*Klin. Biochem. Metab., 26 (47), 2018, No. 3, p. 126–131.*

# Prohloubení oxidačního stresu u karcinomu pankreatu vlivem malnutrice

**Vávrová L., Staňková B., Rychlíková J., Žák A.**

*IV. Interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze, U Nemocnice 2, 128 01 Praha 2, Česká republika*

**SOUHRN**

*Cíl studie:* Posoudit vliv malnutrice u pacientů s karcinomem pankreatu (PC) na míru oxidačního stresu a na antioxidační systém organismu.

*Typ studie:* Observační, strukturálně vyvážená studie případů a kontrol.

*Název a sídlo pracoviště:* IV. Interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze, U Nemocnice 2, 128 01 Praha 2, Česká republika

*Materiál a metody:* Do studie bylo zařazeno 68 pacientů (M/F = 36/32) s PC, kteří byli podle indexu NRI (nutrition risk index) rozděleni do dvou skupin na pacienty se středně těžkou až těžkou malnutricí (PC-MAL) a pacienty s lehkou malnutricí či bez malnutrice (PC-NOR). Každá skupina čítala 34 osob (M/F = 18/16) a mezi skupinami nebyl signifikantní rozdíl ve věku. Dále byla do studie zařazena na základě věku a pohlaví spárovaná kontrolní skupina (CON). Sledovaným subjektům byly odebírány vzorky po celonočním lačnění a kromě základních klinických a biochemických parametrů byly stanovovány markery oxidačního stresu (konjugované dieny v precipitovaných LDL; CD/LDL a oxidované LDL; ox-LDL/LDL), aktivity antioxidačních enzymů a koncentrace redukovaného glutathionu (GSH). Ke statistickému zpracování výsledků byl použit program STATISTICA (Stat Soft, CZ).

*Výsledky:* Výsledky naší studie potvrzují zvýšený oxidační stres u pacientů s PC a to zvýšenými hladinami ox-LDL/LDL a CD/LDL v porovnání s CON ($p < 0,01$). Signifikantně vyšší hladiny těchto markerů měli pacienti s malnutricí než bez malnutrice. Pozorovány byly rovněž výrazné změny v antioxidačním systému u pacientů s PC; kteří oproti CON skupině měli sníženou aktivitu katalázy (CAT, $p < 0,01$) glutationperoxidázy ($p < 0,01$), arylesterázovou (PON-A) i laktonázovou aktivitu (PON-L) paraoxonázy ($p < 0,01$) a koncentraci redukovaného glutathionu ($p < 0,001$) a zvýšené hladiny sérového amyloidu A (SAA, $p < 0,001$). Ovlivnění aktivit CAT, PON-A a PON-L a hladiny SAA bylo signifikantně větší u pacientů s podvýživou oproti PC pacientům bez příznaků malnutrice.

*Závěr:* V této studii bylo prokázáno prohloubení oxidačního stresu a výraznější ovlivnění funkce antioxidačního systému organismu pacientů vlivem malnutrice.

*Klíčová slova:* karcinom pankreatu, malnutrice, oxidační stres, antioxidační enzymy, paraoxonáza.

**SUMMARY**

**Vávrová L., Staňková B., Rychlíková J., Žák A.: Deepening oxidative stress in pancreatic cancer due to malnutrition**

*Objective:* To assess the influence of malnutrition in patients with pancreatic carcinoma (PC) on the oxidative stress and antioxidant system.

*Design:* Observation, matched case-control study.

*Settings:* This study was conducted at the 4th Department of Internal Medicine of General University Hospital in Prague, U Nemocnice 2, 128 01 Prague 2, Czech Republic

*Material and methods:* In to our study 68 patients (M/F = 36/32) with PC were included and divided according to the nutrition risk index into two groups – patients with moderate or severe malnutrition (PC-MAL) and mild or no malnutrition (PC-NOR). In both groups there were 34 patients (M/F = 18/16) with no difference in age between both groups. Furthermore, group of 34 sex- and age-matched healthy controls (CON) were enrolled into the study. The samplings were taken after overnight fast and apart from basic clinical and biochemical parameters markers of oxidative stress (level of conjugated dienes in precipitated LDL, CD/LDL and oxidized LDL, ox-LDL/LDL), activities of antioxidant enzymes and concentration of reduced glutathione (GSH) were assessed. For all statistical analysis the statistical program STATISTICA (Stat Soft, CZ) was used.

*Results:* In our study we confirmed increased oxidative stress in PC, with higher levels of ox-LDL/LDL and CD/LDL compared to CON ($p < 0.01$). Significantly higher levels of these markers were in patients with malnutrition then without malnutrition. We observed also changes in antioxidant system of PC patients – these patients had decreased activity of catalase (CAT, $p < 0.01$), glutathione peroxidase ($p < 0.01$), arylesterase (PON-A) and also lactonase activity (PON-L) of paraoxonase ($p < 0.01$) and concentration of GSH ($p < 0.001$) and higher levels of serum amyloid A (SAA, $p < 0.001$). The changes in CAT, PON-A, PON-L and SAA levels were significantly higher in PC patients with malnutrition then without.

*Conclusion:* In this study we proved the deepening of oxidative stress and the strongly impaired function of antioxidant system in PC patients due to malnutrition.

*Keywords:* pancreatic cancer, malnutrition, oxidative stress, antioxidant enzymes, paraoxonase.

## Úvod

Předpokládá se, že v patogenezi karcinomu pankreatu (PC) se uplatňuje oxidační stres, podmíněný zvýšenou tvorbou reaktivních forem kyslíku a dusíku (Reactive oxygen and nitrogen species, RONS). K rizikovým faktorům pro vznik PC se řadí nadměrná konzumace alkoholu, kouření či chronická pankreatitida, kde všechny tyto faktory jsou samy o sobě spojeny se zvýšeným oxidačním stresem [1].

Oxidační stres je charakterizován jako nerovnováha mezi tvorbou a odbouráváním RONS. Udržení oxidační rovnováhy organismů zajišťuje antioxidační systém, tvořený antioxidačními enzymy – superoxiddismutáza (SOD), kataláza (CAT), glutationperoxidáza (GPx), glutationreduktáza GR) a paraoxonáza (PON) – a neenzymovými antioxidanty, kde nejdůležitějším je redukovaný glutation (GSH) [2].

U většiny pacientů s PC je v době diagnostiky tohoto onemocnění již pozorován výrazný úbytek na váze, který se velmi často rozvine ve vážnou formu kachexie. Kachexie je potom jednou z hlavních příčin snížení kvality života pacienta a je spojena se zvýšenou jak morbiditou, tak mortalitou pacientů [3, 4]. Stabilizace a udržení stálé váhy a kompozice organismu je potom spojeno s lepší prognózou pro pacienta [5, 6]. K predikci nutričního rizika je velmi často využíván nutriční rizikový index (Nutritional risk index, NRI).

Cílem této studie bylo posoudit vliv malnutrice u pacientů s karcinomem pankreatu na míru oxidačního stresu a na antioxidační systém organismu.

## Materiál a metody

Z celkového počtu 93 pacientů s PC hospitalizovaných na IV. Interní klinice bylo do této observační studie zařazeno 68 pacientů (M/F = 36/32), u kterých byly dostupné potřebné údaje pro výpočet NRI indexu. Podle hodnot NRI indexu byli pacienti rozděleni do dvou skupin na pacienty se středně těžkou až těžkou malnutricí (PC-MAL; NRI < 97,5) a pacienty s lehkou malnutricí či bez malnutrice (PC-NOR). Každá skupina čítala 34 osob (M/F = 18/16) a mezi skupinami nebyl signifikantní rozdíl ve věku. Dále byla do studie zařazena na základě věku a pohlaví spárovaná kontrolní skupina (CON). Diagnóza PC byla u všech pacientů potvrzena na základě histologického vyšetření po pankreatické resekci nebo aspirační cytologií vedenou endoskopickou ultrasonografií. Určení stádia pokročilosti nádoru pankreatu bylo provedeno na základě systému TNM a Union Internationale Contrele Cancer with American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC 2003) [7].

Pro všechny osoby platila stejná vylučovací kritéria: zavedená terapie antioxidanty (farmakologické dávky vitaminu C a E, allopurinol, N-acetylcystein), jiná nádorová onemocnění, chronická dialýza, onemocnění ledvin (kreatinin > 500 μmol/l), imunosuprese, protizánětlivá terapie, chemoterapie, dekompenzovaný diabetes mellitus, cirhóza jater, akutní pankreatitida.

Studie byla schválena Etickou komisí VFN Praha. Všechny osoby zařazené do studie podepsaly informovaný souhlas. U všech osob zařazených do studie byly prováděny odběry krevních vzorků po celonočním lačnění (min. 10 hodin). Odebrané krevní vzorky byly zpracovány do 1 hodiny od náběru a materiál pro další analýzy byl uchováván při -80°C. Vzorkům byly přiřazeny unikátní anonymizační kódy, které byly dekódovány až po skončení pokusu.

U pacientů byly sledovány základní klinické, antropometrické a biochemické parametry, dále pak byly stanovovány aktivity antioxidačních enzymů CAT, GPx1, GR, SOD v erytrocytech a arylesterázové a laktonázové aktivity PON1 v séru, koncentrace GSH a koncentrace sérového amyloidu A (SAA). Jako marker oxidačního stresu byla měřena koncentrace konjugovaných dienů v precipitovaných LDL (CD/LDL) a hladina oxidovaných LDL (ox-LDL/LDL) v séru. Speciální vyšetření (hladiny antioxidantů, markery oxidačního stresu) byla prováděna v laboratořích IV. Interní kliniky, rutinní biochemické parametry spolu s hladinami Cu a Zn byly stanoveny v Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN Praha. Metody ke stanovení aktivity antioxidačních enzymů a koncentrací GSH a CD/LDL byly podrobně popsány v publikaci Kodydkova et al. [8], ke stanovení ox-LDL byl využit komerčně dodávaný ELISA kit od firmy Mercodia, ke stanovení koncentrace SAA byl použit komerčně dodávaný ELISA kit od firmy Invitrogen.

Hodnoty počítané celkové antioxidační kapacity organismu (calculatedtotalperoxylradicaltrapping, cTRAP) byly počítány podle vzorce: cTRAP = [0,63 (albumin) + 1,02 (kyselina močová) + 1,50 (bilirubin)] [9]. Index (Nutritional Risk Index, NRI) byl počítán podle vzorce: NRI = 1,519* (albumin, g/l) + 41,7 * (současná váha/obvyklá váha) [10]. Mezní hodnota NRI pro rozdělení na středně těžkou až těžkou a lehkou malnutrici byla 97,5.

Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr ± S.D. 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 byly zkoumány pomocí jedno-faktorové ANOVY s Neuman-Keulsovým post-testem. Pro neparametrickou analýzu byla použita Kruskal-Wallisova ANOVA. Pro korelační analýzu byl použit Spearmanův korelační koeficient. Pro všechny statistické analýzy byl používán program STATISTICA 12.0 (Stat Soft, CZ). Za statisticky signifikantní byly považovány výsledky s $p < 0,05$.

## Výsledky

Základní klinické a biochemické charakteristiky jednotlivých skupin jsou shrnuty v Tabulce 1. Jak je zde ukázáno, pacienti s PC mají signifikantně zvýšené hodnoty nádorových markerů (CA19-9, CA72-4 a CEA), koncentrace triacylglycerolů, glukózy a C-reaktivního proteinu a snížené koncentrace HDL-C oproti CON.

V rámci této studie byl sledován vliv malnutrice u PC pacientů jednak na markery oxidačního stresu, jednak

Table 1. Basic clinical and biochemical characteristics of the studied groups

| | PC-MAL | PC-NOR | CON |
|---|---|---|---|
| **N (M/F)** | 34 (18/16) | 34 (18/16) | 34 (18/16) |
| **Age (years)** | 67 ± 9 | 64 ± 9 | 65 ± 8 |
| **Stage - T2<br>T3<br>T4** | 4<br>17<br>13 | 8<br>14<br>12a | - |
| **DM (N, %)** | 12 (35.3%) | 15 (44.1%) | 0 (0%) |
| **Waist (cm)** | 91.1 ± 14.3 | 95.2 ± 14.4 | 91.7 ± 8.6 |
| **BMI** | 23.9 ± 5.6 | 26.4 ± 4.7 | 25.3 ± 2.9 |
| **NRI** | 86.4 ± 7.9$^{xxxx}$ | 105.3 ± 5.3 | - |
| **CEA (µg/L)** | 4.6 (2.4 – 7.5)$^{****}$ | 2.2 (1.5 – 4.7)$^{*}$ | 1.3 (0.5 – 2.0) |
| **CA 19-9 (kU/L)** | 343.6 (52.5 – 3876.7)$^{****}$ | 117.1 (34.1 – 1060.4)$^{****}$ | 8.2 (5.8 – 10.5) |
| **CA 72-4 (kU/L)** | 2.5 (1.6 – 5.1)$^{*}$ | 7.2 (1.8 – 25.4)$^{****}$ | 1.2 (0.9 – 2.5) |
| **CRP (mg/L)** | 24.1 (10.6 – 71.0)$^{****}$ | 8.6 (4.8 – 27.1)$^{****}$ | 1.4 (1.0 – 4.2) |
| **TC (mmol/L)** | 4.8 (3.7 – 6.0) | 5.3 (4.2 – 6.6) | 5.3 (4.5 – 6.0) |
| **TAG (mmol/L)** | 1.70 (1.37 – 2.56)$^{***}$ | 1.65 (1.38 – 1.98)$^{***}$ | 0.97 (0.70 – 1.24) |
| **HDL-C (mmol/L)** | 0.8 (0.5 – 1.0)$^{***,xxx}$ | 1.0 (0.9 – 1.3)$^{***}$ | 1.7 (1.5 – 1.8) |
| **LDL-C(mmol/L)** | 3.1 (2.1 – 4.0) | 3.3 (2.5 – 4.3) | 3.2 (2.6 – 3.7) |
| **Glucose (mmol/lL)** | 7.6 ± 3.6$^{***}$ | 7.8 ± 3.5$^{***}$ | 5.1 ± 0.5 |

N: number of subjects, M: male, F: female, PC: pancreatic carcinoma, MAL: malnutrition, NOR: normal nutrition, CON: healthy controls, DM: diabetes mellitus, BMI: body mass index, NRI: nutrition risk index, CRP: C-reactive protein, CEA: carcinoembryonic cancer antigen, CA 19-9 carbohydrate cancer antigen, CA 72-4: carbohydrate cancer antigen CA 72-4. TC: total cholesterol, TAG: triacylglycerols, HDL-C: highdensity lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol. Data presented as mean ± S.D. for parametric and median ($25^{th}$-$75^{th}$ percentile) for nonparametric variables; one-way ANOVA with Newman-Keuls post-test for parametric data and Kruskal-Wallis ANOVA for non-parametric data; $^{*}$ PC vs CON, $^{**}$ p < 0.01; $^{***}$ p < 0.001; x MAL vs NOR, xx p < 0.01; xxx p < 0.001;a $\chi^2$ = 1.664; p = 0.44

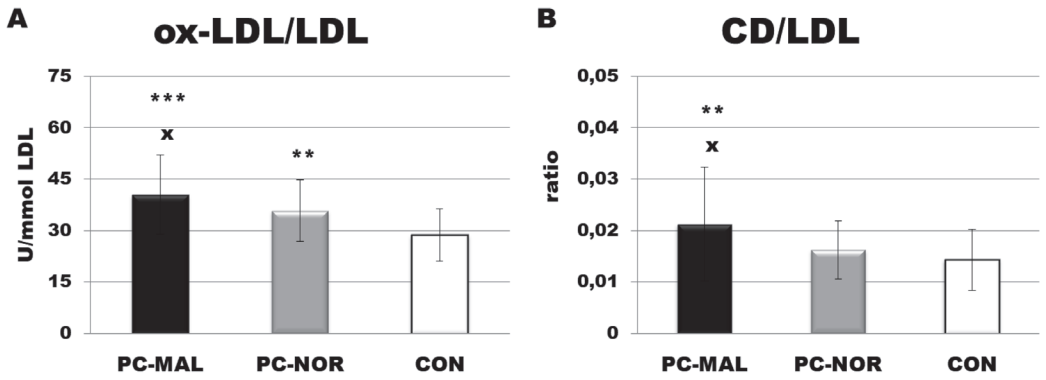


**Fig. 1:** Markers of oxidative stress

PC: pancreatic carcinoma, MAL: malnutrition, NOR: normal nutrition, CON: healthy controls; one-way ANOVA with Newman-Keuls post-test; * PC vs. CON, ** p < 0.01; x MAL vs. NOR, x p < 0.05.

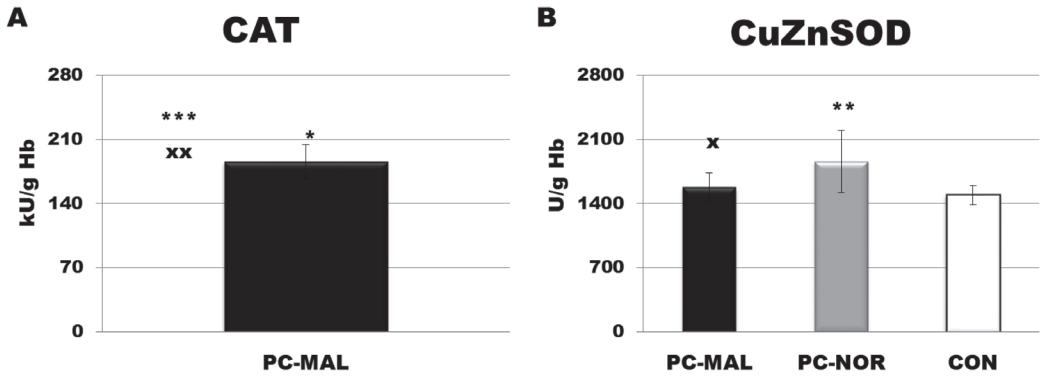


**Fig. 2:** Antioxidant enzymes

PC: pancreatic carcinoma, MAL: malnutrition, NOR: normal nutrition, CON: healthy controls; one-way ANOVA with Newman-Keuls post-test; *PC vs. CON, **p < 0.01; ***p < 0.001; x MAL vs. NOR, x p < 0.05; xx p < 0.01.

**Table 2.** Antioxidants and their cofactors and other parameters of antioxidant capacity

| | PC-MAL | PC-NOR | CON |
|---|---|---|---|
| **GPX1 (U/g Hb)** | 45.9 ± 12.9$^{**}$ | 43.8 ± 10.5$^{***}$ | 55.8 ± 14.5 |
| **GR (U/g Hb)** | 7.76 ± 1.75 | 7.63 ± 1.68 | 8.04 ± 1.57 |
| **GSH (mg/g Hb)** | 1.9 (0.11 – 4.0)$^{**}$ | 1.0 (0.09 – 3.70)$^{**}$ | 6.4 (1.5 – 8.9) |
| **Ca(mmol/l)** | 2.20 ± 0.15$^{**,xxx}$ | 2.37 ± 0.09$^{**}$ | 2.27 ± 0.11 |
| **Fe (μmol/l)** | 11.1 ± 6.9$^{***}$ | 14.2 ± 6.8$^{**}$ | 18.7 ± 6.8 |
| **Cu (μmol/l)** | 23.0 ± 3.9$^{***,x}$ | 24.9 ± 4.8$^{***}$ | 16.9 ± 3.1 |
| **Zn (μmol/l)** | 18.3 ± 3.2x | 20.2 ± 4.4$^{**}$ | 17.2 ± 2.3 |
| **Albumin (g/l)** | 35.2 ± 5.0$^{***,xxx}$ | 44.6 ± 3.2 | 45.7 ± 3.1 |
| **Bilirubin (μmol/l)** | 46.9 (12.0 – 117.0)$^{***,xxx}$ | 19.6 (11.0 –38.4) | 9.9 (8.0 – 12.4) |
| **Uric acid (μmol/l)** | 220.5 (141.5 – 327.0)$^{*}$ | 246.0 (209.0 – 323.0) | 297.0 (260.0 – 338.0) |
| **cTRAP (μmol/l)** | 685.8 (574.5 – 808.1) | 743.9 (694.9 – 811.9) | 767.0 (715.5 – 811.0) |

PC: pancreatic carcinoma, MAL: malnutrition, NOR: normal nutrition, CON: healthy controls, GPX1: glutathione peroxidase 1, GR: glutathione reductase, GSH: reduced glutathione, cTRAP: calculated total peroxyl radical trapping - calculation: [0.63 (albumin) + 1.02 (uric acid) + 1.50 (bilirubin)]; Data presented as mean ± S.D. for parametric and median (25$^{th}$-75$^{th}$ percentile) for nonparametric variables; one-way ANOVA with Newman-Keuls post-test for parametric data and Kruskal-Wallis ANOVA for non-parametric data; $^{*}$ PC vs. CON, $^{*}$ $p < 0.05$;$^{**}$ $p < 0.01$; $^{***}$ $p < 0.001$; x MAL vs. NOR, x $p < 0.05$, xx $p < 0.01$; xxx$p < 0.001$.

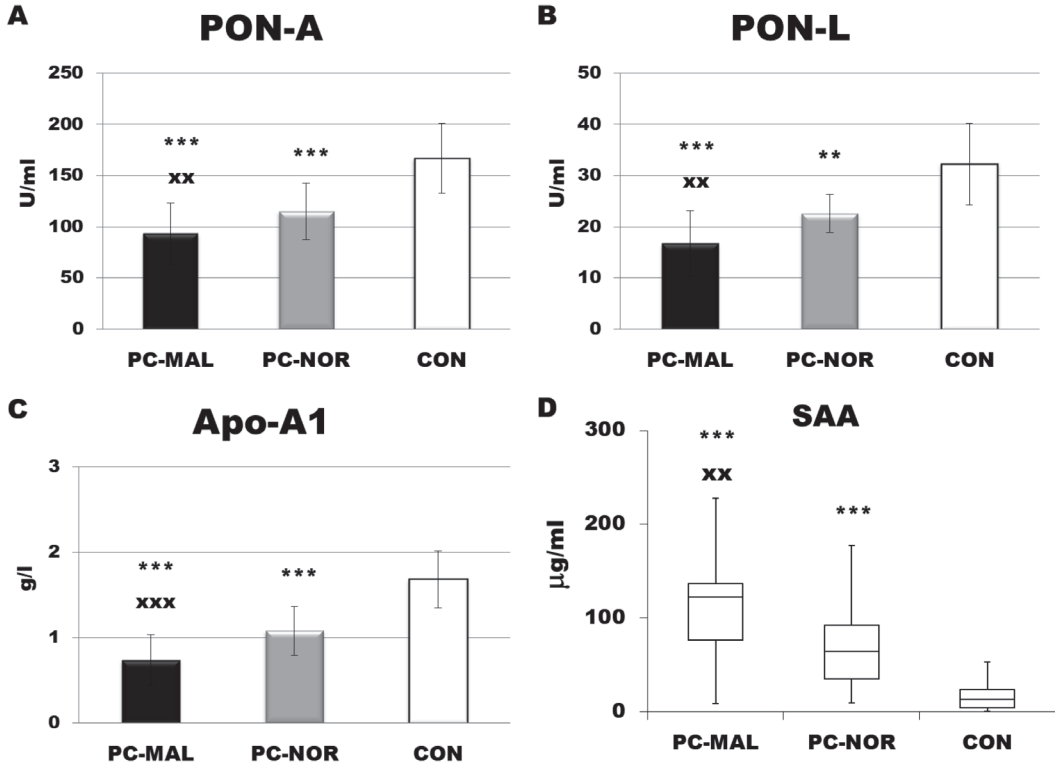


**Fig. 3:** Paraoxonase and SAA

PON: paraoxonase, A- arylesterase activity, L-lactonase activity, Apo: apolipoprotein, SAA: serum amyloid A, PC: pancreatic carcinoma, MAL: malnutrition, NOR: normal nutrition, CON: healthy controls; one-way ANOVA with Newman-Keuls post-test for parametric data and Kruskal-Wallis ANOVA for non-parametric data; * PC vs. CON, ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; x MAL vs. NOR, xx $p < 0.01$; xxx$p < 0.001$.

na antioxidační systém. Naše výsledky ukazují, že PC pacienti s malnutricí mají vyšší hladiny jak ox-LDL/LDL tak CD/LDL než PC pacienti bez malnutrice a než CON (obr. 1).

Sledujeme-li parametry antioxidačního systému, pozorujeme výrazné rozdíly mezi subjekty s karcinomem pankreatu a zdravými kontrolami. U aktivity SOD bylo pozorováno její zvýšení u PC pacientů bez malnutrice oproti CON i PC s malnutricí (obr. 2B). Pacienti s PC mají snížené aktivity CAT (obr. 2A), GPx1 (Tabulka 2), PON-A i PON-L (obr. 3A, 3B) a koncentrace GSH (Tabulka 2) a zvýšené koncentrace SAA (obr. 3D) ve srovnání s CON. U některých parametrů byl zjištěn následně i rozdíl mezi PC pacienty s a bez malnutrice. Aktivity CAT (obr. 2A), PON-A i PON-L (obr. 3A, 3B) byly signifikantně sníženy a koncentrace SAA (obr. 3D) zvýšeny u PC pacientů s malnutricí oproti PC pacientům bez malnutrice.

Dále byly sledovány koncentrace některých dalších neenzymatických antioxidantů a kofaktorů antioxidačních enzymů (Tabulka 2). Zjištěny byly snížené koncentrace Fe a zvýšené koncentrace Cu u PC pa-

cientů v porovnání s CON. PC pacienti s malnutricí měli snížené hladiny albuminu, Ca, Zn, Cu a zvýšené koncentrace bilirubinu oproti pacientům bez malnutrice.

Mezi aktivitou CAT a koncentrací železa byla pozorována pozitivní korelace ($r = 0,304$; $p < 0,05$), negativní korelace byla potom pozorována mezi aktivitou CAT a koncentrací ox-LDL/LDL ($r = - 0,332$; $p < 0,05$) a CD/LDL ($r = - 0,322$; $p < 0,05$). Dále byla pozorována silná pozitivní korelace mezi aktivitami PON-A a PON-L navzájem ($r = 0,841$; $p < 0,0001$) a mezi aktivitami PON-A a PON-L a koncentracemi HDL-C ($r = 0,567$; $p < 0,0001$ resp. $r = 0,559$; $p < 0,0001$) a ApoA1 ($r = 0,623$; $p < 0,0001$ resp. $r = 0,573$; $p < 0,0001$) a negativní korelace PON-A s SAA ($r = - 0,426$; $p < 0,001$), CD/LDL ($r = - 0,324$; $p < 0,05$) a ox-LDL/LDL ($r = - 0,374$; $p < 0,01$).

## Diskuse

V naší studii jsme se zaměřili na sledování jednotlivých komponent antioxidačního systému a měření markerů peroxidace u pacientů s karcinomem pankreatu v závislosti na stavu malnutrice a jejich srovnání se zdravou kontrolou.

Jako markery oxidačního stresu byly sledovány koncentrace ox-LDL/LDL a CD/LDL, kdy nejvyšší hodnoty byly nalezeny u PC pacientů s malnutricí. Hladina ox-LDL/LDL byla zvýšena i u PC pacientů bez malnutrice oproti CON. Naše výsledky tedy ukazují na zvýšený oxidační stres u PC a jeho prohloubení při malnutrici u PC pacientů.

Oxidační stres je podmíněn zvýšenou tvrobou RONS a nebo jejich nedostatečným odbouráváním. Za odbourávání RONS je zodpovědný antioxidační systém. K degradaci superoxidového radikálu v organismu slouží SOD, která ho degraduje na peroxid vodíku. V naší studii jsme pozorovali zvýšenou aktivitu SOD u PC bez malnutrice, kdežto u pacientů s malnutricí byla aktivita SOD na stejné úrovni jako u CON. U pacientů s PC bez malnutrice byly též pozorovány zvýšené hodnoty koncentrací jejích kofaktorů – zinku a mědi jak oproti CON tak oproti PC s malnutricí, i když analýza neukázala signifikantní korelaci. V dříve publikované studii byla nalezena zvýšená aktivita SOD mezi PC a CON [11].

Peroxid vodíku může být v organismu odbouráván buďto enzymaticky prostřednictvím CAT a GPx nebo působením peroxiredoxinů. To, který děj se uplatní, závisí jednak na koncentraci peroxidu vodíku, jednak na místě působení. Při nízkých koncentracích je peroxid vodíku degradován převážně GPx, naopak při vysokých koncentracích působí hlavně CAT [12]. Některé studie ukazují, že genová exprese CAT, a tím i zvýšené hladiny CAT mohou být stimulovány prostřednictvím peroxidu vodíku či oxidovaných lipidů [13]. Na druhou stranu bylo dokázáno, že je-li CAT dlouhodobě vystavena působení vysokých hladin peroxidu vodíku, dochází k oxidaci NADPH vázaného na CAT a následně k poklesu její aktivity až na třetinu původní hodnoty [14]. Naše studie ukazuje, že se zvyšujícím se oxidačním stresem aktivita CAT klesá. U pacientů s PC byla v dřívějších studiích pozorována jak snížená [11], tak nezměněná [15] aktivita CAT ve srovnání s CON. Kofaktorem CAT je železo, jehož koncentrace byla nejnižší u PC pacientů s malnutricí a snížená u PC pacientů bez malnutrice oproti CON, což je ve shodě s aktivitami CAT, oba parametry spolu pozitivně korelují.

Druhým enzymem schopným degradovat peroxid vodíku je GPx, která ale může katalyzovat i degradaci lipoperoxidů; pro své působení potřebuje však ještě druhý substrát GSH [16]. V naší studii jsme pozorovali snížené aktivity GPx i koncentrace GSH u obou skupin pacientů s PC ve srovnání s CON. Snížená koncentrace GSH může být jednou z příčin snížené aktivity GPx. Mezi oběma skupinami pacientů s PC nebyl pozorován žádný rozdíl ani u GPx, ani u GSH.

Při reakci peroxidů s GSH dochází k jeho oxidaci, za jeho zpětnou redukci je potom zodpovědná GR, která tak zajišťuje stálý přísun GSH pro GPx [17]. V naší studii jsme pozorovali trend ke sníženým hodnotám GR u PC pacientů, který však nedosáhl hranice významnosti.

Mezi antioxidační enzymy se řadí i PON, která vykazuje tři různé druhy aktivit paraoxonázovou, arylesterázovou a laktonázovou a přispívá k detoxikaci organofosfátových sloučenin a karcinogenních radikálů vzniklých při lipidové peroxidaci a dále zabraňuje oxidační modifikaci LDL [18]. V této studii byly měřeny PON-A a PON-L a obě aktivity byly sníženy u PC pacientů ve srovnání s CON, výraznější snížení pak bylo pozorováno u PC pacientů s malnutricí. Snížené aktivity PON u PC byly již pozorovány v dřívějších studiích [11, 19]. V publikovaných studiích, které sledovaly aktivitu PON, bylo prokázáno, že aktivita PON koresponduje se závažností oxidačního stresu [20-22], což potvrzuje i naše studie.

Pokles aktivity PON je v případě systémového zánětu nebo oxidačního stresu spojen s jejím vytěsněním z vazby na HDL přes apo-A1 prostřednictvím SAA [23]. V naší studii jsme ukázali, že koncentrace SAA rostla s klesající aktivitou PON. Nejvyšší koncentrace SAA byla u PC pacientů s malnutricí v porovnání s PC pa-cienty bez malnutrice a CON. Zvýšené koncentrace SAA u PC pacientů pozorované v naší studii jsou ve shodě s již dříve publikovanými výsledky [11, 24, 25].

Zvýšené koncetrace oxidovaných LDL a konjugovaných dienů ukazují na zvýšený oxidační stres u PC a jeho prohloubení u pacientů s malnutricí. Zvýšený oxidační stres je též doprovázen změnou ve fungování některých složek antioxidačního systému. Pozorována byla zvýšená aktivita SOD, snížená aktivita CAT, GPx1 a koncentrace GSH u pacientů s PC. Největší změny bylo možno pozorovat v arylesterázové a laktonázové aktivitě PON a dále pak v koncentraci SAA, u kterých opět došlo k prohloubení změn vlivem malnutrice.

## Literatura


1. **Leung, P. S., Chan, X. C.** Role of oxidative stress in pancreatic inflammation. *Antioxid. Redox Signal*, 2009, 11, s. 135-165.

2. **Racek, J., Holeček, V.** Vznik volných radikálů a enzymy. *Klin. Biochem. Metab.*, 1999, 7, s. 158-163.
3. **OzolaZalite, I., Zykus, R., Francisco Gonzalez, M., Saygili, F., Pukitis, A., Gaujoux, S., Charnley,R. M., Lyadov, V.** Influence ofcachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. *Pancreatology*, 2015, 15, s. 19–24.
4. **Gärtner, S., Krüger, J., Aghdassi, A. A., Steveling, A., Simon, P., Lerch, M. M., Mayerle, J.** Nutrition in Pancreatic Cancer: A Review. *GastrointestTumors*, 2016, 2(4), s. 195-202.
5. **Davidson, W., Ash, S., Capra, S., Bauer, J.** Cancer-Cachexia Study Group. Weight stabilisation is associated with improved surfoval duration and duality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin. Nutr.*, 2004, 23, s. 239–247.
6. **Sharma, C., Eltawil, K. M., Renfrew, P. D., Walsh, M. J., Molinari, M.** Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. *World J. Gastroenterol.*,2011, 17, s. 867–897.
7. **Fleming, I. D., Cooper, J. S., Henson, D. E. (ed.) AJCC.** Cancor staging manual. 5th ed. Philadelphia-New York: *Lippincott-Raven*,1997. 324s. ISBN 0-397-58414-8
8. **Kodydková, J., Vávrová, L., Zeman, M., et al.** Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clin. Biochem.*, 2009, 42, s. 1368-74.
9. **Roth, E., Manhart, N., Wessner, B.** Assessing the antioxidative status in critically ill patients. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2004, 7, s. 161-8.
10. **The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group.** Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med.*, 1991, 325, s. 525–32.
11. **Kodydková, J., Vávrová, L., Staňková, B., Macášek, J., Krechler, T., Žák, A.** Changes in antioxidants and oxidative stress markers in pancreatic diseases. *Pancreas*, 2013, 42(4), s. 614-21.
12. **Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C.** Free radicals in biology and medicine. 4th ed. New York: *Oxford University Press*; 2008. 704s. ISBN-13: 978-0198568698
13. **Meilhac, O., Zhou, M., Santanam, N., Parthasarathy, S.** Lipid peroxides induce expression of catalase in cultured vascular cells. *Journal of Lipid Research*, 2000, 41, s. 1205-1213.
14. **Kirkman, H. N., Galiano, S., Gaetani, G. F.** The function of Catalase-bound NADPH. *The journal of biological Chemistry*, 1987, 262(2), s. 660-666.
15. **Fukui M., Kanoh M., Takamatsu Y., Arakawa Y.** Analysis of serum katalase activities in pancreatic diseases. *J. Gastroenterol.*, 2004, 39, s. 469-74.
16. **Brigelius-Flohe R., Maiorino M.** Glutathione peroxidases. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, 1830(5), s. 3289-303
17. **Arthur, J. R.** The glutathione peroxidases. *Cell. Mol. LifeSci.*, 2000, 57(13-14), s. 1825-35.
18. **Soran, H., Younis,N. N., Charlton-Menys, V., Durrington, P.** Variation in paraoxonase-1 activity and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2009, 20, s. 265-274.
19. **Akçay, M. N., Polat, M. F., Yilmaz, I., Akçay, G.** Serum paraoxonase levels in pancreatic cancer.*Hepatogastroenterology.*, 2003, 50, Suppl 2, p.ccxxv-ccxxvii.
20. **Arioz, D. T., Camuzcuoglu, H., Toy, H., Kurt, S., Celik, H., Erel, O.** Assessment of serumparaoxonase and arylesteraseactivity in patiens with endometrial cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2009, 30, s.679-82.
21. **Camuzcuoglu, H., Arioz, D. T., Toy, H., Kurt, S., Celik, H., Erel, O.** Serum paraoxonase and arylesterase activities in patiens with epithelial ovaria cancer. G*ynecol. Oncol.*, 2009, 112(3), s.481-5.
22. **Krzystek-Korpacka, M., Boehm, D., Matusiewicz, M., Diakowska, D., Grabowski, K., Gamian, A.** Paraoxonase 1 (PON1) status in gastroesophageal malignancies and associated paraneoplastic syndromes – connection with in flammation. *Clin. Biochem.*, 2008, 41, s.804-11.
23. **James, R. W., Deakin, S. P.** The importace of high-density lipoproteins for paraoxonase-1 secretion, stability, and activity. *Free Radic. Biol. Med.*, 2004, 37, s.1986-1994.
24. **Firpo, M. A., Gay, D. Z., Granger, S. R., Scaife, C. L., DiSario, J. A., Boucher, K. M. et al.** Improved diagnosis of pancreatic adenocarcinoma usány haptoglobin and serum amyloid A in a panel screen. *World J. Surg.*, 2009, 33(4), s. 716-22.
25. **Yokoi, K., Shih, L. C., Kobayashi, R., Koomen, J., Hawke, D., Li, D., et al.** Serum amyloid A as a tumor marker in sera of nude mice with orthotopic human pancreatic cancer and in plasma of patients with pancreatic cancer. *Int. J. Oncol.*, 2005, 27(5), s. 1361-9.

Studie byla podpořena výzkumným záměrem RVO-VFN64165/2012, PROGRES Q25

Autoři nejsou ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 14. 7. 2017

*Adresa pro korespondenci:*
*RNDr. Lucie Vávrová, Ph.D.*
*IV. Interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze, U Nemocnice 2, Praha 2, 128 01*
*128 08, Praha 2; Na Bojišti 3*
*Telefon: +420 224 964 224*
*Fax: +420 224 923 524*
*E-mail: vavrova3@seznam.cz*