

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
**KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD**



## **RIGORÓZNÍ PRÁCE**

**Hodnocení bioimpedančních parametrů  
u pacientů s bronchogenním karcinomem**

**Vedoucí rigorózní práce: PharmDr. Miloslav Hronek, Ph.D.**

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2012**

**Mgr. Jana Netolická**

*Poděkování*

Děkuji svému konzultantovi PharmDr. Miloslavovi Hronkovi, Ph.D. za společnou spolupráci, cenné rady, trpělivost a poskytnuté materiály.

*Prohlášení*

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením konzultanta). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité zdroje a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové 21. 12. 2012

.....

Mgr. Jana Netolická

# OBSAH

<b>1. Úvod .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Zadání - cíl práce .....</b>	<b>6</b>
<b>Teoretická část .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Bronchogenní karcinom .....</b>	<b>7</b>
3.1 <i>Epidemiologie</i> .....	7
3.2 <i>Etiologie a patogeneze</i> .....	7
3.3 <i>Histologie karcinomu plic</i> .....	8
3.4 <i>Symptomatologie</i> .....	8
3.4.1 Projevy z lokálního růstu.....	8
3.4.2 Projevy regionální.....	9
3.4.3 Projevy metastatické.....	9
3.4.4 Projevy paraneoplastické.....	10
<b>4. Klinická stádia karcinomu plic .....</b>	<b>10</b>
4.1 <i>Prognóza pacientů</i> .....	13
4.2 <i>Specifika pacientů s bronchogenním karcinomem ve stádiu III a IV</i> .....	13
4.2.1 Fázový úhel.....	13
4.2.2 BMI.....	15
<b>5. Bioimpedanční analýza složení těla .....</b>	<b>16</b>
5.1 <i>Základní bioimpedanční parametry</i> .....	19
5.2 <i>Fázový úhel</i> .....	21
5.3 <i>TBW</i> .....	22
5.4 <i>BCM</i> .....	23
5.5 <i>FFM</i> .....	23
5.6 <i>FTM</i> .....	23
5.7 <i>LTM</i> .....	23
5.8 <i>ATM</i> .....	24
5.9 <i>Illness marker</i> .....	24
<b>Experimentální část .....</b>	<b>25</b>

<b>6. Specifikace studie .....</b>	<b>25</b>
<b>7. Metodika .....</b>	<b>25</b>
7.1 <i>Antropometrie</i> .....	25
7.1.1 Měření výšky a tělesné hmotnosti.....	25
7.2 <i>Bioimpedance</i> .....	26
7.3 <i>Statistické hodnocení</i> .....	27
<b>8. Výsledky.....</b>	<b>28</b>
8.1 <i>Tabulky</i> .....	28
8.1.1 Vyšetření z období P1 .....	28
8.1.1 Vyšetření z období P2 .....	30
8.1.2 Vyšetření z období P3 .....	32
8.2 <i>Hodnocení statisticky významného rozdílu</i> .....	35
8.2.1 ANOVA test vybraných bioimpedančních parametrů.....	35
8.3 <i>Korelace</i> .....	36
<b>9. Diskuze .....</b>	<b>40</b>
<b>10. Závěr .....</b>	<b>41</b>
<b>11. Abstrakt .....</b>	<b>43</b>
<b>12. Abstract.....</b>	<b>44</b>
<b>13. Seznam tabulek .....</b>	<b>45</b>
<b>14. Seznam grafů.....</b>	<b>45</b>
<b>15. Seznam obrázků .....</b>	<b>45</b>
<b>16. Použité zkratky.....</b>	<b>46</b>
<b>17. Použité zdroje .....</b>	<b>48</b>

# 1. Úvod

Ztráta tělesné hmotnosti je často frekventovaná komplikace u pacientů s rakovinou (téměř 85 % pacientů dle specifického druhu nádoru). Není to pouze samotnou nemocí, ale též vedlejší účinky léčby mohou vést k podvýživě. Několik studií ukázalo, že nejméně 20 % pacientů s rakovinou zemřeli kvůli asociované kachexii během ztrát tělesné hmotnosti a ne kvůli samotnému tumoru (Paiva et al., 2011).

K jedné z metod využívané ke zjištění nutričního stavu pacienta se řadí bioimpedanční metoda. Je to metoda, která dokáže popsat lidské tělo na základě obsahu tělesného tuku, tělesných tekutin, proteinů (svalová hmota), minerálů (kostní tkáň) a nadbytečné tekutiny (edém). Její výhoda spočívá v neinvaznosti, rychlosti a snadném použití.

## **2. Zadání - cíl práce**

Vyhodnotit sledované bioimpedanční parametry u pacientů s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem ve stádiích III.–IV., a to v obdobích před 1. cyklem chemoterapie (0. den), před 3. cyklem chemoterapie (za 6 týdnů) a 3–4 týdny po 4. posledním cyklu chemoterapie (za 12 týdnů).

# TEORETICKÁ ČÁST

## 3. Bronchogenní karcinom

Do jedné z hlavních skupin nádorů plic patří bronchogenní karcinomy, které jsou povahy maligní.

### 3.1 Epidemiologie

Bronchogenní karcinomy se řadí mezi nejčastější zhoubné onemocnění na světě a zároveň nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné onemocnění ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)). Na celém světě mu patří první příčka v absolutním počtu nově diagnostikovaných případů za rok (Klein, 2006). V roce 2006 byla v ČR publikována tato čísla: 6 000 nově diagnostikovaných karcinomů plic za jeden rok a 5 500 úmrtí na toto onemocnění v jednom roce. Výskyt tohoto onemocnění v ČR stoupá více než úmrtnost ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)) a řadí se na druhé místo ve výskytu zhoubných novotvarů hned za kolorektálním karcinomem (Klein, 2006). Častěji jsou postiženi muži v poměru 6:1, u nichž se stále jedná o nejčastější maligní onemocnění v ČR ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)). Incidence u našich mužů od roku 1996 klesá, u žen naopak od roku 1970 takřka o čtyřnásobek narůstá (Klein, 2006). Denně v ČR zemře na karcinom plic 15–16 lidí.

Věk u kterých je diagnostikován bronchogenní karcinom se pohybuje v rozmezí od 35 do 75 let. Největší četnost je mezi 55. až 65. rokem ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)).

### 3.2 Etiologie a patogeneze

Vznik bronchogenního karcinomu je spojen s kouřením a s počtem vykouřených cigaret. 90 % pacientů tvoří bývalí nebo současní kuřáci. Nebezpečné se jeví i pasivní kouření, zejména od dětství.

Mezi další faktory patří profesionální expozice kancerogenním vlivům jako je arzen, nikl, chrom, azbest, polycyklické aromatické uhlovodíky, ionizující záření, extrémně znečištění ovzduší, emise radioaktivních látek z přirozených zdrojů (radon, uran), nevhodné složení stravy, zánětlivá a fibrotická plicní onemocnění, chronická obstrukční plicní nemoc, familiární a genetické aspekty patogeneze plicní rakoviny (Zatloukal a Petruželka, 2001).

### **3.3 Histologie karcinomu plic**

Z hlediska histologického se karcinom plic rozděluje na 2 základní subtypy: typ malobuněčný (small cell lung cancer – SCLC) a nemalobuněčný (non-small cell lung cancer – NSCLC). Malobuněčný karcinom časně metastazuje krevní i lymfatickou cestou a v době diagnózy je již ve většině případů systémovým onemocněním. Nemalobuněčný karcinom roste pomalu, metastázy se rozšiřují lymfogenní cestou a v počátku svého růstu má lokální charakter (Klein, 2006).

### **3.4 Symptomatologie**

Typické je pro tento typ nádorového onemocnění dlouhý asymptomatický průběh (Klein, 2006). Příznaky jsou většinou nespecifické a nepříliš nápadné. 80 % nemocných s BCA je diagnostikováno až v inoperabilních stádiích onemocnění.

Příznaky se dělí na: z lokálního růstu, regionální, z metastatického postižení a paraneoplastické ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)).

#### **3.4.1 Projevy z lokálního růstu**

Zpočátku se často onemocnění projevuje chřipkovitými příznaky s teplotami, někdy spojené s pneumonií.

Mezi nejčastější příznaky patří kašel, který bývá chronický, dlouhotrvající, neproduktivní, později s produkcí serózního či hnisavého sputa. Pacienti často mívají záchvaty, které mohou vést až k bronchopneumonii.

Velmi závažným příznakem je vykašlávání krve z dýchacích cest. Dále se může vyskytovat šelest při dýchání a dušnost ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)).

Častým příznakem je úbytek hmotnosti, signalizující pokročilé stádium onemocnění. Dochází ke ztrátám tukové a svalové tkáně. Současně může být nechutenství. Příčina ztráty hmotnosti je multifaktoriální a podílí se na ní biologicky aktivní látky (TNF- $\alpha$ , interleukin-1 a další), které stimulují katabolické děje (Zatloukal a Petruželka, 2001).



### 3.4.2 Projevy regionální

Tyto projevy jsou více specifické a signalizují již pokročilé stádium nádoru (Klein, 2006). Chrapot a syndrom horní duté žíly patří mezi pozdní příznaky ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)). Chrapot je způsoben parézou hlasových vazů z útlaku nervus recurrens při postižení mediastinálních uzlin ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)). Syndrom horní duté žíly je způsoben nedostatečným průtokem krve horní dutou žilou do pravé síně, která je z 90 % způsobená maligními nádory nebo jejich uzlinovými metastázami (Zatloukal a Petruželka, 2001). V počátečním stádiu se projevuje otokem očních víček po ránu, později otokem obličeje, krku, eventuelně i horních končetin ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)), bolestmi hlavy, zarudnutím až cyanózou obličeje (Klein, 2006). Součástí tohoto syndromu může být i dušnost ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)).

Pancoastův syndrom vzniká prorůstáním tumoru z vrcholu plice do nervověcévního svazku a projevuje se silnou bolestí ramene a paže ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)), bolest se může šířit vzestupně do krku a hlavy a sestupně k okraji lopatky a axily (Zatloukal a Petruželka, 2001). Při postižení krčního sympatiku pozorujeme pokles horního víčka, enoftalmus, miózu (Hornerův syndrom) a ztrátu potivosti postižené poloviny obličeje ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)). Mezi další znaky patří slabost a atrofie svalů ruky (Zatloukal a Petruželka, 2001).

Mezi pozdní příznak se řadí bolest, která vzniká v důsledku lokálního růstu nádoru, který prorůstá do pleury, stěny hrudní nebo z přítomnosti metastáz do skeletu, kde může vzniknout až patologická fraktura. Dále se mohou vyskytovat polykací obtíže, kardiální potíže nebo paréza bránice ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)).

### 3.4.3 Projevy metastatické

Tyto projevy naznačují většinou pozdní, preterminální příznaky pokročilých stádií nemoci. Nejčastějšími cílovými orgány či tkáněmi pro metastázy jsou plice, nadledviny, játra, CNS a skelet (Klein, 2006).

Příznaky metastatického postižení jsou neurologická symptomatologie spojená s postižením CNS, poruchy hybnosti, závratě, zvracení, epileptiformní křeče, bolest hlavy, dvojité vidění. Při metastázách do skeletu se mohou objevit bolesti ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)),

které se nejčastěji vyskytují v páteři, pánvi, stehenní kosti, ale i žebrech, humeru, dolní čelisti a dalších kostech (Zatloukal a Petruželka, 2001).

Dále sem může náležet ikterus způsobený metastatickým procesem, který obturuje intra a extrahepatální žlučové cesty ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)).

### **3.4.4 Projevy paraneoplastické**

Paraneoplastický syndrom není způsobený přímým šířením primárního nádoru nebo metastáz. Zahrnuje specifické metabolické, endokrinní, kožní, hematologické, kardiovaskulární a neuromuskulární projevy. Tento syndrom je způsoben produkcí biologicky aktivních látek nádorovými buňkami nebo se může jednat o reakci nenádorových buněk organismu na přítomnost nádoru (Zatloukal a Petruželka, 2001).

Mezi paraneoplastické příznaky se řadí hyperkalcémie, která je podmíněná produkcí parathyreoidního hormon-related peptidu. Klinickými příznaky jsou slabost, únava, zácpa, nadměrná žízeň, nechutenství, polyurie, bolesti břicha a zmatenost. K dalším příznakům patří Cushingův syndrom, gynekomastie, paličkovité prsty, hypertrofická osteoartropatie, dermatomyozitida, migrující tromboflebitidy, glomerulonefritida, nefrotický syndrom, anémie, polycytémie a leukemoidní reakce. Všechny tyto příznaky naznačují již pokročilejší onemocnění ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)).

## **4. Klinická stádia karcinomu plic**

U nemalobuněčných karcinomů se používá TNM klasifikace ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)). TNM klasifikace (Tumor, Nodes and Metastases Classification) popisuje rozsah nádoru na podkladě vyhodnocení 3 parametrů:

T – rozsah primárního nádoru

N – rozsah postižení regionálních lymfatických uzlin

M – přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz

(Klein, 2006)

**Tabulka 1:** *Určení stádia rakoviny plic podle TNM podskupin*

<b>STADIUM</b>	
	<i>Carcinoma in situ</i>
<b>A</b>	T1 N0 M0
<b>B</b>	T2 N0 M0
<b>IA</b>	T1 N1 M0
<b>IB</b>	T2 N1 M0, T3 N0 M0
<b>IIA</b>	T3 N1 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N2 M0
<b>IIB</b>	T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0, T4 N3 M0 T1 N3 M0, T2 N3 M0, T3 N3 M0
<b>V</b>	T1-4, N1-3, M1

(Zatloukal a Petruželka, 2001)

**Tabulka 2: TNM klasifikace**

<b>Primární tumor (T):</b>	
X	Primární tumor nelze hodnotit nebo byl tumor prokázán zjištěním nádorových buněk ve sputu nebo bronchiálním výplachu, ale není viditelný zobrazovacími metodami nebo bronchoskopicky.
0	Nejsou známky primárního tumoru.
is	Carcinoma <i>in situ</i> .
1	Tumor 3cm v nejdelším průměru, obklopen plicí nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopických známek invaze proximálně od lobárního bronchu (nepostihuje hlavní bronchus).
2	Tumor splňující některé z následujících kritérií velikosti nebo rozsahu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 3 cm v nejdelším průměru;</li> <li>- postihuje hlavní bronchus, <math>\geq 2</math> cm distálně od kariny;</li> <li>- postihuje viscerální pleuru;</li> <li>- je sdružen s atelektázou nebo pneumonií za stenózou, která zasahuje do oblasti hilu, ale nepostihuje celou plicí.</li> </ul>
3	Tumor jakékoliv velikosti s přímým šířením do hrudní stěny (včetně Pancoastova tumoru) nebo bránice, mediastinální pleury, parietálního perikardu; nebo tumor postihující hlavní bronchus 2 cm distálně od kariny, ale bez postižení kariny; nebo je sdružen s atelektázou nebo s pneumonií za stenózou postihující celou plicí.
4	Tumor jakékoliv velikosti s invazí do: mediastina, srdce, velkých cév, průdušnice, jícnu, těl obratlů nebo kariny; nebo tumor s maligním pleurálním nebo perikardiálním výpotkem, nebo se satelitním nádorovým uzlem (nebo uzly) ve stejném laloku ipsilaterální plice.
<b>Regionální lymfatické uzliny (N):</b>	
NX	Regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit.
N0	Bez metastatického postižení regionálních uzlin.
N1	Metastázy v ipsilaterálních peribronchiálních a/nebo ipsilaterálních hilových, nebo postižení intrapulmonálních uzlin přímým šířením primárního tumoru.
N2	Metastáza v ipsilaterální mediastinální a/nebo subkarinální uzlině (uzlinách).
N3	Metastáza v kontralaterální mediastinální uzlině, kontralaterální hilové, ipsilaterální nebo kontralaterální skalenové nebo supraklavikulární uzlině (uzlinách).
<b>Vzdálené metastázy (M):</b>	
MX	Přítomnost vzdálených metastáz nelze hodnotit.
M0	Bez vzdálených metastáz.
M1	Vzdálené metastázy jsou zjištěny.

(Zatloukal a Petruželka, 2001)

## 4.1 Prognóza pacientů

Prognóza u tohoto onemocnění závisí na stádiu onemocnění a biologickém stavu nemocného a není celkově příliš příznivá. Pětileté přežití u stádia I je 50–60 %, u stádia II 30–50 %, u stádia IIIA 10–15 %, u stádia IIIB 5 %, u generalizovaného onemocnění se pohybuje v měsících.

U ohraničeného onemocnění je medián přežití 14–20 měsíců, u neohraničeného 8–12 týdnů ([www.euni.cz/review](http://www.euni.cz/review)).

Jako silný nezávislý prognostický faktor se jeví ztráta hmotnosti u nemalobuněčného plicního karcinomu (Zatloukal a Petruželka, 2001).

## 4.2 Specifika pacientů s bronchogenním karcinomem ve stádiu III a IV

Obecně u pacientů s rakovinou dochází ke ztrátě hmotnosti až u 85 % z nich a může to být zapříčiněno samotnou nemocí, ale též vedlejšími účinky léčby rakoviny, která vede k podvýživě (Paiva et al., 2011).

U těchto pacientů s pokročilým stádiem nemoci je častý projev malnutrice, která přispívá k nemocnosti a mortalitě. Malnutrice je charakterizována změnami v integritě buněčných membrán a změnami v rovnováze tělních tekutin (Gupta et al., 2009).

Často jsou u nádorových pacientů změny ve složení těla a BIA je schopná tyto změny zaznamenat z hlediska bioelektrických vlastností tkáně (Toso et al., 2000).

### 4.2.1 Fázový úhel

Ve studii Gupta et al. prováděli výzkum na pacientech s bronchogenním karcinomem ve stádiu IIIB, IV a zjistili, že pacienti s fázovým úhlem  $\leq 5,3^\circ$  měli medián přežití 7,6 měsíce, zatímco ti, kteří měli fázový úhel  $> 5,3^\circ$  měli medián přežití 12,4 měsíce ( $p = 0,02$ ) a další zvýšení o jeden stupeň u fázového úhlu s přihlédnutím k věku, stádiu při diagnóze a historii léčby, bylo spojeno s relativním rizikem 0,79. V té samé studii došli k závěru, že fázový úhel by mohl být nezávislý prognostický indikátor u pacientů s NSCLC ve stádiu IIIB a IV. Nutriční intervence zaměřená na zlepšení fázového úhlu by mohla potenciálně vést ke zlepšení přežití u těchto pacientů (Gupta et al., 2009).

Toso et al. hodnotili pacienty s rakovinou plic ve stádiu IIIB a IV, impedanční měření prováděli při 50 kHz střídavého proudu. Jejich pacienti s fázovým úhlem  $< 4,5^\circ$  měli významně kratší přežití (18 měsíců). Ztráta tělesné hmotnosti nevýznamně asociovala s přežitím (Toso et al., 2000).

Staal-van den Brekel et al. nenalezli změny v tělesné hmotnosti, BMI ve srovnání s kontrolní a SCLC skupinou (Staal-van den Brekel et al., 1997). V jiné studii naměřili během chemoterapie minimální změny tělesné hmotnosti u obojího pohlaví. U mužů se zvýšil tělesný tuk od  $25 \pm 5,5 \%$  do  $27,9 \pm 7,9 \%$ , zatímco FFM se snižovala. U žen změnu v tělesném tuku nebo FFM neprokázali (Harvie et al., 2003).

Za ztrátou FFM u pacientů přijímající chemoterapii může být samotná chemoterapie, která limituje syntézu proteinů (Harvie et al., 2005).

Je známo, že ztráta tělesného tuku a FFM během chemoterapie se vztahuje ke zmenšenému dietnímu příjmu a poruše zvýšených energetických požadavků. Ve studii Harvie et al. zjistili, že přírůstek nebo ztráta tělesného tuku korelovala s průměrným energetickým příjmem po celou dobu chemoterapie u pacientů s NSCLC ( $p < 0,01$ ). Schopnost splnit nebo překročit energetické požadavky vedlo k přírůstkům v tělesném tuku mezi pacienty s NSCLC, ale nezabránilo to ztrátě FFM u této skupiny pacientů (Harvie et al., 2005).

Mohan et al. došli k závěrům, že chemoterapie u těchto pacientů způsobila významný pokles frekvence výskytu bolesti na hrudi, dyspnoe, kašle, horečky, anorexie a ztráty hmotnosti (Mohan et al., 2008).

Gupta et al. vycházeli z předchozích studií, kde fázový úhel byl zjištěn jako prognostický marker mimo jiné také u rakoviny plic. V diskuzi u této studie si pokládají otázku, zda fázový úhel by mohl predikovat přežití u pokročilého NSCLC. A i přes nedostatek standardizovaných hodnot podle Gupty et al. se zdá, že fázový úhel hraje důležitou roli jako marker morbidity a mortality u řady nemocí (Gupta et al., 2009).

V jiné studii prováděné v Německu zjistili, že hlavními determinanty pro PA (fázový úhel) jsou u dospělých věk a pohlaví, u dětí s adolescenty BMI a věk. U dospělých s normální tělesnou hmotností a nadváhou se PA zvyšoval se vzrůstajícím BMI. Při BMI  $> 40\text{kg/m}^2$  se objevila inverzní asociace. Dále došli k závěru, že se referenční hodnoty PA značně liší u odlišných populací, což může být díky rozdílům mezi impedančními přístroji (Westphal et al., 2006).

PA určený z BIA po rozdělení dle věku a pohlaví ve studii Paiva et al. pojmenovali standardní fázový úhel (SPA), u kterého prokázali, že je nezávislý prognostický faktor přežití u pacientů s rakovinou. Statisticky významné kratší přežití (12měsíců) a vyšší mortalitu měli pacienti s  $SPA < -1,65$  ( $p < 0,001$ ), zatímco ve skupině s  $SPA \geq -1,65$  bylo přežití nejméně 3 roky. V diskuzi se odkazují na další studie, kde studovali asociaci mezi PA a přežitím u pacientů s kolorektálním karcinomem a rakovinou pankreatu v pokročilém stádiu. Pacienti s kolorektálním karcinomem s  $PA \leq 5,57^\circ$  měli v průměru přežití 8,6 měsíce, zatímco ti s  $PA > 5,57^\circ$  40 měsíců. Pacienti s rakovinou pankreatu mající  $PA < 5,0^\circ$  měli přežití 6,3 měsíce, zatímco ti s  $PA > 5,0^\circ$  10,2 měsíce. K podobným výsledkům došli i v jiných studiích, kterou prováděli na pacientech s rakovinou plic. Ti s  $PA < 4,5^\circ$  měli významně nižší přežití ( $p < 0,001$ ) než ti, kteří měli PA vyšší než  $4,5^\circ$  (Paiva et al., 2011).

## 4.2.2 BMI

Ve studii Erbaycu et al. zhodnotili, že pacienti s NSCLC a BMI menším než  $20 \text{ kg/m}^2$  mají statisticky kratší přežití ( $p < 0,001$ ) (Erbaycu et al., 2009).

Studie případ – kontrola pod vedením Kanashiki et al. zkoumala riziko rakoviny plic (různé histologické subtypy) asociované s nižšími hodnotami BMI v období diagnózy, 1 rok a 5 let před diagnózou. U mužů byla nalezena inverzní asociace mezi BMI a rakovinou plic ( $BMI < 20,8$ ,  $p = 0,0025$ ), u žen k žádné asociaci nedospěli (Kanashiki et al., 2005).

V japonské kohortové studii Kondo et al. došli k závěru, že ztráta BMI u dospělých signifikantně zvyšovala ( $p < 0,05$ ) riziko mortality rakoviny plic mezi stálými kuřáky (Kondo et al., 2007).

## 5. Bioimpedanční analýza složení těla

Pomocí bioimpedanční analýzy (BIA) se hodnotí složení těla. Je to neinvazivní metoda, která je založena na měření některých bioelektrických charakteristik lidského těla, za předpokladu jednotnosti v rozložení celkové tělesné vody (Total Body Water – TBW) a aktivní tělesné hmoty. Stanovuje rezistenci (R) na průchod střídavého proudu o nízké frekvenci a intenzitě a reaktanci ( $X_c$ ) a přepočítává ji s využitím matematických modelů na tělesné oddíly. Tyto regresní rovnice byly získány na základě studia homogenních skupin. Pro malou velikost těchto skupin, je zobecnění na populace s odlišnou antropometrickou a výživovou charakteristikou poněkud sporné.

Vektorový součet rezistence a reaktance představuje fázový úhel. S těmito parametry je možné mnohem přesněji hodnotit aktivní tělesnou hmotu v rozmezí pojmu „buněčnosti“. Získáme hodnotu „Body cell mas“ (BCM), index metabolicky aktivní buněčné masy. U zdravých jedinců je poměr tukuprosté hmoty (Fat Free Mass – FFM) a BCM konstantní a souvisí na vztahu mezi masou mimobuněčnou (ECM) a BCM. V případě podvýživy je tento poměr vysoký (významná hodnota  $> 1,40$ ).

BIA se používá u podvyživených pacientů s různými typy onemocnění např. operace trávicího traktu (gastrektomie), neoplasie, svalové dystrofie. Nejrozšířenější patologickou odchylkou, která je sledována, je obezita. Ale k hodnocení velkých extrémů BMI (méně než  $16 \text{ kg/m}^2$  nebo více než  $34 \text{ kg/m}^2$ ) nemůže být BIA využita. Studium složení těla podle jednotlivých segmentů by mohlo přinést informace o distribuci tělesných tekutin a tukové tkáni.

Nedostatkem metody je její standardizace a kvalitní kontrolní postupy. Lze s ní stanovit FFM a TBW u jedinců bez signifikantních abnormalit tělesných tekutin a elektrolytů. Na druhou stranu výhody spočívají v tom, že vybavení je přenosné, bezpečné, samotný postup je jednoduchý a výsledky rychle reprodukovatelné a získatelné (Kyle et al, 2004 a,b).

Výhoda BIA je v její rychlosti měření a lze ji provádět u lůžka pacienta. Nevýhodou této metody je, že závisí na specifických prediktivních rovnicích pro určitou populaci a její využití je limitováno na některé klinické situace (Paiva et al., 2011).

Tato metoda je založena na empirických rovnicích rezistencí nebo impedancí zápěstí-kotník při 50 kHz, výšce a váze (Jaffrin a Morel, 2008).



Bioimpedance je relativně levnou metodou užívanou k měření TBW, ECW, FTM, FFM, která je součtem LBM a BMC, ale je to metoda nepřímá a často empirická, a proto nemůže být přesná u pacientů s abnormální morfologií (Jaffrin, 2009).

Lidské tělo poskytuje 2 typy odporů  $R$  k procházejícímu elektrickému proudu: kapacitativní (reaktance) a odporový (odpor). Kapacitance vzniká z buněčných membrán a odpor z extra a intracelulární tekutiny. Impedance popisuje oba typy odporu. Při nulové (nebo nízké) frekvenci proud neproniká buněčnou membránou, která se chová jako izolátor, proud projde skrz extracelulární tekutinu. Za to při nekonečné frekvenci (nebo velmi vysoké frekvenci) kapacitátor (kondenzátor) se chová jako perfektní kondenzátor, a proto celkový tělesný odpor odráží množství intra a extracelulární tekutiny. Při 50 kHz proud prochází skrz obojí intra i extracelulární tekutinou, i když poměr se liší tkáň od tkáň (Kyle et al., 2004 b).

Při měření složení těla musíme počítat s možností hromadění nadbytečné tělesné tekutiny, která zvyšuje tělesnou hmotnost a souvisí se složením těla. A BIA jej umí zaznamenat současně s hodnotami jako ECW nebo ICW ([www.fresenius.com](http://www.fresenius.com)).

BIA hodnotí elektrické charakteristiky lidského těla. Konkrétně u jedno-frekvenční BIA hodnotí rezistenci (prostý odpor tkání k průtoku elektronů), reaktanci (vztahuje se ke kapacitanci buněčných membrán, tkáňových povrchů apod.) a fázový úhel (posun mezi proudem a napětím). Rezistence se vztahuje k TBW, zatímco PA odráží různorodost v BCM a poměru intracelulární tekutiny/extracelulární tekutiny (Bellizzi et al., 2003).

BIA je založená na fixním, nízkonapěťovém, vysokofrekvenčním proudu zavedeného do lidského těla. Je prováděno téměř kompletně skrz kompartment tekutiny FFM, která je ekvivalentem TBW. Odpor k toku tohoto proudu se nazývá rezistence  $R$ , která je naměřena (Simons et al., 1995).

Metody BIA analýz:

**Jedno-frekvenční (SF-BIA)** často užívá hodnotu frekvence 50 kHz, při kterém není měřena TBW, ale hmotnostní součet odporů ECW a ICW. Umí odhadnout TBW a FFM, ale nedokáže určit rozdíly v ICW. Je založena na směsi teorií a empirických rovnic.

**Multi-frekvenční (MF-BIA)** zahrnuje více frekvencí (od 0 až po 500 kHz). Používána k hodnocení FFM, TBW, ICW a ECW. Je více přesnější a méně zaujatá pro predikci ECW než SF-BIA, ale je méně přesná pro TBW u kriticky nemocných pacientů než SF-BIA.

**Bioelektrická spektroskopie (BIS)** používá matematické modely a směsi rovnic. Ukázala se být přesná u zdravé populace bez minimálního zkreslení.

### **Segmentální BIA**

Je prováděna umístěním dvou pomocných elektrod na zápěstí a chodidlo na protější straně nebo čidla elektrod na zápěstí, rameno (akromion), horní výběžek kyčelní kosti a kotník nebo na proximální část předloktí a dolní končetinu a trupové elektrody na rameno a horní končetinu. U této metody byla nalezena vysoká relativní chyba pro horní a dolní končetiny.

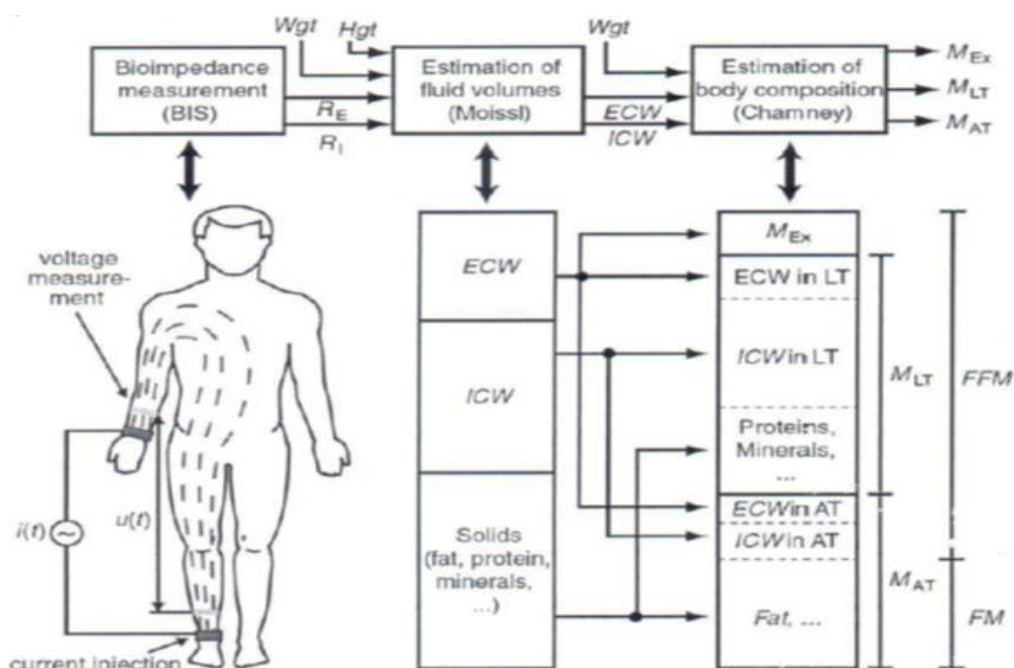
### **Lokalizovaná BIA**

Zaměřuje se na přesné stanovení segmentů těla a minimalizuje interferenční efekty.

### **Vektorová BIA (BIVA)**

Hodnotí pacienty z přímého měření impedančního vektoru a nezávisí na rovnicích nebo modelech. Ovlivňuje ji pouze chyba impedančního měření a biologická variabilita organismu. Odpor  $R$  a reaktance  $X_c$  jsou standardizované na výšku a zakresleny jako bodové vektory na  $R$ - $X_c$  rovině (Kyle et al., 2004 a).

**Obrázek 1: Princip BIS měření**



(Wieskotten et al., 2008)

## 5.1 Základní bioimpedanční parametry

**ATM** – (tuková tkáňová hmota) je hmota tukové tkáně, zahrnující tukovou vodu (kg).

**BCM** – (tělesná buněčná hmota) představuje buněčnou, metabolicky aktivní tělesnou hmotu. Nezahrnuje extracelulární tekutinu v metabolicky aktivní tkáni (kg) ([www.bcm-fresenius.com](http://www.bcm-fresenius.com)). Je to kompartment bohatý na proteiny, který je ovlivněn katabolickým stavem. Ztráta BCM je spojována se špatným klinickým výsledkem (Kyle et al., 2004 a).

**BMI** – (body mass index) je tělesná hmotnost na druhou mocninu tělesné výšky ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Více pojednáno v diplomové práci.

**ECW** – (extracelulární tekutina) se skládá z intersticiální tekutiny zajišťující výměnu látek mezi buňkou a zevním prostředím ([www.lf1.cuni.cz](http://www.lf1.cuni.cz)) (obklopuje buňky, ale necirkuluje) ([www.med.muni.cz](http://www.med.muni.cz)), plazmové tekutiny a transcelulární tekutiny (cerebrospinální tekutina, trávicí šťávy, hlen, synoviální tekutina, oční komorová voda) ([www.med.muni.cz](http://www.med.muni.cz)). Představuje množství vody v těle, která není uvnitř buněk (l) ([www.bcm-fresenius.com](http://www.bcm-fresenius.com)). Tvoří 20 % celkové tělesné vody ([www.lf1.cuni.cz](http://www.lf1.cuni.cz)).

**FFM** – (tukoprostá hmota) představuje celkovou hmotnost pacienta s výjimkou tukové hmoty (kg).

**FTI** – (index tukové tkáně) je definován jako podíl  $\text{ATM}/\text{výška}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Spolu s LTI umožňuje posouzení nutričního stavu. Na BCM přístroji se tuková tkáň hodnotí podle FTI třídy, kdy hodnota 0 odpovídá fyziologickým hodnotám, hodnoty nižší než 0 jsou pod fyziologické rozmezí a hodnoty vyšší než 0 jsou naopak nad fyziologické rozmezí.

**ICW** – (intracelulární tekutina) představuje celkový objem intracelulární tekutiny (l) ([www.bcm-fresenius.com](http://www.bcm-fresenius.com)). Tvoří 40 % celkové tělesné vody, z toho 30 až 35 % je v měkkých tkáních, nejvíce ve svalech. Zbývajících 8 až 10 % je v pojivu, v chrupkách a v kostech (<http://www.lf1.cuni.cz>).

**LTM** – (tukoprostá tkáňová hmota) představuje tělesnou hmotu bez tukové tkáně a přebytku extracelulární tekutiny (kg).

**LTI** – (index tukoprosté hmoty) je vypočtena jako kvocient LTM/výška<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>). LTI dává informaci o nutričním stavu. Na BCM přístroji se vyhodnocuje dle LTI třídy, která je při hodnotě 0 ve fyziologickém rozmezí, hodnoty nižší než 0 jsou pod fyziologické rozmezí a hodnoty vyšší než 0 jsou nad fyziologické rozmezí.

**OH** – (převodnění) přebytečná tekutina, která je téměř 100% extracelulární voda (l).

**TBW** – celková tělesná voda (l) (www.bcm-fresenius.com). Množství TBW závisí na pohlaví, věku a tělesné konstituci. S věkem ubývá. U zdravého dospělého muže představuje 60 % tělesné hmotnosti, u žen 55 % a obézních jedinců kolem 50 %. 1/3 tvoří voda extracelulární (ECW) a 2/3 tekutina intracelulární (ICW) (www.lf2.cuni.cz).

**Tuk** – (kg nebo %) představuje tukovou hmotu lipidů v těle. Nezahrnuje vodu tukové tkáně (www.bcm-fresenius.com). Rozsah tuku u mužů se uvádí mezi 10–20 %, u žen 18–28 %. Obecně tuk s věkem stoupá, u žen nad 50 let se pohybuje kolem 33–35 % (www.hateasalon.cz).

Ve studii Jaffrin posuzoval různé bioimpedanční metody a přístroje.

Metody:

- 1) Bioimpedanční analýzou (BIA) TBW ( $V_t$ ) v litrech pro muže a ženy vyjádřil:

$$V_t = (0,5561H^2)/R + 0,0955W + 1,726 \text{ Kushner an Schoeller}$$

$$V_t = 0,446H^2/R + 0,126W + 5,8 \text{ Hannan et al.}$$

$$V_t = \frac{0,45H^2}{R} + 0,18W + 1,20 \text{ pro muže Sun et al.}$$

$$V_t = \frac{0,45H^2}{R} + 0,11W + 3,75 \text{ pro ženy Sun et al.}$$

$H$  – tělesná výška v cm,  $W$  – tělesná hmotnost v kg,  $R$  – rezistence při 50 kHz

ECW ( $V_e$ ) v litrech:

$$V_e = \frac{0,123H^2}{R} + \frac{0,0119H^2}{X} + 6,15 \text{ Sun et al.}$$

$$V_e = -3,32 + 0,2H^2/R + 0,005H^2/X + 0,08W \text{ Sergi et al.}$$

$X$  – reaktance při 50 kHz

BIA metody jsou vhodné pro zdravé jedince a pacienty se stabilní elektrolytickou rovnováhou a BMI mezi 17 a 34 kg/m<sup>2</sup>.

- 2) Bioimpedanční spektroskopie (BIS) – tato metoda vyžaduje multifrekvenční impedanční přístroje jako např. Xitron Hydra. Používá  $R_e$ , celotělovou rezistenci extrapolovanou k nulové frekvenci v  $R-X$  rovině pro výpočet  $V_e$  (ECW) z :

$$V = K_b \rho_{ae} H^2 / R$$

$K_b$  – tvar koeficientu vzhledem k tělu jako suma 5 cylindrů (4 končetiny a trup)

$\rho_{ae}$  – zdánlivá rezistence ECW, kvůli přítomnosti nevodící tkáně jako tuk a kosti

Nízké frekvence proudu nemohou penetrovat intracelulární tekutinou (ICW), buněčná membrána se chová jako kondenzátor (Jaffrin, 2009).

Přístroje:

- 1) Medicínské impedanční přístroje používané v poloze vleže na zádech a čtyř elektrod umístěných na pravém chodidle a zápěstí. Mezi ně se například řadí Xitron Hydra, který byl předělán Fresenius Medical Care a je znám pod komerčním názvem BCM (Body Composition Monitor) (Jaffrin, 2009), který jsme použili v naší studii, hodnotící tělesnou hmotnost v termínech: LTM (netučná tkáňová hmota), FTM (tuková tkáňová hmota) a OH (přebytečná tekutina).
- 2) Analyzátoři tělesného tuku nazývané chodidlo – chodidlo impedanční přístroje (FFIs). Sem se například řadí Tanita Corporation skládající se z váhy a čtyř kontaktních znovu použitelných elektrod pod nohama měřeného. Tyto přístroje jsou levné a používají se ve vzpřímené poloze. Nedostatkem těchto analyzátorů je, že proud se šíří pouze dolními končetinami a dolní částí trupu. Překvapivě došel k závěrům, že dobře kalibrované FFI mohou být přesnější než medicínské impedanční přístroje (Jaffrin, 2009).

## 5.2 Fázový úhel

BIA měří komponenty těla: rezistenci ( $R$ ) a kapacitanci ( $X_c$ ) zaznamenáváním klesajícího se napětí na užitém proudu. Kapacitance způsobí, že proud se opoždí za napětím, který vytvoří fázový posun. Tento posun je geometricky kvantifikován jako úhlová přeměna poměru kapacitance k rezistenci nebo též jako fázový úhel (Gupta et al., 2004).

Nejčastější impedanční parametr, který se stanovuje je fázový úhel (PA), a to v diagnóze malnutrice nebo klinické prognóze, kde obojí souvisí se změnami v integritě buněčných membrán a vodní rovnováze. PA odráží obě změny v kvantitě i kvalitě měkké hmoty tkáně (např. permeabilita buněčné membrány a hydratace měkké tkáně). Na jedné

straně závisí na kapacitním chování tkání ( $X_c$ ) spojené s buněčností, velikostí buněk a integritou buněčných membrán a na druhé straně na rezistentním chování (R) závislé na hydrataci tkáně (Westphal et al., 2006).

Fázový úhel odráží relativní příspěvky tekutiny (rezistence) a buněčných membrán (kapacitance) lidského těla. Dle definice fázový úhel pozitivně souvisí s kapacitancí a negativně s rezistencí. Nižší hodnoty naznačují buněčnou smrt nebo snížení buněčné integrity, zatímco vyšší hodnoty představují velké množství neporušených membrán.

Fázový úhel je přímý poměr mezi rezistencí (R) a reaktancí ( $X_c$ ). Lze tuto veličinu chápat jako marker vyjadřující distribuci tekutiny mezi intra a extracelulární médii a lze je považovat podle Paiva et al. za spolehlivý indikátor malnutrice. Výhodou fázového úhlu je, že nezávisí na regresivních rovnicích a lze jej měřit i u pacientů s pozměněnou distribucí tekutin i těch, u nichž nelze zjistit tělesnou hmotnost (Paiva et al., 2011).

Fázový úhel je navrhován jako indikátor BCM a nutričního stavu (Gupta et al., 2008).

Výpočtové vzorce pro fázový úhel:

$$PA(^{\circ}) = (R/X_c) \times (180/\pi)$$

R.... Rezistence,  $X_c$ ...Reaktance

(Gupta et al., 2008)

$$PA (^{\circ}) = \text{arc} - \text{tangens}(X_c/R) \times (180/\pi)$$

(Westphal et al., 2006)

## 5.3 TBW

Celková tělesná voda (TBW) velmi silně souvisí s FFM (tukoprostá hmota), která obsahuje u zdravých jedinců v průměru 73,2 % vody (Jaffrin a Morel, 2008).

Mezi TBW a ECW existuje silná korelace a poměr ECW/TBW je poměrně stálý u zdravých jedinců (Jaffrin a Morel, 2008).

V několika studiích na zdravých jedincích bylo prokázáno použití rezistence R k predikci TBW. Simons et al. ve své studii indikovali systematický rozdíl v predikci TBW mezi pacienty v posledním stádiu rakoviny a kachexií o normální tělesné hmotnosti a těmi s podváhou, kde se ukázalo, že by mohli být nadhodnoceny o 5 % (Simons et al., 1995).

## 5.4 BCM

Tělesná buněčná hmota úzce souvisí s ICW (Jaffrin a Morel, 2008).

## 5.5 FFM

Fat free mass v průměru u zdravých jedinců tvoří 72,9 % vody.

Lze jej vypočítat např. dle Sun et al.:

$$FFM = -10,68 + \frac{0,65H^2}{R} + 0,26W + 0,02R \text{ pro muže}$$

$$FFM = -9,53 + \frac{0,69H^2}{R} + 0,18W + 0,02R \text{ pro ženy}$$

H...výška v cm, W...hmotnost v kg, R...rezistence při 50 kHz

Nebo dle Kyle et al.:

$$FFM = -4,104 + \frac{0,518H^2}{R} + 0,13X + 0,231W + 4,23 * s$$

X...reaktance při 50 kHz, s...pohlaví, muži s = 1, ženy s = 0

(Jaffrin, 2009)

## 5.6 FTM

Tuková tkáňová hmota se dá vypočítat jako rozdíl tělesné hmotnosti a FFM (Jaffrin, 2009).

## 5.7 LTM

LTM je tvořena ze 70 % vodou a zbytek tvoří minerály a proteiny. Vodní složka se dále dělí na extracelulární vodu a intracelulární vodu, vyjadřující relativní podíl k celotělové ICW a ECW. Dominantní fází u LTM je intracelulární voda. Z toho plyne, že celotělová ICW souvisí s LTM. Na rozdíl od FFM nezahrnuje přebytečnou tekutinu (www.bcm-fresenius.com).

## 5.8 ATM

ATM obsahuje pouze 20 % vody, která má podložku intracelulární voda a extracelulární voda, vyjadřující relativní podíl k celotělové ICW a ECW. U ATM převažuje ECW ([www.bcm-fresenius.com](http://www.bcm-fresenius.com)).

## 5.9 Illness marker

Poskytuje určitou prognózu o daném onemocnění. Je vyjádřením podílu ECW a ICW. Je to poměr dvou impedančních hodnot: 200 kHz/5 kHz. Zavedli ho ve Velké Británii u přístroje BodyStat. Čím je jeho hodnota vyšší, tím je horší prognóza. U zdravé populace s dobrým buněčným nutričním stavem má illness marker hodnotu kolem 0,75, někdy i nižší. U kriticky nemocných se špatným nebo zhoršujícím stavem buněk může dosahovat hodnot kolem 0,86 a vyšší ([www.bodystat.com](http://www.bodystat.com)).



# EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

## 6. Specifikace studie

Pacienti mající nemalobuněčný bronchogenní karcinom byli ve stádiu III. nebo IV. Vyšetřeno bylo 10 pacientů, 7 mužů a 3 ženy, většina z nich byla bývalí kuřáci. 2 muži zemřeli během studie. Průměrný věk byl  $64 \pm 8,05$  let, průměrná výška  $173 \pm 8,68$  cm.

Studie byla prováděna ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové na vyšetřovně Centrum pro výzkum a vývoj v období prosinec 2009 až červen 2010 pod vedením PharmDr. Miloslava Hronka, Ph.D. Vyšetřování bylo rozděleno do třech stejných dílčích částí: **P1** vstupní vyšetření před 1. cyklem chemoterapie (0. den), **P2** kontrolní vyšetření před 3. cyklem chemoterapie (za 6 týdnů) a **P3** výstupní vyšetření 3–4 týdny po posledním 4. cyklu chemoterapie (za 12 týdnů). Výběr vhodných pacientů prováděl MUDr. Michal Hrnčiarik z Plicní kliniky FN v Hradci Králové.

Součástí každého vyšetření bylo zjištění antropometrických (výška a hmotnost) a bioimpedančních údajů.

## 7. Metodika

### 7.1 Antropometrie

#### 7.1.1 Měření výšky a tělesné hmotnosti

Postup měření:

**Výška** měření s přesností na 0,1 cm antropometrem A – 319 (A – 213) (Opting servis, Česká republika) ve vzpřímeném postoji, hlavu má proband v takové úrovni, jako by se díval do dálky. Měří se bez obuvi, paty a špičky nohou u sebe.

**Tělesná hmotnost** vážení na osobní digitální váze Inner Scan-Body Composition Monitor typu 532 (Tanita Corporation, Tokio, Japonsko) s přesností na 0,1 kg, za standardních podmínek ve spodním prádle, bez obuvi a nejlépe ráno nalačno. Proband stojí v klidu tak, aby špičky prstů se dotýkaly horní elektrody a paty dolní elektrody.

## 7.2 Bioimpedance

K bioimpedančnímu vyšetření složení těla byl použit přístroj BCM Fresenius Medical Care AG & Co (Bad Hamburg, Německo).

Postup měření:

1) Odmaštění pacientovi kůže (lihobenzínem) na místech, kam se umístí (nalepí) 4 měrné elektrody: 2 na horní a 2 na dolní končetinu – zápěstí a nárt na stejné straně těla.

2) Umístění (nalepení) elektrody (potřebné zkontrolování správného přilnutí elektrod k pokožce; vždy nutné použít nové elektrody):

proximální elektroda – ohyb kloubu (zápěstí nebo nárt)

distální elektroda – o několik cm blíže směrem k prstům

3) Zapnutí přístroje (pokud není dostatečně nabitá baterie, je nutné napojení přes adaptér).

4) Vložení karty (patient card).

5) Nastavení potřebných parametrů (výška, váha, věk, pohlaví).

6) Asi 5 minut po umístění elektrod napojení svorek:

- černá svorka na proximální elektrodu
- červená svorka na distální elektrodu

7) Před zahájením měření je nutné zkontrolování, zda se nevytváří vodivostní mosty (nesmí být dotyk mezi končetinami a tělem, případně mezi končetinami).

8) Po spuštění měření se na obrazovce objeví Cole-Cole diagram a hodnocení kvality měření v rozmezí 0–100 (samotné měření trvá cca 2–3 minuty).

9) Po skončení měření zkontrolování displeje – stanovené hodnoty jednotlivých parametrů.

10) Po zkontrolování naměřených dat odpojení svorek, vyjmutí karty, vypnutí přístroje a odstranění nalepených elektrod.

11) Vložení karty do čtečky a přenesení dat pomocí softwaru Fluid management tool.

## 7.3 Statistické hodnocení

Výsledky jsou prezentovány jako aritmetický průměr ( $X$ )  $\pm$  směrodatná odchylka (SD).

Statistické hodnocení bylo provedeno v programu GraphPadPrism verze 5.02, kde jsme vyhodnotili základní statistické parametry (Min – minimum, Max – maximum,  $X$  – aritmetický průměr, Med – medián, 25% a 75% P – 25% a 75% percentil, SD – směrodatná odchylka, SE – výběrová směrodatná odchylka, HL – horní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, DL – dolní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru). Dále jsme použili ANOVA test (nepárový test) a t-test (nepárový a neparametrický), abychom zjistili významný rozdíl mezi hodnotami BIA. Korelace byly určeny XY analýzou. Za statisticky signifikantní rozdíl byla považována hodnota  $p < 0,05$ .

Ke statistickému zpracování výsledků byl použit program Microsoft Office Excel, 2010.

## 8. Výsledky

### 8.1 Tabulky

#### 8.1.1 Vyšetření z období P1

Tabulka 3: Bioimpedanční parametry I v období P1

	Výška [cm]	Hmotnost [kg]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	TBW [l]	ECW [l]	ICW [l]	OH [l]	IM [-]	Phi 50 kHz [°]
<b>Min</b>	153	57,2	19	22,3	10,6	11,7	-3,3	0,7916	4,33
<b>25% P</b>	158,3	64	22,7	30,13	14,33	15,73	1,86E-09	0,8076	4,86
<b>Med</b>	170,5	67,05	25,7	34,25	15,9	17,5	0,95	0,8257	5,145
<b>75% P</b>	178	80,98	26,9	39,65	18,6	20,63	1,4	0,831	5,425
<b>Max</b>	188	93,3	29,9	49,8	19,5	32,1	1,7	0,8527	6,53
<b>X</b>	169,7	71,76	24,98	34,64	16,05	18,49	0,4917	0,822	5,147
<b>SD</b>	11,08	10,81	3,278	7,074	2,651	5,057	1,377	0,01725	0,582
<b>SE</b>	3,199	3,121	0,9463	2,042	0,7653	1,46	0,3974	0,005456	0,168
<b>DL</b>	162,6	64,89	22,89	30,15	14,37	15,28	-0,3831	0,8096	4,777
<b>HL</b>	176,7	78,63	27,06	39,14	17,73	21,7	1,366	0,8343	5,516

Vysvětlivky pro tab 3–8: Min – minimum, 25% P – 25% percentil, Med – medián, 75% P – 75% percentil, Max – maximum, X – aritmetický průměr, SD – směrodatná odchylka, SE – výběrová směrodatná odchylka, DL – dolní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, HL – horní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru.

**Tabulka 4:** Bioimpedanční parametry II v období P1

	LTI [kg/m <sup>2</sup> ]	LTM [kg]	LTM [%]	LTI třída	Tuk [kg]	Tuk [%]	FTI [kg/m <sup>2</sup> ]	FTI třída	ATM [kg]	BCM [kg]
<b>Min</b>	8,8	20,6	36,1	-1	19,9	29,8	8,4	0	27,1	9,8
<b>25% P</b>	11,11	30,3	43,4	-1	20,4	31,9	9,8	0	27,7	16,7
<b>Med</b>	11,2	33,5	47,3	-1	27	37,7	14	0	36,7	17,3
<b>75% P</b>	12,8	38,8	52,3	0	30,8	41,2	14,9	1	41,9	20,2
<b>Max</b>	14,9	43,5	57,9	0	41,7	47,2	17,9	1	56,7	23,8
<b>X</b>	11,75	33,75	46,89	-0,7273	27,11	37,52	13,12	0,4545	36,88	17,79
<b>SD</b>	1,606	6,424	6,89	0,4671	6,318	5,655	2,88	0,5222	8,597	3,923
<b>SE</b>	0,4843	1,937	2,077	0,1408	1,905	1,705	0,8684	0,1575	2,592	1,183
<b>DL</b>	10,67	29,44	42,26	-1,041	22,86	33,72	11,18	0,1037	31,11	15,16
<b>HL</b>	12,83	38,07	51,52	-0,4135	31,35	41,32	15,05	0,8054	42,66	20,43

## 8.1.1 Vyšetření z období P2

Tabulka 5: Bioimpedanční parametry I v období P2

	Výška [cm]	Hmotnost [kg]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	TBW [l]	ECW [l]	ICW [l]	OH [l]	IM [-]	Phi 50 kHz [°]
<b>Min</b>	151	57,6	19,7	22,7	11,5	11,2	-0,1	0,8108	3,49
<b>25% P</b>	154,8	63,08	20,13	28,25	13,93	14,6	1,025	0,8131	4,055
<b>Med</b>	171	68	27,1	33,85	16,7	16,2	1,85	0,8455	4,54
<b>75% P</b>	179,3	82,68	27,93	40,13	19,43	20,15	2	0,8606	5,378
<b>Max</b>	187	94,1	29,7	43	20,6	23,5	4	0,8782	5,56
<b>X</b>	169,2	72,24	25,32	33,65	16,62	17,02	1,69	0,8427	4,586
<b>SD</b>	12,45	12,4	3,848	6,553	3,052	3,829	1,083	0,02503	0,7325
<b>SE</b>	3,938	3,923	1,217	2,072	0,9653	1,211	0,3424	0,007915	0,2316
<b>DL</b>	160,3	160,3	22,57	28,96	14,44	14,28	0,9155	0,8248	4,062
<b>HL</b>	178,1	178,1	28,07	38,34	18,8	19,76	2,464	0,8606	5,11

**Tabulka 6: Bioimpedanční parametry II v období P2**

	<b>LTI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	<b>LTM</b> [kg]	<b>LTM</b> [%]	<b>LTI</b> třída	<b>Tuk</b> [kg]	<b>Tuk</b> [%]	<b>FTI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	<b>FTI</b> třída	<b>ATM</b> [kg]	<b>BCM</b> [kg]
<b>Min</b>	8,3	19	32,4	-1	10,5	15,2	4,1	-1	14,2	8,8
<b>25% P</b>	9,8	28,05	37,2	-1	19,93	33,15	9,225	0	27,08	14,03
<b>Med</b>	11,3	29,85	42,8	-1	27,8	39,55	15,05	1	37,8	15,3
<b>75% P</b>	12,5	39,13	52,2	0	31,93	43,93	16,33	1	43,45	20,43
<b>Max</b>	15,1	52,9	76,8	0	41,4	48,6	17,8	1	56,4	29,5
<b>X</b>	11,42	33,27	46,33	-0,6	26,92	37,07	13,1	0,5	36,62	17,29
<b>SD</b>	2,024	9,731	12,96	0,5164	8,758	9,497	4,466	0,7071	11,96	5,95
<b>SE</b>	0,6401	3,077	4,097	0,1633	2,77	3,003	1,412	0,2236	3,781	1,882
<b>DL</b>	9,972	26,31	37,06	-0,9694	20,65	30,28	9,905	-0,00584	36,62	17,29
<b>HL</b>	12,87	40,23	55,6	-0,2306	33,19	43,86	16,29	1,006	11,96	5,95

## 8.1.2 Vyšetření z období P3

Tabulka 7: Bioimpedanční parametry I v období P3

	Výška [cm]	Hmotnost [kg]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	TBW [l]	ECW [l]	ICW [l]	OH [l]	IM [-]	Phi 50 kHz [°]
<b>Min</b>	150	56,5	19,5	23,5	12	11,5	-0,2	0,8101	3,87
<b>25% P</b>	153,8	65,6	21,5	30,03	14,13	15,85	0,6	0,8161	4,253
<b>Med</b>	174	68,85	27,45	35,7	17,7	17,65	1,65	0,8269	5,07
<b>75% P</b>	179,8	89,68	28,55	43,5	20,68	23	2,725	0,8571	5,43
<b>Max</b>	189	97,6	31,9	45,3	21,7	24,2	3,2	0,8675	5,61
<b>X</b>	169,6	74,84	26,09	36,06	17,41	18,65	1,6	0,8347	4,876
<b>SD</b>	13,76	13,94	4,125	7,332	3,347	4,187	1,123	0,02154	0,6134
<b>SE</b>	3,44	3,485	1,031	1,833	0,8367	1,047	0,2808	0,007617	0,1534
<b>DL</b>	162,3	67,41	23,89	32,16	15,63	16,42	1,002	0,8167	4,549
<b>HL</b>	177	82,27	28,29	39,97	19,2	20,88	2,198	0,8527	5,203



**Tabulka 8:** *Bioimpedanční parametry II období P3*

	<b>LTI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	<b>LTM</b> [kg]	<b>LTM</b> [%]	<b>LTI</b> třída	<b>Tuk</b> [kg]	<b>Tuk</b> [%]	<b>FTI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	<b>FTI</b> třída	<b>ATM</b> [kg]	<b>BCM</b> [kg]
<b>Min</b>	9,1	20,6	36,4	-1	11,9	17,1	4,5	0	16,2	10
<b>25% P</b>	11,05	30,68	41,33	-1	20,43	30,8	9,225	0	27,85	16,6
<b>Med</b>	13,35	35,45	49	-0,5	25,7	35,8	14,4	1	34,95	18,9
<b>75% P</b>	14,38	47,18	53,43	0	33,75	40,68	15,55	1	45,95	26,68
<b>Max</b>	15,7	51,7	74,2	0	35,7	44,6	15,9	1	48,6	28,5
<b>X</b>	12,78	37,4	49,98	-0,5	25,94	34,65	12,56	0,625	35,31	20,23
<b>SD</b>	2,111	9,891	11,04	0,5164	7,761	8,184	3,999	0,5	10,56	6,023
<b>SE</b>	0,5278	2,473	2,76	0,1291	1,94	2,046	0,9997	0,125	2,64	1,506
<b>DL</b>	11,65	32,13	44,09	-0,7752	21,8	30,29	10,43	0,3586	29,69	17,02
<b>HL</b>	13,9	42,67	55,86	-0,2248	30,07	39,01	14,69	0,8914	40,94	23,43

Tělesná hmotnost byla na začátku měření před započítím chemoterapie v období P1 nejnižší a postupně se v průběhu léčení a ukončení zvyšovala (v období P1 byla  $71,76 \pm 10,81$  kg, P2  $72,44 \pm 12,40$  kg, P3  $74,84 \pm 13,94$  kg). Ten samý trend byl zaznamenán u hodnoty BMI (P1  $24,98 \pm 3,278$  kg/m<sup>2</sup>, P2  $25,32 \pm 3,848$  kg/m<sup>2</sup>, P3  $26,09 \pm 4,125$  kg/m<sup>2</sup>).

Co se týkalo hodnot objemů tělesných tekutin, ECW se postupně zvyšoval v období P1 až do P3 (P1  $16,05 \pm 2,651$  l, P2  $16,62 \pm 3,052$  l, P3  $17,41 \pm 3,347$  l), u ICW nastal nejdříve pokles v období P1 na P2 a po skončení léčby v P3 hodnota převýšila tu v P1 (P1  $18,49 \pm 5,057$  l, P2  $17,02 \pm 3,829$  l, P3  $18,65 \pm 4,187$  l). To samé lze pozorovat u TBW (P1  $34,64 \pm 7,074$  l, P2  $33,65 \pm 6,553$  l, P3  $36,06 \pm 7,332$  l).

Hodnota illness markeru byla nejvyšší v průběhu chemoterapie P2 a nejnižší na začátku před započítím léčby v období P1 (P1  $0,822 \pm 0,0175$ , P2  $0,8427 \pm 0,02503$ , P3  $0,8347 \pm 0,02154$ ).

Fázový úhel (Phi 50 kHz) klesal z období P2 oproti P1, ale již po skončení chemoterapie v období P3 se mírně navyšoval (P1  $5,147 \pm 0,582^\circ$ , P2  $4,586 \pm 0,7325^\circ$  a P3  $4,876 \pm 0,6134^\circ$ ).

Hodnoty vypovídající o netukové složce těla jako LTM v kg a % a LTI nastalo u obou hodnot k mírnému poklesu v období P1 na P2 a v období P3 se navýšilo. LTM (P1  $33,75 \pm 6,424$  kg, P2  $33,27 \pm 9,731$  kg, P3  $37,4 \pm 9,891$  kg), LTM v % (P1  $46,89 \pm 6,89$  %, P2  $46,33 \pm 12,96$  %, P3  $49,98 \pm 11,04$  %). LTI (P1  $11,75 \pm 1,606$  kg/m<sup>2</sup>, P2  $11,42 \pm 2,024$  kg/m<sup>2</sup>, P3  $12,78 \pm 2,111$  kg/m<sup>2</sup>). LTI třída (P1  $-0,7273 \pm 0,4671$ , P2  $-0,6 \pm 0,5164$ , P3  $-0,5 \pm 0,5164$ ).

V rámci hodnocení tukové složky těla, hodnoty jako tuk v kg a % zvolna klesal v období P1-P3 (P1  $27,11 \pm 6,318$  kg, P2  $26,92 \pm 8,758$  kg, P3  $25,94 \pm 7,761$  kg), (P1  $37,52 \pm 5,655$  %, P2  $37,07 \pm 9,497$  %, P3  $34,65 \pm 8,184$  %). To stejné nastalo u hodnoty ATM (P1  $36,88 \pm 8,597$  kg, P2  $36,22 \pm 11,96$  kg, P3  $35,31 \pm 10,56$  kg). FTI třída se naopak postupně zvyšovala (P1  $0,4545 \pm 0,5222$ , P2  $0,5 \pm 0,7071$ , P3  $0,625 \pm 0,5$ ).

U metabolicky aktivní tělesné hmoty BCM došlo k nepatrnému snížení mezi obdobími P1 a P2, avšak hodnota v období P3 přesahovala tu v P1 (P1  $17,79 \pm 3,923$  kg, P2  $17,29 \pm 5,95$  kg, P3  $20,23 \pm 6,023$  kg).

## 8.2 Hodnocení statisticky významného rozdílu

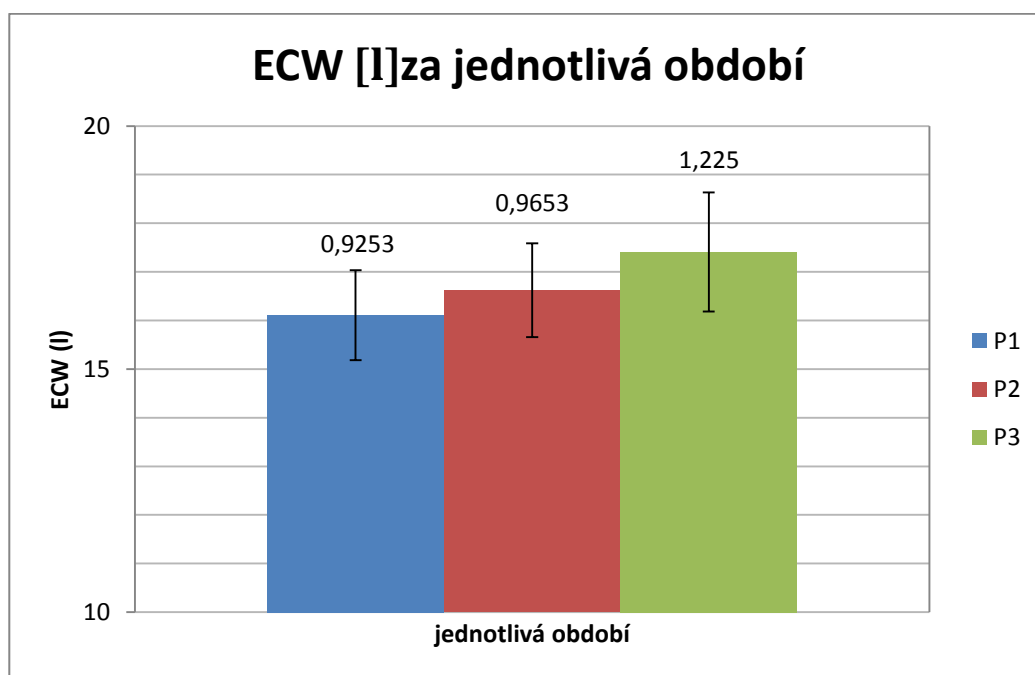
V programu GraphPadPrism byl proveden ANOVA test ke zjištění statisticky významné rozdílnosti u bioimpedančních hodnot za jednotlivá období vyšetření.

Statistická významnost ( $p < 0,05$ ) rozdílu nebyla zjištěna u žádné měřené hodnoty.

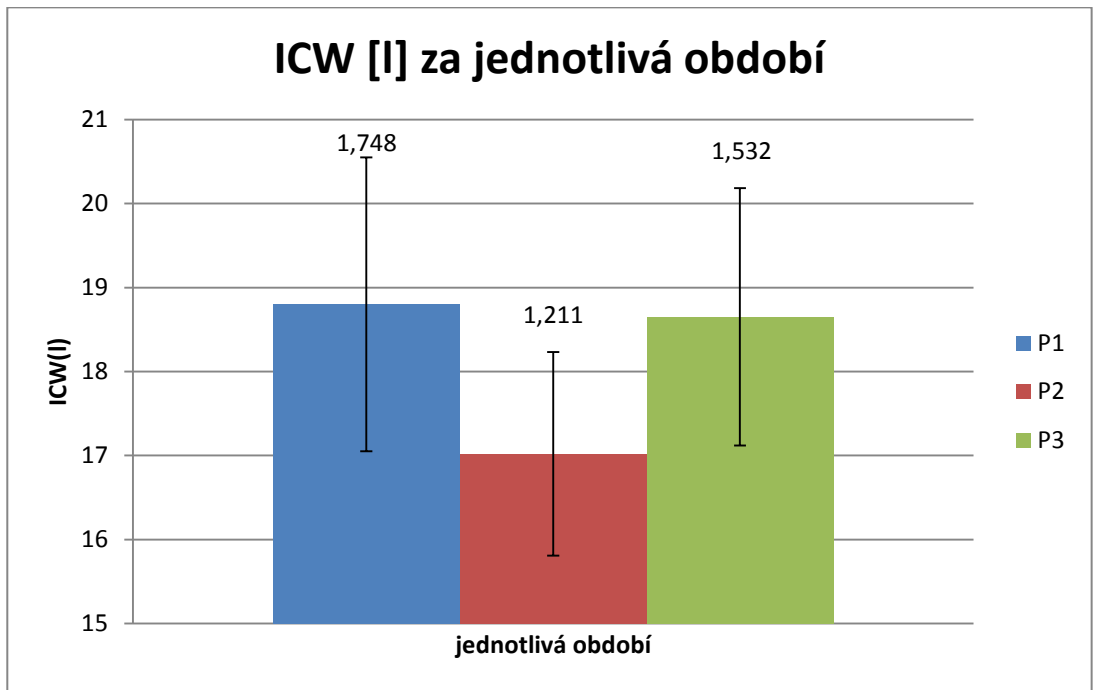
Dále byl proveden t-test bioimpedančních parametrů mezi obdobími P2 a P3 v porovnání s těmi v období P1. Žádná statisticky významná rozdílnost ( $p < 0,05$ ) mezi obdobími nenastala.

### 8.2.1 ANOVA test vybraných bioimpedančních parametrů

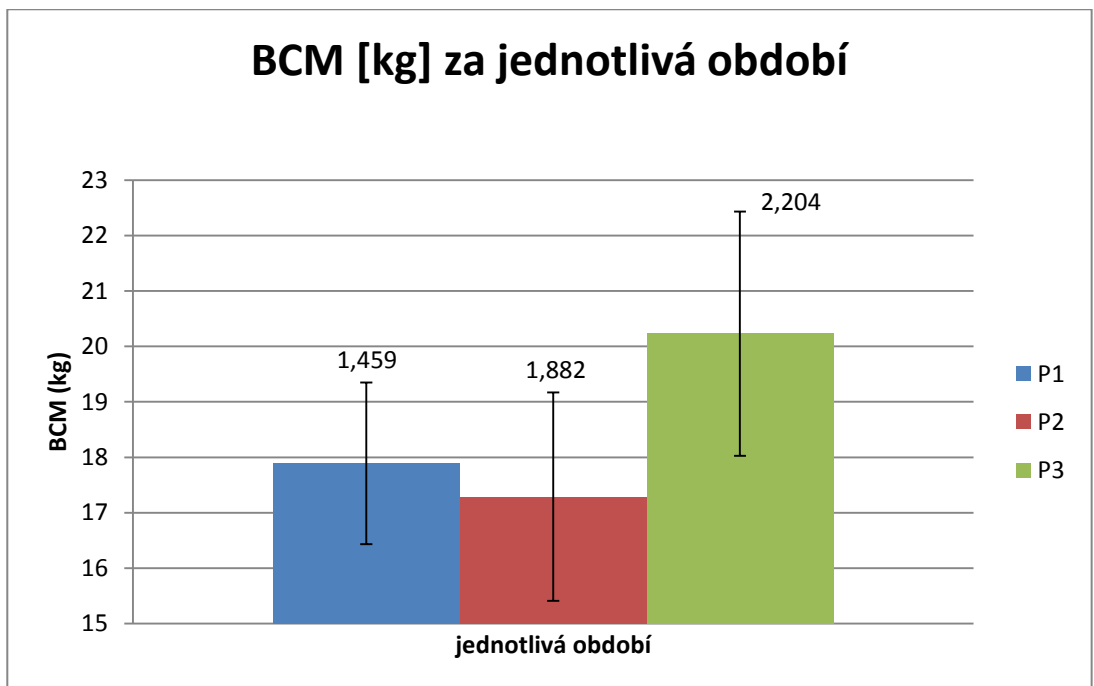
Graf 1: ECW [l] za jednotlivá období



Graf 2: ICW [l] za jednotlivá období



Graf 3: BCM [kg] za jednotlivá období



### 8.3 Korelace

Statisticky v programu GraphPadPrism byla prokázána souvislost na hladině významnosti  $p < 0,05$  mezi mnoha parametry BIA. Vzhledem k velkému množství jsou v následujícím přehledu uvedeny ty nejzákladnější.

ECW korelovala s výškou v P1 ( $r = 0,87$ ), výškou v P2 ( $r = 0,86$ ) a výškou v P3 ( $r = 0,91$ ), TBW v P1 ( $r = 0,84$ ), TBW v P2 ( $r = 0,94$ ) a TBW v P3 ( $r = 0,97$ ), ICW v P1 ( $r = 0,66$ ), ICW v P2 ( $r = 0,81$ ), ICW v P3 ( $r = 0,89$ ), LTM v P1 ( $r = 0,87$ ), LTM v P2 ( $r = 0,69$ ), LTM v P3 ( $r = 0,82$ ), BCM v P1 ( $r = 0,83$ ), BCM v P2 ( $r = 0,66$ ), BCM v P3 ( $r = 0,79$ ), tělesnou hmotností v P1 ( $r = 0,86$ ), těl. hmotností v P2 ( $r = 0,86$ ), těl. hmotností v P3 ( $r = 0,91$ ) a pohlavím v P1 ( $r = 0,85$ ), pohlavím v P2 ( $r = 0,72$ ) a pohlavím v P3 ( $r = 0,84$ ).

ICW korelovala s TBW v P1 ( $r = 0,96$ ), TBW v P2 ( $r = 0,96$ ), TBW v P3 ( $r = 0,98$ ), s LTM v P1 ( $r = 0,97$ ), LTM v P2 ( $r = 0,97$ ), LTM v P3 ( $r = 0,98$ ), s LTI v P1 ( $r = 0,77$ ), LTI v P2 ( $r = 0,87$ ), LTI v P3 ( $r = 0,85$ ), s BCM v P1 ( $r = 0,95$ ), BCM v P2 ( $r = 0,96$ ), BCM v P3 ( $r = 0,98$ ) a výškou v P1 ( $r = 0,81$ ), výškou v P2 ( $r = 0,85$ ), výškou v P3 ( $r = 0,80$ ).

TBW korelovala s výškou v P1 ( $r = 0,87$ ), výškou v P2 ( $r = 0,84$ ), výškou v P3 ( $r = 0,82$ ), LTI v P1 ( $r = 0,71$ ), LTI v P2 ( $r = 0,77$ ), LTI v P3 ( $r = 0,78$ ), LTM v P1 ( $r = 0,94$ ), LTM v P2 ( $r = 0,89$ ), LTM v P3 ( $r = 0,93$ ), pohlavím v P1 ( $r = 0,75$ ), pohlavím v P2 ( $r = 0,69$ ), pohlavím v P3 ( $r = 0,81$ ), BCM v P1 ( $r = 0,90$ ), BCM v P2 ( $r = 0,87$ ), BCM v P3 ( $r = 0,92$ ).

BCM korelovala s LTI v P1 ( $r = 0,89$ ), LTI v P2 ( $r = 0,94$ ), LTI v P3 ( $r = 0,90$ ), LTM v kg v P1 ( $r = 0,99$ ), LTM v kg v P2 ( $r = 0,99$ ), LTM v kg v P3 ( $r = 0,99$ ), LTM v % v P1 ( $r = 0,71$ ), LTM v % v P2 ( $r = 0,85$ ), LTM v % v P3 ( $r = 0,74$ ) a výškou v P1 ( $r = 0,67$ ), výškou v P2 ( $r = 0,78$ ) a výškou v P3 ( $r = 0,77$ ).

LTM korelovala s výškou v P1 ( $r = 0,78$ ), výškou v P2 ( $r = 0,85$ ), výškou v P3 ( $r = 0,84$ ), LTI v P1 ( $r = 0,82$ ), LTI v P2 ( $r = 0,91$ ), LTI v P3 ( $r = 0,85$ ), relativní LTM v % v P1 ( $r = 0,69$ ), relativní LTM v % v P2 ( $r = 0,85$ ), relativní LTM v % v P3 ( $r = 0,76$ ) a relativním tukem v % v P1 ( $r = -0,72$ ), relativním tukem v % v P2 ( $r = -0,84$ ), relativním tukem v % v P3 ( $r = -0,74$ ).

FTI koreloval s BMI v P1 ( $r = 0,79$ ), BMI v P2 ( $r = 0,90$ ), BMI v P3 ( $r = 0,88$ ), relativním LTM v % v P1 ( $r = -0,91$ ), relativním LTM v P2 ( $r = -0,94$ ), relativní LTM v % v P3 ( $r = -0,90$ ), tukem v kg v P1 ( $r = 0,83$ ), tukem v kg v P2 ( $r = 0,91$ ), tukem v kg v P3 ( $r = 0,88$ ), relativním tukem v % v P1 ( $r = 0,90$ ), relativním tukem v % v P2 ( $r = 0,95$ ), relativním tukem v % v P3 ( $r = 0,94$ ), ATM v P1 ( $r = 0,83$ ), ATM v P2 ( $r = 0,91$ ), ATM v P3 ( $r = 0,88$ ).

Tuk v kg koreloval s BCM v P1 ( $r = 0,76$ ), BCM v P2 ( $r = 0,87$ ), BCM v P3 ( $r = 0,89$ ), relativním LTM v P1 ( $r = -0,68$ ), relativním LTM v P2 ( $r = -0,82$ ), relativním LTM v P3 ( $r = -0,72$ ), relativním tukem v % v P1 ( $r = 0,64$ ), relativním tukem v % v P2 ( $r = 0,82$ ), relativním tukem v % v P3 ( $r = 0,73$ ), ATM v P1 ( $r = 1,00$ ), ATM v P2 ( $r = 1,00$ ), ATM v P3 ( $r = 1,00$ ).

ATM korelovala s BMI v P1 ( $r = 0,76$ ), BMI v P2 ( $r = 0,87$ ), BMI v P3 ( $r = 0,89$ ), relativním LTM v % v P1 ( $r = -0,68$ ), relativním LTM v % v P2 ( $r = -0,82$ ), relativním LTM v % v P3 ( $r = -0,72$ ).

Illness marker koreloval s Phi 5 kHz v období P1 ( $r = -0,75$ ), Phi 5 kHz v období P2 ( $r = -0,88$ ), Phi 5 kHz v období P3 ( $r = -0,82$ ), Phi 7 kHz v období P1 ( $r = -0,85$ ), Phi 7 kHz v období P2 ( $r = -0,93$ ), Phi 7 kHz v období P3 ( $r = -0,92$ ), Phi 8 kHz v období P1 ( $r = -0,87$ ), Phi 8 kHz v období P2 ( $r = -0,95$ ), Phi 8 kHz v období P3 ( $r = -0,94$ ), Phi 9 kHz v období P1 ( $r = -0,89$ ), Phi 9 kHz v období P2 ( $r = -0,95$ ), Phi 9 kHz v období P3 ( $r = -0,95$ ), Phi 10 kHz v období P1 ( $r = -0,90$ ), Phi 10 kHz v období P2 ( $r = -0,96$ ), Phi 10 kHz v období P3 ( $r = -0,96$ ), Phi 10 kHz v období P3 ( $r = -0,96$ ), Phi 11 kHz v období P1 ( $r = -0,87$ ), Phi 11 kHz v období P2 ( $r = -0,87$ ), Phi 11 kHz v období P3 ( $r = -0,96$ ), Phi 12 kHz v období P1 ( $r = -0,87$ ), Phi 12 kHz v období P2 ( $r = -0,97$ ), Phi 12 kHz v období P3 ( $r = -0,97$ ), Phi 14 kHz v období P1 ( $r = -0,94$ ), Phi 14 kHz v období P2 ( $r = -0,98$ ), Phi 14 kHz v období P3 ( $r = -0,98$ ), Phi 15 kHz v období P1 ( $r = -0,94$ ), Phi 15 kHz v období P2 ( $r = -0,98$ ), Phi 15 kHz v období P3 ( $r = -0,98$ ), Phi 16 kHz v období P1 ( $r = -0,85$ ), Phi 16 kHz v období P2 ( $r = -0,98$ ), Phi 16 kHz v období P3 ( $r = -0,98$ ), Phi 18 kHz v období P1 ( $r = -0,93$ ), Phi 18 kHz v období P2 ( $r = -0,99$ ), Phi 18 kHz v období P3 ( $r = -0,97$ ), Phi 20 kHz v období P1 ( $r = -0,97$ ), Phi 20 kHz v období P2 ( $r = -0,99$ ), Phi 20 kHz v období P3 ( $r = -0,99$ ), Phi 23 kHz v období P1 ( $r = -0,96$ ), Phi 23 kHz v období P2 ( $r = -0,99$ ), Phi 23 kHz v období P3 ( $r = -0,99$ ), Phi 25 kHz v období P1 ( $r = -0,99$ ), Phi 25 kHz v období P2 ( $r = -0,99$ ), Phi 25 kHz v období P3 ( $r = -0,99$ ), Phi 28 kHz v období P1 ( $r = -0,99$ ), Phi 28 kHz v období P2 ( $r = -0,99$ ), Phi 28 kHz v období P3 ( $r = -0,99$ ), Phi 31 kHz v období P1 ( $r = -0,99$ ), Phi 31 kHz v období P2 ( $r = -1,00$ ), Phi 31 kHz v období P3 ( $r = -1,00$ ), Phi 43 kHz v období P1 ( $r = -0,97$ ), Phi 43 kHz v období P2 ( $r = -1,00$ ), Phi 43 kHz v období P3 ( $r = -1,00$ ), Phi 50 kHz v období P1 ( $r = -0,93$ ), Phi 50 kHz v období P2 ( $r = -0,99$ ), Phi 50 kHz v období P3 ( $r = -0,99$ ), Phi 54 kHz v období P1 ( $r = -0,91$ ), Phi 54 kHz v období P2 ( $r = -0,99$ ), Phi 54 kHz v období P3 ( $r = -0,99$ ), Phi 60 kHz v období P1 ( $r = -0,89$ ), Phi 60 kHz

v období P2 ( $r = -0,99$ ), Phi 60 kHz v období P2 ( $r = -0,99$ ), Phi 60 kHz v období P3 ( $r = -0,99$ ), Phi 67 kHz v období P1 ( $r = -0,88$ ), Phi 67 kHz v období P2 ( $r = -0,98$ ), Phi 67 kHz v období P3 ( $r = -0,98$ ), Phi 75 kHz v období P1 ( $r = -0,86$ ), Phi 75 kHz v období P2 ( $r = -0,97$ ), Phi 75 kHz v období P3 ( $r = -0,98$ ), Phi 83 kHz v období P1 ( $r = -0,83$ ), Phi 83 kHz v období P2 ( $r = -0,96$ ), Phi 83 kHz v období P3 ( $r = -0,97$ ), Phi 93 kHz v období P1 ( $r = -0,81$ ), Phi 93 kHz v období P2 ( $r = -0,95$ ), Phi 93 kHz v období P3 ( $r = -0,96$ ), Phi 100 kHz v období P1 ( $r = -0,85$ ), Phi 100 kHz v období P2 ( $r = -0,94$ ), Phi 100 kHz v období P3 ( $r = -0,95$ ), Phi 115 kHz v období P1 ( $r = -0,76$ ), Phi 115 kHz v období P2 ( $r = -0,92$ ), Phi 115 kHz v období P3 ( $r = -0,93$ )<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> r – Pearsonův koeficient

## 9. Diskuze

Obecně pacienty s NSCLC a jejich nutričním stavem se zabývá celosvětově z hlediska bioelektrických vlastností velmi málo studií. Prozatím zůstává metoda BIA validována na zdravé jedince, bez abnormalit tělesných tekutin a extrémních hodnot BMI. Proto je stále potřeba provádět další výzkumy a studie u těchto i dalších pacientů postižených rakovinou, což může trvat i několik let.

Některé hodnoty jsme porovnali s těmi fyziologickými (tělesný tuk, TBW, ICW a ECW). O stavu netučné složky těla podle použitého přístroje BCM vypovídá LTI třída, o tělesném tuku FTI třída.

V naší provedené studii nebyl prokázán žádný statisticky významný rozdíl u žádného z parametrů BIA. Dle hodnot LTI třídy (vypovídá o stavu tělesných proteinů a svaloviny), které byly pod fyziologickou mez ve všech 3 obdobích vyšetření, lze tedy říci, že u našich pacientů došlo k malnutrici.

Dle Gupty et al. malnutrice souvisí se změnami v integritě buněčných membrán a rovnováze tělesných tekutin. Podle nich je v pokročilém stádiu NSCLC často přítomna malnutrice (Gupta et al., 2009). Což se v naší studii potvrdilo.

Většina studií se soustředí na hodnocení fázového úhlu (PA) u pacientů s bronhogenním karcinomem. Podle některé studie ti s PA menším než  $4,5^\circ$  měli kratší přežití (Toso et al., 2000). V jiné PA menší než  $5,3^\circ$  měli kratší přežití a navrhují zvýšit PA nutričním zásahem, čímž by se zlepšilo přežití (Gupta et al., 2009). V naší studii byla průměrná hodnota PA v období P1  $5,1^\circ$ , v P2  $4,6^\circ$  a P3  $4,9^\circ$ . Podle jiných PA souvisí s BCM a poměrem ICW/ECW a je indikátorem malnutrice (Paiva et al., 2011).

Harvie et al. prokázali u mužů s NSCLC zvýšení obsahu tělesného tuku, paradoxně ne u žen (Harvie et al., 2003). Naopak my jsme prokázali snížování tělesného tuku během vyšetřování za všechna 3 období, ale podle FTI třídy byly naši pacienti nad fyziologické hodnoty (podrobněji v závěru).

Stejně jako ve studii Jaffrin a Morel byla prokázána korelace mezi BCM a ICW, TBW a ECW (Jaffrin a Morel, 2008) a mezi LTM a ICW ([www.bcm-fresenius.com](http://www.bcm-fresenius.com)).

V naší studii pacienti měli hodnotu illness markeru v průměru kolem 0,8 ve všech třech obdobích. Z toho plyne, že měli horší prognózu (norma  $< 0,75$ ).



## 10. Závěr

Podle provedených testů – ANOVA test a t-test nebyl prokázán žádný statisticky významný rozdíl u žádného z parametrů BIA, což svědčí o profitu chemoterapeutické léčby, ale na druhou stranu byla zjištěna u pacientů malnutrice, dle hodnot LTI třídy (vypovídající o stavu proteinů a svaloviny v těle), které byly pod fyziologickou mez ve všech 3 obdobích. Dále byl zjištěn úbytek ICW a přebytek tekutiny v ECW. Konkrétně: ECW se navyšovala v období P1 až do P3, na rozdíl hodnoty ICW a TBW klesaly z období P1 do P2, ale v P3 převýšily tu z P1. ECW převýšil fyziologickou hodnotu (20 %) ve všech třech obdobích (P1 23 %, P2 22,8 %, P3 23,3 %). Naopak ICW byl pod fyziologickou mez (40 %) (P1 25,8 %, P2 23,5 %, P3 24,9 %) a totéž TBW (60 %) (P1 48,3 %, P2 46,5 %, P3 48,2 %). Navíc byl zjištěn obsah přebytečné tekutiny (P1 0,5 l, P2 1,7 l, P3 1,6 l).

Tělesný tuk u našich pacientů klesal z období P1 do P3, což vyvrací Harvie et al., kde prokázali zvýšení těl. tuku pouze u mužů. Tělesný tuk byl v období P1 a P2 nad fyziologické hodnoty pro muže (10–20 %) i ženy (33–35 %), v období P3 pouze jen pro muže, ale pro ženy zůstal v normě (P1 37,5 %, P2 37,1 %, P3 34,7 %). To samé potvrdila hodnota FTI třída, která byla ve všech 3 obdobích nad fyziologickou hodnotu (P1 0,45, P2 0,5, P3 0,63). U některých pacientů byla hodnota FTI třídy vyšší než fyziologické rozmezí (v P1 u 4 pacientů, P2 u 6, P3 u 5), zbytek se nacházel ve fyziologických hodnotách (P1 u 5, P2 u 3, P3 u 3). Pouze 1 pacient byl v období P2 pod fyziologické hodnoty.

U hodnocení netučné tělesné hmoty (LTM a LTI) v období P1 a P2 byl nepatrný rozdíl a v období P3 byl zaznamenán nárůst, ale dle hodnot LTI třídy byly tyto hodnoty pod fyziologickou mez ve všech 3 obdobích (P1 -0,73, P2 -0,6, P3 -0,5).

Hodnota PA se pohybovala v obdobích P1–P3 průměrně kolem 5, což je podle jedné studie ještě dostačující pro lepší přežití (Toso et al., 2000), ale podle jiné je to málo (Gupta et al., 2009).

Illness marker byl nad normou ve všech třech obdobích ( $> 0,75$ ). Z toho plyne, že pro tak závažné onemocnění, kam se řadí NSCLC, je prognóza horší.

Dále jsme prokázali statisticky významné korelace mezi objemy tělesných tekutin (ICW, ECW a TBW), mezi tělesnou hmotností a ECW, mezi výškou a ECW, ICW, TBW, BCM a LTM, mezi pohlavím a TBW, ECW, mezi BCM a ECW, ICW, TBW, LTI, LTM, tukem, mezi LTM a LTI, tukem (%), mezi FTI a BMI, tukem (kg, %), ATM, mezi BMI

a ATM. Negativní korelace mezi relativní LTM a relativním tukem (%), FTI, tukem (kg), mezi ATM a relativní LTM a mezi illness markerem a hodnotami fázového úhlu od 5-115 kHz.

# 11. Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Biologických a lékařských věd

Kandidát Mgr. Jana Netolická

Konzultant PharmDr. Miloslav Hronek, Ph.D.

Název rigorózní práce Hodnocení bioimpedančních parametrů u pacientů s bronchogenním karcinomem

Cílem naší studie bylo porovnat bioimpedanční parametry u pacientů s NSCLC ve stádiích III. a IV. v obdobích P1 (před 1. cyklem chemoterapie), P2 (za 6 týdnů po prvním vyšetření, před 3. cyklem chemoterapie) a P3 (3–4 týdny po posledním 4. cyklu chemoterapie). Měření bylo provedeno na 10 pacientech, z toho bylo 7 mužů a 3 ženy, průměrného věku  $64 \pm 8,05$  let.

Naše výsledky neprokázaly žádný statisticky ( $p < 0,05$ ) významný rozdíl mezi hodnotami jednotlivých parametrů BIA (ANOVA test a t-test). Navíc bylo nalezeno mnoho korelačních vztahů mezi BIA hodnotami, které vyplývají z jejich výpočtových vzorců.

Souhrnně lze říci, že jsme v naší studii u pacientů prokázali malnutrici a dle hodnot fázového úhlu a illness markeru měli pacienti horší prognózu.

ECW převýšil fyziologickou hodnotu (20 %) ve všech třech obdobích (P1 23 %, P2 22,8 %, P3 23,3 %). Naopak ICW byl pod fyziologickou mez (40 %) (P1 25,8 %, P2 23,5 %, P3 24,9 %) a totéž TBW (60 %) (P1 48,3 %, P2 46,5 %, P3 48,2 %).

Tělesný tuk byl v období P1 a P2 nad fyziologické hodnoty pro muže (10–20 %) i ženy (33–35 %), v období P3 pouze jen pro muže, ale pro ženy zůstal v normě (P1 37,8 %, P2 37,2 %, P3 34,7 %). To samé potvrdila hodnota FTI třída, která byla ve všech 3 obdobích nad fyziologickou hodnotu (P1 0,45, P2 0,5, P3 0,63).

V hodnocení netučné tělesné hmoty dle hodnot LTI třídy, byly hodnoty pod fyziologickou mez ve všech 3 obdobích (P1 -0,73, P2 -0,6, P3 -0,5).

## 12. Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biological and Medical Sciences

Candidate Mgr. Jana Netolická

Consultant PharmDr. Miloslav Hronek, Ph.D.

Title of Thesis Evaluation of the bioimpedance parameters in patients with bronchial carcinoma

The aim of our study was to compare BIA parameters among patients with NSCLC in stage III. and IV., in periods P1 (before the 1st cycle of chemotherapy), P2 (in 6 weeks after the first examination before the 3rd cycle of chemotherapy) and P3 (3–4 weeks after the last 4th cycle of chemotherapy). Measurements was taken among 10 patients, 7 men and 3 women, in average age  $64 \pm 8,05$  years.

Our results did not prove a statistical ( $p < 0,05$ ) significant difference between values of individual parameters BIA (ANOVA test and t-test) and on the other way lots of correlative relations were found among values of BIA , which follow from calculating patterns.

In summary we can say, that we demonstrated malnutrition in our patients and according to the values of phase angle and illness marker had patients a worse prognosis.

ECW exceeded the physiological value (20 %) in all three periods (P1 23 %, P2 22,8 % P3 23,3 %). Conversely ICW below the physiological limit (40 %) (P1 25,8 % P2 23,5 % P3 24,9 %) and the same TBW (60 %) (P1 48,3 % P2 46,5 % P3 48,2 %).

Body fat was in the period P1 and P2 above normal levels for men (10–20 %) and women (33–35 %) in the period P3 only just for men, but for women remained normal (P1 37,8 %, P2 37,2 %, P3 34,7 %). This also confirmed the value of the FTI class, which was in all three periods above physiological levels (P1 0,45, P2 0,5 P3 0,63).

In the evaluation of the fat-free mass according LTI class values, were below the physiological limit in all three periods (P1-0,73, P2 -0,6, P3 -0,5).

## 13. Seznam tabulek

**Tabulka 1:** *Určení stádia rakoviny plic podle TNM podskupin*

**Tabulka 2:** *TNM klasifikace*

**Tabulka 3:** *Bioimpedanční parametry I v období P1*

**Tabulka 4:** *Bioimpedanční parametry II v období P1*

**Tabulka 5:** *Bioimpedanční parametry I v období P2*

**Tabulka 6:** *Bioimpedanční parametry II v období P2*

**Tabulka 7:** *Bioimpedanční parametry I v období P3*

**Tabulka 8:** *Bioimpedanční parametry II období P3*

## 14. Seznam grafů

**Graf 1:** *ECW [l] za jednotlivá období*

**Graf 2:** *ICW [l] za jednotlivá období*

**Graf 3:** *BCM [kg] za jednotlivá období*

## 15. Seznam obrázků

**Obrázek 1:** *Princip BIS měření*

## 16. Použité zkratky

### Použité zkratky I

<b>zkratka</b>	<b>vysvětlení zkratk</b>	<b>český význam</b>
ATM	adipose tissue mass	tuková tkáňová hmota
BCA	bronchial carcinoma	bronhogenní karcinom
BCM	body composition monitor	přístroj měřící složení těla
BIA	bioelectrical impedance analysis	bioelektrická impedanční analýza
BMI	body mass index	index tělesné hmotnosti
DL	lower 95 % confidence intervals of mean	dolní limit 95 % intervalu spolehlivosti aritmetického průměru
ECW	extracellular water	extracelulární tekutina
FFM	fat-free mass	tukoprostá hmota
FTI	fat tissue index	index tukové tkáně
FTM	fat tissue mass	tuková tkáňová hmota
HL	upper 95 % confidence intervals of mean	horní limit 95 % intervalu spolehlivosti aritmetického průměru
ICW	intracellular water	intracelulární tekutina
IM	illness marker	illness marker
LBM	lean body mass	tukoprostá tělesná masa
LTI	lean tissue index	index tukoprosté tkáně
LTM	lean tissue mass	tukoprostá tkáňová hmota

## Použité zkratky II

zkratka	vysvětlení zkratek	český význam
Max	maximum	maximum
Med	median	medián
Min	minimum	minimum
NSCLC	non-small cell lung cancer	nemalobuněčný karcinom plic
PA	phase angle	fázový úhel
OH	overhydration	přebytečná tekutina
<i>r</i>	Pearson r	Pearsonův koeficient
R	–	odpor
SCLC	small cell lung cancer	malobuněčný karcinom plic
SE	standard error	výběrová směrodatná odchylka
SD	standard deviation	směrodatná odchylka
TBW	total body water	celková tělesná tekutina
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor- $\alpha$	tumor nekrotizující faktor $\alpha$
TNM classification	tumor, nodes and metastases classification	klasifikace dle tumoru, lymfatických uzlin a metastáz
X	mean	aritmetický průměr
$X_c$	–	reaktance
25 % P	25 % percentile	25 % percentil
75 % P	75 % percentile	75 % percentil

## 17. Použité zdroje

- BELLIZZI V, SCALFI L, TERRACCIANO V, MARRA M, IORIO BD. The prediction of single-frequency BIA variables from individual characteristics. *Acta Diabetologica*. 2003;40:233-235.
- GUPTA D, LAMMERSFELD CA, BURROWS JL, DAHLK SL, VASHI PG, GRUTSCH JF, HOFFMAN S, LIS CHG. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practise: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6):1634-1638.
- GUPTA D, LIS CHG, DAHLK SL, KING J, VASHI PG, GRUTSCH JF, LAMMERSFELD CA. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutrition Journal*. 2008;7:19.
- GUPTA D, LAMMERSFELD CA, VASHI PG, KING J, DAHLK SL, GRUTSCH JF, LIS CHG. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practise: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2009;9:37.
- ERBAYCU AE, KAZANCI MN, BIÇMEN C, TUKSAVUL F, USLU Ö, GÜRSOY S, GÜÇLÜ SZ. Initial anthropometric values and nutritional status is related to survival in advanced non-small cell lung cancer. *Turkiye Klinikleri Journal of Medicine Sciences*. 2010;30(4):1177-1184.
- HARVIE MN, CAMBELL IT, THATCHER N, BAILDAM A. Changes in body composition in men and women with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) undergoing chemotherapy. *Journal of human nutrition and dietetics*. 2003;16(5):323-326.
- HARVIE MN, HOWELL A, THATCHER N, BAILDAM A, CAMPBELL I.: Energy balance in patients with advanced NSCLC, metastatic melanoma and metastatic brest cancer receiving chemotherapy – a longitudinal study. *British Journal of Cancer*. 2005;92:673-680.
- JAFFRIN MY, MOREL H. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Medical Engineering & Physics*. 2008;30:1257-1269.
- JAFFRIN MY. Body composition determination by bioimpedance: an update. *Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2009;12:482-486.



- KANASHIKI M, SAIRENCHI T, SAITO Y, ISHIKAWA H, SATOH H, SEKIZAWA K. Body mass index and lung cancer. A case-control study of subjects participating in a mass-screening program. *Chest*. 2005;128(3):1490-1496.
- KLEIN J. *Chirurgie karcinomu plic*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, 2006:220. ISBN 80-247-1384-5.
- KONDO T, HORI Y, YATSUYA H, TAMAKOSHI K, TOYOSHIMA H, NISHINO Y, SEKI N, ITO Y, WAKAI K, TAMAKOSHI A, SUZUKI K, OZASA K, WATANABE Y, ANDO M. Lung cancer mortality and body mass index in a Japanese cohort: findings from the Japan Collaborative Cohort Study (JACC Study). *Cancer Causes & Control*. 2007;18:229-234.
- a)KYLE UG, BOSAEUS I, DE LORENZO AD, DEURENBERG P, ELIA M, GÓMEZ JM, HEITMANN BL, KENT-SMITH L, MELCHIOR JC, PIRLICH M, SCHARFETTER H, SCHOLS AMWJ, PICHARD C. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition*. 2004;23:1226-1243.
- b)KYLE UG, BOSAEUS I, DE LORENZO AD, DEURENBERG P, ELIA M, GÓMEZ JM, HEITMANN BL, KENT-SMITH L, MELCHIOR JC, PIRLICH M, SCHARFETTER H, SCHOLS AMWJ, PICHARD C. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practise. *Clinical Nutrition*. 2004;23:1430-1453.
- MOHAN A, SINGH P, KUMAR S, MOHAN C, PATHAK AK, PANDEY RM, GULERIA R. Effect of change in symptoms, respiratory status, nutritional profile and quality of life on response to treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2008;9(4):557-562.
- PAIVA SI, BORGES LR, HALPERN-SILVEIRA D, ASSUNÇÃO MCF, BARROS AJD, GONZALEZ MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer*. 2011;19:187-192.
- SIMONS JPFHA, SCHOLS AMWJ, WESTERTERP KR, VELDE GPMT, WOUTERS EFM. The use of bioelectrical impedance analysis to predict total body water in patients with cancer cachexia. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1995;61:741-745.

- STAAL-VAN DEN BREKEL AJ, SCHOLS AMWJ, DENTENER MA, TEN VELDE GPM, BUURMAN WA, WOUTERS EFM. Metabolism in patients with small cell lung carcinoma compared with patients with non-small cell lung carcinoma and healthy controls. *Thorax*. 1997;52:338-341.
- TOSO S, PICCOLI A, GUSELLA M, MENON D, BONONI A, CREPALDI G, FERRAZZI E. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition*. 2000;16:120-124.
- WESTPHAL AB, DANIELZIK S, DÖRHÖFER RP, LATER W, WIESE S, MÜLLER MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: Population reference values by age, sex and body mass index. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2006;30(4):309.
- WIESKOTTEN S, HEINKE S, WABEL P, MOISSEL U, BECKER J, PIRLICH M, KEYMLING M, ISERMANN R. Bioimpedance-based identification of malnutrition using fuzzy logic. *Physiological Measurement*. 2008;29:639-654.
- ZATLOUKAL P, PETRUŽELKA L. *Karcinom plic*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, 2001:400. ISBN 80-7169-819-9.

#### **Webové zdroje:**

- ANONYMUS. *Glossary* [online].  
<http://www.bcm-fresenius.com>; 16. 11. 2011.
- ANONYMUS. *Bronchogenní karcinom* [online].  
[http://www.euni.cz/review\\_win.php?review = 27&akce = 2888986&print](http://www.euni.cz/review_win.php?review = 27&akce = 2888986&print); 24. 3. 2011.
- ANONYMUS. *Illness predictor marker* [online].  
<http://www.bodystat.com/products/illness-marker>; 28.11.2012.
- ANONYMUS. *Rovnováha vody a iontů* [online].  
<http://www.lf2.cuni.cz>; 2. 12. 2012.
- ANONYMUS. *Obecná patofyziologie metabolismu vody a elektrolytů. Poruchy intravaskulárního objemu a tonicity* [online].  
<http://www.med.muni.cz/patfyz/pdf/vasku/cj/voda.pdf>; 2. 12. 2012.

- KAZDA A. *Klinická biochemie vnitřního prostředí* [online].  
<http://www.lf1.cuni.cz>; 2. 12. 2012.
- ANONYMUS. *Podrobná analýza těla – InBody230*. [online].  
<http://www.hateasalon.cz/masaze-relax/30-Vyzivova-poradna-InBody230/71-Podrobna-analyza-InBody230>; 2.12. 2012.