

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Metabolismus mastných kyselin u onemocnění pankreatu

MUDr. Jaroslav Macášek

2014

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Patobiochemie

Předseda oborové rady: **prof. MUDr. Stanislav Štípek, DrSc.**

Školící pracoviště: **4. interní klinika**

Školitel: **RNDr. Eva Tvrzická, CSc.**

Konzultant: **prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.**

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Abstrakt v českém jazyce	4
Abstrakt v anglickém jazyce	5
1. Úvod	6
2. Hypotézy a cíle práce	7
3. Materiál a metodika	8
4. Výsledky	10
4.1 Chronická pankreatitida	10
4.2 Karcinom pankreatu	15
5. Diskuze	17
6. Závěr	21
7. Použitá literatura	22
Seznam publikací	26

Abstrakt

Úvod: Chronická pankreatitida (ChP) je vleklé zánětlivé onemocnění, které vede k destrukci parenchymu slinivky břišní a její náhradě vazivovou tkání. Karcinom pankreatu (KP) je velmi závažné onkologické onemocnění se špatnou prognózou. Obě onemocnění jsou doprovázena změnou složení mastných kyselin (fatty acids, FA). Složení FA v lipidech je ovlivňováno mnoha faktory včetně nutričního stavu, složení přijímané potravy a působením chorobných stavů (zánětlivá a nádorová onemocnění). Předmětem studií zahrnutých v této disertační práci byla analýza složení FA v lipidových třídách plasmy u pacientů s ChP, ChP s diabetes mellitus (DM) typu 3c, KP a DM 2. typu, s cílem zjistit, se kterými klinickými a biochemickými odchylkami jsou změny FA u pacientů asociovány.

Materiál a metody: První soubor sestával z 39 pacientů (30/9 M/Ž) s ChP+DM, 39 pacientů (30/9 M/Ž) s chronickou pankreatitidou bez DM, 38 pacientů (30/8 M/Ž) s DM 2. typu a 39 zdravých osob (30/9 M/Ž) párovaných podle věku a pohlaví. Druhý soubor zahrnoval 84 pacientů (47/37 M/Ž) s adenokarcinomem pankreatu a 68 zdravých osob (36/32 M/Ž). Antropometrické a biochemické parametry byly stanoveny rutinními vyšetřovacími metodami. Složení FA v plasmatických lipidech bylo analyzováno kapilární plynovou chromatografií.

Výsledky: Nejvýraznějšími změnami u pacientů s ChP a KP ve třídě triacylglycerolů, fosfatidylcholinu (PL) a esterů cholesterolu (CE) byly zvýšené koncentrace celkových MUFA, na kterých se podílely především kyseliny palmitolejová, olejová a vakcenová. Zvýšené byly i aktivity $\Delta 9$ -desaturázy kyseliny palmitové a olejové. Současně měli tyto nemocní snížené koncentrace celkových PUFA n-6, především kyseliny linolové. Pacienti s DM 2. typu měli v CE a PL zvýšený obsah kyseliny arachidonové. Změny koncentrací celkových PUFA n-6 i kyseliny linolové byly stejné jako u pacientů s ChP a KP.

Závěr: U pacientů s různými onemocněními pankreatu byly prokázány změny ve složení FA, které mohou souviset s poruchami příjmu a trávení lipidů, se zvýšenou lipoperoxidací a změnami v metabolismu FA.

Klíčová slova: mastné kyseliny, chronická pankreatitida, pankreatogenní diabetes mellitus typu 3c, diabetes mellitus 2. typu, karcinom pankreatu

Abstract

Introduction: Chronic pancreatitis (ChP) is a progressive inflammatory disorder characterized by the destruction of parenchyma that is replaced by fibrous tissue. Pancreatic cancer (PC) is a serious oncologic disease with poor prognosis. There is evidence that deregulation of fatty acid (FA) metabolism is connected with a number of diseases. We decided to analyze profile of FA in plasma lipid classes in patients with ChP, with 2 type diabetes mellitus (DM), with PC and healthy people. Pattern of FA is affected by many factors including starvation, dietary intake and various pathological states. The aim of the study was to analyze FA pattern in all lipid classes in all groups of patients, to detect relationship between clinical or biochemical disturbances and FA profile.

Material and methods: Patients with ChP (n= 39, 30/9 M/F), patients with ChP+DM (n=39, 30/9 M/F), patients with 2 type DM (n=38, 30/8 M/F) and healthy persons paired by the sex and age (n=39, 30/9 M/F) were included in the first group. Second group consisted of 84 patients with pancreatic adenocarcinoma (47/37 M/F) and 68 healthy volunteers (36/32 M/F). Anthropometric and biochemical parameters were examined by conventional methods. Profile of FA in plasma lipids was determined by capillary gas chromatography.

Results: Increased proportion of total monounsaturated FA (MUFA) in all patient groups as well as in all plasma lipid classes was observed. We proved elevations of palmitoleic, oleic and vaccenic acids. These changes were connected with increased $\Delta 9$ -desaturase of palmitic and oleic acids. We found decreased sum of n-6 polyunsaturated FA (PUFA), especially linoleic acid, in ChP and PC groups. In the 2 type DM group, proportion of arachidonic acid in phospholipids and cholesteryl esters was increased. Proportions of α -linolenic, dihomo- γ -linolenic, eicosapentaenoic acids as well as the sum of PUFA n-3 in plasma phospholipid showed negative trend with tumor staging.

Conclusion: Plasma lipid FA pattern in ChP, 2 type DM and PC patients was changed. Changes in FA profile implicated decreased fat intake, increased lipoperoxidation and some pathophysiological mechanisms responsible for disturbed FA metabolism in diseases and importance of appropriate nutritional support.

Key words: fatty acids, chronic pancreatitis, pancreatogenic type 3c diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, pancreatic cancer

1. Úvod

Chronická pankreatitida (ChP) je chronické, zánětlivé, trvale progredující onemocnění, vedoucí k destrukci parenchymu a ke vzniku exokrinní a terminálně i endokrinní dysfunkce. I když pro ChP jsou příznačné nekrózy, chronický zánět i fibrotická náhrada tkáně pankreatu, tak fibrogenese je základním patogenetickým procesem onemocnění. V patogenezi ChP hrají roli acinární, duktální buňky i pankreatické hvězdicové buňky (PSC), které regulují syntézu i degradaci extracelulární tkáně a jsou odpovědný za fibrotickou přestavbu. Aktivaci PSC způsobuje acetaldehyd (metabolit etylalkoholu), lipopolysacharidy, reaktivní kyslíkové a dusíkové sloučeniny (RNOS) i prozánětlivé cytokiny (TNF- α , interleukiny Il-1 a Il-6) (Behrman a Fowler, 2007, Witt et al., 2007).

Etiologie ChP je multifaktoriální. Rizikové faktory, které jsou asociovány s ChP, byly implementovány do současné etiologické klasifikace ChP podle TIGAR-O klasifikace (Etemad a Whitcomb, 2001). Diabetes mellitus (DM) typu 3c nejčastěji provází kalcifikující ChP etylické etiologie. Bývá zjišťován až u 2/3 nemocných. Nejzávažnější komplikací je pankreatický duktální adenokarcinom (French a Charnley, 2010).

Karcinom pankreatu (KP) patří mezi nejzávažnější onkologická onemocnění. Incidence KP v posledních 40 letech neustále vzrůstá a mortalita tohoto onemocnění zůstává taktéž velmi vysoká. Etiologie vzniku KP je komplexní. Uplatňují se vlivy genetické, působení zevního prostředí a životního stylu. Pravděpodobnost vzniku KP zvyšují i chorobné stavy jako ChP a DM. V současné době je věnováno značné úsilí výzkumu metod včasné diagnostiky KP. Je známo, že u více než 30% pacientů s KP je v době diagnózy přítomen DM (Marble, 1977). V homeostáze glukózy a regulaci tělesné hmotnosti se uplatňuje složení FA v biomembránách. Příznivý vliv mají PUFA n-3, které zvyšují inzulínovou senzitivitu tkání, snižují uvolňování inzulínu z pankreatických β -buněk atd. (Žák et al., 2005).

Složení FA může mít vliv na proces karcinogeneze. Společným pojítkem mezi inzulínovou resistencí, DM a vznikem nádorových onemocnění může být změna metabolismu FA, především syntéza FA *de novo* (Vignieriet al., 2009). Byla prokázána asociace mezi KP a konzumací nasycených FA (saturated FA, SFA) (Thiébaud et al., 2009) i celkového tuku (Howe a Burch, 1996). Dle některých epidemiologických studií náhrada vícenasycených FA (polyunsaturated FA, PUFA) za SFA a mononenasycené FA (monounaturated FA, MUFA) snižuje riziko vzniku KP u obézních pacientů (Nkondjock et al., 2005). Navíc existují data o riziku vzniku karcinomů prostaty, prsu, pankreatu i kolorektálního karcinomu při zvýšeném přísunu PUFA n-6 (zvláště kyseliny linolové) a zvýšeném poměru PUFA n-6/n-3 (Heukamp et al., 2006, Yang et al., 2014).

2. Hypotézy a cíle práce

Cílem této studie bylo analyzovat složení FA v lipidových třídách plasmy u pacientů s různými onemocněními pankreatu – DM 2. typu, ChP, ChP s DM typu 3c a KP. V naší studii jsme chtěli ověřit hypotézu, že změny ve složení FA u onemocnění pankreatu se podobají jiným patologickým stavům.

Otázkám vlivu ChP na složení FA bylo dosud věnováno málo pozornosti. Složení FA bylo analyzováno u myši s experimentální pankreatitidou (Weylandt et al., 2008). Dosud publikované klinické studie se zaměřily na sledování složení FA u etylické ChP (Marosvolgyi et al., 2010) a na vliv diabetu provázejícího ChP (Quilliot et al., 2003).

Vycházeli jsme z poznatků o tom, že složení mastných kyselin v plasmatických lipidech je ovlivněno příjmem FA potravou v předchozích několika týdnech, endogenním metabolismem FA a patologickými vlivy, které zasahují komplexně oba předchozí faktory. Změny ve složení FA byly popsány u mnoha chorobných stavů, jako jsou onkologická onemocnění, sepse, popáleniny, ARDS, deprese, dále u kardiovaskulárních chorob, při obezitě či DM 2. typu (Vigneri et al., 2009).

V několika studiích byl prokázán úzký vztah mezi lipidovým metabolismem a onkologickými onemocněními. Příjem tuku a nasycených mastných kyselin je asociován s rizikem vzniku onkologických onemocnění včetně karcinomu pankreatu (Thiébaud et al., 2009). U obézních jedinců došlo ke snížení rizika vzniku karcinomu pankreatu při zvýšeném příjmu vícenasycených mastných kyselin (polyunsaturated FA, PUFA) na úkor těch nasycených (Nkondjock et al., 2005). Vysoký příjem PUFA řady n-6, zvláště kyseliny linolové, zvyšuje riziko vzniku nádoru trávicího traktu (kolorektální karcinom, karcinom pankreatu), karcinomu prsu a prostaty, zatímco vícenasycené mastné kyseliny řady n-3 působí proti vzniku nádorových onemocnění (Berquin et al., 2008). Obecně lze říci, že PUFA n-6 podporují proliferaci tumoru, invazivitu, metastazování, zánětlivé a imunitní reakce v organizmu, zatímco vícenasycené mastné kyseliny řady n-3 působí opačně (Wendel a Heller, 2009). U některých druhů nádorů je zvýšena *de novo* syntéza FA na podkladě zvýšené exprese syntázy FA a stearyl-CoA desaturázy (SCD-1). Syntáza FA je enzym, který je fyziologicky exprimován pouze v tukové tkáni a játrech (Semenkovich et al., 1995, Lupu a Menendez, 2006). V rakovinových buňkách je exprimován za účelem uspokojení nutričních potřeb těchto buněk (Lupu a Menendez, 2006, Flowers a Ntambi, 2008).

3. Materiál a metodika

Do observační studie bylo zařazeno 155 pacientů, z toho bylo 39 pacientů (30/9 M/Ž) s ChP+DM, 39 pacientů (30/9 M/Ž) s ChP bez DM, 38 pacientů (30/8 M/Ž) s DM 2. typu a 39 kontrolních osob (30/9 M/Ž) párovaných podle věku a pohlaví. Diagnóza ChP byla provedena na základě klinického obrazu (bolesti břicha, dyspepsie, nechutenství, malnutrice, steatorea) potvrzeného minimálně dvěma zobrazovacími metodami (USG/ kontrastní CT; ERCP/MRCP a EUS). Do studie byli zařazeni pouze pacienti s jednoznačně potvrzenou diagnózou ChP.

Alkoholová ChP byla zjištěna u 25 pacientů s ChP a u 24 pacientů s ChP+DM, idiopatická ChP byla popsána v 12 případech u ChP i u skupiny ChP+DM, další příčiny byly sporadické - biliární etiologie a pancreas divisum u 1 pacienta s ChP, 1 autoimunní, 1 hereditární a 1 pancreas divisum ve skupině pacientů s ChP+DM.

Měření fekální elastázy (FELA) bylo využito jako nepřímý marker exokrinní dysfunkce (koncentrace fekální elastázy < 200 ng/g) (Ewald et al., 2009). Stanovení FELA bylo provedeno metodou ELISA (Scheefers-Borchel et al., 1992) u 45 pacientů, z toho 27 osob s ChP mělo hodnotu < 200 ng/g. U 39 osob s ChP byl diagnostikován DM, léčený dietou nebo perorálními antidiabetiky. Pacienti léčení inzulínem byli ze studie vyřazeni. Dle současné klasifikace dle ADA může být klasifikován jako DM typu 3c.

Do studie karcinomu pankreatu bylo zařazeno 84 pacientů (47/37 M/Ž) s histologicky verifikovaným adenokarcinomem pankreatu ve věku $64,7 \pm 9,5$ roku a 68 kontrolních osob (36/32 M/Ž) ve věku $59,3 \pm 8,0$ roku. Do kontrolní skupiny byli zařazeni zdraví dobrovolníci a pacienti s funkčními zažívacími chorobami. Pro obě skupiny platila stejná vylučovací kritéria: léčba antioxidanty (farmakologické dávky vitamínu C a E, allopurinol, N-acetylcystein), suplementace PUFA n-3 a n-6, známá nefropatie (kreatinin > 150 $\mu\text{mol/l}$), manifestní proteinurie (>500 mg/l), hepatopatie, dekompenzovaný DM, endokrinopatie, akutní pankreatitida a akutní recidiva ChP, nestabilní angina pectoris, akutní IM, PTCA, revaskularizační operace (v době < 1 rok). Dále byli vyloučeni nemocní po prodělaném krvácení do GIT a systémovém zánětu (do 6 měsíců). Studie byla schválena etickou komisí VFN a 1. LF UK.

U všech osob zařazených do studie byly prováděny odběry krevních vzorků po celonočním lačnění (min. 12 hodin). Odebrané krevní vzorky byly zpracovány do 1 hodiny od náběru. U pacientů byly sledovány základní klinické, antropometrické a biochemické

parametry. Jako parametr oxidačního stresu byla měřena koncentrace konjugovaných dienu v precipitovaných LDL (KD/LDL) spektrofotometrickou metodou (Ahotupa et al., 1996).

Běžné laboratorní parametry byly vyšetřeny rutinními metodami v Centrálních laboratořích Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN v Praze. Koncentrace celkového cholesterolu (TC), triacylglycerolů (TAG), kyseliny močové a glukózy byly stanoveny pomocí enzymaticko-kolorimetrických metod (CHOD/PAP, GPO/PAP, test combination PL; Boehringer Mannheim, Oxochrom kyselina močová, GOD-PAP oxochrom glukóza; Lachema a.s. Brno). Koncentrace HDL-C byla stanovena v supernatantu po srážení LP-B kyselinou fosfowolframovou a Mg^{2+} komerčním setem Boehringer Mannheim. Apolipoproteiny byly stanoveny Laurellovou raketovou elektroforézou s použitím standardů a specifických protilátek proti apo-A-1, apo-B (Boehring Scharme AG, Marburg, Německo) a proti Lp (a) (Immuno AG, Videň, Rakousko). Koncentrace inzulínu byla stanovena metodou ECLIA (Roche). Rutinní laboratorní testy (celková bílkovina, albumin, CRP, urea, kreatinin, kyselina močová, bilirubin, ALT, AST, GGT) byly provedeny pomocí komerčních reagenčních setů automatickým analyzátozem Hitachi Model 717 (Hitachi, Tokio, Japonsko). Koncentrace homocysteinu byla stanovena vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (Araki a Sako, 1987). Koncentrace neesterifikovaných mastných kyselin (NEFA) byla měřena enzymaticko-kolorimetrickou metodou (NEFA, Randox Labs, Velká Británie). Složení FA v lipidových třídách plasmy bylo vyšetřeno kapilární plynovou chromatografií po předchozí separaci jednotlivých lipidových tříd – fosfolipidů (PL), TAG a esterů cholesterolu (CE) preparativní tenkovrstevnou chromatografií (Tvrzická et al., 2002).

Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr \pm SD pro parametrické veličiny a jako medián (0,25 - 0,75 percentil) pro neparametrické veličiny. Normalita byla testována prostřednictvím Shapiro-Wilkova W testu. Rozdíly mezi jednotlivými skupinami a kontrolními soubory byly zkoumány pomocí jednofaktorové ANOVY s Neuman-Keulsovým post-testem. Pro neparametrickou analýzu byla použita Kruskal-Wallisova ANOVA. Pro všechny statistické analýzy byl používán program STATISTICA 10.0 (Stat Soft, CZ). Za statisticky signifikantní byly považovány výsledky s $p < 0,05$.

4. Výsledky

4.1 Chronická pankreatitida

Antropometrická data sledovaných skupin jsou uvedena v Tab. 1. Ve srovnání s kontrolní skupinou měli pacienti s DM 2. typu významně zvýšenou tělesnou hmotnost, hodnotu BMI, obvod pasu, boků, součet tloušťky 4 kožních řas, hmotnost tuku i procento tukové hmoty. U pacientů s ChP+DM i bez DM nebyl zjištěn významný rozdíl těchto parametrů. Poměr pas-boky byl významně zvýšen u ChP, ChP+DM i DM (ve srovnání s kontrolní skupinou). Z uvedených výsledků je patrné, že přítomnost chronického zánětu pankreatu i DM může mít vliv na distribuci tělesného tuku, každý z faktorů však působí odlišným způsobem. U ChP se nezměnil obvod pasu, došlo však k úbytku tuku na bocích. Za přítomnosti ChP i DM se zvětšil obvod pasu, tj. zvýšil se obsah viscerálního tuku, obvod boků zůstal nezměněný. Při DM 2. typu je patrný výrazně vyšší obsah viscerálního i subkutánního tuku.

Tabulka 1: Antropometrická data sledovaných skupin

Proměnná	ChP	ChP+DM	DM	KON
N (M/Ž)	39 (30/9)	39 (30/9)	38 (30/8)	39 (30/9)
Věk (roky)	54,3 ± 10,4	56,0 ± 13,2	58,0 ± 9,8	56,1 ± 13,0
STK (mm Hg)	124,9 ± 14,5 ^b	132,5 ± 17,4	135,6 ± 15,0	128,7 ± 12,0
DTK (mm Hg)	76,1 ± 8,7	80,7 ± 11,1	80,9 ± 11,5	79,3 ± 8,9
Výška (cm)	173 ± 9	173 ± 10	172 ± 11	174 ± 10
Váha (kg)	70 ± 15 ^{bbb}	77 ± 17 ^{bbb}	99 ± 20 ^{***}	76 ± 14
BMI (kg/m ²)	23,5 ± 4,4 ^{bbb}	25,6 ± 4,6 ^{bbb}	33,7 ± 5,6 ^{***}	24,96 ± 3,69
Pas (cm)	88,2 ± 12,1 ^{+,bbb}	95,3 ± 11,6 ^{bbb}	111,6 ± 14,3 ^{***}	88,21 ± 10,04
Boky (cm)	88,6 ± 14,4 ^{bbb}	94,5 ± 8,9 ^{bbb}	110,4 ± 11,8 ^{***}	96,00 ± 7,94
WHCR (poměr)	1,05 ± 0,43 ^{***}	1,01 ± 0,05 ^{***}	1,01 ± 0,07 ^{***}	0,92 ± 0,08
Σ4 KŘ	52,0 (33,3–80,8) ^{bbb}	62,8 (50,8–82,0) ^{bbb}	96,8 (74,5–137,0) ^{***}	58,5 (44,5–77,5)
T (kg)	19,1 (11,8–25,3) ^{bbb}	22,4 (18,5–27,9) ^{bbb}	37,7 (26,6–48,7) ^{***}	20,9 (15,3–24,9)
T (% (D.-W.))	26,2 ± 11,3 ^{bbb}	29,4 ± 9,2 ^{bbb}	37,4 ± 7,4 ^{***}	28,5 ± 7,0

Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr ± SD pro parametrické veličiny a jako medián (0,25 - 0,75 percentil) pro neparametrické veličiny.

Zkratky: N – počet; M – muži, Ž – ženy; STK, DTK – systolický (resp. diastolický) TK; BMI – body mass index, WHCR – waist/hip circumference ratio (poměr pas/boky), Σ4 KŘ – součet 4 kožních řas, T – tělesný tuk, D. – W. – Durnin-Womersley

* ChP, ChP+DM, DM vs. KON, ^b ChP, ChP+DM vs. DM, ⁺ ChP vs. ChP+DM

* P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001

Téměř všechny antropometrické parametry až na WHCR byly signifikantně snižené u obou skupin ChP i ChP+DM oproti pacientům s DM 2. typu.

Ze základních biochemických dat byla u pacientů s ChP i ChP+DM byla zjištěna statisticky významně nižší hodnota magnezémie. U skupiny ChP+DM jsme našli signifikantně vyšší hodnotu mědi. U pacientů s DM 2. typu jsme pozorovali statisticky významně vyšší hodnoty glykémie, inzulínu, C-peptidu i HOMA-IR, což potvrzuje přítomnost inzulínové resistance. U obou skupin s ChP jsme ve srovnání s pacienty s DM 2. typu zjistili významně nižší hodnoty urikémie, HOMA-IR, C-peptidu, což ukazuje na přítomnost DM 3c typu u pacientů s ChP. Pacienti s pouze ChP měli oproti ChP+DM signifikantně nižší glykémii, inzulínemii a HOMA-IR. U pacientů s ChP jsme zaznamenali signifikantně nižší hodnotu kreatininémie, u skupiny ChP+DM tato hodnota nedosahovala statistické významnosti.

Lipidové parametry jsou uvedeny v Tab. 2.

Tabulka 2: Lipidové parametry

Proměnná	ChP	ChP+DM	DM	KON
TC (mmol/l)	4,9 ± 1,2 ^{bb}	4,3 ± 1,3 ^{bb}	4,4 ± 1,0 ^{***}	5,2 ± 0,9
TAG (mmol/l)	1,17 (0,87–1,45) ^{bbb+}	1,46 (1,10–2,07) ^{b***}	1,89 (1,20–2,59)	0,88 (0,73–1,24)
HDL-C (mmol/l)	1,48 ± 0,59 ^{bb}	1,48 ± 0,57 ^{bb}	1,11 ± 0,23 ^{**}	1,51 ± 0,33
LDL-C (mmol/l)	2,98 ± 0,90 ^{bbb}	2,66 ± 0,84 ^{b**}	2,19 ± 0,65 ^{***}	3,30 ± 0,79
Apo A1 (g/l)	1,50 ± 0,47 ^{bb}	1,60 ± 0,47 ^{bbb}	1,20 ± 0,21 ^{**}	1,39 ± 0,24
Apo B (g/l)	1,00 ± 0,24	0,95 ± 0,29	0,91 ± 0,25	0,99 ± 0,23
KD (mmol/l)	47,4 ± 11,3 ^b	50,7 ± 15,1 ^{bb}	44,3 ± 16,4 [*]	47,2 ± 12,7
KD/LDL (poměr)	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01 ^{**}	0,02 ± 0,01 [*]	0,01 ± 0,00
NEMK (mmol/l)	0,54 ± 0,31	0,67 ± 0,45	0,60 ± 0,25	0,51 ± 0,25
Lp(a) (g/l)	0,07 (0,04–0,19) ^b	0,08 (0,00–0,26) ^b	0,13 (0,04–0,29) [*]	0,11 (0,05–0,26)
HCY (μmol/l)	16,3 (13,5–19,7)	15,1 (12,0–18,8)	17,0 (12,8–21,5)	16,1 (12,5–18,1)

Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr ± SD pro parametrické veličiny a jako medián (0,25 - 0,75 percentil) pro neparametrické veličiny.

Zkratky: TC – celkový cholesterol, TAG – triacylglyceroly, HDL-C – cholesterol v lipoproteinu HDL, LDL-C – cholesterol v lipoproteinu LDL, AI – aterogenní index, Apo – apolipoprotein, KD – konjugované dieny, NEMK – neesterifikované mastné kyseliny, HCY – homocystein; Lp(a) – lipoprotein (a)

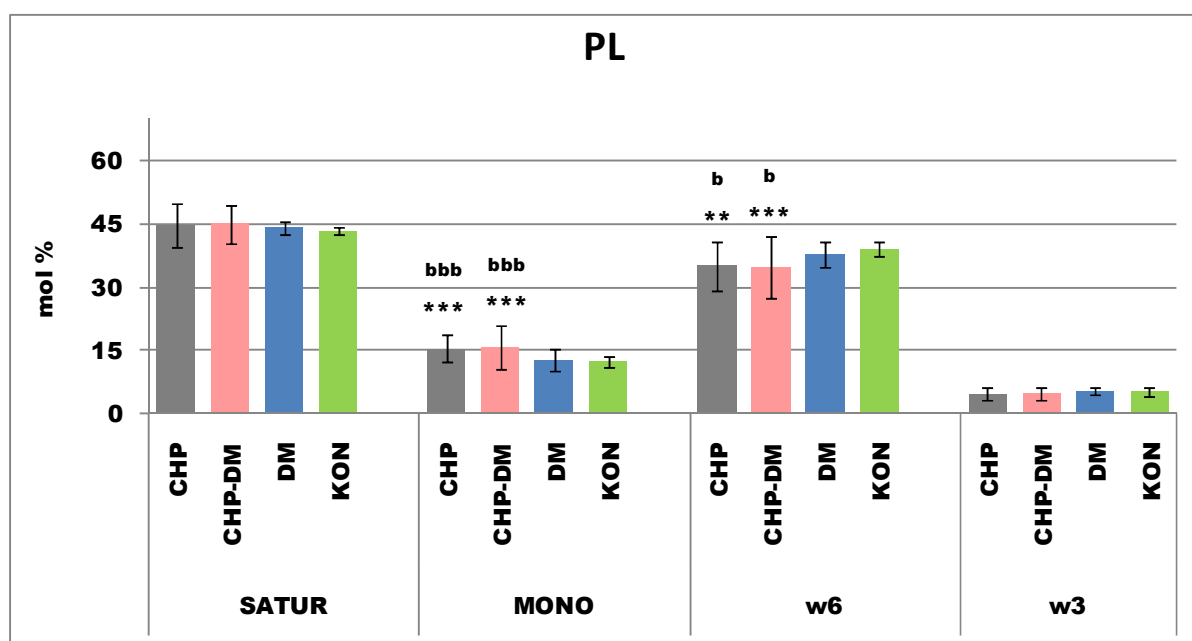
* ChP, ChP+DM, DM vs. KON, ^b ChP, ChP+DM vs. DM, ⁺ ChP vs. ChP+DM

* P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001

U pacientů s DM 2. typu jsme pozorovali signifikantně sníženou koncentraci celkového a LDL cholesterolu ve srovnání s kontrolní skupinou. U této skupiny byla zaznamenána též signifikantně snížená hladina HDL cholesterolu a apolipoproteinu A1, svědčící o reziduálním kardiovaskulárním riziku u těchto pacientů, a signifikantně zvýšená hladina lipoproteinu Lp(a), zhoršující nepříznivou situaci kardiovaskulární rizikovosti pacientů s DM. Tyto výsledky odpovídají známým poznatkům kardiovaskulárního rizika

pacientů s DM. Hladiny TAG byly vyšší u všech skupin pacientů, statistické významnosti dosáhlo toto zvýšení jen u skupiny ChP+DM. U pacientů s ChP i ChP+DM jsme našli vyšší koncentrace apolipoproteinu A1, které dosahovaly statistické významnosti ve srovnání se skupinou DM 2. typu. Pacienti s ChP, ChP+DM i DM 2. typu měli vyšší koncentrace konjugovaných dienu v izolovaných LDL. U žádné ze skupin pacientů jsme nenašli signifikantně rozdílné hodnoty neesterifikovaných FA a homocysteinémie.

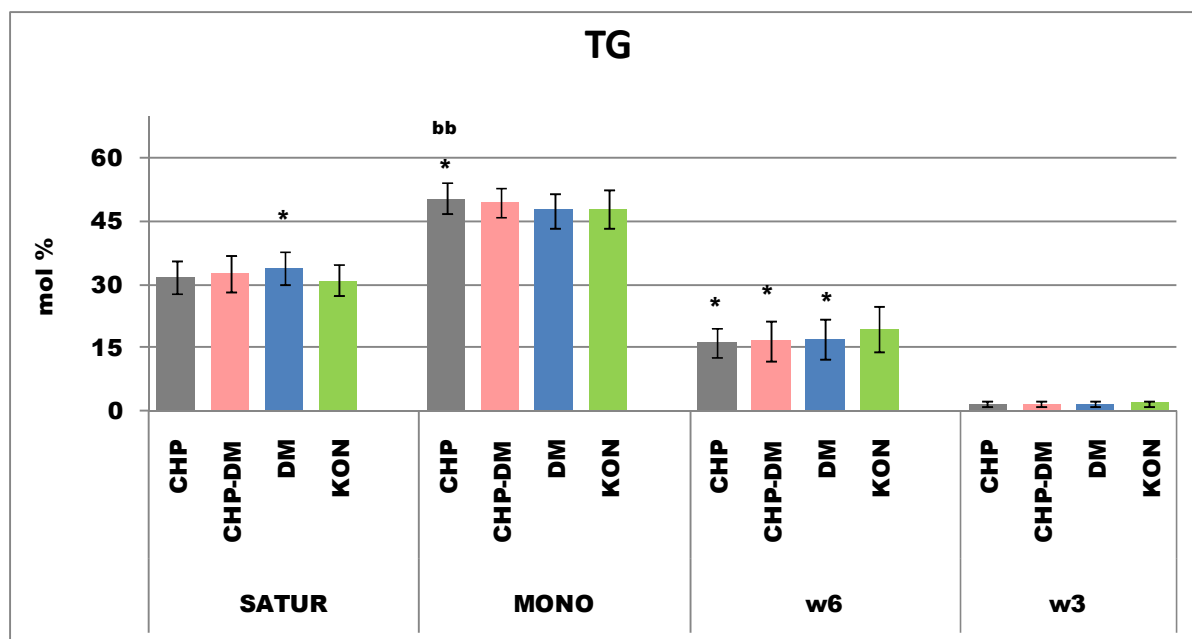
Srovnání koncentrací jednotlivých skupin FA ve sledovaných lipidových třídách je uvedeno na obr. 1-3.



Obr. 1: Koncentrace jednotlivých skupin mastných kyselin ve fosfolipidech

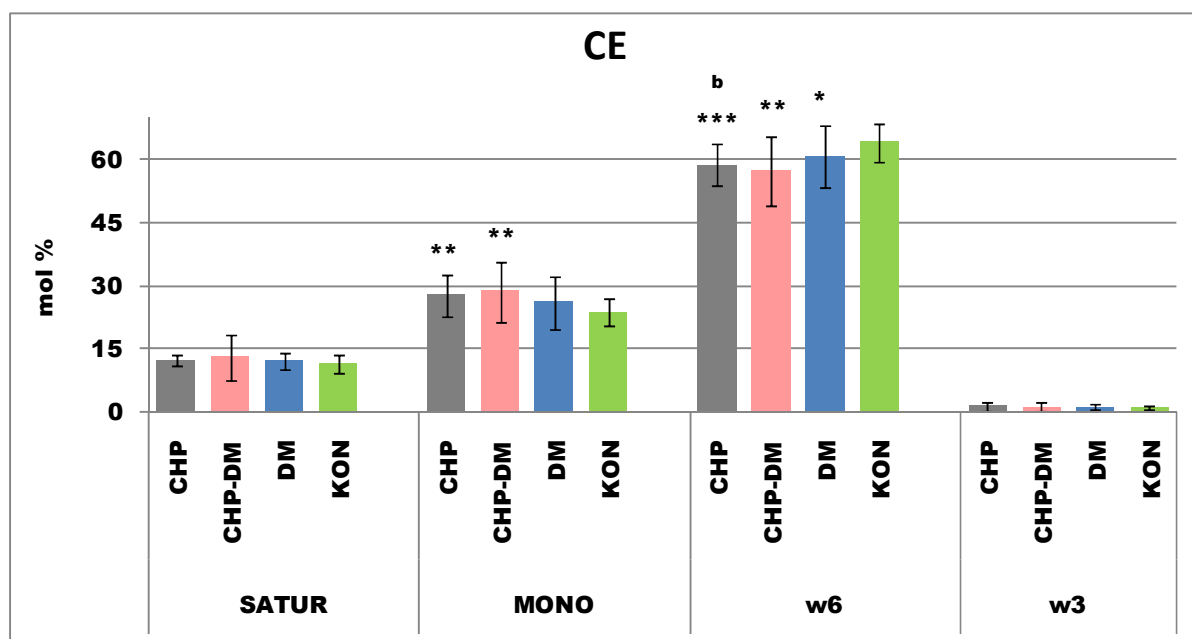
* ChP, ChP+DM, DM vs. KON, ^b ChP, ChP+DM vs. DM, * P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001

U SFA je vidět mírné zvýšení koncentrací ve třídě TAG, které dosahuje statistické významnosti pouze ve skupině DM. Koncentrace MUFA byly zvýšené ve všech lipidových třídách u pacientů s ChP bez ohledu na přítomnost DM, pouze ve třídě TAG nedosáhlo zvýšení u skupiny ChP+DM statistické významnosti. Obsah PUFA n-6 byl snížen ve všech lipidových třídách u všech sledovaných skupin, pouze u skupiny DM v PL nedosáhlo snížení statistické významnosti. U PUFA n-3 nebyly zaznamenány žádné změny.



Obr. 2: Koncentrace jednotlivých skupin mastných kyselin v triacylglycerolech

* ChP, ChP+DM, DM vs. KON, ^b ChP, ChP+DM vs. DM, * P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001

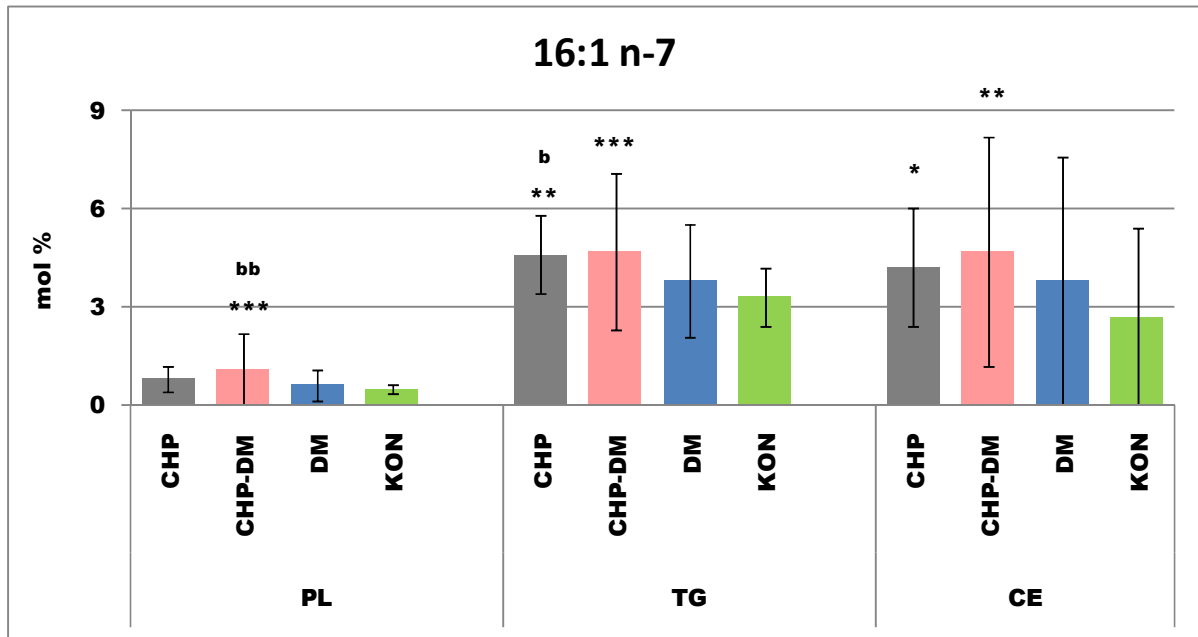


Obr. 3: Koncentrace jednotlivých skupin mastných kyselin v esterech cholesterolu

* ChP, ChP+DM, DM vs. KON, ^b ChP, ChP+DM vs. DM, * P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001

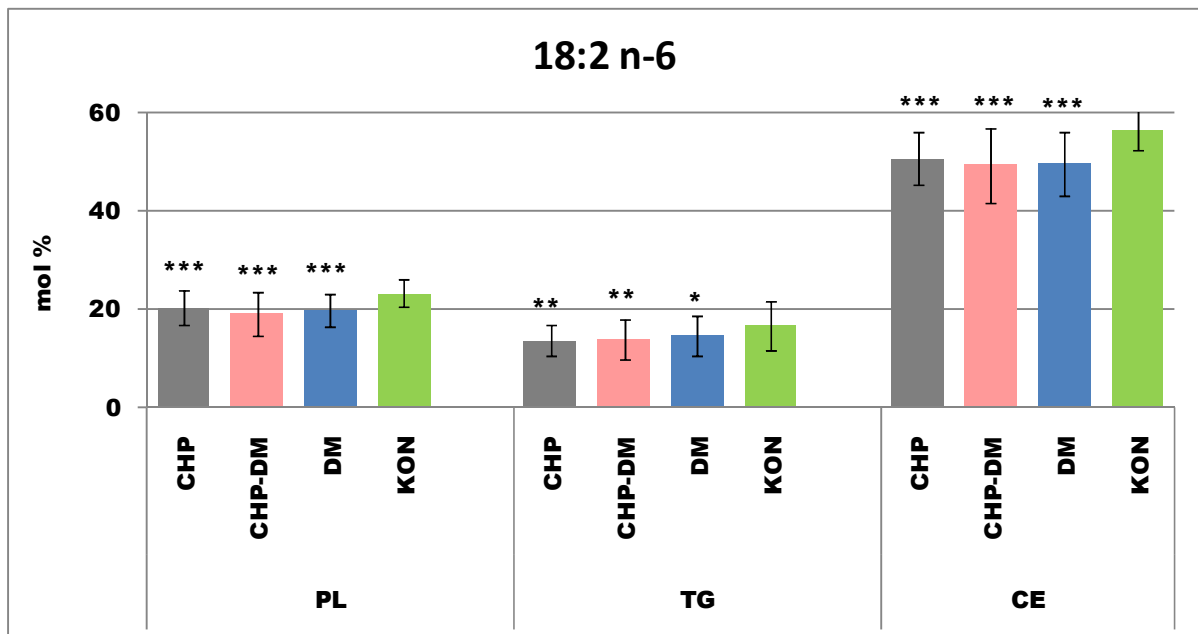
Na změnách celkového obsahu MUFA a PUFA n-6 se podílely především kyseliny palmitolejová, linolová a arachidonová, jejichž zastoupení v jednotlivých lipidových třídách

je přehledně uvedeno na obr. 4-6.



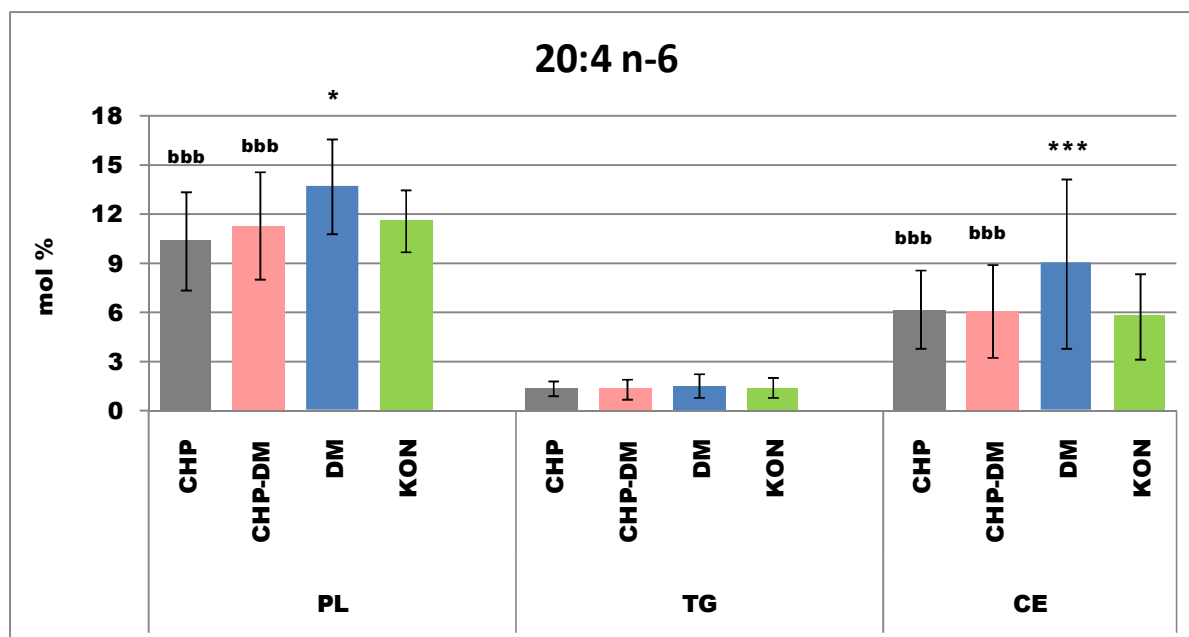
Obr. 4: Koncentrace kyseliny palmitolejové v lipidových třídách

* ChP, ChP+DM, DM vs. KON, ^b ChP, ChP+DM vs. DM, * P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001



Obr. 5: Koncentrace kyseliny linolové v lipidových třídách

* ChP, ChP+DM, DM vs. KON, ^b ChP, ChP+DM vs. DM, * P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001



Obr. 6: Koncentrace kyseliny arachidonové v lipidových třídách

* ChP, ChP+DM, DM vs. KON, ^b ChP, ChP+DM vs. DM, * P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001

Nejvýrazněji se zvýšení obsahu kyseliny palmitolejové, která je markerem liponeogeneze, projevilo u skupiny ChP+DM ve všech lipidových třídách, u ostatních skupin mělo nižší stupeň významnosti ChP, nebo významnosti nedosáhlo (DM). U obou skupin s ChP bylo ve třídách PL a CE významné i zvýšení obsahu kyseliny olejové, a dále i aktivita $\Delta 9$ -desaturázy určená z poměru produkt/prekurzor pro kyselinu palmitovou a stearovou ve třídě PL.

Snížení obsahu kyseliny linolové bylo statisticky významné u všech skupin ve všech lipidových třídách. U všech skupin byla ve třídách PL a CE významně zvýšená aktivita $\Delta 6$ -desaturázy a elongázy určená z poměru produkt/prekurzor pro kyselinu linolovou (produktem byly kyselina γ -linolenová a dihomo- γ -linolenová).

Koncentrace kyseliny arachidonové, která je nejdůležitějším substrátem pro tvorbu eikosanoidů, byla významně zvýšená u pacientů s DM ve třídách PL a CE. Stejně tak byla v těchto třídách zvýšená i aktivita $\Delta 6,5$ -desaturázy a elongázy určená z poměru kyselina arachidonoá/linolová.

4.2 Karcinom pankreatu

U pacientů s KP jsme prokázali signifikantně vyšší koncentrace celkových MUFA v PL, CE i TAG. Skupina KP měla nižší koncentrace celkových PUFA n-6 v PL a CE a nižší

hladiny celkových PUFA n-3 v PL a TAG. Ve skupině s KP jsme našli vyšší hodnoty kyseliny palmitolejové v PL a CE, kyseliny olejové v PL, CE a TAG a kyseliny vakcenové v PL a CE. Byla nalezena zvýšená hodnota $\Delta 9$ -desaturázy, signifikantní zvýšení dosahovala ve třídách PL a TAG. Snížený podíl ve složení FA u pacientů s KP byl zaznamenán u kyseliny linolové v PL a CE, kyseliny α -linolenové ve všech lipidových třídách a kyseliny eikosapentaenové v PL a TAG. U pacientů s KP byla též zkoumána aktivita desaturáz, která byla vypočtena z poměru produkt/prekurzor. Byla nalezena zvýšená hodnota $\Delta 9$ -desaturázy, signifikantní zvýšení dosahovala ve třídách PL a TAG, a $\Delta 5$ -desaturázy ve všech lipidových třídách u pacientů s KP. Ve stejné skupině pacientů byla pozorována nižší aktivita $\Delta 6$ -desaturázy, která dosáhla statistické významnosti ve třídě TAG. V této práci byl sledován i vztah složení FA ke stupni pokročilosti adenokarcinomu. Byla zjištěna statisticky významná negativní korelace mezi koncentrací kyseliny α -linolenové, kyseliny dihomogamma-linolenové, kyseliny eikosapentaenové, celkových PUFA n-3 a pokročilostí onemocnění. Detailní výsledky byly již publikovány (Macášek et al., 2012) a jsou uvedeny v příloze č. 1.

5. Diskuze

Nejdůležitější změny, které byly v naší studii zaznamenány, jsou zvýšení obsahu celkových MUFA, snížení obsahu PUFA n-6 a zvýšení aktivity $\Delta 9$ -desaturázy u pacientů s ChP i KP.

Změny ve složení FA u ChP jsou komplexního původu. Pravděpodobně zde hraje roli snížený příjem EFA v důsledku maldigestce tuků či sníženého vstřebávání EFA. Deficience EFA v případě malabsorbčního syndromu může mít vliv na metabolismus FA (Siguel a Lerman, 1996, Clandinin et al., 1995). Dále se na změnách ve složení FA uplatňují zvýšená lipoperoxidace (Zhang et al., 2008) a zvýšená syntéza eikosanoidů (Schlosser et al., 2002). Zvýšené koncentrace MUFA (kyselin olejové, palmitolejové, vakcenové) zaznamenané v naší práci souvisí se zvýšenou expresí syntázy FA, která může být zvýšeně exprimována ve tkáních slinivky břišní u ChP. Toto zjištění je v souladu s nálezy jiných autorů (Quilliot et al., 2003, Marosvolgyi et al., 2010). Walter et al. (2009) našli zvýšené sérové hladiny syntázy FA u chronické pankreatitidy i u karcinomu pankreatu.

(Nakamura et al., 1995) zaznamenali nižší podíl kyseliny linolové a kyseliny arachidonové, ale vyšší podíl kyseliny palmitolejové, eikosapentaenové a dokosahexaenové byl zjištěn v plasmě u japonských pacientů s ChP ve srovnání s kontrolami. V další studii, analyzující složení FA u pacientů s ChP, Quilliot et al. (2003) zahrnuli i pacienty s DM 1. typu a sledovali rozdíly ve složení FA mezi pacienty s DM 1. typu, pacienty s ChP bez DM, pacienty s ChP s DM a kontrolami. Zjistili signifikantně nižší hodnoty DHA u pacientů s ChP a DM, což přisoudili vlivu DM a deficitu selenu (Quilliot et al., 2003). Dále zjistili vyšší hodnoty MUFA, což popisuje i naše práce.

V naší studii jsme zaznamenali zvýšený obsah celkových MUFA ve všech lipidových třídách, dále kyseliny palmitolejové ve všech lipidových třídách u ChP a ChP s DM a kyseliny cis-7-hexadecenové v PL u ChP a v CE u ChP i ChP+DM. Tato kyselina vzniká β -oxidací kyseliny olejové a lze se domnívat, že u pacientů s pankreatitidou dochází k jejímu zvýšení. V literatuře jsme nenašli práce, které by zahrnovaly i stanovení obsahu kyseliny cis-7-hexadecenové, existují však studie humánní i experimentální, které dávají do souvislosti β -oxidací se zánětem i přítomností nádoru (Liu, 2006, Russell a Tisdale, 2002, Hylander et al., 1991).

Nižší celkové hladiny PUFA n-6 jsme zjistili u všech skupin i lipidových tříd, pouze v PL u skupiny DM 2. typu nedosáhlo snížení statistické významnosti. Marosvolgyi et al. (2010) zjistili u alkoholické ChP snížení PUFA n-6 jen ve třídě CE. Quilliot et al. (2003) v celkovém lipidu LDL změny obsahu PUFA n-6 nezaznamenali. V případě obsahu kyseliny

linolové jsme pozorovali snížení u všech skupin ve všech lipidových třídách. U alkoholické ChP byl tento jev pozorován jen v CE (Marosvolgyi et al. 2010), v celkovém lipidu LDL bylo toto snížení pozorováno u skupin s ChP, statistické významnosti však dosáhlo jen u ChP+DM vůči DM 1. typu (Quilliot et al. 2003). K obdobným závěrům dospěli i Nakamura et al. (1995).

Zvýšený obsah kyseliny arachidonové jsme pozorovali u skupiny DM v PL a CE, u skupin s ChP nebyly pozorovány statisticky významné změny, i když hodnoty byly mírně sniženy. Ke stejnému výsledku u ChP dospěli i Quilliot et al. (2003), kteří nezaznamenali změny ani u pacientů s DM 1. typu. U alkoholické ChP dosáhlo snížení obsahu kyseliny arachidonové statistické významnosti v PL i CE (Marosvolgyi et al., 2010). Snížení kyseliny arachidonové u ChP může souviset s její intenzivnější přeměnou na eikosanoidy prostaglandiny a tromboxany 2. série enzymem cyklooxygenázou-2 (COX-2), u kterého byla popsána zvýšená aktivita u ChP (Schlosser et al., 2002). Koliopanos et al. (2001) popisují také vyšší expresi COX-2 v duktálních buňkách u ChP.

V celkovém obsahu PUFA n-3 jsme nezaznamenali žádné změny. U jednotlivých PUFA n-3 jsme zaznamenali změny. Pro kyselinu α -linolenovou jsme našli snížený obsah v PL u skupiny DM, další autoři změny nepozorovali. Obsah kyseliny dokosaheptaenové byl snížený v PL u skupin s ChP, významnosti dosáhla jen skupina ChP bez DM. Obdobný nález byl zjištěn i v celkovém lipidu LDL u skupiny ChP s DM (Quilliot et al., 2003). U alkoholické ChP změny zjištěny nebyly (Marosvolgyi et al., 2010).

Na poruše elongace a desaturace kyseliny linolové a α -linolenové se může podílet deficit selenu a zinku i přítomnost sekundárního DM. Deficit selenu a zinku byl prokázán u nemocných s etylickou ChP, u kterých jejich koncentrace negativně korelují s $\Delta 5$ -desaturázou a přítomností DM (Quilliot et al., 2003, Kodydková et al., 2013). V literatuře je diskutována otázka suplementace PUFA n-3 u pacientů s akutní pankreatitidou (Wang et al., 2008), kdy byla jedna skupina pacientů 5 dní suplementována sójovým olejem obsahujícím PUFA n-6 a druhá skupina rybím olejem obsahujícím PUFA n-3 0,15-0,2 g/kg/den. Na konci studie byla zjištěna signifikantně nižší hodnota CRP a vyšší oxigenační index u pacientů přijímajících PUFA n-3 (Wang et al., 2008). U pacientů s ChP studie o efektu suplementace PUFA n-3 chybějí.

V naší studii jsme sledovali i rozdíly měřených parametrů mezi sledovanými skupinami nemocných – pacienti s ChP i s ChP+DM byli srovnáni se skupinou pacientů s DM 2. typu. U kyseliny palmitové jsme zaznamenali zvýšený obsah pouze ve třídě TAG, u kyseliny stearové jsme změny nenalezli. Quilliot et al. (2003) našli zvýšenou koncentraci

kyseliny stearové v celkovém lipidu LDL, tato změna se neuplatnila v celkovém obsahu SFA. Ve shodě se zmíněnými autory jsme zaznamenali zvýšený obsah MUFA v PL a TAG, v naší studii jsme zjistili i zvýšení obsahu kyseliny palmitolejové v těchto lipidových třídách. Ve třídě TAG a PL byly zvýšené hodnoty poměru 16:1n-7/16:0, hodnoty poměru 18:1n-9/18:0 byly zvýšené pouze ve třídě PL. Tento poměr je ukazatelem aktivity příslušné $\Delta 9$ -desaturázy. K obdobným výsledkům dospěli i Quilliot et al. (2003) v celkovém lipidu LDL. Koncentrace PUFA n-6 byly u obou skupin pacientů s ChP sniženy v PL a CE; toto snížení je dáno nižším obsahem především kyseliny arachidonové; kyselina *cis*-11,14-eikosadienová byla významně vyšší ve třídě PL a TAG, ale vzhledem k malé koncentraci změnu celkových PUFA n-6 neovlivnila. Na rozdíl od naší studie nenašli autoři Quilliot et al. (2003) změny v koncentraci kyseliny arachidonové, ale linolové; srovnávali však skupinu ChP se skupinou DM 1. typu. Naše studie zjistila i snížené hodnoty poměru 20:4/20:3n-6, a to ve všech lipidových třídách. Tento poměr je ukazatelem aktivity $\Delta 5$ -desaturázy, která je ovlivněna mj. i koncentrací selenu v plasmě. V naší dřívější studii jsme nižší koncentraci selenu u pacientů s ChP rovněž prokázali (Kodydková et al., 2013). Dále jsme zjistili ve třídách PL a CE i snížený poměr 20:4/18:2n-6, který ukazuje výsledek elongace a desaturace kyseliny linolové, a zvýšený ukazatel elongace 20:2/18:2n-6 v PL a TAG. Celkový obsah PUFA n-3 se nelišil u pacientů s ChP ve srovnání s DM, zaznamenali jsme pouze nižší obsah kyseliny dokosaheptaenové ve třídě PL.

Dále jsme sledovali vliv přítomnosti DM typu 3c u pacientů s ChP. Ve skupině pacientů s ChP bez DM jsme zjistili vyšší zastoupení kyseliny *cis*-7-hexadecenové a α -linolenové v PL a CE oproti pacientům s ChP+DM. U TAG nebyly zjištěny žádné rozdíly. Ve třídě PL byl ještě zvýšen obsah kyselin *cis*-11-eikosenové a *cis*-11,14-eikosadienové. Quilliot et al. (2003) našli oproti naší studii vyšší obsah kyseliny dokosaheptaenové u pacientů s ChP bez DM ve srovnání s pacienty s ChP+DM, který vysvětlují vlivem DM a deficitu selenu. V naší studii jsme nezaznamenali statisticky významné snížení obsahu kyseliny dokosaheptaenové, ale nižší hodnotu poměru 22:6/22:5n-3, který je ukazatelem jejich vzájemné přeměny, zkráceně označované jako $\Delta 4$ -desaturáza. Ve skutečnosti se jedná o sled elongace, $\Delta 6$ -desaturace a β -oxidace. I tato změna může být projevem snížené hladiny selenu.

Zvláštní část studie sestávala z pacientů s KP s vlastní kontrolní skupinou. Zde jsme prokázali signifikantně vyšší koncentrace celkových MUFA v PL, CE i TAG. Z jednotlivých FA to byly vyšší hodnoty kyseliny palmitolejové v PL a CE, kyseliny olejové v PL, CE a TAG a kyseliny vakcenové v PL a CE. Byla nalezena zvýšená hodnota $\Delta 9$ -desaturázy, signifikantní zvýšení dosahovala ve třídách PL a TAG. Naše pozorování je v souladu s nálezy

dalších autorů. Zvýšené koncentrace kyseliny palamitolejové a olejové jsou důsledkem vyšší aktivity enzymu stearoyl-CoA-desaturázy (SCD1) v kombinaci se zvýšením syntézy *de novo* katalyzované FA syntázou (Ntambi, 1999, Igal, 2010). U rychle rostoucích nádorů byl tento jev popsán u karcinomu prsu (Byberg et al., 2014, Chajès et al., 2011) a žaludku (Chajès et al., 2011).

Nižší koncentrace celkových PUFA n-6 v PL a CE byly důsledkem sníženého obsahu kyseliny linolové; signifikanci této změny neovlivnilo zvýšení obsahu kyseliny arachidonové v CE. Toto snížení je pravděpodobně zapříčiněno nedostatečným příjmem, vzhledem k nezměněným oxidačním parametrům není důvodem zvýšená lipoperoxidace. V literatuře bylo popsáno snížení koncentrací EFA v důsledku malabsorpce (Jeppesen et al., 1997), konzumace alkoholu a cigaret (Simon et al., 1996). Rovněž nižší koncentrace celkových PUFA n-3 byly zjištěny v PL a TAG, a to na úkor kyseliny α -linolenové a eikosapentaenové, zřejmě ze stejného důvodu jako u PUFA n-6.

6. Závěry

U nemocných s ChP, KP i DM 2. typu byly prokázány specifické změny ve složení FA. Nejvýraznějšími změnami u pacientů s ChP a KP ve všech lipidových třídách byly statisticky signifikantně zvýšené koncentrace celkových MUFA, na kterých se podílely především kyseliny palmitolejová, olejová a vakcenová. Tyto změny jsou pravděpodobně způsobeny zvýšením syntézy FA *de novo* a vyšší aktivitou $\Delta 9$ -desaturázy kyseliny palmitové a stearové. Podobné změny profilu FA jsou zjišťovány i u mnoha jiných patologických stavů a svědčí o aktivaci uniformních patofyziologických mechanismů.

Současně mají nemocní s KP a ChP snížené koncentrace celkových PUFA n-6, na čemž se podílí především nižší koncentrace kyseliny linolové. Všechny tyto změny jsou pravděpodobně způsobeny poruchou vstřebávání tuků a následně sníženým příjmem EFA, vlivem kouření a zvýšené konzumace alkoholu. Chronická pankreatitida i KP jsou charakterizovány oxidačním stresem, který rovněž přispívá ke snížení hladin PUFA cestou zvýšené peroxidace lipidů.

Změny koncentrací celkových PUFA n-6 i kyseliny linolové u pacientů s DM 2. typu byly stejného charakteru jako u pacientů s ChP a KP. Na rozdíl od pacientů s ChP byl u nemocných s DM 2. typu zaznamenán zvýšený obsah kyseliny arachidonové v CE a PL. Příčinou je pravděpodobně zvýšená konverze kyseliny linolové cestou metabolické dráhy zahrnující proces desaturace a elongace (zvýšení aktivity $\Delta 5$ -, $\Delta 6$ -desaturázy a elongázy).

V našich studiích byly prokázány významné změny v profilu mastných kyselin u chronických pankreatopatií. Tyto výsledky ukazují vhodnost adekvátní suplementace těchto nemocných EFA a selenem.

7. Použitá literatura

- Ahotupa M, Ruutu M, Mäntylä E: Simple methods of quantifying oxidation products and antioxidant potential of low density lipoproteins. *Clin Biochem* 1996;29:139-44.
- Berquin IM, Edwards IJ, Chen YQ: Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Lett* 2008; 269: 363-77.
- Brown JE, Lindsay RM, Riemersma RA: Linoleic acid metabolism in the spontaneously diabetic rat: delta6-desaturase activity vs. product/precursor ratios. *Lipids* 2000; 35: 1319-23.
- Byberg L, Kilander L, Warensjö Lemming E, Michaëlsson K, Vessby B: Cancer death is related to high palmitoleic acid in serum and to polymorphisms in the SCD-1 gene in healthy Swedish men. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 551–558.
- Chajès V, Jenab M, Romieu I, Ferrari P, Dahm CC, Overvad K, Egeberg R, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC et al.: Plasma phospholipid fatty acid concentrations and risk of gastric adenocarcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1304–13.
- Chajès V, Joulin V, Clavel-Chapelon F. The fatty acid desaturation index of blood lipids, as a biomarker of hepatic stearoyl-CoA desaturase expression, is a predictive factor of breast cancer risk. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22: 6–10.
- Clandinin MT, Zuberbuhler P, Brown NE, Kielo ES Goh YK: Fatty acid pool size in plasma lipoprotein fractions of cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1268-1275.
- Etemad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis, diagnosis, classification, and new genetic development. *Gastroenterology* 2001;120:682-702.
- Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD: Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. *Eur J Med Res* 2009; 14: 118-122.
- French JJ., Charnley RM: Chronic pancreatitis. *Surgery* 2010;28:212-217.
- Heukamp I, Kilian M, Gregor JJ, Kiewert C, Schimke I, Kristiansen G, Walze MK, Jacobi CA, Wenger FA: Impact of polyunsaturated fatty acids on hepato-pancreatic prostaglandin and leukotriene concentration in ductal pancreatic cancer—Is there a correlation to tumour growth and liver metastasis? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 74: 223–233.

- Howe GR, Burch JD: Nutrition and pancreatic cancer. *Cancer Causes Control*. 1996; 7: 69-82.
- Hyltander A, Drott C, Körner U, Sandström R, Lundholm K: Elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumours. *Eur J Cancer* 1991; 27: 9-15.
- Jeppesen PB, Christensen MS, Høy CE, Mortensen PB: Essential fatty acid deficiency in patients with severe fat malabsorption. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 837-843.
- Kodydková J, Vávrová L, Staňková B, Macášek J, Krechler T, Žák A: Antioxidant status and oxidative stress markers in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 614-621.
- Koliopanos A, Friess H, Kleeff J, Roggo A, Zimmermann A, Büchler MW: Cyclooxygenase 2 expression in chronic pancreatitis: correlation with stage of the disease and diabetes mellitus. *Digestion*. 2001; 64: 240-247.
- Liu Y: Fatty acid oxidation is a dominant bioenergetic pathway in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9: 230–234.
- Lupu R, Menendez JA: Pharmacological inhibitors of Fatty Acid Synthase (FASN)--catalyzed endogenous fatty acid biogenesis: a new family of anti-cancer agents? *Curr Pharm Biotechnol* 2006; 7: 483-93.
- Macášek J, Vecka M, Žák A, Urbánek M, Krechler T, Petruželka L, Staňková B, Zeman M: Plasma fatty acid composition in patients with pancreatic cancer: correlations to clinical parameters. *Nutr Cancer* 2012; 64: 946-955.
- Marble A, Ramos E: Cancer and diabetes. In: Marble A, White P, Bradley RF, Krall LP: *Joslin's diabetes mellitus*. 11th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1977, 695-700.
- Marosvolgyi T, Horvath G, Dittrich A, Cseh J, Lelovics Z, Szabo E, Decsi T, Figler M: Fatty acid composition of plasma lipid classes in chronic alcoholic pancreatitis. *Pancreatology* 2010; 10: 580-585.
- Nakamura T, Takebe K, Imamura K, Arai Y, Kudoh K, Terada A, Ishii M, Yamada N, Tandoh Y, Machida K: Changes in plasma fatty acid profile in Japanese patients with chronic pancreatitis. *J Int Med Res* 1995; 23: 27-36.

- Nkondjock A, Krewski D, Johnson KC, Ghadirian P; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group: Specific fatty acid intake and the risk of pancreatic cancer in Canada. *Br J Cancer*. 2005; 92: 971-977.
- Ntambi JM: Regulation of stearoyl-CoA desaturase by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *J Lipid Res* 1999; 40: 1549–1558.
- Quilliot D, Walters E, Böhme P, Lacroix B, Bonte JP, Fruchart JC, Drouin P, Duriez P, Ziegler O: Fatty acid abnormalities in chronic pancreatitis: effect of concomitant diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 496-503.
- Russell ST, Tisdale MJ: Effect of a tumour-derived lipid-mobilising factor on glucose and lipid metabolism in vivo. *Brit J Cancer* 2002; 87: 580-584.
- Semenkovich CF, Coleman T, Fiedorek FT Jr: Human fatty acid synthase mRNA: tissue distribution, genetic mapping, and kinetics of decay after glucose deprivation. *J Lipid Res* 1995; 36: 1507-21.
- Scheefers-Borchel U, Scheefers H, Arnold R, Fischer P, Sziegoleit A: Pankreatische Elastase 1: Parameter für die chronische und akute Pankreatitis. *Lab Med* 1992; 16: 427-432.
- Schlosser W, Schlosser S, Ramadani M, Gansauge F, Gansauge S, Beger HG: Cyclooxygenase-2 is overexpressed in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25: 26-30.
- Siguel EN, Lerman RH: Prevalence of essential fatty acid deficiency in patients with chronic gastrointestinal disorders. *Metabolism* 1996; 45: 12-23.
- Simon JA, Fong J, Bernert JT Jr: Serum fatty acids and blood pressure. *Hypertension*. 1996; 27: 303-307.
- Thiébaud AC, Jiao L, Silverman DT, Cross AJ, Thompson FE, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon RZ: Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 1001-11.
- Tvrzická E, Vecka M, Staňková B, Žák A: Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography-flame ionization detection Quantitative aspects. *Anal Chim Acta* 2002; 465: 337-350.
- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R: Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 1103-1123.

- Walter K, Hong SM, Nyhan S, Canto M, Fedarko N, Klein A, Griffith M, Omura N, Medghalchi S, Kuhajda F, Goggins M: Serum fatty acid synthase as a marker of pancreatic neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2380-2385.
- Wang X, Li W, Li N, Li J: Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomised and controlled study. *J Parenteral Enteral Nutr* 2008; 32: 236-241.
- Wendel M, Heller AR: Anticancer actions of omega-3 fatty acids - current state and future perspectives. *Anticancer Agents Med Chem.* 2009; 9: 457-470.
- Weylandt KH, Nadolny A, Kahlke L, Köhnke T, Schmöcker C, Wang J, Lauwers GY, Glickman JN, Kang JX: Reduction of inflammation and chronic tissue damage by omega-3 fatty acids in fat-1 transgenic mice with pancreatitis. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782: 634-641.
- Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS: Chronic pancreatitis: Challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557-1573.
- Yang B, Ren XL, Fu YQ, Gao JL, Li D: Ratio of n-3/n-6 PUFAs and risk of breast cancer: a meta-analysis of 274135 adult females from 11 independent prospective studies. *BMC Cancer* 2014; 14: 105-118.
- Zhang X, Cui Y, Fang L, Li F: Chronic high-fat diets induce oxidative injuries and fibrogenesis of pancreatic cells in rats. *Pancreas.* 2008; 37: 31-38.
- Žák A, Tvrzická E, Zeman M, Vecka M: Patofyziologie a klinický význam polyenových mastných kyselin řady n-3. *Čas Lék čes* 2005; 144(Suppl.1): 6-18.

Seznam publikací:

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s IF

1. **Macášek J.**, Vecka M., Žák A., Urbánek M., Krechler T., Petruželka L., Staňková B., Zeman M.: Plasma fatty acid composition in patients with pancreatic cancer: correlations to clinical parameters. *Nutrition and Cancer - An International Journal* 64(7), 2012, 946-955. **IF=2.695**
2. Krechler T., Zeman M., Vecka M., **Macášek J.**, Jáchymová M., Zima T., Žák A.: Leptin and adiponectin in pancreatic cancer: connection with diabetes mellitus. *Neoplasma* 58(1), 2011, 58-64. **IF=1.440**
3. Vařeka T., Vecka M., Jiráček R., Tvrzická E., **Macášek J.**, Žák A., Zeman M.: Plasma fatty acid profile in depressive disorder resembles insulin resistance state. *Neuroendocrinology Letters* 33(Suppl.2), 2012, 83-86. **IF=1.296**
4. Vecka M., Jáchymová M., Vávrová L., Kodydková J., Macášek J., Urbánek M., Krechler T., Slabý A., Dušková J., Muravská A., Žák A.: Paraoxonase-1 (pon1) status in pancreatic cancer: relation to clinical parameters. *Folia Biologica*. 2012 **IF = 1.151**
5. Kodydková J., Vávrová L., Staňková B., Macášek J., Krechler T., Žák A.: Antioxidant Status and Oxidative Stress Markers in Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 42(4), 2013, 614-621. (IF: 2.386) **IF = 2.386**
6. Vávrová L., Kodydková J., Zeman M., Dušejovská M., **Macášek J.**, Staňková B., Tvrzická E., Žák A.: Altered activities of antioxidant enzymes in patients with metabolic syndrome. *Obesity Facts* 6(1), 2013, 39-47. **IF = 1.856**

b) bez IF

1. **Macášek J.**, Zeman M., Krechler T., Vecka M., Jáchymová M., Žák A.: Inzulínová rezistence u karcinomu pankreatu. Abstr. Atherosklerosa 2010, Praha 8.-10.9.2010. *Časopis lékařů českých* 150(3), 2011, 189.
2. Kodydková J., Vávrová L., **Macášek J.**, Krechler T., Žák A.: Antioxidační enzymy a karcinom pankreatu. Abstrakt z kongresu Atherosklerosa 2011. *Časopis lékařů českých* 151(1), 2012, 32.
3. Krechler T., Ulrych J., Dvořák M., Hoskovec D., **Macášek J.**, Švestka T., Hořejš J.: Cystické nádory pankreatu – naše zkušenosti. *Vnitřní lékařství* 59(7), 2013, 572-577.

4. Zeman M., Vařeka T., **Macášek J.**, Krechler T., Vecka M., Žák A.: Diabetes mellitus, inzulinová rezistence a karcinom pankreatu. Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 15(Suppl.1), 2012, 52.
5. Vařeka T., Zeman M., Krechler T., Vecka M., **Macášek J.**: Adipokiny v možné predikci ca pankreatu u pacientů s DM 2. typu. Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 15(Suppl.1), 2012, 51-52.
6. Vávrová L., Kodydková J., **Macášek J.**, Ulrych J., Žák A.: Oxidační stres v průběhu akutní pankreatitidy. Klinická biochemie a metabolismus 20(41),(3), 2012, 189-193.

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF

1. Jirkovská M, Náprstková I, Janáček J, Kučera T, **Macášek J**, Karen P, Kubínová L: Three-dimensional reconstructions from non-deparaffinized tissue sections. Anat Embryol 2005; 210: 163-173. **IF: 1,26**
2. Zeman M., Stopka P., Vecka M., Žák A., Písaříková A., Jiráček R., Staňková B., Vávrová L., Kodydková J., Křížová J., **Macášek J.**: Stanovení hydroxylových a nitroxidových radikálů u deprese a hyperlipidémie elektronovou paramagnetickou rezonancí. Chemické listy 103(8), 2009, 667-671. **IF: 0.717**
3. Kodydková J., Vávrová L., Zeman M., Jiráček R., **Macášek J.**, Staňková B., Tvrzická E., Žák A.: Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. Clinical Biochemistry 42(13-14), 2009, 1368-1374. **IF: 2.019**

b) bez IF

1. Dušejovská M., Vařeka T., **Macášek J.**, Hrubant K., Žák A., Zeman M.: Shyův-Dragerův syndrom. Časopis lékařů českých 149(5), 2010, 225-228.
2. **Macášek J.**, Zeman M., Vecka M., Vávrová L., Kodydková J., Tvrzická E., Žák A.: Reaktivní kyslíkové a dusíkové sloučeniny v klinické medicíně. Časopis lékařů českých 150(8), 2011, 423-432.
3. Vařeka T., **Macášek J.**, Zeman M.: Nejasné hypoglykémie u 20-ti letého muže bez diagnózy diabetes mellitus. Kazuistiky v diabetologii 11(4), 2013, 21-22.
4. **Macášek J.**, Zeman M., Tvrzická E.: Adiponektin a leptin v rozvoji metabolického syndromu. Ateroskleróza 13(3-4), 2009, 66-69.

Kapitoly v knihách

1. **Macášek J.:** Cyanóza. In Lukáš K., Žák A. Chorobné znaky a příznaky. Praha, Grada 2010, 79-82.
2. **Macášek J.:** Dušnost. In Lukáš K., Žák A. Chorobné znaky a příznaky. Praha, Grada 2010, 83-90.
3. **Macášek J.:** Hypertenze. In Lukáš K., Žák A. Chorobné znaky a příznaky. Praha, Grada 2010, 163-170.
4. **Macášek J.:** Hypotenze. In Lukáš K., Žák A. Chorobné znaky a příznaky. Praha, Grada 2010, 185-188.
5. **Macášek J.:** Synkopa. In Lukáš K., Žák A. Chorobné znaky a příznaky. Praha, Grada 2010, 363-366.
6. **Macášek J.:** Anosmie. In Lukáš K., Žák A. a kol: Chorobné znaky a příznaky 2. 1. vyd. Praha, Grada 2011, 51-53.
7. **Macášek J.:** Ataxie. In Lukáš K., Žák A. a kol: Chorobné znaky a příznaky 2. 1. vyd. Praha, Grada 2011, 55-57.
8. **Macášek J.:** Nystagmus. In Lukáš K., Žák A. a kol: Chorobné znaky a příznaky 2. 1. vyd. Praha, Grada 2011, 143-146.
9. **Macášek J.,** Tvrzická E., Žák A.: Apolipoproteiny – současný pohled. In A. Žák Ateroskleróza – nové pohledy. 1. vyd. Praha, Grada 2011, 39-48.
10. Kocík M., **Macášek J.:** Poruchy srdečního rytmu. In Lukáš K., Žák A. a kol: Chorobné znaky a příznaky 2. 1. vyd. Praha, Grada 2011, 219-232.