientelor în funcție de tipul de intervenție chirurgicală mamară

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)	Talie/Șold
Chi-Square	1.538	.521	1.966	.554	2.075	2.344	2.453	1.312	2.314
df	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	.463	.771	.374	.758	.354	.310	.293	.519	.314

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 2 din Anexa 1.

Conform acestor rezultate concluzionăm că obezitatea sau supraponderea pacientelor cu cancer mamar nu este influențată de tipul de intervenție chirurgicală mamară, pacientele cu mastectomie prezentând o evoluție similară cu pacientele cu tratament chirurgical mamar conservator.

- 2) *Evoluțiile greutății, compoziției corporale, indicelui de masa corporală, a raportului talie/șold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de anexectomie sau histerectomie.*

Folosind testul Kruskal Wallis pentru a analiza statistic dacă scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic este influențată de anexectomie respectiv histerectomie, acceptăm ipoteza nulă conform căreia evoluțiile parametrilor analizați nu diferă semnificativ statistic în funcție de aceste intervenții întrucât pentru toate variabilele dependente se obține Sig. peste pragul de 0.05.

Tabel nr. 5 Analiză statistică a pacientelor în funcție de tipul de anexectomie și/sau histerectomie

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)	Talie/Șold
Chi-Square	3.940	1.412	2.672	2.115	2.739	2.633	2.521	.880	1.475
df	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Asymp. Sig.	.268	.703	.445	.549	.434	.452	.471	.830	.688

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 3 din Anexa 1.

Conform acestor rezultate concluzionăm că obezitatea sau supraponderea pacientelor cu cancer mamar nu este influențată de intervențiile chirurgicale anexectomie sau histerectomie, pacientele fără aceste intervenții chirurgicale prezentând o evoluție similară cu pacientele cu acest tip de tratament chirurgical.

3) *Evoluțiile greutății, compoziției corporale, indicelui de masă corporală, a raportului talie/șold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de administrarea chimioterapiei și radioterapiei.*

Folosind testul Kruskal Wallis pentru a analiza statistic dacă scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic este influențată de faptul că pacientelor li s-a administrat chimioterapie sau radioterapie, acceptăm ipoteza nulă conform căreia evoluțiile parametrelor analizați nu diferă semnificativ statistic în funcție de aceste tratamente adjuvante întrucât pentru toate variabilele dependente se obține Sig. Peste pragul de 0.05.

Tabel nr. 6 Analiză statistică a pacientelor în funcție de tipul administrarea chimioterapiei și/sau radioterapiei

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)	Talie/Șold
Chi-Square	.367	.821	.492	.316	.225	.048	.011	.323	.095
df	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Asymp. Sig.	.947	.844	.921	.957	.973	.997	1.000	.956	.992

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 4 din Anexa 1.

Conform acestor rezultate concluzionăm că obezitatea sau supraponderea pacientelor cu cancer mamar nu este influențată de administrarea chimioterapiei și/sau radioterapiei, pacientele fără aceste tratamente, pacientele cu doar unul dintre aceste tratamente și cele cu administrarea ambelor tratamente prezentând o evoluție similară a greutății și compoziției corporale pe parcursul celor doi ani de intervenție nutrițională.

- 4) *Evoluțiile greutății, compoziției corporale, indicelui de masă corporală, a raportului talie/șold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de tipul de chimioterapie administrată în cazul pacientelor care au facut chimioterapie.*

Folosind testul Kruskal Wallis pentru a analiza statistic dacă scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic este influențată de faptul că pacientelor li s-a administrat chimioterapie sau radioterapie, acceptăm ipoteza nulă conform căreia evoluțiile parametrilor analizați nu diferă semnificativ statistic în funcție de aceste tratamente adjuvante întrucât pentru toate variabilele dependente se obține Sig. peste pragul de 0.05.

Tabel nr. 7 Analiză statistică a pacientelor în funcție de tipul de chimioterapie administrat

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)	Talie/Șold
Chi-Square	1.202	.645	1.261	.257	1.106	3.712	3.554	.716	2.599
df	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	.548	.724	.532	.880	.575	.156	.169	.699	.273

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 5 din Anexa 1.

Conform acestor rezultate concluzionăm că obezitatea sau suprapondera pacientelor cu cancer mamar nu este influențată de faptul că pacientelor cărora li s-a administrat chimioterapie, administrarea s-a făcut preoperator, postoperator sau atât pre- cât și postoperator.

- 5) *Evoluțiile greutății, compoziției corporale, indicelui de masă corporală, a raportului talie/șold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de tipul de tratament antiestrogenic folosit.*

Folosind testul Mann-Whitney U (MW) și Wilcoxon W (W) acceptăm ipoteza alternativă doar pentru evoluția **greutății** și a **grăsimii viscerale** întrucât doar pentru aceste variabile Asymp. Sig. (2-tailed) este mai mic decât 0.05, ceea ce înseamnă că acești parametri au evoluat diferit dacă pacienta a luat tamoxifen sau inhibitori de aromatază. Pentru celelalte variabile dependente acceptăm ipoteza nulă, întrucât Sig. este pentru fiecare în parte peste 0.05.

Tabel nr. 8 Analiză statistică a pacienților în funcție de tipul de tratament antiestrogenic

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)	Talie/Șold
MW	2354.5	2852.5	2396.5	2896.5	2439	2827.5	2815.5	2520	2665.5
W	5924.5	6422.5	5966.5	5381.5	6009	6397.5	6385.5	6090	5150.5
Z	-2.125	-.318	-2.061	-.158	-1.818	-.410	-.452	-1.540	-.996
Sig.	.034	.751	.039	.875	.069	.682	.651	.124	.319

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 6 din Anexa 1.

Pe baza analizei statistice putem concluziona că pacientele în tratament cu inhibitori de aromatază au obținut o scădere ponderală și a grăsimii cu localizare viscerală mare mare decât pacientele în tratament cu Tamoxifen (Fig. 11).

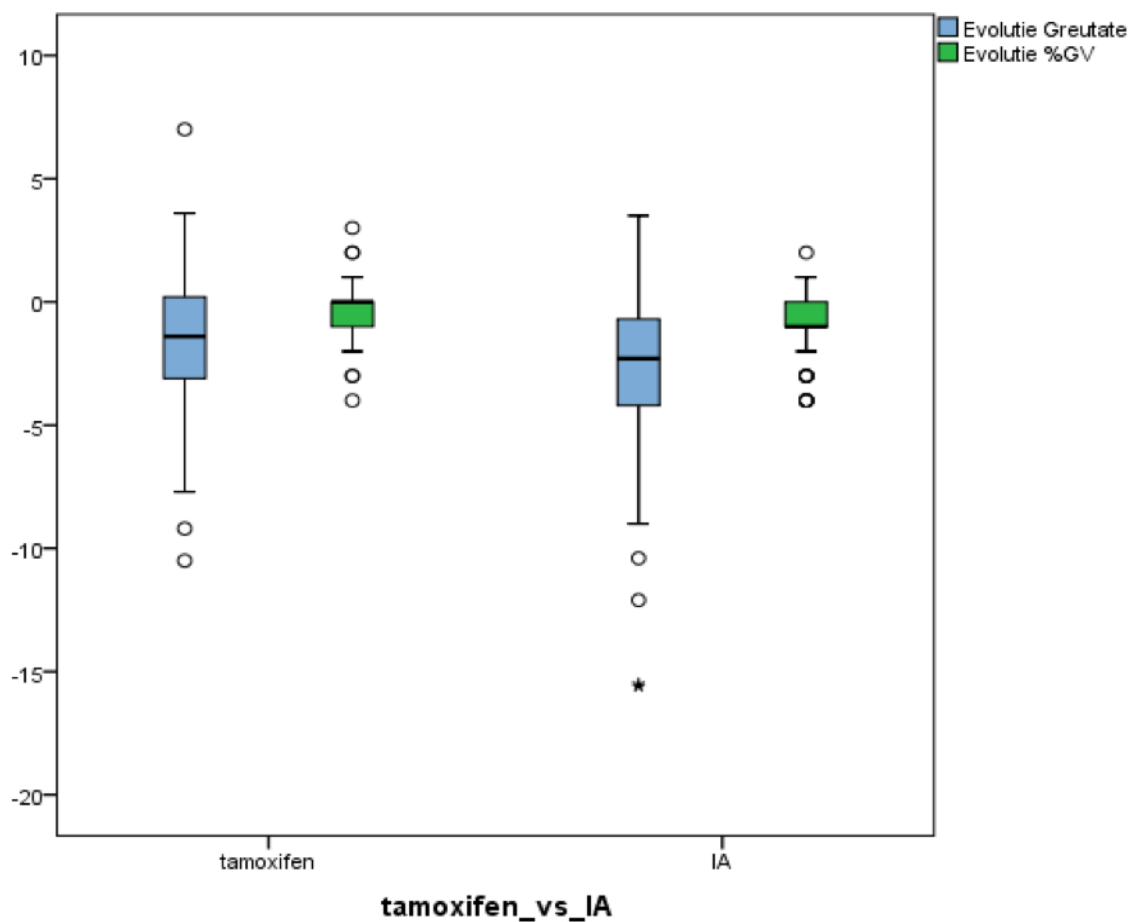


Fig. 11 Evoluție comparativă a pacienților în funcție de tipul de tratament antiestrogenic administrat

6) *Evoluțiile greutății, compoziției corporale, indicelui de masă corporală, a raportului talie/șold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de tipul de inhibitori de aromatază folosit în cazul în care s-a administrat acest tip de tratament*

Folosind testul Kruskal Wallis pentru a analiza statistic dacă scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic este influențată de tipul de inhibitori de aromatază administrat, acceptăm ipoteza nulă conform căreia evoluțiile parametrilor analizați nu diferă semnificativ statistic în funcție de aceste tratamente adjuvante pentru toți parametrii analizați mai puțin **grăsimea viscerală** pentru care se obține Sig. sub pragul de 0.05.

Tabel nr. 9 Analiză statistică a pacientelor în funcție de tipul de inhibitori de aromatază administrat

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)	Talie/Șold
Chi-Square	4.256	2.966	7.083	3.722	4.525	1.950	2.062	4.048	1.329
df	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	.119	.227	.029	.156	.104	.377	.357	.132	.514

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 7 din Anexa 1.

Conform acestei analize statistice, cea mai mare scădere a procentului de grăsime viscerală a fost obținută de pacientele în tratament antiestrogenic cu Letrozol (Fig. 12)

Iar utilizând testul Kruskal-Wallis asupra diferenței evoluției procentului de grăsime viscerală între loturile de paciente în tratament cu Letrozol vs. Exemstane, Letrozol vs. Anastrozol și Anastrozol vs Exemstane demonstrează că:

- pacientele în tratament cu *Letrozol* au pierdut semnificativ statistic mai multă grăsime viscerală decât pacientele în tratament *Exemstane* (Sig. = 0,012).
- pacientele în tratament cu Letrozol au pierdut cantitativ mai multă grăsime viscerală decât pacientele în tratament cu Anastrozol, dar diferența între loturi nu este semnificativă statistic (Sig. = 0,066).
- nu există diferență cantitativă sau semnificativă statistic între pacientele în tratament cu Anastrozol și pacientele în tratament cu Exemstane (Sig. = 0,167).

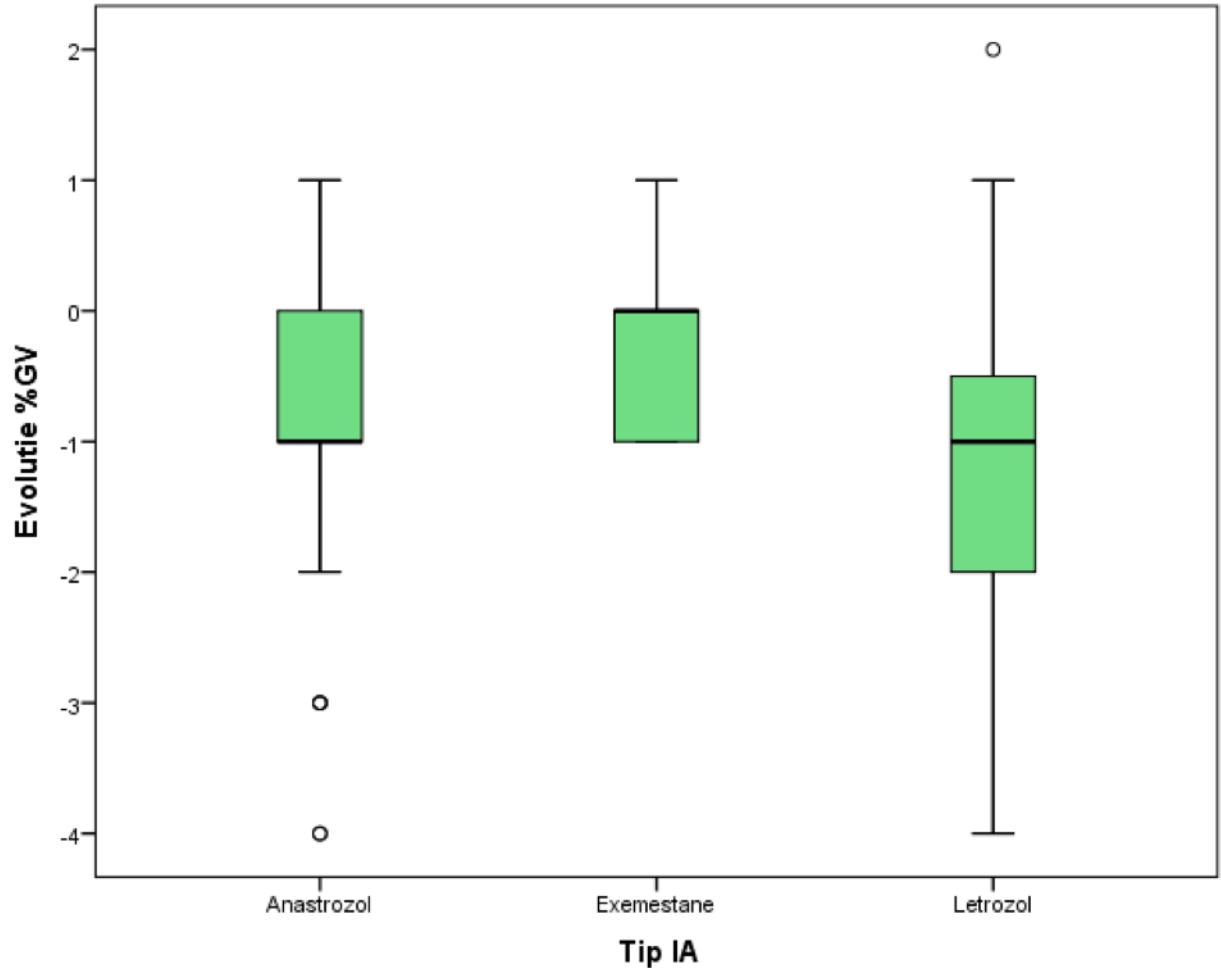


Fig. 12 Evoluția adipozității viscerale în funcție de tipul de inhibitori de aromatază administrat

C. H_0 : Scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic nu este influențată de comorbidități.

1) Evoluțiile greutății, compoziției corporale, indicelui de masă corporală, a raportului talie/șold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de faptul că pacienta suferă de boli cardiovasculare.

Folosind testul Kruskal Wallis pentru a analiza statistic dacă scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic este influențată de faptul că unele paciente suferă și de boli cardiovasculare, acceptăm ipoteza nulă conform căreia evoluțiile parametrilor analizați nu diferă

semnificativ statistic în funcție de această comorbiditate întrucât pentru toate variabilele dependente se obține Sig. peste pragul de 0.05.

Tabel nr. 10 Analiză statistică a pacienților în funcție de tipul de diagnosticul de boli cardiovasculare asociat diagnosticului de cancer mamar

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)	Talie/Șold
Chi-Square	5416.5	5298.5	5267	5281	5455	5332	5283.5	5327.5	5402
df	8419.5	8301.5	8270	15721	8458	8335	8286.5	8330.5	15842
Asymp . Sig.	-.282	-.542	-.644	-.581	-.197	-.470	-.575	-.482	-.314

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 8 din Anexa 1.

Conform acestor rezultate concluzionăm că obezitatea sau supraponderea pacienților cu cancer mamar nu este influențată de diagnosticul de boli cardiovasculare asociat diagnosticului cancerului mamar.

2) *Evoluțiile greutateii, compoziției corporale, indicelui de masă corporală, a raportului talie/șold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de coadministrarea de statine pe parcursul administrării tratamentului antiestrogenic.*

Folosind testul Kruskal Wallis pentru a analiza statistic dacă scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic este influențată coadministrarea de statine în funcție de tipul de inhibitori de aromatază administrat, acceptăm ipoteza nulă conform căreia evoluțiile parametrilor analizați nu diferă semnificativ statistic în funcție de coadministrarea acestor tratamente pentru toți paramentrii analizați mai puțin pentru evoluția **greutății** și a **circumferinței șoldului** pentru care se obține Sig. sub pragul de 0.05.

Pe baza analizei statistice putem concluziona că pacientele în tratament antiestrogenic cu Tamoxifen și statine sau cu Letrozol și statine au obținut o scădere ponderală și a circumferinței șoldului mare mare decât pacientele în tratament cu Anastrozol și statine sau Exemestane și statine (Fig. 13.).

Coadministrarea de statine în cazul pacientelor în tratament cu Exemestane are impactul cel mai nociv asupra capacității de scădere ponderală a pacientelor cu cancer mamar ER+ pe parcursul tratamentului antiestrogenic.

Tabel nr. 11 Analiză statistică a pacientelor în funcție de coadministrarea de statine pe parcursul tratamentului antiestrogenic

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)	Talie/Șold
Chi-Square	8.836	4.837	1.209	4.901	5.056	3.388	3.153	9.003	1.712
df	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Asymp. Sig.	.032	.184	.751	.179	.168	.336	.369	.029	.634

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 9 din Anexa 1.

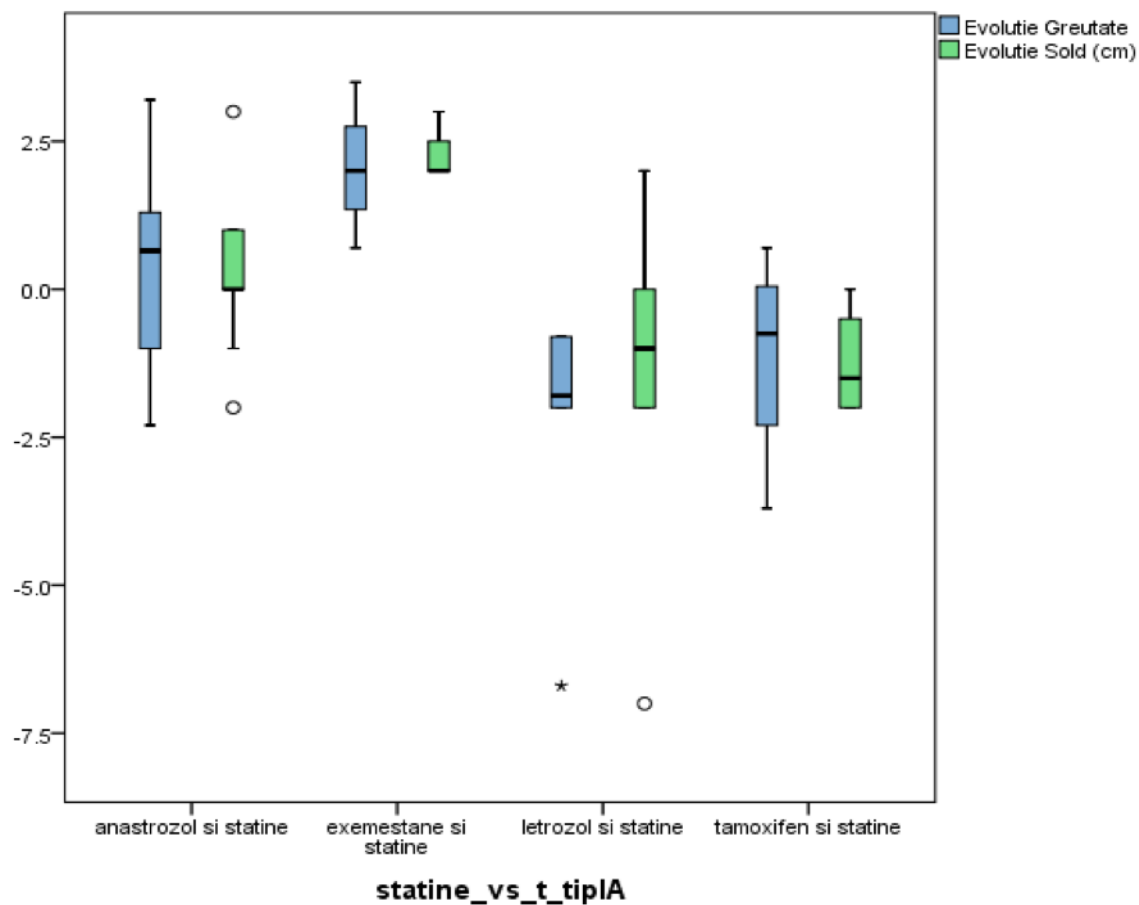


Fig. 13 Evoluție în funcție de coadministrarea statinelor pe parcursul tratamentului antiestrogenic

Pentru a vedea între care categorii avem diferențe statistice, combinațiile de medicație estrogenică și statine se testează două câte două utilizând testul Kruskal-Wallis pentru **evoluția greutății și a șoldului**.

Astfel, obținem:

- Pacientele în tratament cu Exemestane și statine au pierdut semnificativ statistic mai puțin în circumferința șoldului decât pacientele în tratament cu Anastrozol și statine (Sig. = 0,029), dar fără diferență semnificativă statistic pentru evoluția greutății Sig. = 0,128).
- Pacientele în tratament cu Letrozol și statine au pierdut semnificativ statistic mai mult în greutate decât pacientele în tratament cu Anastrozol și statine (Sig. = 0,037), dar fără diferență semnificativă statistic pentru evoluția circumferinței șoldului (Sig. = 0,257)
- Pacientele în tratament cu Letrozol și statine au pierdut semnificativ statistic mai mult în greutate (Sig. = 0,024) și circumferința șoldului (Sig. = 0,047) decât pacientele cu în tratament cu Exemestane și statine.
- Pacientele în tratament cu Tamoxifen și statine au pierdut semnificativ statistic mai mult în greutate (Sig. = 0,050) și circumferința șoldului (Sig. = 0,031) decât pacientele cu în tratament cu Exemestane și statine.
- Nu există diferențe de evoluția a greutății și circumferinței șoldului între pacientele în tratament cu Letrozol și statine față de pacientele în tratament cu Tamoxifen (Sig. = 0,325).

3) *Evoluțiile greutății, compoziției corporale, indicelui de masă corporală, a raportului talie/șold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de faptul că pacienta suferă de boli tiroidiene.*

Folosind testul Mann-Whitney U (MW) și Wilcoxon W (W) acceptăm ipoteza alternativă doar pentru evoluția **masei musculare** întrucât doar pentru această variabilă Asymp. Sig. (2-tailed) este mai mic decât 0.05, ceea ce înseamnă că acest parametru a evoluat diferit dacă pacienta a avut și boli tiroidiene. Pentru celelalte variabile dependente acceptăm ipoteza nulă, întrucât Sig. este pentru fiecare în parte sub 0.05.

Tabel nr. 12 Analiză statistică a pacienților în funcție de diagnosticul de boli tiroidiene asociat diagnosticului de cancer mamar

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)	Talie/Șold
MW	3426	3064	3094.5	2783.5	3525	3265	3261.5	3369.5	3512
W	20079	19717	19747.5	3563.5	20178	19918	19914.5	20022.5	4292
Z	-.339	-1.339	-1.320	-2.113	-.066	-.787	-.794	-.500	-.102
Sig.	.734	.181	.187	.035	.947	.432	.427	.617	.919

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 10 din Anexa 1.

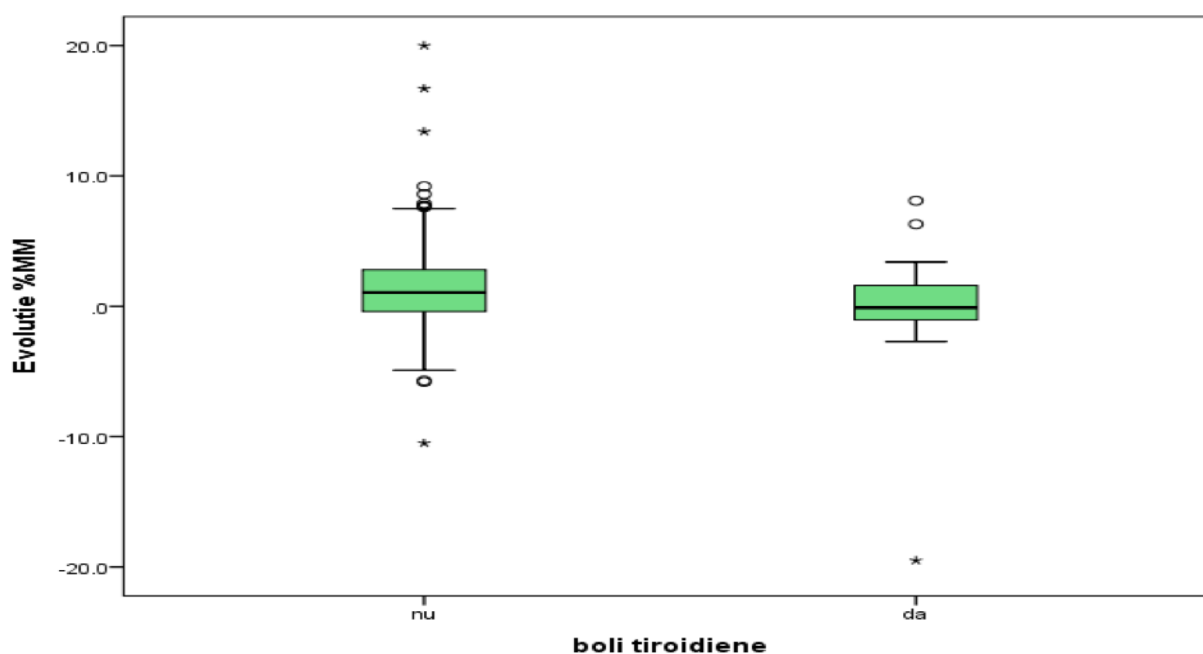


Fig. 14 Evoluția masei musculare pe parcursul intervenției în funcție de diagnosticul bolilor tiroidiene asociat diagnosticului cancerului mamar

Pe baza analizei statistice putem concluziona că pacientele cu cancer mamar diagnosticate cu boli tiroidiene au prezentat pierdere de masă musculară în ciuda intervenției nutriționale menite să contracareze sarcopenia spre deosebire de pacientele fără aceste comorbidități (Fig 14.).

4) *Evoluțiile greutății, compoziției corporale, indicelui de masă corporală, a raportului talie/șold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de faptul că pacienta suferă de depresie.*

Folosind testul Mann-Whitney U (MW) și Wilcoxon W (W) acceptăm ipoteza alternativă doar pentru evoluția **% de grăsime subcutanată** întrucât doar pentru această variabilă Asymp. Sig. (2-tailed) este mai mic decât 0.05, ceea ce înseamnă că acest parametru a evoluat diferit dacă pacienta a avut și depresie. Pentru celelalte variabile dependente acceptăm ipoteza nulă, întrucât Sig. este pentru fiecare în parte sub 0.05.

Tabel nr. 13 Analiză statistică a pacientelor în funcție de depresie

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)	Talie/ Șold
MW	5363	4445.5	5028.5	4768.5	5225	5363	5346	4613	5118
W	7991	7073.5	7656.5	15943.5	16400	7991	7974	7241	16293
Z	-.002	-2.062	-.793	-1.337	-.312	-.002	-.040	-1.701	-.552
Sig.	.998	.039	.428	.181	.755	.998	.968	.089	.581

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 11 din Anexa 1.

Pe baza analizei statistice putem concluziona că pacientele diagnosticate cu depresie au prezentat o scădere a adipozității cu localizare subcutanată semnificativ statistic mai mică decât pacientele fără depresie (Fig.15).

Pe baza analizei statistice putem concluziona că în cazul pacientelor cu cancer mamar cu depresie intervenția nutrițională propusă este mai puțin eficientă decât în cazul pacientelor fără această comorbiditate.

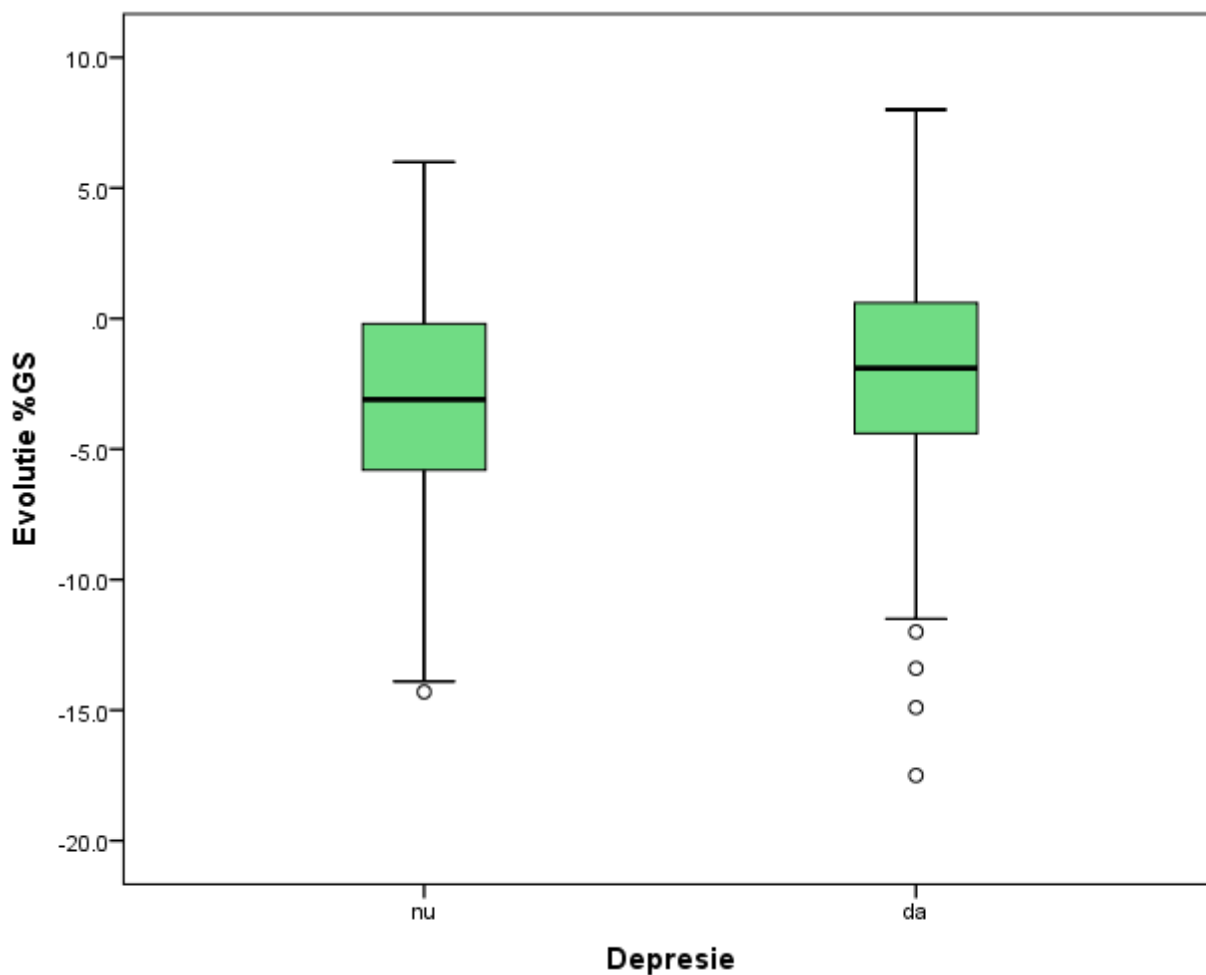


Fig. 15 Analiză comparativă a evoluției adipozității subcutanate pe parcursul intervenției în funcție de diagnosticul de depresie

D. H_0 : Scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic nu este influențată de factori specifici pacientei.

1) Evoluțiile greutății, compoziției corporale, indicelui de masă corporală, a raportului talie/șold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de vârsta pacientelor.

Folosind testul Kruskal Wallis pentru a analiza statistic dacă scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic este influențată de vârsta pacientelor, respingem ipoteza nulă conform căreia evoluțiile parametrilor analizați nu diferă semnificativ statistic în funcție de

vârștă pentru toți paramentrii analizați mai puțin pentru evoluția **raportului talie/șold** – singurul parametru pentru care se obține Sig. peste pragul de 0.05.

Tabel nr. 14 Analiză statistică a pacienților în funcție de vârșta pacienților

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)	Talie/Șold
Chi-Square	22.14	19.66	11.88	10.656	24.17	11.82	12.485	24.765	9.155
df	8	6	7		5	7			
Asymp. Sig.	.000	.001	.018	.031	.000	.019	.014	.000	.057

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 12 din Anexa 1.

Pe baza analizei statistice putem concluziona că scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic este influențată de vârșta pacientei, paientele cu vârșta între 51-80 de ani obținând rezultate mai bune decât paientele cu vârșta între 31-50 de ani.

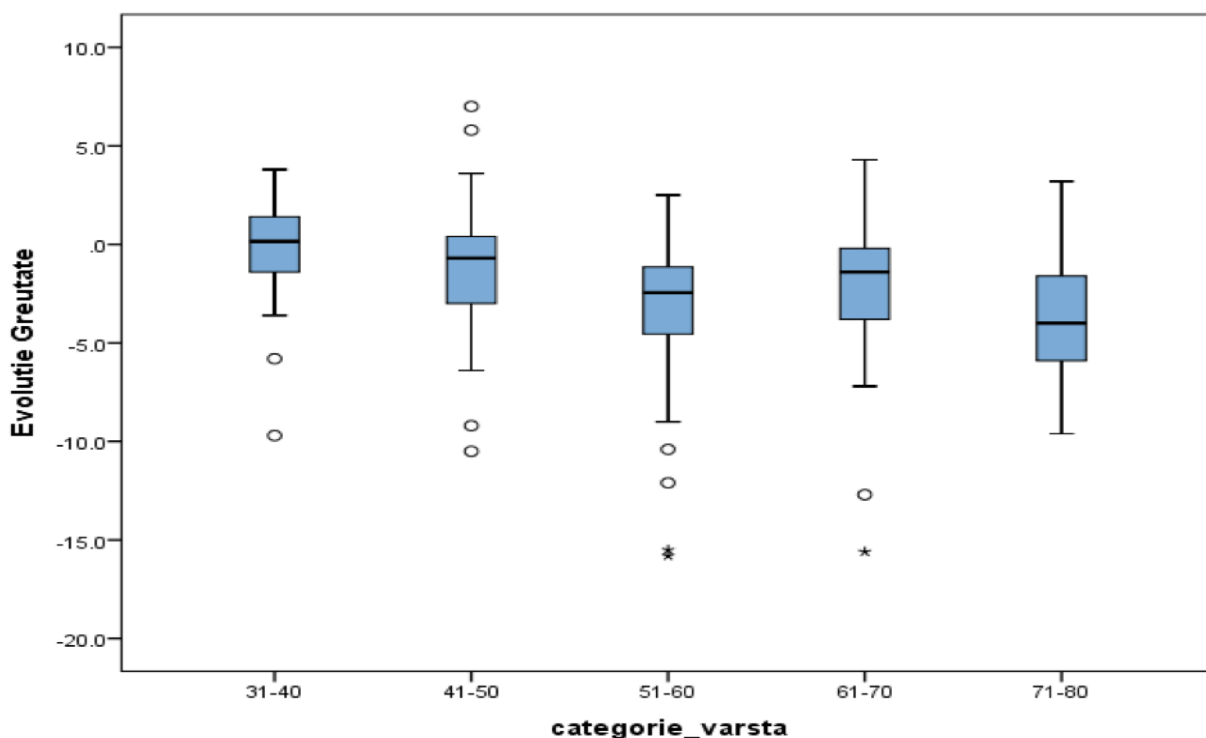


Fig. 16 Evoluția greutății în funcție de categoriile de vârștă

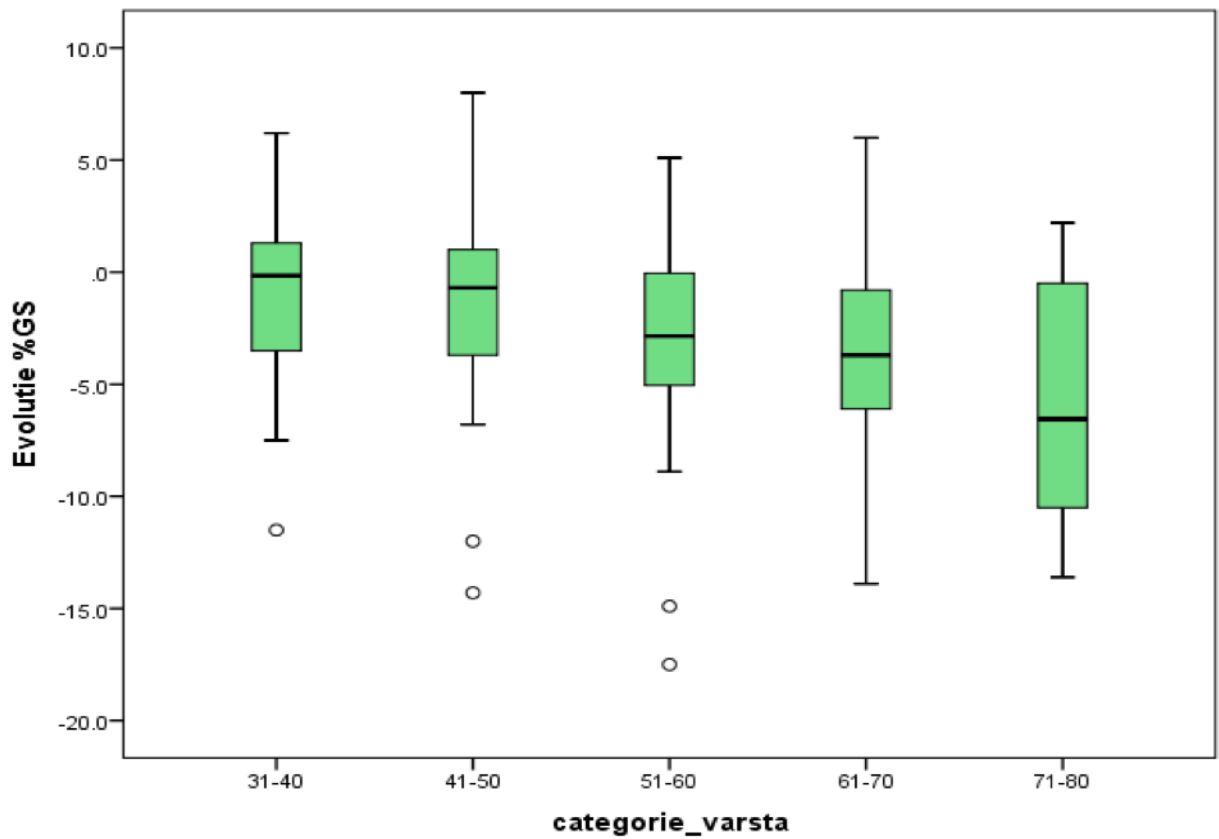


Fig. 17 Evoluția % de grăsime subcutanată în funcție de categoriile de vârstă

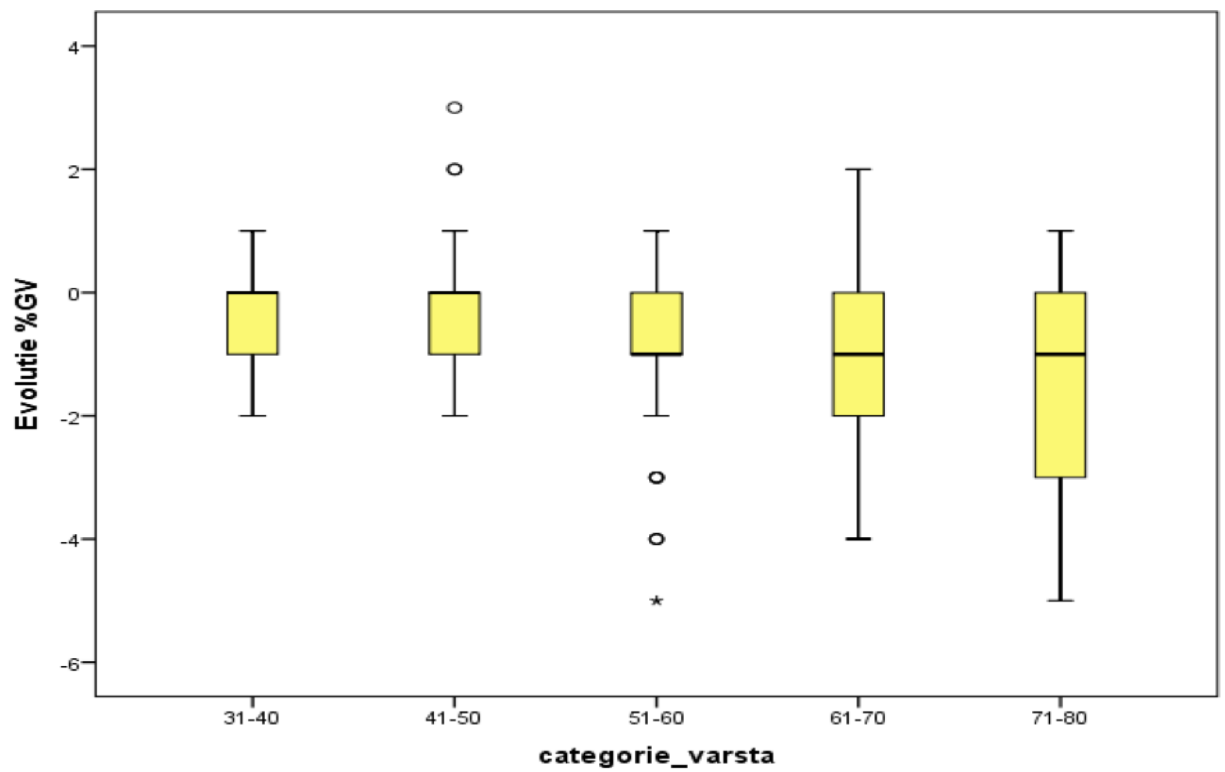


Fig. 18 Evoluția % de grăsime viscerală în funcție de categoriile de vârstă

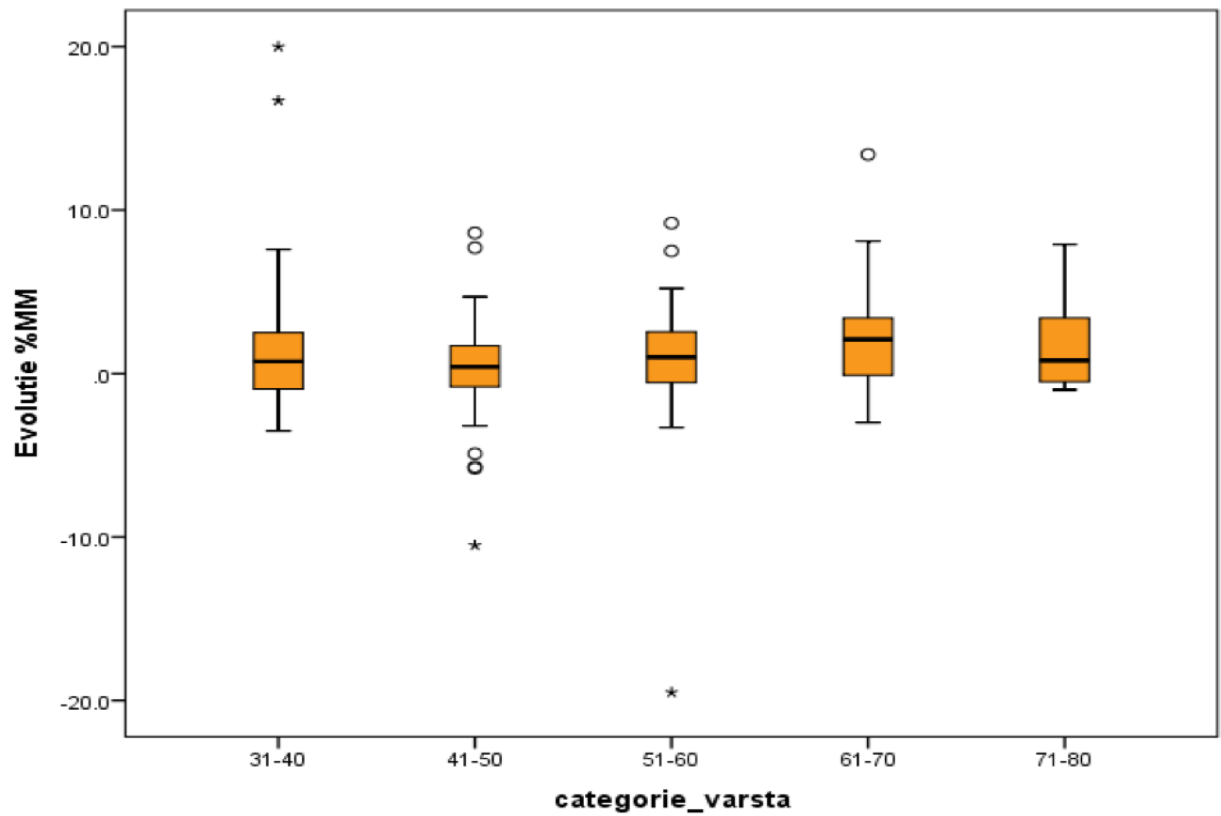


Fig. 19 Evoluția masei musculare în funcție de categoriile de vârstă

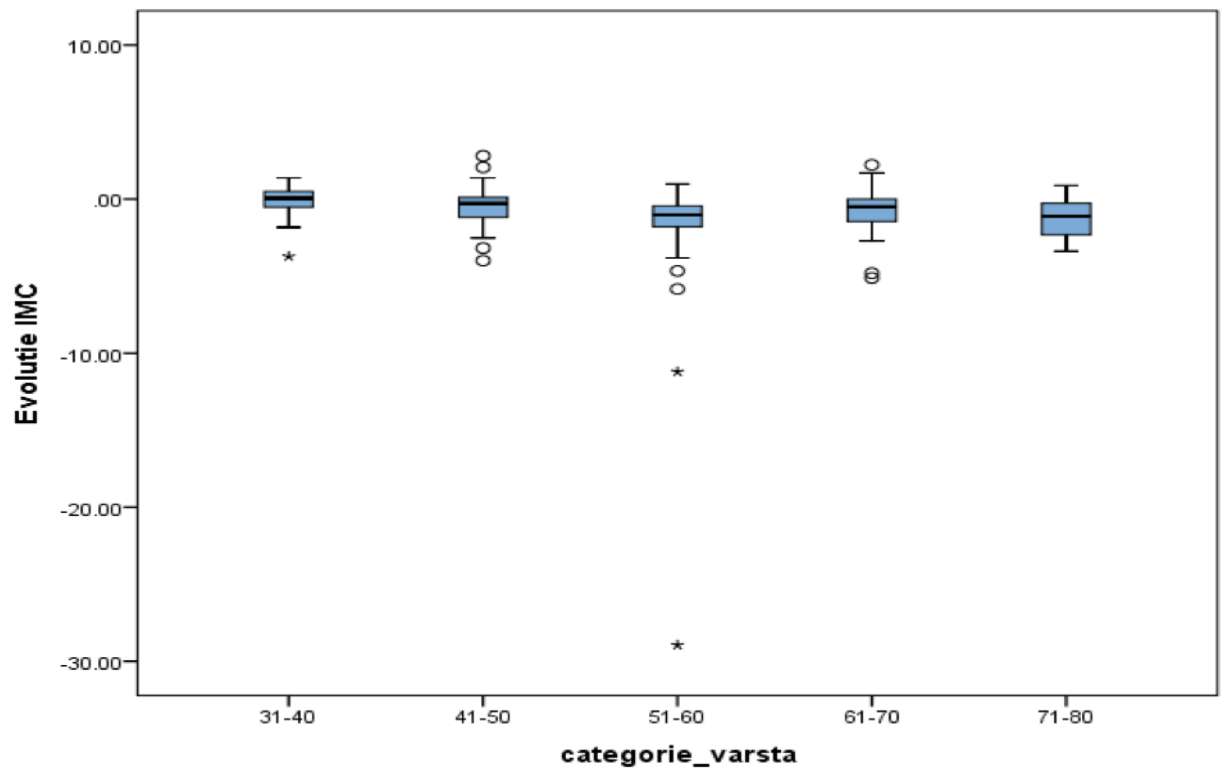


Fig. 20 Evoluția IMC în funcție de categoriile de vârstă

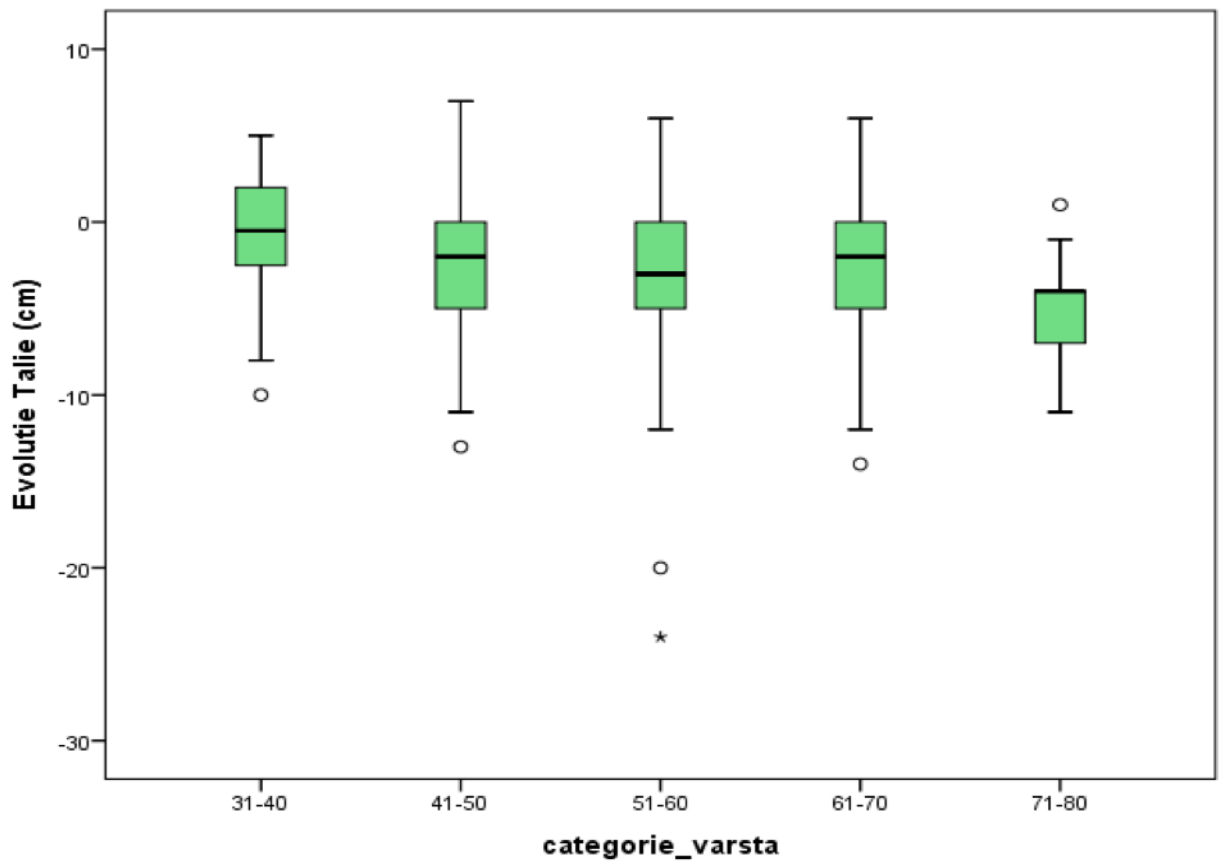


Fig. 21 Evoluția circumferinței taliei în funcție de categoriile de vârstă

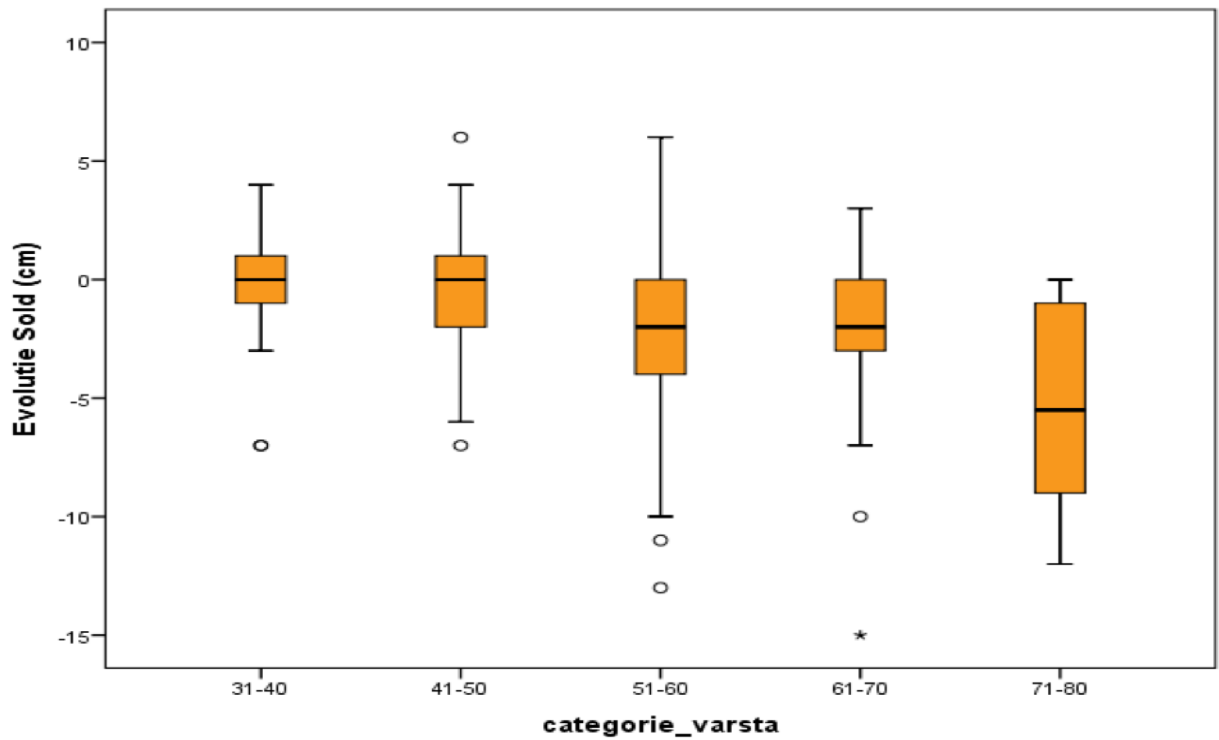


Fig. 22 Evoluția circumferinței șoldului în funcție de categoriile de vârstă

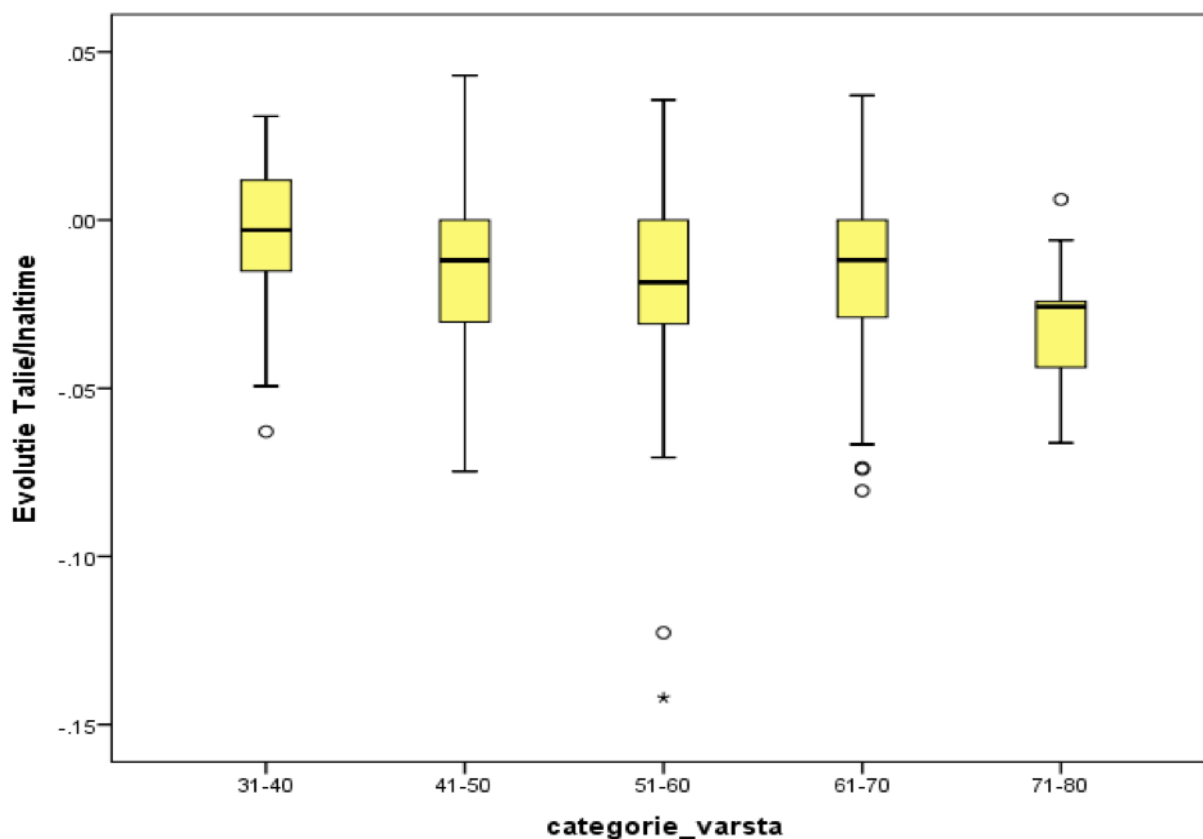


Fig. 23 Evoluția raportului talie/șold în funcție de categoriile de vârstă

Pentru a vedea între care categorii de vârstă există diferențe statistice, se testează variabilele cu evoluție semnificativă statistic două câte două utilizând testul Kruskal-Wallis.

Astfel, obținem următoarele rezultate semnificative statistic:

- Pacientele din categoria de vârstă între 41-50 au obținut evoluții mai bune ale IMC, taliei și raportului talie/înaltime față de pacientele din categoria de vârstă 31-40 ani.

Tabel nr. 15 Analiză statistică a pacienților cu vârste între 41-50 și respectiv cu vârste între 31-40

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)
Chi-Square	3.250	.295	.084	.612	3.882	4.669	4.617	.026
df	1	1	1	1	1	1	1	1
Asymp. Sig.	.071	.587	.772	.434	.049	.031	.032	.872

- Pacientele cu vârstă între 51–60 ani au obținut evoluții mai bune decât pacientele cu vârsta între 31–40 ani pe toți parametrii analizați mai puțin masa musculară.

Tabel nr. 16 Analiză statistică a pacienților cu vârste între 51-60 și respectiv cu vârste între 31-40

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)
Chi-Square	17.00	5.200	5.481	.018	18.94	7.507	8.317	7.002
df	2				7			
Asymp. Sig.	.000	.023	.019	.893	.000	.006	.004	.008

- Pacientele cu vârstă între 61–70 ani au obținut evoluții mai bune decât pacientele cu vârsta între 31–40 ani pe evoluția greutateii, procentului de grăsime subcutanată și a circumferinței șoldului.

Tabel nr. 17 Analiză statistică a pacienților cu vârste între 61-70 și respectiv cu vârste între 31-40

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)
Chi-Square	7.253	8.878	3.416	2.658	6.381	3.202	3.604	5.010
df	1	1	1	1	1	1	1	1
Asymp. Sig.	.007	.003	.065	.103	.012	.074	.058	.025

- Pacientele cu vârstă între 71–80 ani au obținut evoluții mai bune decât pacientele cu vârsta între 31–40 ani pe toți parametrii mai puțin evoluția grăsimii viscerale și a masei musculare.

Tabel nr. 18 Analiză statistică a pacienților cu vârste între 71-80 și respectiv cu vârste între 31-40

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)
Chi-Square	7.212	5.009	3.243	.146	6.347	8.872	9.112	9.594
df	1	1	1	1	1	1	1	1
Asymp. Sig.	.007	.025	.072	.703	.012	.003	.003	.002

- Pacientele cu vârstă între 51–60 ani au obținut evoluții mai bune decât pacientele cu vârsta între 41–50 ani pe evoluția greutateii, grăsimii subcutanate, grăsimii viscerale, indicelui de masă corporală și a circumferinței șoldului.

Tabel nr. 19 Analiză statistică a pacienților cu vârste între 51-60 și respectiv cu vârste între 41-50

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)
Chi-Square	8.199	5.621	6.791	1.967	10.57	.459	.752	11.671
df	1	1	1	1	1	1	1	1
Asymp. Sig.	.004	.018	.009	.161	.001	.498	.386	.001

- Pacientele cu vârstă între 61–70 ani au obținut evoluții mai bune decât pacientele cu vârsta între 41–50 ani pe evoluția grăsimii subcutanate, viscerale, a masei musculare și a circumferinței șoldului.

Tabel nr. 20 Analiză statistică a pacienților cu vârste între 61-70 și respectiv cu vârste între 41-50

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)
Chi-Square	1.624	11.39	4.282	10.059	.916	.046	.000	7.935
df	1	8	1	1	1	1	1	1
Asymp. Sig.	.202	.001	.039	.002	.338	.830	.986	.005

- Pacientele cu vârstă între 71–80 ani au obținut evoluții mai bune decât pacientele cu vârsta între 41–50 ani pe evoluția greutateii, a grăsimii subcutanate și a circumferinței șoldului.

Tabel nr. 21 Analiză statistică a pacienților cu vârste între 71-80 și respectiv cu vârste între 41-50

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)
Chi-Square	3.870	5.168	3.355	.889	2.899	3.369	3.554	11.729
df	1	1	1	1	1	1	1	1
Asymp. Sig.	.049	.023	.067	.346	.089	.066	.059	.001

- Evoluțiile greutateii și a indicelui de masă corporală au înregistrat valori mai bune pentru categoria de vârstă 51–60 de ani comparativ cu categoria de vârstă 61–70 ani. Iar evoluția masei musculare a înregistrat valori mai bune pentru categoria 61–70 ani comparativ cu categoria 51–60 ani.

Tabel nr. 22 Analiză statistică a pacienților cu vârste între 61-70 și respectiv cu vârste între 51-60

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)
Chi-Square	2.648	2.141	.014	4.920	4.489	.803	.743	.076
df	1	1	1	1	1	1	1	1
Asymp. Sig.	.104	.143	.907	.027	.034	.370	.389	.783

- Singura diferență statistică între categoriile de vârstă 51–60 de ani și 71–80 de ani a fost că pacientele mai în vârstă au obținut o evoluție mai bună a circumferinței șoldului.

Tabel nr. 23 Analiză statistică a pacienților cu vârste între 71-80 și respectiv cu vârste între 51-60

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)
Chi-Square	.512	2.365	.511	.158	.001	2.776	2.917	5.044
df	1	1	1	1	1	1	1	1
Asymp. Sig.	.474	.124	.475	.691	.977	.096	.088	.025

- Singura diferență statistică între categoriile de vârstă 61-70 de ani și 71-80 de ani a fost că pacientele mai în vârstă au obținut o evoluție mai bună a circumferinței șoldului.

Tabel nr. 24 Analiză statistică a pacienților cu vârste între 71-80 și respectiv cu vârste între 61-70

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)
Chi-Square	2.214	1.563	.587	.442	1.234	3.541	3.157	5.419
df	1	1	1	1	1	1	1	1
Asymp. Sig.	.137	.211	.444	.506	.267	.060	.076	.020

Pe baza acestei analizei statistice putem concluziona că:

- **Evoluția greutateii** a înregistrat cele mai bune valori pentru categoria de vârstă **51–60 de ani**.
- **Evoluția % GS** a înregistrat valori nesemnificativ statistice între categoriile de vârstă **51-60, 61-70 și 71-80** – categorii care totuși au înregistrat valori mai bune decât categoriile **31-40 și 41-50 de ani** (care nu au evoluat diferit din punct de vedere statistic).
- **Evoluția % GV** a înregistrat cele mai bune valori pentru categoria de vârstă **51–60 de ani**.
- **Evoluția %MM** a înregistrat cele mai bune valori la categoria de vârstă **61-70 de ani**.
- **Evoluția IMC** a înregistrat cele mai bune valori la categoria de vârstă **51-60 de ani**.
- **Evoluția taliei (cm)** a înregistrat cele mai bune valori la categoria de vârstă **61-70 de ani**.
- **Evoluția raportului talie/ înălțime (cm)** a înregistrat cele mai bune valori la categoriile de vârstă **41-50, 51-60 și 71-80 de ani** – fără diferențe semnificativ statistice între aceste categorii.
- **Evoluția șoldului (cm)** a înregistrat cele mai bune valori pentru categoria de vârstă **71-80 de ani**.

2) *Evoluțiile greutateii, compoziției corporale, indicelui de masă corporală, a raportului talie/șold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de statusul menopauzei la momentul diagnosticului*

Legat de impactul statusului menopauzei la momentul diagnosticului, testele Mann-Whitney U (MW) și Wilcoxon W (W) demonstrează că menopauza indusă influențează evoluția greutateii, grăsimii subcutanate, a indicelui de masa corporală și a circumferinței șoldului.

Respingem în cazul acestor parametrii ipoteza nulă și acceptăm ipoteza alternativă.

Pentru evoluția grăsimii viscerale, masei musculare, a circumferinței taliei și a raporturilor talie/înălțime și talie/șold acceptăm ipoteza nulă întrucât Sig. pentru fiecare dintre aceste variabile este mai mare decât pragul de 0.05.

Tabel nr. 25 Analiză statistică a pacientelor în funcție de statusul menopauzal la momentul diagnosticului

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/H	Șold (cm)	Talie/Șold
MW	4938	5060.5	5239	5626.5	4984	5859	5793.5	4674	5432
W	10824	10946.5	11125	12067.5	10870	11745	11679.5	10560.5	11873
Z	-2.450	-2.192	-1.912	-1.001	-2.353	-.513	-.650	-3.031	-1.410
Sig.	.014	.028	.056	.317	.019	.608	.516	.002	.159

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 13 din Anexa 1.

Pe baza analizei statistice putem concluziona că pacientele aflate la menopauză la momentul diagnosticului au avut o evoluție mai bună decât pacientele aflate la premenopauză (Fig.24).

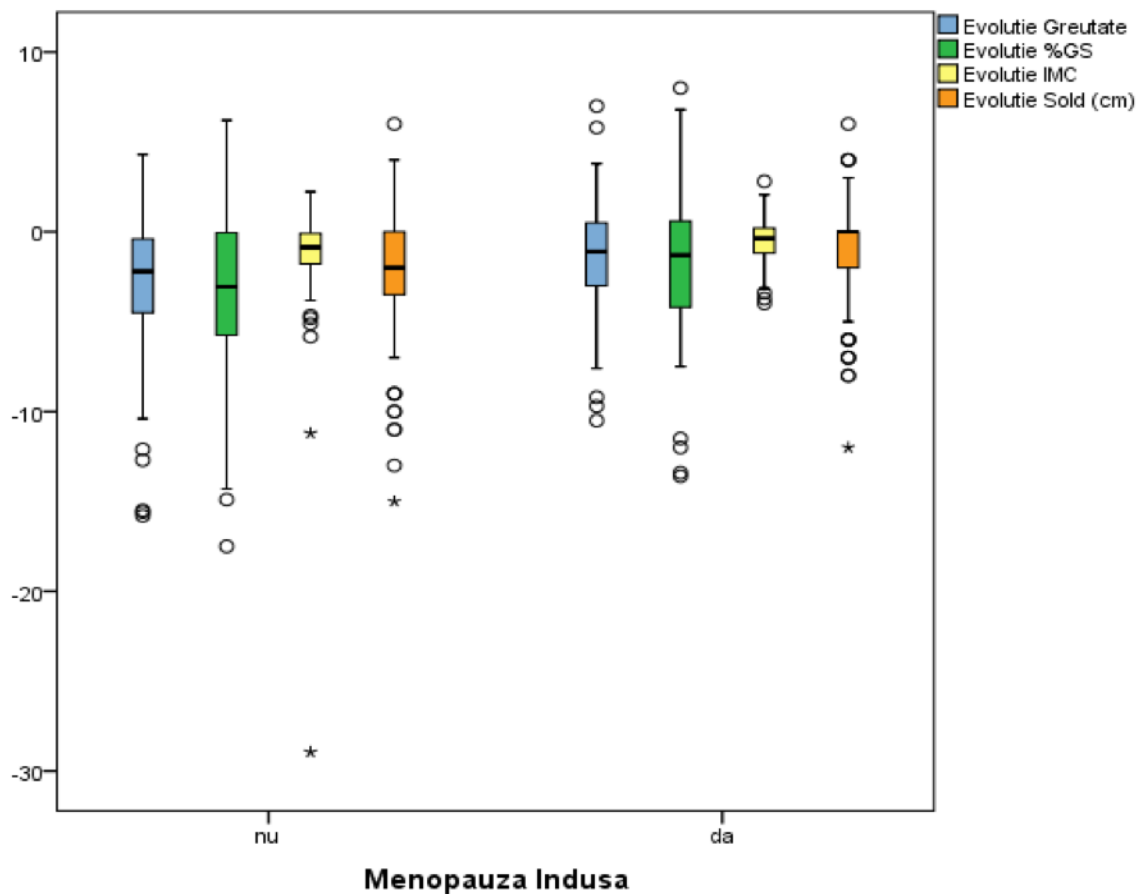


Fig. 24 Evoluția pacientelor în funcție de statusul menopauzal la momentul diagnosticului

3) *Evoluțiile greutății, compoziției corporale, indicelui de masă corporală, a raportului talie/șold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de faptul că pacienta a ținut diete în antecedente sau nu.*

Folosind testele Mann-Whitney U (MW) și Wilcoxon W (W) acceptăm ipoteza nulă pentru toți parametrii analizați întrucât Asymp. Sig. (2-tailed) este mai mare de 0.05. Pe baza analizei statistice putem concluziona astfel că scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic nu este influențată de faptul că pacientele au ținut sau nu diete în antecedente.

Tabel nr. 26 Analiză statistică a pacientelor în funcție de istoricul dietetic

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/ H	Șold (cm)	Talie/ Șold
MW	4753.5	4645.5	4476	4172.5	4828.5	4617.5	4619	4870	4509
W	17633.5	17525.5	17356	6063.5	17708.5	6508.5	6510	17750	6400
Z	-.298	-.552	-1.001	-1.665	-.121	-.620	-.615	-.024	-.873
Sig.	.766	.581	.317	.096	.904	.535	.539	.981	.383

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 14 din Anexa 1.

Pe baza analizei statistice putem concluziona că eficiența intervenției nutriționale propuse nu este influențată de istoricul dietetic al pacientelor înainte de diagnosticul de cancer mamar.

4) *Evoluțiile greutății, compoziției corporale, indicelui de masa corporală, a raportului talie/șold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de faptul că pacienta a fost fumătoare sau nu.*

Folosind testele Mann-Whitney U (MW) și Wilcoxon W (W) acceptăm ipoteza nulă pentru toți parametrii analizați întrucât Asymp. Sig. (2-tailed) este mai mare de 0.05.

Pe baza analizei statistice putem concluziona astfel că scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic nu este influențată de faptul că pacientele au fumat sau nu în antecedente.

Tabel nr. 27 Analiză statistică a pacienților în funcție de fumat

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/ H	Șold (cm)	Talie/ Șold
MW	5367.5	5184	5515	5067	5528	5849.5	5882	5362	5888
W	10723.5	10540	10871	12088	10884	11205.5	11238	10718	12909
Z	-1.496	-1.883	-1.247	-2.130	-1.158	-.481	-.411	-1.521	-.399
Sig.	.135	.060	.212	.033	.247	.630	.681	.128	.690

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 15 din Anexa 1.

5) *Evoluțiile greutății, compoziției corporale, indicelui de masa corporală, a raportului talie/șold, respectiv a raportului talie/înălțime nu sunt influențate de faptul că pacienta prezintă tulburări de somn sau nu.*

Folosind testele Mann-Whitney U (MW) și Wilcoxon W (W) acceptăm ipoteza nulă pentru toți parametrii analizați întrucât mai puțin evoluția masei musculare – singurul parametru cu evoluție mai proastă la pacientele cu tumburări de somn.

Tabel nr. 28 Analiză statistică a pacienților în funcție de tulburările de somn

	G(kg)	%GS	%GV	%MM	IMC	Talie (cm)	Talie/ H	Șold (cm)	Talie/ Șold
MW	5367.5	5184	5515	5067	5528	5849.5	5882	5362	5888
W	10723.5	10540	10871	12088	10884	11205.5	11238	10718	12909
Z	-1.496	-1.883	-1.247	-2.130	-1.158	-.481	-.411	-1.521	-.399
Sig.	.135	.060	.212	.033	.247	.630	.681	.128	.690

Statisticile descriptive sunt prezentate în Tabelul 16 din Anexa 1.

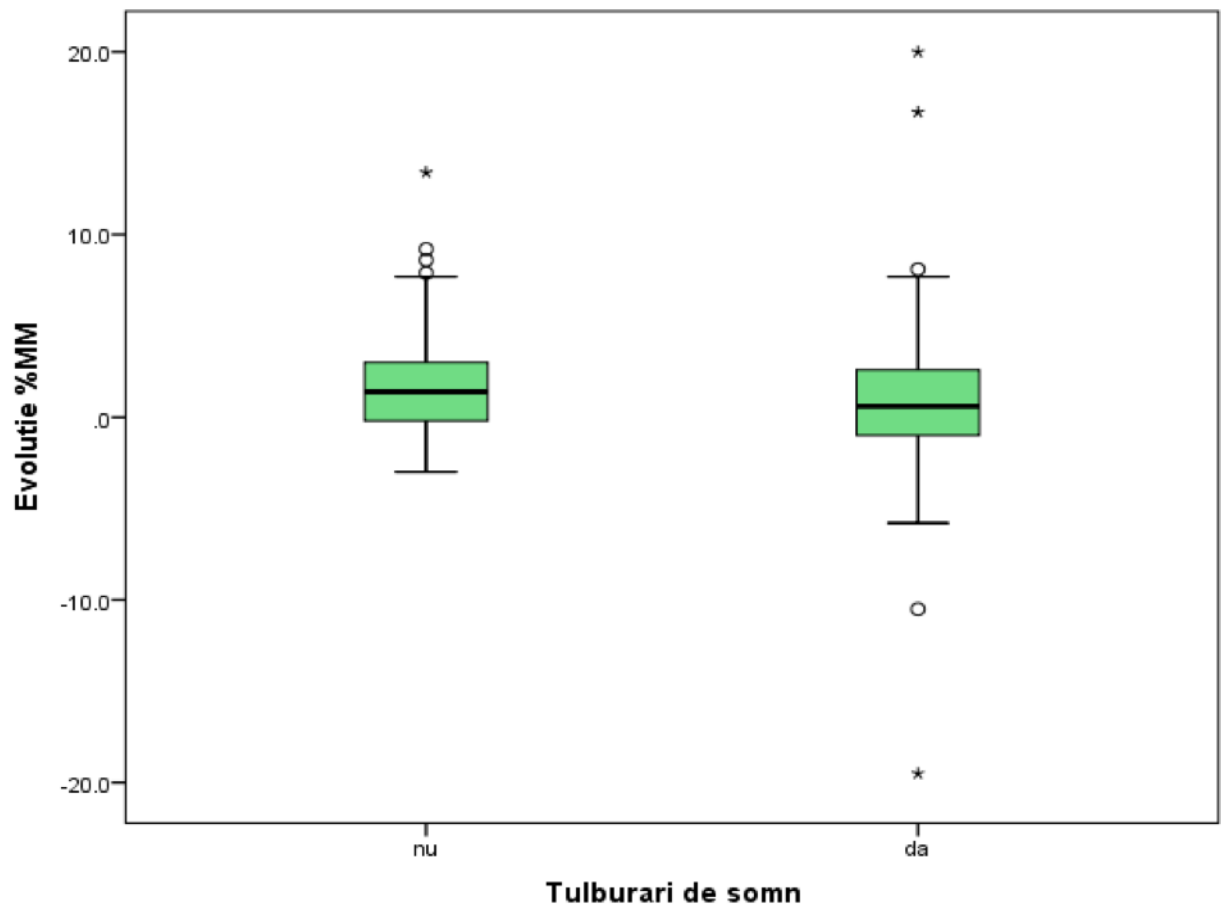


Fig. 25 Evoluția pacienților în funcție de calitatea somnului

Pe baza analizei statistice putem concluziona că scăderea calității somnului poate scădea eficiența intervenției nutriționale propuse prin creșterea riscului de sarcopenie (Fig 25.).

2.6. Concluzii

Analiza rezultatelor obținute susține următoarele afirmații:

- A. Putem contracara obezitatea sarcopenică – definită ca și creșterea adipozității în lipsa creșterii masei musculare, cu sau fără creșterea greutateii corporale totale – dieta propusă generând un impact benefic semnificativ statistic asupra greutateii și compoziției corporale a pacienților comparativ cu pacientele din lotul de control.
- B. Evoluția greutateii și compoziției corporale ale pacienților cu cancer mamar este influențată de tipul de tratament antiestrogenic administrat și nu este influențată de tipul de intervenție chirurgicală sau de chimioterapiei sau radioterapiei. Impactul intervenției nutriționale a fost cel mai bun în cazul pacienților în tratament cu letrozol.
- C. Scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic este influențată negativ de boli tiroidiene, depresie și coadministrarea de statine pentru dislipidemie și nu este influențată de bolile cardiovasculare. În lotul de pacienți studiat, bolile tiroidiene au scăzut eficiența intervenției prin asocierea de pierdere de masă musculară și deci scădere metabolică. Iar în cazul pacienților cu depresie, intervenția nu a generat scăderea adipozității. Bolile cardiovasculare nu au influențat capacitatea de scădere ponderală a pacienților pe parcursul intervenției, dar coadministrarea de statine în caz de dislipidemie are impactul cel mai nociv asupra capacității de scădere ponderală mai ales în cazul pacienților în tratament cu Exemestane.
- D. Scăderea ponderală pe parcursul tratamentului antiestrogenic este influențată de vârstă, climax și tulburări de somn și nu este influențată de istoricul dietetic sau de fumat. Pacientele cu vârstă între 51-80 de ani au obținut rezultate mai bune decât pacientele cu vârstă între 31-50 de ani, evoluția maximă fiind obținută de pacientele aflate la menopauză la momentul diagnosticului. Scăderea calității somnului influențează negativ eficiența intervenției nutriționale crescând riscul de sarcopenie.

În concluzie, o dietă moderat hiperproteică bazată pe alimente naturale bogate în proteine complete, calciu, vitamina D, acizi grași omega-3, prebiotice și probiotice este eficientă pentru contracararea obezității sarcopenice asociate cancerului mamar ER+/PR±/HER2-, eficiența acestei intervenții nutriționale fiind influențată de tipul de tratament antiestrogenic administrat, de comorbidități și de factori specifici pacienței.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Dieta propusă cu scopul contracarării obezității sarcopenice asociate cancerului mamar este o abordare nouă în domeniul oncologiei menită să îmbunătățească prognosticul pacientelor cu cancer mamar.

După știință noastră, aceasta este una din puținele soluții nutriționale oferite la nivel mondial pentru a evita consecințele nocive ale creșterii ponderale pe parcursul tratamentului.

Această nouă abordare de nutriție oncologică personalizată pe baza diagnosticului, imunohistochimiei, etapei tratamentului și comorbidităților pacientei cu cancer mamar poate reprezenta un progres în acest domeniu.

2.7. Bibliografie selectivă

- Aapro, M., Arends, J., Bozzetti, F., Fearon, K., Grunberg, S. M., Herrstedt, J., și Strasser, F. (2014). Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Annals of Oncology*, 25(8), 1492-1499.
- Abercrombie HC, Giese-Davis J, Sephton S, et al (2004). Flattened cortisol rhythms in metastatic breast cancer patients. *Psychoneuroendocrinology*, 29(8), 1082-1092.
- Alfarouk, Khalid O., et al. "Evolution of tumor metabolism might reflect carcinogenesis as a reverse evolution process (dismantling of multicellularity)." *Cancers* 3.3 (2011): 3002-3017.
- Ancoli-Israel, S., Liu, L., Marler, M. R., Parker, B. A., Jones, V., Sadler, G. R., ... & Fiorentino, L. (2006). Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 14(3), 201-209.
- Aragón, Felix, Gabriela Perdigón, și Alejandra de Moreno de LeBlanc. Modification in the diet can induce beneficial effects against breast cancer. *World journal of clinical oncology* 5.3 (2014): 455.
- Arce-Salinas, C., et al. "Overweight and obesity as poor prognostic factors in locally advanced breast cancer patients." *Breast cancer research and treatment* 146.1 (2014): 183-188.
- Artene, D. V., Bordea, C. I., & Blidaru, A. (2016). BEHAVIORAL MEDICINE SOLUTIONS FOR OVERWEIGHT AND OBESE BREAST CANCER PATIENTS WITH SLEEP DISTURBANCES. *Romanian Journal of Medical Practice*, 11(3).
- ARTENE, D. V., BORDEA, C. I., CROITORU, M. D., & BLIDARU, A. (2016). Beetroot and carrot juice increase the risk of thyroid nodules and hypothyroidism in breast cancer patients. *Romanian Journal of Medical Practice*, 11(3).
- Atalay, G., Dirix, L., Biganzoli, L., Beex, L., Nooij, M., Cameron, D., ... & Piccart, M. (2004). The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: a companion study to EORTC Trial 10951 'Randomized phase

II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients'. *Annals of oncology*, 15(2), 211-217.

Aune, D., Chan, D. S. M., Greenwood, D. C., Vieira, A. R., Rosenblatt, D. N., Vieira, R., & Norat, T. (2012). Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Annals of oncology*, mdr589.

Baek, S. J., Nam, G. E., Han, K. D., Choi, S. W., Jung, S. W., Bok, A. R., și Kim, D. H. (2014). Sarcopenia and sarcopenic obesity and their association with dyslipidemia in Korean elderly men: the 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of endocrinological investigation*, 37(3), 247-260.

Bairati, Isabelle, et al. "Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients." *Journal of Clinical Oncology* 23.24 (2005): 5805-5813.

Balducci, L., & Ershler, W. B. (2005). Cancer and ageing: a nexus at several levels. *Nature Reviews Cancer*, 5(8), 655-662.

Bamman, M. M., Clarke, M. S., Feedback, D. L., Talmadge, R. J., Stevens, B. R., Lieberman, S. A., și Greenisen, M. C. (1998). Impact of resistance exercise during bed rest on skeletal muscle sarcopenia and myosin isoform distribution. *Journal of Applied Physiology*, 84(1), 157-163.

Bandera, E. V., Chandran, U., Hong, C. C., Ambrosone, C. B., Troester, M., Lunetta, K. L., și Rosenberg, L. (2014). Abstract LB-285: Obesity and breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER Consortium. *Cancer Research*, 74(19 Supplement), LB-285.

Barron, C., Tsiani, E., și Tsakiridis, T. (2012, June). Expression of the glucose transporters GLUT1, GLUT3, GLUT4 and GLUT12 in human cancer cells. In *BMC Proceedings* (Vol. 6, No. Suppl 3, p. P4). BioMed Central Ltd.

Basciano, Heather, Lisa Federico, and Khosrow Adeli. "Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia." *Nutrition & metabolism* 2.1 (2005): 1.

- Bell, K. E. Impairments in glucose and lipid metabolism in breast cancer patients. (2013).
- Belujon P, Grace AA (2011). Hippocampus, amygdala, and stress: interacting systems that affect susceptibility to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1216(1), 114-121.
- Bernbäck, S., Lars Bläckberg, and Olle Hernell. "The complete digestion of human milk triacylglycerol in vitro requires gastric lipase, pancreatic colipase-dependent lipase, and bile salt-stimulated lipase." *Journal of Clinical Investigation* 85.4 (1990): 1221.
- Berrino, F., Villarini, A., Traina, A., Bonanni, B., Panico, S., Mano, M. P., și Pasanisi, P. (2014). Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast cancer research and treatment*, 147(1), 159-165.
- Bhat, K. P., Lantvit, D., Christov, K., Mehta, R. G., Moon, R. C., și Pezzuto, J. M. (2001). Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models. *Cancer Research*, 61(20), 7456-7463.
- Bonsang-Kitzis, H el ene, et al. "Beyond axillary lymph node metastasis, BMI and menopausal status are prognostic determinants for triple-negative breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy." *PloS one* 10.12 (2015): e0144359.
- Boonstra, J., & Post, J. A. (2004). Molecular events associated with reactive oxygen species and cell cycle progression in mammalian cells. *Gene*, 337, 1-13.
- Borugian, M. J., Sheps, S. B., Kim-Sing, C., Van Patten, C., Potter, J. D., Dunn, B., și Hislop, T. G. (2004). Insulin, macronutrient intake, and physical activity: are potential indicators of insulin resistance associated with mortality from breast cancer? *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 13(7), 1163-1172.
- Cairns, Rob A., Isaac S. Harris, and Tak W. Mak. "Regulation of cancer cell metabolism." *Nature Reviews Cancer* 11.2 (2011): 85-95.
- Calvo, M. B., Figueroa, A., Pulido, E. G., Campelo, R. G., și Aparicio, L. A. (2010). Potential role of sugar transporters in cancer and their relationship with anticancer therapy. *International journal of endocrinology*, 2010.

- Camoriano, J. K., Loprinzi, C. L., Ingle, J. N., Therneau, T. M., Krook, J. E., & Veeder, M. H. (1990). Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 8(8), 1327-1334.
- Campbell, W. W., Trappe, T. A., Wolfe, R. R., & Evans, W. J. (2001). The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(6), M373-M380.
- Capuron, L., și Dantzer, R. (2003). Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain, behavior, and immunity*, 17(1), 119-124.
- Carrasco N – Iodide transport in the thyroid gland, *Biochim Biophys Acta*, 1993, 1154:65–82.
- Chan DS, Vieira AR, Aune D, et al: Body mass index and survival in women with breast cancer: Systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 25:1901-1914, 2014
- Chan, Doris SM, and Teresa Norat. "Obesity and breast cancer: not only a risk factor of the disease." *Current treatment options in oncology* 16.5 (2015): 1-17.
- Chlebowski, R. T., Rose, D., Marilyn Buzzard, I., Blackburn, G. L., Insull, W., Grosvenor, M., ... & Wynder, E. L. (1991). Adjuvant dietary fat intake reduction in postmenopausal breast cancer patient management. *Breast cancer research and treatment*, 20(2), 73-84.
- Chlebowski, Rowan T., Erin Aiello, and Anne McTiernan. "Weight loss in breast cancer patient management." *Journal of clinical oncology* 20.4 (2002): 1128-1143.
- Chlebowski, R. T., Blackburn, G. L., Thomson, C. A., Nixon, D. W., Shapiro, A., Hoy, M. K., ... & Hudis, C. (2006). Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(24), 1767-1776.

- Chen, P., Hu, P., Xie, D., Qin, Y., Wang, F., și Wang, H. (2010). Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, *121*(2), 469-477.
- Chen, M., Rao, Y., Zheng, Y., Wei, S., Li, Y., Guo, T., și Yin, P. (2014). Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre-and post-menopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. *PloS one*, *9*(2), e89288.
- Chen, Wanqing, et al. "Cancer statistics in China, 2015." *CA: a cancer journal for clinicians* *66.2* (2016): 115-132.
- Chiolero, A., Faeh, D., Paccaud, F., & Cornuz, J. (2008). Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *The American journal of clinical nutrition*, *87*(4), 801-809.
- Choi, Hyon K., Simin Liu, and Gary Curhan. "Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey." *Arthritis & Rheumatism* *52.1* (2005): 283-289.
- Ciampolini M, et al. Hunger can be taught: hunger recognition regulates eating and improves energy balance. *International journal of general medicine*, *6* (2013): 465.
- Commane, D., Hughes, R., Shortt, C., și Rowland, I. (2005). The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *591*(1), 276-289.
- Copson, E. R., et al. "Obesity and the outcome of young breast cancer patients in the UK: the POSH study." *Annals of Oncology* *26.1* (2015): 101-112.
- Courneya, K. S., Segal, R. J., Mackey, J. R., Gelmon, K., Reid, R. D., Friedenreich, C. M., și McKenzie, D. C. (2007). Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(28), 4396-4404.

- Cuzick, J., Sestak, I., Forbes, J. F., Dowsett, M., Knox, J., Cawthorn, S., și Howell, A. (2014). Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 383(9922), 1041-1048.
- Daenen, L. G., Cirkel, G. A., Houthuijzen, J. M., Gerrits, J., Oosterom, I., Roodhart, J. M., ... & Voest, E. E. (2015). Increased plasma levels of chemoresistance-inducing fatty acid 16: 4 (n-3) after consumption of fish and fish oil. *JAMA oncology*, 1(3), 350-358.
- D'Andrea GM – *Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided*, CA: a cancer journal for clinicians, 2005, 55.5: 319-321.
- Dawczynski, Christine, et al. "Saturated fatty acids are not off the hook." *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 25.12 (2015): 1071-1078.
- De Rezende, L. F., Franco, R. L., de Rezende, M. F., Beletti, P. O., Morais, S. S., și Gurgel, M. S. C. (2006). Two exercise schemes in postoperative breast cancer: comparison of effects on shoulder movement and lymphatic disturbance. *Tumori*, 92(1), 55.
- De Stefani, E., Ronco, A., Mendilaharsu, M., Guidobono, M., și Deneo-Pellegrini, H. (1997). Meat intake, heterocyclic amines, and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 6(8), 573-581.
- DeBerardinis, R. J., Lum, J. J., Hatzivassiliou, G., și Thompson, C. B. (2008). The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell metabolism*, 7(1), 11-20.
- Dekker, Mark J., et al. "Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 299.5 (2010): E685-E694.
- Demark-Wahnefried, W., Winer, E. P., & Rimer, B. K. (1993). Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 11(7), 1418-1429.

- Demark-Wahnefried, W., Hars, V., Conaway, M. R., Havlin, K., Rimer, B. K., McElveen, G., & Winer, E. P. (1997). Reduced rates of metabolism and decreased physical activity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *The American journal of clinical nutrition*, 65(5), 1495-1501.
- Demark-Wahnefried, W., Peterson, B. L., Winer, E. P., Marks, L., Aziz, N., Marcom, P. K., și Rimer, B. K. (2001). Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Journal of clinical oncology*, 19(9), 2381-2389.
- Demark-Wahnefried, W., Kenyon, A. J., Eberle, P., Skye, A., și Kraus, W. E. (2002). Preventing sarcopenic obesity among breast cancer patients who receive adjuvant chemotherapy: results of a feasibility study. *Clinical Exercise Physiology*, 4(1), 44.
- Demark-Wahnefried, W., Case, L. D., Blackwell, K., Marcom, P. K., Kraus, W., Aziz, N., ... & Shaw, E. (2008). Results of a diet/exercise feasibility trial to prevent adverse body composition change in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy. *Clinical breast cancer*, 8(1), 70-79.
- Dekker, J. M., Funahashi, T., Nijpels, G., Pilz, S., Stehouwer, C. D., Snijder, M. B., și Heine, R. J. (2008). Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(4), 1489-1496.
- Del Rio, G., Zironi, S., Valeriani, L., Menozzi, R., Bondi, M., Bertolini, M., și Federico, M. (2002). Weight gain in women with breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil. Analysis of resting energy expenditure and body composition. *Breast cancer research and treatment*, 73(3), 267-273.
- Delzenne N, Blundell J, Brouns F, et al (2010). Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans. *Obesity reviews*, 11(3), 234-250.
- Diaz-Ruiz, R., Rigoulet, M., și Devin, A. (2011). The Warburg and Crabtree effects: On the origin of cancer cell energy metabolism and of yeast glucose repression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1807(6), 568-576.

- Diorio, C., Bérubé, S., Byrne, C., Mâsse, B., Hébert-Croteau, N., Yaffe, M., și Brisson, J. (2006). Influence of insulin-like growth factors on the strength of the relation of vitamin D and calcium intakes to mammographic breast density. *Cancer research*, 66(1), 588-597.
- DiMatteo, M. R., Lepper, H. S., & Croghan, T. W. (2000). Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of internal medicine*, 160(14), 2101-2107.
- Doherty, L. F., Bromer, J. G., Zhou, Y., Aldad, T. S., și Taylor, H. S. (2010). In utero exposure to diethylstilbestrol (DES) or bisphenol-A (BPA) increases EZH2 expression in the mammary gland: an epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. *Hormones and Cancer*, 1(3), 146-155.
- Dong, J. Y., și Qin, L. Q. (2011). Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast cancer research and treatment*, 125(2), 315-323.
- Dowling, R. J. O., et al. "Abstract P2-02-09: Obesity associated factors are inversely associated with circulating tumor cells in metastatic breast cancer." (2016): P2-02.
- Drehmer, Michele, et al. "Total and Full-Fat, but Not Low-Fat, Dairy Product Intakes are Inversely Associated with Metabolic Syndrome in Adults." *The Journal of nutrition* 146.1 (2016): 81-89.
- Duffy, C., Perez, K., și Partridge, A. (2007). Implications of phytoestrogen intake for breast cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, 57(5), 260-277.
- Duggan, Sinead N., et al. "Chronic pancreatitis: A diagnostic dilemma." *World journal of gastroenterology* 22.7 (2016): 2304.
- Dzien, A., Winner, H., Theurl, E., Dzien-Bischinger, C., & Lechleitner, M. (2013). Fat-Free Mass and Fasting Glucose Values in Patients with and without Statin Therapy Assigned to Age Groups between 75 Years. *Obesity facts*, 6(1), 9-16.

- Elavsky, S., și McAuley, E. (2007). Physical activity and mental health outcomes during menopause: a randomized controlled trial. *Annals of Behavioral Medicine*, 33(2), 132-142.
- Ellulu, M. S., Khaza' ai, H., Abed, Y., Rahmat, A., Ismail, P., și Ranneh, Y. (2015). Role of fish oil in human health and possible mechanism to reduce the inflammation. *Inflammopharmacology*, 23(2-3), 79-89.
- Engel, R. W., and D. H. Copeland. "The influence of dietary casein level on tumor induction with 2-acetylaminofluorene." *Cancer research* 12.12 (1952): 905-908.
- Engelen, M. P. K. J., et al. "High anabolic potential of essential amino acid mixtures in advanced non-small cell lung cancer." *Annals of Oncology* (2015): mdv271.
- Ernst, E., și Cassileth, B. R. (1996). Cancer diets: fads and facts. *Cancer Prevention International*, 2(3-4), 181-187.
- Esteghamati, A., Ashraf, H., Khalilzadeh, O., Zandieh, A., Nakhjavani, M., Rashidi, A., și Asgari, F. (2010). Optimal cutoff of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutr Metab (Lond)*, 7(26), 2-8.
- European Law Journal - Maximum Residue Limits of Veterinary Medicinal Products and Their Regulation in European Community Law - Ancuceanu - 2003 - Wiley Online Library.
- Ewertz, Marianne, et al. "Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer." *Journal of Clinical Oncology* 29.1 (2010): 25-31.
- Fallowfield, L. J., Baum, M., & Maguire, G. P. (1986). Effects of breast conservation on psychological morbidity associated with diagnosis and treatment of early breast cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 293(6558), 1331-1334.
- Faraut, B., Léger, D., Medkour, T., Dubois, A., Bayon, V., Chennaoui, M., & Perrot, S. (2015). Napping reverses increased pain sensitivity due to sleep restriction. *PloS one*, 10(2), e0117425.

- Yang, W. S., Lee, W. J., Funahashi, T., Tanaka, S., Matsuzawa, Y., Chao, C. L., și Chuang, L. M. (2001). Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(8), 3815-3819.
- Zang, Jiajie, et al. "The Association between Dairy Intake and Breast Cancer in Western and Asian Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of breast cancer* 18.4 (2015): 313-322.
- Zava, D. T., Blen, M., și Duwe, G. (1997). Estrogenic activity of natural and synthetic estrogens in human breast cancer cells in culture. *Environmental Health Perspectives*, 105 (Suppl 3), 637.
- Zeitoun, M. M., I. S. Salem, and S. M. Ahmed. "Evaluation of the Male and Female Sex Steroid Hormones Residues in Eggs, Milk and their Products in Alqassim Region." *Journal of Agricultural and Veterinary Sciences* 8.1 (2015).
- Zhao, Y., Butler, E. B., și Tan, M. (2013). Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics. *Cell death & disease*, 4(3), e532.
- Ziegler, T. R. Glutamine supplementation in cancer patients receiving bone marrow transplantation and high dose chemotherapy. *The Journal of nutrition* 131.9 (2001): 2578S-2584S.
- Zoico, E., Rossi, A., Di Francesco, V., Sepe, A., Oliosio, D., Pizzini, F., și Zamboni, M. (2010). Adipose tissue infiltration in skeletal muscle of healthy elderly men: relationships with body composition, insulin resistance, and inflammation at the systemic and tissue level. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 65(3), 295-299.
- Walenta, S., și Mueller-Klieser, W. F. (2004, July). Lactate: mirror and motor of tumor malignancy. In *Seminars in radiation oncology* (Vol. 14, No. 3, pp. 267-274). WB Saunders.

- Weiss A, Xu F, Storfer-Isser A, et al (2010). The association of sleep duration with adolescents' fat and carbohydrate consumption. *Sleep*, 33(9), 1201-1209.
- Willett, W. (2003). Lessons from dietary studies in Adventists and questions for the future. *The American journal of clinical nutrition*, 78(3), 539S-543S.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective, 2007 Washington, DCAICR.
- Wright JV – *Bio-identical steroid hormone replacement: selected observations from 23 years of clinical and laboratory practice*, Annual of New York Academy of Sciences, 2005, 1057:506-24.
- Wu, A. H., Yu, M. C., Tseng, C. C., și Pike, M. C. (2008). Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *British journal of cancer*, 98(1), 9-14.
- Wu, Yong, et al. "Aberrant phosphorylation of SMAD4 Thr277-mediated USP9x-SMAD4 interaction by free fatty acids promotes breast cancer metastasis." *Cancer Research* (2017): canres-2012.