CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 429

ČAS. LÉK. ČES., 146
2007, č. 5, s. 429–524
CLC EAL 146 (5)
429–524 (2007)

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

INDEXED IN:
EMBASE/Excerpta Medica
MEDLINE/Index Medicus
INIS Atomindex
CHEMICAL ABSTRACTS
Excerpováno v Bibliographia
medica čechoslovaca, Scopus

ROČNÍK 146/2007, č. 5

VEDOUCÍ REDAKTOR

Doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Pavel Barták, CSc.
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 00 Praha 10

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
ÚVN, 169 02 Praha 6

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

MUDr. Norbert Gaier, CSc.
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN
Albertov 4, 128 00 Praha 2

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
Chirurgická klinika ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/200, 169 02 Praha 6

Pavel Hamet, M.D., PhD.
Centre hospitalier de l'université de Montreal
Hotel Dieu, 3840, rue Saint-Urban
Montreal (Québec) H2W 1T8, Canada

Prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.
Ústav sociálního lékařství LF MU
Komenského nám. 2, 662 43 Brno

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

MUDr. Pavel Jerie
Leymenstrasse 49
4153 Reinach, BL 1
Švýcarsko

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
1. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

MUDr. Lubomír Kukla, CSc.
Oddělení preventivní a sociální pediatrie LF MU
Bieblova 16, 613 00 Brno

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc. – čestný člen redakční rady
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinka 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. Alexander Schirger, M.D.
Mayo Clinic, Hypertension W-9
Rochester, Minnesota 55905, USA

Doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

KONZULTANTI

Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.
Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2, 121 09 Praha 2

Prof. MUDr. Marie Pešková, DrSc.
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 21 Praha 2

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 430

OBSAH

Přehledové články
Vetchý D., Frýbortová K., Rabišková M., Daněčková H.: Bioekvivalenční studie léčivých přípravků v České republice 431
Přikryl R.: Poruchy kognitivních funkcí u pacientů s diabetes mellitus 434
Komentář *Jirák R.* 438
Hruška I., Filip S.: Kmenové buňky, buněčná terapie a etické problémy medicíny 440
Komentář *Honzák R.* 443
Adamkov J., Málek V., Ryška P., Kanta M., Řehák S.: Současný pohled na problematiku páteřního hemangiomu 445
Malina L.: Fototoxické reakce po systémovém podávání antimikrobiálních léků 451
Paleček F.: Problémy kolem regulace dýchání 454
Tvrzická E., Vecka M., Žák A.: Konjugovaná kyselina linolenová – dietní suplement v prevenci kardiovaskulárních onemocnění? 459
Kuneš P., Krejsek J.: Transkripční faktor Egr-1 v kardiovaskulární biologii 466

Původní práce
Marel M., Krejbich F., Stránská P., Skácel Z., Měřička O., Homolka J.: Výskyt, diagnostika a léčba plicního karcinomu v České republice v roce 2003 474
Kopřiva F., Janošťáková A., Ordeltová M., Szotkowská J., Zápalka M., Hajdůch M., Radová L.: Možnosti sledování aktivity eozinofilního zánětu u asthma bronchiale 479
Žák A., Vecka M., Tvrzická E., Jáchymová M., Dušejovská M., Janíková L., Staňková B., Vávrová L., Kodydková J., Zeman M.: Složení esterifikovaných mastných kyselin a lipoperoxidace u metabolického syndromu 484
Bunc V.: Možnosti stanovení tělesného složení u dětí bioimpedanční metodou . . . 492
Brunová J., Kasalický P, Lánská V.: Tělesné složení měřené pomocí DXA u pacientů s tyroidální dysfunkcí 497
Daďová K., Radvanský J., Pelíšková P., Slabý K., Smítková H., Máčková J.: Je preskripce pohybové aktivity součástí léčebně–preventivní péče civilizačních chorob? Výsledky dotazníkového šetření lékařů 503

Speciální sdělení
Staňková M.: Dvacet pět let od zveřejnění první zprávy o nové nozologické jednotce AIDS 508

Kazuistika
Wiendl M., Kettner J., Marek T., Karmazín V., Kautznerová D.: Stresová kardiomyopatie 512
Komentář *Gregor P.* 516

Sjezdy
Králíková E.: Co nového ve výzkumu nikotinu a tabáku? 518

Osobní zprávy 520
Knihy 439, 450, 521

Laureáti Nobelovy ceny
John C.: Paul Ehrlich 522
Lokaj J.: Ehrlichův vtisk v imunologii 523

CONTENTS

(No. 5, 3rd May 2007) Journal of Czech Physicians

Review Articles
Vetchý D., Frýbortová K., Rabišková M., Daněčková H.: Bioequivalence Studies of Pharmaceutical Preparations 431
Přikryl R.: Cognitive Functions Impairment in Diabetes Mellitus Patient 434
Commentary *Jirák R.* 438
Hruška I., Filip S.: Stem Cells, Stem Cell Therapy, and Ethical Problems of Medicine 440
Commentary *Honzák R.* 443
Adamkov J., Málek V., Ryška P., Kanta M., Řehák S.: Present View on the Spinal Haemangioma 445
Malina L.: Phototoxic Reaction After the Systemic Administration of Antimicrobial Drugs 451
Paleček F.: Problems of Regulation of Breathing 454
Tvrzická E., Vecka M., Žák A.: Conjugated Linoleic Acid – The Dietary Supplement in the Prevention of Cardiovascular Diseases 459
Kuneš P., Krejsek J.: Transcription Factor Egr-1 in Cardiovascular Biology . . . 466

Original Articles
Marel M., Krejbich F., Stránská P., Skácel Z., Měřička O., Homolka J.: Incidence, Diagnostics and Therapy of the Lung Cancer in the Czech Republic in 2003 474
Kopřiva F., Janošťáková A., Ordeltová M., Szotkowská J., Zápalka M., Hajdůch M., Radová L.: Study of the Eosinophilic Inflammation Activity in Bronchial Asthma 479
Žák A., Vecka M., Tvrzická E., Jáchymová M., Dušejovská M., Janíková L., Staňková B., Vávrová L., Kodydková J., Zeman M.: Composition of the Nonesterified Fatty Acids and Lipid Peroxidation in Metabolic Syndrome 484
Bunc V.: Prospects of Body Composition Analysis by Bioimpedance Method in Children 492
Brunová J., Kasalický P, Lánská V.: The Assessment of Body Composition in Patients with Thyroid Dysfunction 497
Daďová K., Radvanský J., Pelíšková P., Slabý K., Smítková H., Máčková J.: Is Prescription of Physical Activity Part of Health Care in Civilization Disorders? Results of Questionnaire Study in Medical Doctors 503

Speciál Articles
Staňková M.: Twenty Five Years Since Information On a New Nosological Unit AIDS was Published 508

Case Report
Wiendl M., Kettner J., Marek T., Karmazín V., Kautznerová D.: Stress Cardiomyopathy 512
Commentary *Gregor P.* 516

Congesses
Králíková E.: What is New in the Nicotine and Tobacco Research? 518

Personál News 520
Books 439, 450, 521

Nobel Prize Laureates
John C.: Paul Ehrlich 522
Lokaj J.: Ehrlich's Impression in Immunology 523

http://www.clsjep.cz

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2007

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH
Vydává Česká lékařská společnost J. Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
Vedoucí redaktor doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.
Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.
Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5.
Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, ve Slovenské republice Mediaprint Kapa Pressegrosso, a.s. oddelenie inej formy predaja - P.O. BOX 183, Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.
Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).
Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, e-mail spalova@cls.cz
Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz
Registrační značka MK ČR E 77.
Rukopisy zasílejte na adresu: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz
Rukopis předán do výroby dne 26. 2. 2007. Zaslané příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu, Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopií, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r.o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342–3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 431

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Bioekvivalenční studie léčivých přípravků v České republice

[1]Vetchý D., [2]Frýbortová K., [1]Rabišková M., [3]Daněčková H.
[1]Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita, Brno
[2]PLIVA – Lachema a.s., Brno
[3]Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha

SOUHRN

Bioekvivalenční studie jsou ve farmaceutickém průmyslu velmi důležitou částí vývoje léčivého přípravku. Jejich podstatou je sledování farmakokinetických a farmakodynamických parametrů po podání testovaných přípravků (farmaceutických ekvivalentů nebo farmaceutických alternativ) s cílem hodnocení jejich terapeutické zaměnitelnosti. Význam bioekvivalenčních studií roste i vzhledem k velkému nárůstu výroby a spotřeby generických preparátů, které v současnosti v mnoha evropských zemích a v USA tvoří přibližně 50 % celkové preskripce. Výsledky bioekvivalenčních studií jsou spolu s údaji o farmaceutické kvalitě léčivého přípravku jednou z hlavních součástí registrační dokumentace předkládané výrobci generik národním regulačním autoritám. Registrace generických přípravků totiž nevyžaduje na rozdíl od přípravků originálních náročné a nákladné klinické zkoušení. Porovnání originálního přípravku a přípravku generického pomocí bioekvivalenčních studií je považováno za dostatečné. Cílem článku je poskytnout lékařské veřejnosti přehled o typech bioekvivalenčních studií, rozsahu a pravidlech pro jejich provádění, a umožnit tak získat svůj vlastní názor na terapeutickou zaměnitelnost léčivých přípravků.
Klíčová slova: bioekvivalence, bioekvivalenční studie, farmakokinetické studie.

SUMMARY

Vetchý D., Frýbortová K., Rabišková M., Daněčková H.: Bioequivalence Studies of Pharmaceutical Preparations

Bioequivalence studies are very important for the development of a pharmaceutical preparation in the pharmaceutical industry. Their rationale is the monitoring of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters after the administration of tested drugs. The target of such study is to evaluate the therapeutic compatibility of tested drugs (pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives). The importance of bioequivalence studies is increasing also due to the large growth of the production and consumption of generic products. Generic products represent approximately 50 % of the whole consumption in many European countries and USA. The search output of bioequivalence study is together with the pharmaceutical quality data of medical product one of the main part of the registration file submitted to a national regulatory authorities. The registration of generic products does not demand complicated and expensive clinical study contrary to original product. The comparison of the original and the generic product via bioequivalence study is suggested as sufficient. The aim of this article is to provide to a medical public a summary about the types of bioequivalence studies, their range, rules of their practise and let them gain their own attitude to this question.
Key words: bioequivalence, bioequivalence studies, pharmacokinetic studies. *Ve.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 431–433.

Bioekvivalence se zaměřuje na ekvivalenci v uvolňování léčivé látky z léčivého přípravku a v její následné absorpci do systémového oběhu. Dva léčivé přípravky se považují za bioekvivalentní, jestliže obsahují stejné molární množství stejných léčivých látek ve stejné nebo různé lékové (tablety, tobolky atd.) nebo chemické formě (např. sůl, ester atd.) a jejich biodostupnost po podání stejné molární dávky léčiva a při stejných podmínkách je shodná natolik, že výsledný terapeutický efekt lze považovat za totožný (1–4).

Bioekvivalenční studie jsou ve farmaceutickém průmyslu důležitou součástí vývoje léčivého přípravku. Jejich popis a výsledky zaujímají u generických přípravků velmi významnou část registrační dokumentace předkládané regulačním autoritám.

Studie biologické dostupnosti jsou důležitým prvkem také

PharmDr. Mgr. David Vetchý, Ph.D.
612 42 Brno, Palackého 1–3,
fax: +420 549 240 589, e-mail: vetchy@email.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 432

u přípravků originálních, kde tvoří užitečné porovnání mezi složením v časné a pozdní fázi klinických testů, složením při klinických testech a složením konečného přípravku určeného pro trh (pokud se mění) a další porovnání. Výsledky těchto studií se také obvykle vyžadují, pokud dojde po zaregistrování přípravku k výrazné změně ve složení, v postupu výroby atd.

TYPY BIOEKVIVALENČNÍCH STUDIÍ

Farmakokinetické studie

Pokud léčivo vytváří měřitelné koncentrace v určitých biologických tekutinách (např. v plazmě), provádí se farmakokinetická studie. Ta patří k nejpoužívanějším.

Přístup je založen na skutečnosti, že měření koncentrace léčiva v místě účinku obecně není možné a že existuje vztah mezi bezpečností, účinností a koncentrací léčiva nebo aktivního metabolitu v systémové cirkulaci.

Tab. 1. Příklad zkříženého uspořádání studie

	1. fáze	Washout period (vymývací doba)	2. fáze
1. skupina	testovaný přípravek		referenční přípravek
2. skupina	referenční přípravek		testovaný přípravek
	aplikace odběru	ukončení	aplikace ukončení odběru

DOBA TRVÁNÍ BIOEKVIVALENČNÍ STUDI E

Farmakokinetická studie je většinou uspořádána jako zkřížená (tab. 1). Zkřížená studie je taková, při které se každému subjektu podá léčivý přípravek zahrnutý ve studii v náhodném pořadí. Srovnání se pak provede na každém subjektu zvlášť. V tomto typu studie jsou parametry jako ledvinná clearance, distribuční objem a absorpce určené fyziologickými rozdíly považovány za méně variabilní než rozdíly pocházející z vlastností lékové formy. Proto se mohou stanovit rozdíly mezi dvěma přípravky vzhledem k formulačním (výrobním) faktorům.

Před řádnou bioekvivalenční studií je možno provést tzv. pilotní studii na malém počtu jedinců. Ta může sloužit k validaci analytických metod, stanovení variability, optimalizaci frekvence odběru vzorků a poskytnutí dalších informací.

Navržení studie by mělo být založeno na přiměřené znalosti farmakokinetiky a farmakodynamiky účinné látky. Plán i vlastní provedení studie se musí vést v souladu se Správnou klinickou praxí. Studie musí být navržena tak, aby bylo možné odlišit vlivy formulace lékové formy od ostatních vlivů. Při srovnání dvou přípravků je nejvhodnější již uvedené zkřížené uspořádání. Za určitých okolností je možno považovat za vhodné i paralelní (u léčiva s velmi dlouhým biologickým poločasem) nebo opakované uspořádání (zkřížené uspořádání se dvakrát opakuje, doporučuje se pro vysoce variabilní léčivé přípravky). V případě, kdy je např. léčivý přípravek zdravému jedinci toxický, jako je tomu u přípravků používaných k léčbě osob s neoplastickými procesy, provádí se z etického hlediska bioekvivalenční studie přímo na pacientech a v tzv. ustáleném stavu (steady state study – kumulace léčiva v organizmu vede při opakovaném podání po 4–5 biologických poločasech k rovnovážnému stavu, kdy plazmatická koncentrace již dále nenarůstá, neboť během dávkovacího intervalu je předchozí dávka vždy plně eliminována).

Primárně se zjišťují **parametry charakterizující rozsah vstřebávání** (AUC – plocha pod křivkou plazmatických koncentrací léčiva, Ae – kumulativní renální exkrece, případně koncentrace léčivé látky u studií v ustáleném stavu), sekundárně pak parametry charakterizující rychlost vstřebávání aj. (c_{max}, c_{min}, c_{av} – maximální, minimální a průměrná plazmatická koncentrace, fluktuace = $(c_{max} - c_{min})/c_{av}$, t_{max} – čas, který uběhne mezi podáním léčivého přípravku a okamžikem, kdy je pozorována c_{max}, $t/_2$ – biologický poločas eliminace, Ae – kumulativní renální exkrece.

Studie může být:

a) jednodávková – obvykle se doporučuje, protože je obecně citlivější při stanovení uvolňování účinné látky z léčivého přípravku a absorpce do systémové cirkulace.

b) vícedávková – vyžaduje se za následujících podmínek:

Existuje výrazná variabilita v biodostupnosti u jednotlivých subjektů.

Koncentrace účinné látky nebo aktivního metabolitu v krvi je po jedné dávce příliš nízká k jejímu přesnému změření analytickými metodami.

Jedná se o lékovou formu s řízeným uvolňováním (5).

Další typy bioekvivalenčních studií

Pokud nelze použít farmakokinetickou studii, lze provést **farmakodynamickou studii** ke stanovení bioekvivalence dvou léčivých přípravků (vhodné pro topické a inhalační lékové formy) (1). Jestliže neexistuje jiná možnost, mohou se správně vedené **srovnávací klinické testy** na lidech použít jako podpůrné prostředky k prokázání biodostupnosti a bioekvivalence (např. pro topické přípravky k aplikaci na kůži nebo sliznici, perorální lékové formy, které se nevstřebávají do systémového oběhu (antacida, aktivní uhlí atd.) a bronchodilatancia podávaná inhalačně) (1).

V České republice se *in vivo* bioekvivalenční studie vyžaduje vždy, pokud je žádost o registraci generika předložena s odkazem na referenční (originální) přípravek. *In vitro* **bioekvivalenční studie (disoluční testy)** se tedy mohou využít pouze například při registraci více sil stejného léčiva nebo při určitých změnách po schválení originálních i generických přípravků (6).

V některých případech a u některých vybraných lékových forem není nutné provádět bioekvivalenční studie (léčivé přípravky ve formě topických, inhalačních, intravenózních, perorálních, očních, nosních a ušních roztoků, ve formě prášků pro rekonstituci nebo plynů, které obsahují stejné molární množství stejných léčiv ve stejné lékové formě, aplikují se stejným způsobem jako referenční přípravek a mají stejné nebo zásadně podobné farmaceutické pomocné látky jako referenční přípravek. Některé pomocné látky se mohou lišit, pokud je potvrzeno, že tato změna neovlivní bezpečnost a/nebo účinnost přípravku).

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 433

PRAVIDLA PRO PROVÁDĚNÍ BIOEKVIVALENČNÍCH STUDIÍ V ČESKÉ REPUBLICE

Pravidla pro provádění bioekvivalenčních studií v České republice určuje Státní ústav pro kontrolu léčiv, který vychází z mezinárodních, především evropských předpisů (1–3, 7, 8).

Srovnávacím přípravkem při provádění bioekvivalenčních studií je obvykle odpovídající léková forma originálního léčivého přípravku, protože jeho jakost, bezpečnost a účinnost jsou již ověřeny a zdokumentovány ve studiích před uvedením na trh a v postmarketingovém monitoringu. Referenční přípravek musí být z některého z členských států Společenství. Vhodnost výběru referenčního přípravku v rámci určité žádosti o registraci pak kontroluje národní regulační autorita. Světová zdravotnická organizace uveřejnila seznam referenčních produktů pro stanovení bioekvivalence zaměnitelných generických přípravků, který poskytuje doporučení pro výběr referenčních přípravků v případě, že originální léčivý přípravek není dostupný (1, 9, 10).

Bioekvivalenční studie se obvykle provádí na zdravých dobrovolnících (minimálně na dvanácti, **počet subjektů** je určen předpokládanou velikostí rozptylu zjišťovaných parametrů). Pokud je známo, že léčivá látka může vážně poškodit zdraví (např. cytostatikum nebo imunosupresivum), testuje se přímo na pacientech. **Výběr jedinců** (věk, pohlaví, hodnota body mass indexu (BMI) aj.) se odvíjí podle toho, na jakou část populace je přípravek zaměřen.

Potrava může vyvolat fyziologické změny v gastrointestinálním traktu GIT (zpoždění vyprázdnění žaludku, stimulaci vylučování žluči, změnu pH gastrointestinálního traktu, zvýšení průtoku krve vnitřními orgány, změnu metabolizmu účinné látky ve střevech, fyzikální nebo chemickou interakci s lékovou formou nebo léčivou látkou), a tím i ovlivnit biodostupnost léčivé látky a bioekvivalenci dvou farmaceuticky ekvivalentních lékových forem. **Studie vlivu potravy na biodostupnost a bioekvivalenci** se doporučuje provést u všech nových, originálních léčivých přípravků a také pro lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva. Při zvažování, zda je u generických přípravků s okamžitým uvolňováním nutné provádět studii vlivu potravy na biodostupnost (bioekvivalenci), se berou v úvahu údaje v SPC referenčního přípravku. Pokud se referenční přípravek podává nalačno, nebo jídlo neovlivňuje jeho terapeutický účinek, není provedení studie vlivu potravy nutné. Pro generické přípravky platí, že pokud se bioekvivalenční studie vlivu potravy provedla na nejvyšší síle, je možné stanovení bioekvivalence u nižších sil vynechat na základě srovnání disolučních profilů (11).

Cílem bioekvivalenčních studií je prokázat podobnost testovaného a srovnávacího přípravku v klinicky akceptovatelném rozmezí (3). **Statistická metoda hodnocení** je založena na stanovení 90% intervalu spolehlivosti poměru středních hodnot sledovaných parametrů v testované a referenční populaci, který má ležet v intervalu 0,80–1,25. Ve zvláštních případech, např. úzká terapeutická šíře, je možné tento interval ještě zúžit. Pokud je možné jej klinicky ospravedlnit, lze použít i širší rozsah.

Podle povahy získaných dat se volí vhodná statistická metoda. Pokud nejsou splněny podmínky pro užití parametrického vyhodnocení, doporučuje se použít hodnocení neparametrické (3). Vyhodnocení probíhá většinou na hladině významnosti 5 %, což znamená, že existuje 5% riziko nesprávného závěru o ekvivalenci obou léčivých přípravků (12). Farmakokinetické parametry odvozené ze změřených koncentrací by měly být analyzovány s použitím ANOVA (Analysis Of Variance, analýzy rozptylu).

ZÁVĚR

Pravidla pro provádění bioekvivalenčních studií se neustále aktualizují, aby se optimalizovala, a pacientovi se tak zaručil kvalitní, bezpečný a účinný nejen originální, ale i generický léčivý přípravek. Bioekvivalenční studie v rámci uvedených mezí zaručují podobnost a terapeutickou zaměnitelnost dvou léčivých přípravků, ale ne jejich shodnost.

Zkratky

BMI – body mass index
GIT – gastrointestinální trakt
SPC – souhrn údajů o přípravku
WHO – Světová zdravotnická organizace

LITERATURA

1. **WHO:** Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. World Health Organisation, 2004, 30 s.
2. **FDA:** Center for Drug Evaluation and Research: Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – General considerations: In www.fda.gov/cder/guidance/3615fnl.pdf , 2000, 25 s, staženo 15. ledna 2005.
3. **EMEA:** Committee for propriety medicinal products: Note for guidance on investigation of bioavailability and bioequivalence, 2001, 18 s.
4. **Rhodes, C. T.:** Introductory Overview. In: Carstensen, T. J., Rhodes, C. T.: Drug Stability, New York, Marcel Dekker Inc., 2000, s. 1-18.
5. www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.27&SearchTerm=320%2E27, 2 s., staženo 14. 1. 2005.
6. **Uppoor V. R. S.:** Regulatory perspectives on in vitro (dissolution)/in vivo (bioavailability) correlations. J. Control. Release, 2001, 72 (1-3), s. 127-132.
7. www.sukl.cz/download/pokyny/Klh19.doc, 4 s., staženo 7. 2. 2005.
8. www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.26&SearchTerm=320%2E27, 3 s., staženo 14. 1. 2005.
9. **WHO:** Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products, WHO Technical report series, No. 902, 2002, s. 161-163.
10. www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.25&SearchTerm=320%2E27, 2 s., staženo 14. 1. 2005.
11. **FDA:** Center for Drug Evaluation and Research: Guidance for Industry: Food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies: In www.fda.gov/cder/guidance/5194fnl.pdf, 2002, 9 s, staženo 18. 6. 2005.
12. **Diletti, E., Hauschke, D., Steinijans, V.:** Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence interval. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicko., 1991, 29, s. S51-S58.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 434

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Poruchy kognitivních funkcí u pacientů s diabetes mellitus

Přikryl R.
Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno

SOUHRN

V posledních letech dochází ke zvýšenému zájmu o výzkum vztahu diabetes mellitus k demenci či poklesu kognitivních funkcí. Z poměrně bohatých literárních zkušeností vyplývá, že diabetes mellitus sám o sobě způsobuje narušení kognitivních funkcí, a to bez ohledu faktoru věku či skutečnosti, zda se jedná o diabetes mellitus 1. nebo 2. typu. Diabetes mellitus 1. typu způsobuje zpomalení psychomotorického tempa, zatímco u diabetes mellitus 2. typu je spíše popisováno narušené ukládání nových informací. Přesný mechanizmus, jakým diabetes vede k narušení kognice, není však dosud dostatečně objasněn. V současnosti je však již známo několik hypotetických mechanizmů, které by mohly vysvětlovat vztah mezi diabetem a narušenou úrovní kognitivních funkcí. Další výzkum, zaměřený zejména na průběhové klinicko–zobrazovací či klinicko–patologické studie, je nezbytný k objasnění přesných etiopatogenetických mechanizmů stojících na pozadí vztahu diabetes mellitus a demence. Pro klinickou praxi je pak důležité si uvědomit, že prevence, včasná diagnostika a optimální léčba diabetu může vést ke snížení výskytu demence či narušení kognitivních funkcí.
Klíčová slova: diabetes mellitus, demence, kognice, porucha.

SUMMARY

Přikryl R.: Cognitive Functions Impairment in Diabetes Mellitus Patient
An increased research interest in the relation between diabetes mellitus and dementia or deterioration of cognitive functions has been recently noticed. The relatively rich scientific literature in this topic shows that diabetes mellitus itself can cause an impairment of cognitive functions regardless patient's age or the fact whether he has type 1 or type 2 diabetes mellitus. Type 1 diabetes mellitus leads to a psychomotor retardation while type 2 diabetes mellitus tends to be associated with impaired storage of new information. The exact mechanism through which diabetes impairs cognition has not been explained sufficiently yet, but several hypothetical mechanisms which might explain the relation between diabetes and impaired cognition have been proposed. To explain the etiopathogenetic mechanisms underlying the relation between diabetes and dementia, further research, especially research focused on process clinical-imaging studies or clinical-pathological studies is necessary. As far as clinical practice is concerned, it is important to bear in mind that prevention, timely diagnosis and optimum treatment of diabetes may help to reduce incidence of dementia or cognitive functions' impairment.
Key words: diabetes mellitus, dementia, cognition, impairment. *Př.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 434–437.

Prodlužování délky života vede zejména v rozvinutých průmyslových zemích k výraznému nárůstu populace staršího věku. Tento fakt je spojen se zvýšeným zájmem o choroby, jejichž výskyt je vázán právě na vyšší věk. Za příklad takových onemocnění můžeme považovat demenci či diabetes mellitus 2. typu. Protože demence i diabetes mellitus 2. typu sdílejí celou řadu shodných rysů, logicky se nabízí otázka, zda tato dvě na první pohled rozdílná onemocnění spolu nemohou souviset, či zda je jejich současný výskyt zcela náhodný anebo je způsoben pouze jejich vazbou na faktor věku.

První prací, která si kladla za cíl zodpovědět, zda spolu diabetes mellitus a demence souvisejí, je studie Milese a Roota z roku 1922 (1). Došla k závěru, že lidé s diabetes mellitus mají o 15 až 20 % horší výkon v paměťových a pozornostních testech než jejich stejně staří vrstevníci bez přítomnosti diabetu. Na základě těchto dat se již tehdy autoři studie domnívali, že existuje poměrně silný vztah mezi výskytem demence a diabetes mellitus, i když nebyly schopni blíže vysvětlit její podstatu. Je paradoxní, že další, sofistikovanější výzkum v této oblasti byl proveden až po více než 70 letech od publikování této práce.

Zvýšený zájem o výzkum vztahu diabetes mellitus k demenci či pokles kognitivních funkcí se datuje od 90. let 20. století a trvá do současnosti. V letech 1990–2005 bylo v medicínské literární databázi Medline na toto téma publi-

MUDr. Radovan Přikryl, Ph.D.
625 00 Brno, Jihlavská 20
fax : +420 532 233 706, e-mail: rprikryl@fnbrno.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 435

kováno 156 článků, z nichž 40 představovalo původní práce. Práce, zabývající se vztahem mezi demencí a diabetes mellitus, můžeme z metodologického hlediska rozdělit na dvě skupiny, a to na studie průřezové a průběhové. Průřezové studie hodnotí údajný rizikový faktor a důsledek v jednom časovém okamžiku. Porovnávají tedy úroveň kognitivních funkcí mezi skupinou nemocných s diabetes mellitus oproti pokud možno populačně, demograficky shodné skupině dobrovolníků bez diabetes. Tento druh studií je však zatížen řadou metodologických problémů. Málo bývají zastoupeny maligní formy onemocnění, také různorodé vzdělání či životní styl mají vliv na úroveň kognice. Průběhové studie naopak hodnotí souvislost mezi rizikovým faktorem a důsledkem v čase. Sledují průběhové změny kognitivních funkcí či výskyt nově diagnostikovaných případů demence v populaci nemocných s diabetes, která je sledována dlouhodobě po dobu několika let. Průběhové studie jsou považovány za cennější, i když jsou časově i finančně náročnější. Jejich problémem je zejména vysoké procento „vypadnutí" případů ze sledování.

Průřezové studie sledující vztah mezi diabetes mellitus 2. typu a demencí se z metodologického hlediska dělí do dvou skupin. První skupinu představují práce, které hledaly souvislosti mezi diabetes mellitus 2. typu a demencí, druhou potom studie, které se zabývaly poklesem kognitivních funkcí bez nutnosti diagnostikování demence u diabetes mellitus 2. typu. Souvislost mezi demencí a diabetem 2. typu byla prokázána ve všech čtyřech publikovaných studiích s tím, že diabetes způsobuje spíše vaskulární než Alzheimerovu demenci. Zde je ovšem nutné poukázat na fakt, že diferenciální diagnostika mezi vaskulární a Alzheimerovou demencí nebyla právě silnou stránkou těchto prací (2–5). Do druhé skupiny potom patří deset prací, které se zabývaly vztahem mezi diabetes mellitus 2. typu a úrovní kognitivních funkcí. První polovinu z nich představují klinické a druhou polovinu populační studie. Čtyři z pěti klinických studií nalezly nižší kognitivní funkce u diabetes 2. typu než u kontrolní skupiny (6–9). K negativnímu závěru dospěla pouze studie Coswaye, která však do sledování zařadila pouze 78 nemocných, a tento fakt mohl vést ke zkreslení konečných výsledků (9). Tři z pěti populačních studií potvrdily závěry studií klinických (10–12). Žádný vztah mezi diabetes mellitus 2. typu a úrovní kognice nenalezla studie Bourdel–Marchassona, která sice zařadila přes dva a půl tisíce nemocných, ale pro hodnocení kognitivních funkcí použila pouze test Mini Mental State Examination (MMSE), který slouží v klinické praxi jen k orientačnímu hodnocení výskytu demence a nelze jej proto použít k prokazování specifičtějšího narušení kognitivních funkcí (13). Druhou prací byla potom studie Lindermana, která sice obsahovala kvalitní baterii neuropsychologických testů k hodnocení celkově osmi domén kognitivních funkcí, ale při statistickém hodnocení byla provedena pouze korelační analýza mezi jednotlivými doménami a nebyla hodnocena úroveň kognitivních funkcí jako celek pomocí komplexního kognitivního skóre (14).

Průběhové studie diabetes mellitus 2. typu a demencí můžeme rozdělit z metodologického hlediska do tří kategorií: a) sledující výskyt demence, b) sledující narušení kognitivních funkcí bez nutnosti diagnostikování demence a c) sledující průběhové změny kognitivních funkcí. Všech devět publikovaných prací, zabývajících se výskytem demence u diabetes mellitus 2. typu, se shoduje v závěru, že přítomnost diabetu zvyšuje 2–3x riziko výskytu demence. Jednotlivé studie se liší co do druhu diagnostikované demence, důvodem může být opět různá diagnostická validita demence v těchto pracích (15–17). Pokud se týká vztahu diabetes mellitus 2. typu a pozdějšího narušení kognitivních funkcí, tak dvě (18, 20) ze tří studií (18–20) nalezly slabou asociaci mezi diabetem a poklesem kognitivních funkcí. Jednou z těchto prací je Framinghamská studie, která sledovala více než 1800 lidí po dobu 30 let před testováním úrovně kognitivních funkcí. Kromě vztahu diabetu k poklesu úrovně kognitivních funkcí nalezla potom zejména silnou asociaci mezi nekorigovanou hypertenzí a narušenou kognicí (18). Průběhovou změnou kognitivních funkcí u nemocných s diabetes mellitus 2. typu se zabývalo osm výzkumných týmů (15, 21–27) a sedm z nich dospělo k závěru, že diabetes vede k narušení kognice (15, 21–26). Při podrobnější analýze charakteru narušené kognice většina výzkumníků dospěla k závěru, že primární poruchou je narušené vnímání nových informací. Je prokázáno, že lidé s diabetes mají o 40 % vyšší výskyt narušeného vnímání nových informací než lidé bez diabetu. Na atraktivnosti toho faktu přidává skutečnost, že také cévní mozková příhoda, po které dochází ve velkém procentu k výskytu demence či narušení kognitivních funkcí, způsobuje primárně poruchu vnímání a ostatní narušené domény kognice jsou až sekundární (17).

Z výše popsaných prací tedy vyplývá, že diabetes mellitus 2. typu je spojen s výskytem demence či narušením kognitivních funkcí. Jelikož však je výskyt demence i diabetu 2. typu vázán na vyšší věk, zůstává otázkou, zda jejich současný výskyt není způsoben pouze vzájemným, na sobě nijak nezávislým výskytem u starší populace. Pokud tedy chceme zjistit, zda diabetes sám o sobě vede k narušení úrovně kognitivních funkcí, musíme vyřadit faktor věku a podívat se na případný výskyt narušené kognice u diabetu na mladší populaci. Jako optimální východisko se jeví zhodnocení úrovně kognitivních funkcí u nemocných s diabetes mellitus 1. typu, jehož výskyt není již vázán na vyšší věk, ale vyskytuje se naopak v dospívající a věkově střední populaci, která by za normálních okolností neměla být postižena narušením kognice.

V roce 2005 publikovala Augustina Brands v časopisu Diabetes Care metaanalýzu 33 studií, které hodnotily efekt diabetes mellitus 1. typu na kognitivní výkon (29). Z výsledků metaanalýzy jasně vyplývá, že diabetes mellitus 1. typu vede k narušení zejména psychomotoriky a mentální flexibility, zatímco paměť a učení jsou relativně ochráněny. Velikost kognitivního deficitu je mírná až střední, její průměrná míra změny dosahuje půl standardní odchylky, ale i taková míra deficitu již narušuje každodenní aktivity. Kromě hlavního výsledku bylo potom zajímavým zjištěním, že epizody hypoglykémie kognitivní funkce výrazněji nepostihovaly, ovšem touto specifickou problematikou se zabývaly jen studie o malém počtu lidí. Je známo, že na epizody hypoglykémie jsou citliví zejména lidé se začátkem diabetes mellitus před pátým rokem věku a mikroangiopatií. Z tohoto hlediska se zdá být neuvěřitelné, že právě studie, která se snažila zkoumat přímý vliv hypoglykémie na kognici, tak při vstupních kritériích neumožnila zařazení nemocných s mikrovaskulárními komplikacemi (30).

Z dosavadních znalostí tedy vyplývá, že diabetes mellitus sám o sobě způsobuje narušení kognitivních funkcí, a to bez

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 436

ohledu faktoru věku či skutečnosti, zda se jedná o diabetes mellitus 1. nebo 2. typu. Diabetes mellitus 1. typu způsobuje zpomalení psychomotorického tempa, zatímco u diabetes mellitus 2. typu je spíše popisováno narušené ukládání nových informací. Přesný mechanizmus, jakým diabetes vede k narušení kognice, není však dosud dostatečně objasněn. V současnosti je však již známo několik hypotetických mechanizmů, které by mohly vysvětlovat vztah mezi diabetes a narušenou úrovní kognitivních funkcí.

Diabetes mellitus může mít přímý vliv na etiopatogenezi demence, a to zejména Alzheimerova typu. Je prokázáno, že diabetes způsobuje atrofii šedé kůry mozkové, a to zejména v oblasti mediotemporálního kortexu, což je část mozku primárně postižená právě při demenci (31). Tyto nálezy byly v současnosti potvrzeny sofistikovanou, matematicko–statistickou analýzou zvanou VBM (voxel based morphometry), která prokázala na zobrazení mozku magnetickou rezonancí, že pacienti s diabetes mellitus 1. typu mají úbytek šedé hmoty mozkové zejména v temporoparietálních a frontálních oblastech oproti kontrolnímu souboru (32). Jedná se tedy opět o mozkové struktury primárně postižené právě při demenci. K zajímavým výsledkům této práce dále patří, že nebyl prokázán vliv hypoglykémie na strukturu mozku, což jen potvrdilo závěry metaanalýzy Brandsové (29). Post mortem studie na rozdíl od neurozobrazovacích metod vztah mezi diabetes a mozkovou patologií neprokázaly. Tyto práce se ale primárně zaměřovaly na detekci *beta*amyloidu a neurofibrilárních klubíček v mozcích pacientů s diabetem (16, 33). Shluky *beta*amyloidu a neurofibriální klubíčka jsou považována za základní neuropatologické známky Alzheimerovy choroby. Jejich absence v mozcích pacientů s diabetes však může svědčit o tom, že diabetes narušuje kognici jiným způsobem, než jak je tomu u Alzhemerovy choroby.

Dalším možným vysvětlením působení diabetes na kognitivní funkce je prostřednictvím cerebrovaskulárního onemocnění. Diabetes mellitus je považován za rizikový faktor pro rozvoj cévní mozkové příhody (34) a navíc je známý fakt, že cca u 25 % pacientů po cévní mozkové příhodě se rozvíjí demence či porucha kognitivních funkcí.

Pravděpodobně klíčovou roli ve vztahu diabetu a narušené kognice může hrát také inzulín. Inzulín má totiž ochrannou roli v procesech paměti a učení (35). Inzulín zasahuje neuroprotektivně do etiopatogenetických jevů Alzheimerovy choroby snižováním hladin *beta*amyloidu či regulací fosforylace tau proteinu v neuronech (36, 37). Z post mortem studií je navíc známo, že pacienti s demencí mají up-regulovány inzulínové receptory, což je známkou narušené funkce inzulínových receptorů u demence (38). Do mozaiky informací svědčící o provázanosti diabetu a demence potom zapadá i skutečnost, že gen pro enzym, který degraduje inzulín, je vázán na 10. chromozóm, který je zase začleněn do genetiky Alzheimerovy choroby (39).

Demence představuje závažný zdravotní problém, a proto identifikace rizikových faktorů demence se jeví jako důležitá. Dle současného stavu znalostí se ukazuje, že diabetes mellitus 1. i 2. typu zvyšuje riziko výskytu demence. Obecně lze konstatovat, že lidé s diabetes mají rychlejší úbytek kognitivních funkcí než stejně staří lidé bez diabetu. Další výzkum, zaměřený zejména na průběhové klinicko–zobrazovací či klinicko–patologické studie, je nezbytný k objasnění přesných etiopatogenetických mechanizmů stojících na pozadí vztahu diabetes mellitus a demence. Pro klinickou praxi je pak důležité si uvědomit, že prevence, včasná diagnostika a optimální léčba diabetu může vést ke snížení výskytu demence či narušení kognitivních funkcí.

LITERATURA

1. **Miles, W. R., Root, H. F.:** Psychologic Tests Applied to Diabetic Patients. Arch. Intern. Med., 1922, 30, s. 767-767.
2. **Tariot, P. N., Ogden, M. A., Cox, C., Williams T. F.:** Diabetes and dementia in long-term care. JAGS, 1999, 47, s. 423-429.
3. **Nielson, K. A., Nolan, J. H., Berchtold, N. C. et al.:** Apolipoprotein-E genotyping of diabetic dementia patients: is diabetes rare in Alzheimer's disease? JAGS, 1996, 44, s. 897-904.
4. **Ross, G. W., Abbott, R. D., Petrovitch, H. et al.:** Frequency and characteristics of silent dementia among elderly Japanese-American men. The Honolulu–Asia Aging Study. JAMA, 1997, 277, s. 800-805.
5. **Haan, M. N., Mungas, D. M., Gonzalez, H. M. et al.:** Prevalence of dementia in older latinos: the influence of type 2 diabetes mellitus, stroke and genetic factors. J. Am. Geriatr. Soc,, 2003, 51, s. 169-177.
6. **Sinclair, A. J., Allard, I., Bayer, A.:** Observations of diabetes care in long-term institutional settings with measures of cognitive function and dependency. Diabetes Care, 1997, 5, s. 778-784.
7. **U'Ren, R. C., Riddle, M. C., Lezak, M. D., Bennington-Davis, M.:** The mental efficiency of the elderly person with type II diabetes mellitus. JAGS, 1990, 38, s. 505-10.
8. **Worrall, G., Moulton, N., Briffett, E.:** Effect of type II diabetes mellitus on cognitive function. J. Fam. Pract., 1993, 36, s. 639-643.
9. **Cosway, R., Strachan, M. W., Dougall, A. et al.:** Cognitive function and information processing in type 2 diabetes. Diab. Med., 2001, 18, s. 803-810.
10. **Bruce, D. G., Casey, G. P., Grange, V. et al.:** Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study. Diab. Res. Clin. Practice, 2003, 61, s. 59-67.
11. **Grodstein, F., Chen, J., Wilson, R. S. et al.:** Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. Diab. Care, 2001, 24, s. 1060-1065.
12. **Arvanitakis, Z., Wilson, R. S., Li, Y. et al.:** Diabetes and Function in Different Cognitive Systems in Older Individuals Without Dementia. Diab. Care, 2006, 29, s. 560-565.
13. **Bourdel–Marchasson, I., Dubroca, B., Manciet, G. et al.:** Prevalence of diabetes and effect on quality of life in older French living in the community: the PAQUID Epidemiological Survey. JAGS, 1997, 45, s. 295-301.
14. **Lindeman, R. D., Romero, L. J., LaRue, A. et al.:** A biethnic community survey of cognition in participants with type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance: the New Mexico Elder Health Survey. Diab. Care, 2001, 24, s. 1567-1572.
15. **Arvanikatis, Z., Wilson, R. S., Bienias, J. L. et al.:** Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. Arch. Neurol., 2004, 61, s. 661-666.
16. **Peila, R., Rodriguez, B. L., Launer, L. J., Honolulu-Asia, A. S.:** Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu–Asia Aging Study. Diabetes, 2002, 51, s. 1256-1262.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 437

17. **Arvanikatis, Z., Wilson, R. S., Bennett, D. A.:** Diabetes mellitus, dementia, and cognitive function in older persons. The Journal of Nutrition, Health and Aging, 2006, 10, s. 287-291.
18. **Elias, P. K., Elias, M. F., D'Agostino, R. B. et al.:** NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. Diab. Care, 1997, 20, s. 1388-1395.
19. **Scott, R. D., Kritz-Silverstein, D., Barrett-Connor, E., Wiederholt, W. C.:** The association of non-insulin-dependent diabetes mellitus and cognitive function in an older cohort. JAGS, 1998, 46, s. 1217-1222.
20. **Vanhanen, M., Kuusisto, J., Koivisto, K. et al.:** Type-2 diabetes and cognitive function in a non-demented population. Acta Neurol. Scand., 1999, 100, s. 97-101.
21. **Gregg, E. W., Yaffe, K., Cauley, J. A. et al.:** Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch. Int. Med., 2000, 160, s. 174-180.
22. **Massing, L. B., Grant, M. D., Hofer, S. M. et al.:** Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population-based study. JINS, 2004, 10, s. 599-607.
23. **Kanaya, A. M., Barrett–Connor, E., Gildengorin, G., Yaffe, K.:** Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. Arch. Intern. Med., 2004, 164, s. 1327-1333.
24. **Logroscino, G., Kang, J. H., Grodstein, F.:** Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70–81 years. BMJ, 2004, 328, s. 548.
25. **Yaffe, K., Blackwell, T., Kanaya, A. M. et al.:** Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. Neurology, 2004, 63, s. 658-663.
26. **Fontbonne, A., Berr, C., Ducimetierc, P., Alperovitch, A.:** Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. Diab. Care, 2001, 24, s. 366-370.
27. **Wu, J. H., Haan, M. N., Liang, J. et al.:** Impact of diabetes on cognitive function among older Latinos: a population-based cohort study. J. Clin. Epidemiol., 2003, 56, s. 686-693.
28. **Wilson, R. S., Beckett, L. A., Barnes, L. L. et al.:** Individual differences in rates of change in cognitive abilities of older persons. Psychol. Aging, 2002, 17, s. 179-193.
29. **Brands, A. M. A., Biessels, G. J., de Haan, E. H. F. et al.:** The effects of type 1 diabetes on cognitive performance. Diab. Care, 2005, 28, s. 726-735.
30. The DCCT Research Group: effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial. Ann. Intern. Med., 1996, 124, s. 379-388.
31. **den Heijer, T., Vermeer, S. E., van Dijk, E. J. et al.:** Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. Diabetologia, 2003, 46, s. 1604-1610.
32. **Musen, G., Lyoo, I. K., Sparks, C. R. et al.:** Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. Diabetes, 2006, 55, s. 326-333.
33. **Heitner, J., Dickson, D.:** Diabetics do not have increased Alzheimer-type pathology compared with age-matched control subjects. A retrospective postmortem immunocytochemical and histofluorescent study. Neurology, 1997, 49, s. 1306-1311.
34. **Honig, L. S., Tang, M. X., Albert, S. et al.:** Stroke and the risk of Alzheimer disease. Arch. Neural., 2003, 60, s. 1707-1712.
35. **Zhao, W. Q., Alkon, D. L.:** Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. Mol. Cell. Endocrinol., 2001, 177, s. 125-134.
36. **Craft, S., Asthana, S., Newcomer, J. W. et al.:** Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and iomatostatin. but not glucose. Arch Gen Psychiatry, 1999, 56, s. 1135-1140.
37. **Boyt, A. A., Taddei, T. K., Hallmayer, J. et al.:** The effect of insulin and glucose on the plasma concentration of Alzheimer's amyloid precursor protein. Neuroscience, 2000, 95, s. 727-734.
38. **Frolich, L., Blum–Degen, D., Riederer, P., Hoyer, S.:** A disturbance in the neuronal insulin receptor signal transduction in sporadic Alzheimer's disease. Ann. NY Acad. Sci., 1999, 893, s. 290-293.
39. **Biessels, G. J., Laak, M. P., Harriers, F. P., Gispen, W. H.:** Neuronal Ca^{2+} disregulation in diabetes mellitus. Eur. J. Pharmacol., 2002, 447, s. 201-209.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT ČR MSM0021622404.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 438

KOMENTÁŘ

K článku R. Přikryla „Poruchy kognitivních funkcí u pacientů s diabetes mellitus“

Závažné poruchy kognitivních funkcí (vnímání, paměť, intelekt, řečové funkce a další) představují primární postižení u tzv. kortikálních demencí. Do této skupiny náleží například vaskulární multiinfarktová demence nebo vaskulární demence s náhlým začátkem (po rozsáhlejších cévních mozkových příhodách) a některé neurodegenerativní demence, především Alzheimerova choroba, která je nejčastější demencí vůbec. Alzheimerova choroba je jedna z nejzávažnějších a také nejdražších chorob. Představuje jednu z hlavních primárních příčin smrti. Výrazně snižuje kvalitu života postižených, ale i jejich pečovatelů – nejbližších rodinných příslušníků. Je to choroba, jejíž prevalence stoupá s věkem. Tím, že se lidský věk prodlužuje, případů Alzheimerovy choroby přibývá – tato nemoc představuje tichou epidemii, kterou bude lidstvo jen velmi obtížně zvládat.

Etiologii Alzheimerovy choroby v současnosti ještě přesně neznáme, i když známe mnoho patogenetických článků. Proto nemůžeme léčit kauzálně; v současnosti užíváme terapeutické postupy, které mohou průběh choroby zpomalit, oddálit příznaky těžké demence, zlepšit kvalitu života pacientů, ale ne chorobu vyléčit. Je to především podání inhibitorů acetylcholinesteráz nebo memantinu spolu s použitím reedukačních technik, symptomatické psychofarmakoterapie, terapie přidružených somatických poruch.

Pravděpodobně stěžejní mechanizmus rozvoje Alzheimerovy choroby je ukládání patologické bílkoviny *beta*amyloidu (A*B*) v extracelulárních mozkových prostorách ve formě plak. Tato ložiska představují ohniska neurodegenerace, kde dochází k zánětlivé reakci, uvolnění velkého množství volných kyslíkových radikálů, interleukinu-1, k aktivaci cyklooxigenázy II a k dalším reakcím. Další důležitá událost je degenerace intraneuronálního *tau* proteinu s tvorbou útvarů, složených z degenerované bílkoviny – tzv. neurofibrilárních klubek (tangles). Degradace *tau* proteinu je pravděpodobně sekundární, navozená toxicitou A*B*, i když problém není ještě jednoznačně vyřešen.

V hledání příčin Alzheimerovy choroby a objasňování její patogeneze jsou mimo jiné zkoumány rizikové faktory, mezi které náleží i výskyt některých somatických poruch, jako je např. hypercholesterolémie, hypertenze nebo diabetes mellitus. Diabetes mellitus představuje výraznější rizikový faktor pro vznik vaskulárních demencí – mimo jiné pro vznik diabetických angiopatií. U alzheimerovských demencí se ve většině studií ukazuje výraznější výskyt diabetu než v kontrolních, věkově srovnatelných osob. Výsledky jsou však nekonzistentní.

Uvažuje se o některých společných patogenetických mechanizmech, eventuálně o mechanizmech, kterými by diabetes mellitus mohl přispět k rozvoji Alzheimerovy choroby. Objasněním těchto mechanizmů by pak bylo možno zlepšit terapii demence.

V mozcích alzheimerovských pacientů bývá nacházena zvýšená rezistence vůči inzulínu. Je věnována velká pozornost receptorům PPAR-α a především PPAR-γ (PPAR – peroxisome proliferator – activated receptor). PPAR-γ receptory, které fungují jako transkripční faktory k regulaci exprese různých génů zahrnutých v metabolizmu tuků, tkáňové diferenciaci i proliferaci i zánětu, se podílejí na regulaci citlivosti vůči inzulínu, jejich aktivace snižuje inzulínovou rezistenci. Aktivace PPAR-γ receptorů, např. mastnými kyselinami a jejich deriváty, působí protizánětlivě, snižuje výdej reaktantů zánětu z aktivovaných astrocytů v oblastech depozit A*B* – plak, tamtéž snižuje aktivitu mikrogliálních elementů, transformovaných do podoby makrofágů. Jsou vyvíjeny nové ligandy PPAR-γ receptorů, např. glitazony. Tato farmaka, používaná jako antidiabetika snižující inzulínovou rezistenci, jsou zkoušena jako potenciální léky u Alzheimerovy choroby (klinicky ověřován např. účinek rosiglitazonu). Tyto látky zřejmě snižují toxický efekt A*B*, působí mj. protizánětlivě. Ligandy PPAR-γ receptorů jsou zřejmě i některá nesteroidní antirevmatika, zkoušená rovněž formou klinických studií jako potenciální léčiva Alzheimerovy choroby.

Další možný mechanizmus rozvoje Alzheimerovy choroby, souvisící s diabetes mellitus, je toxické působení tzv. **advanced glycation end products (AGE)**. Tyto látky vznikají v průběhu stárnutí, avšak u diabetiků vznikají neúměrně více, než odpovídá věku. Jsou to produkty neenzymatické reakce mezi ketony nebo aldehydy, vznikajícími při cukerném metabolizmu a aminoskupinami proteinů. Zvláště toxické jsou akumulace skupin AGE odvozených od glyceraldehydu (AGE-2). AGE působí prostřednictvím svých receptorů (RAGE). RAGE je vazebné místo buněčného povrchu pro amyloid*beta*. Tato vazba pak vede k dalšímu buněčnému poškození. Mohla by představovat např. možnou spojnici mezi A*B* a degenerací intraneuronáloního *tau* proteinu. Glykace proteinů v plazmě alzheimerovských non-diabetických pacientů byla 2x vyšší než u kontrolních osob a pouze o 50 % nižší než u diabetiků. AGE-2 zvyšuje počet apoptotických událostí. AGE-2 i A*B* jsou signální transdukční ligandy RAGE.

doc. MUDr. Roman Jirák, CSc.
128 08 Praha 2. Ke Karlovu 11
fax: +420 224 923 077, e-mail: rjirak@upcmail.cz, roman.jirak@vfn.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 439

Na vzniku Alzheimerovy choroby se může podílet i diabetická mikroangiopatie. Navíc, mnoho demencí je smíšené etiologie, kde se i při převládajících alzheimerovských změnách mozku uplatňují i faktory vaskulární.

VÝBĚR Z POUŽITÉ LITERATURY

1. **Akomolafe, A., Beiser, A., Meigs, J. B. et al.:** Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham study. Arch. Neurol., 2006, 63, s. 1551-1555.
2. **Pasquier, F., Boulogne, A., Leys, D., Fontaine, P.:** Diabetes mellitus and dementia. Diabetes Metab., 2006, 32, s. 403-414.
3. **Riviere, S., Birlouez–Aragon, I., Hellas, B.:** Plasma protein glycation in Alzheimer's disease. Glycoconj. J., 1998, 15, s. 1039-1042.
4. **Sato, T., Shimogaito, N., Wu, X. et al.:** Toxic advanced glycatrion end products (TAGE) theory in Alzheimer's disease. Am Journ of Alzheimer's Disease & Other Dementias, 2006, 21, 3, s. 197-208.
5. **Xu, W.L., Qiu, C.X., Wahlin, A. et al.:** Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: A 6-year folloow-up study. Neurology, 2004, 63, s. 1181-1186.

KNIHY

Svačina, Š.: HYPERTENZE PŘI OBEZITĚ A DIABETU

Praha, Triton, 2007, 134 s., první vydání, formát 140x200 mm, váz., čb., cena 299 Kč. ISBN-80-7254-911-1.

Knih o hypertenzi je na našem knižním trhu několik. Jedno však mají společné: Jejich autoři jsou vysoce kvalifikovaní hypertenziologové nebo kardiologové. Proto také mají velmi podobný obsah, a, což je důležitější, na problematiku hypertenze mají i podobný úhel pohledu. Kniha, kterou předkládá prof. MUDr. Š. Svačina, DrSc., současný přednosta III. interní endokrinologicko–metabolické kliniky, je jiná. Nepsal ji totiž ani hypertenziolog, ani kardiolog. Její autor náleží k našim předním obezitologům a diabetologům. Tento vědecký a profesní zájem získal na pracovišti, které založil a vedl prof. J. Charvát a kde se problematice diabetu i obezity vědecky i klinicky věnuje již druhá generace lékařů.

O významu hypertenze, obezity i diabetu dnes již nepochybuje nikdo. Většinou však byly studovány jako izolovaná onemocnění. Proto také víme, že v současnosti je v České republice asi 700 000 diabetiků, že prevalence hypertoniků mezi osobami nad 60 let věku asi 60 % a v neselektované populaci kolem 30 %, že stejné procento o své hypertenzi neví a z těch, u nichž byla prokázána, není asi třetina adekvátně léčena. A také víme, že hypertenze je jedním z hlavních/nezávislých rizikových faktorů ICHS ad.

Knihu, která se věnuje této komplexní problematice, je nutné jen uvítat. Zvláště je-li psána odborníkem tak povolaným, jakým v problematice obezity a diabetu prof. Š. Svačina, bezpochyby je.

Útlá kniha má 134 stran. Vlastní odborný text je rozdělen do 12 samostatných kapitol. Po úvodu/Historických poznámkách (4 s.) následují: Hypertenze jako metabolické onemocnění (10 s.), Metabolický syndrom a esenciální hypertenze (12 s.), Patogeneze hypertenze u obézních pacientů (24 s.), Patogeneze hypertenze u diabetu 1. typu (8 s.), Prevence diabetu 2. typu a léčba hypertenze (12 s.), Patogeneze hypertenze u diabetu 2. typu (4 s.), Léčba hypertenze u diabetu (10 s.) a Komplikace hypertenze s ohledem na metabolická onemocnění (4 s.). Kapitolou Komplexní léčba pacientů s metabolickým onemocněním (4 s.) odborná část knihy končí. Následují Seznam literatury a Rejstřík.

Po informační stránce je kniha na vysoké úrovni. Drtivá část uváděných fakt odráží literární prameny z posledních 2 až 3 let, zcela výjimečně je citována literatura před rokem 2000. Vlastní text je psán pěknou češtinou, lehce se čte a bude se i dobře pamatovat. Je doplněn 23 tabulkami a 43 černobílými obrázky. Protože knihu psal jediný autor, je její styl vyrovnaný, nikde nedochází k opakování faktů nebo protiřečení. Autor nazírá na problematiku „z jiného úhlu", jímž se hypertenziologové nedívají. O to je kniha zajímavější i cennější, i když některé publikované názory jsou netradiční. A možná, že budou i pro mnohé (kardiology) překvapivé. Vždyť ale dnes už jen málo kdo pochybuje o tom, že obezita i diabetes a hypertenze jsou především geneticky podmíněné syndromy, které se sdružují (volnou vazbou)? Je-li tomu skutečně tak, můžeme je poznat, když budeme jak diabetes, tak obezitu a hypertenzi studovat a nazírat „z mnoha odlišných úhlů". A právě o tento nevšední pohled se tato kniha snaží.

Komu ji doporučit? Určitě by si ji měli přečíst všichni hypertenziologové. Najdou v ní řadu zajímavých faktů a podnětů k přemýšlení. Užitek však přinese jak kardiologům, tak i lékařům pracujícím v diabetologických a obezitologických ambulancích.

Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 440

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Kmenové buňky, buněčná terapie a etické problémy medicíny

[1]Hruška I., [2]Filip S.
[1]*Ústav filozofie a společenských věd, Fakulta humanitních studií, Univerzita Hradec Králové*
[2]*Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN, Hradec Králové*

SOUHRN

Společným jmenovatelem mnoha filozofických přístupů k problému užití lidských embryí v medicíně je konstatování: „Jde o plnohodnotný lidský subjekt, který si zaslouží úctu jako dospělá bytost a lidská osoba“. Má již definovanou identitu, v níž počíná vlastní koordinovaný postupný vývoj. Není tedy jednoduchým shlukem buněk. Integrita či holistické vlastnosti nové kvality celku buněk, které tvoří ranné embryo, nejsou skutečně shlukem předembryonálních „stavebních“ částí, sumou buněk apod. Mají svůj vývoj, inherentně v sobě předem zakódovaný, nikoliv však přísně deterministicky předurčený. Jinými slovy, sama autointegrita vývoje, inherence části predeterminace evoluce embrya není celkem, který je schopen následných efektů „sám“. Lidský plod od prvního okamžiku, než se stane úctyhodnou lidskou bytostí, prodělává celou řadu kvalitativních (různě externě a interně determinovaných) proměn. Lze konstatovat, že medicína dospívá, jako již nejednou, do stadia, kdy „nevystačí“ či nemůže se spoléhat jen na osvědčené, „z minulosti proudící“ axiologické hodnoty, etické normativy či vypěstovaný morální cit svých subjektů i lidských objektů. Nemá jinou alternativu své přítomnosti než aktivním interdisciplinárním filozoficko–biologickým, filozoficko–medicínským zaujetím a zkoumáním – axiologických, etických a morálních otázek a problémů a jejich ověřeným a obezřetným uplatňováním – evolucionizovat i v této dimenzi. Článek se zabývá hledáním některých způsobů formování etiky terapeutického užití kmenových buněk.
Klíčová slova: kmenové buňky, buněčná terapie, embryonální kmenové buňky, dospělé kmenové buňky, etika, biotika.

SUMMARY

Hruška, I., Filip, S.: Stem Cells, Stem Cell Therapy, and Ethical Problems of Medicine
Common denominator of many philosophic approaches to the problem of using human embryos in medicine is the statement that it is „a full-value human subject that deserves respect as an adult human being“. It has a defined identity in which it starts its own coordinated gradual development. Therefore, it is not just a simple cluster of cells. Integrity or holistic properties of a new quality of cells that, as a whole, represent an early embryo, and in fact are not a cluster of pre-embryonic „structural“ parts or a sum of cells etc. They have theirs own evolution, previously inherently encoded, but not precisely predestined. In other words, only autointegrity alone in evolution, inherence as a part of predetermination in evolution of embryo, is not able to exist as a unit „alone“. Human foetus since the first moments of its existence goes through many qualitative (externally or internally determined) transformations before it becomes a respectable human being. It is possible to say that medicine, as many times before, is now coming to a stage when axiologic values, ethical directives or moral feelings of its subjects and human objects proved in the past, are no more relevant at present. Therefore, medicine has no other alternative than an active approach to study this problem from all philosophical, biological and medical aspects to evolutionize itself in this new dimension. In this paper some of these questions are discussed and some ways of forming the ethics in therapeutic use of stem cells are presented.
Key words: stem cells, stem cell therapy, embryonic stem cells, adult stem cells, ethics, bioethics. *Hr.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 440–443.

Vytvoření živočišného embrya k výzkumným účelům by mělo být právně a organizačně zajištěno tak, aby nemohlo být zaměňováno s terapeutickým klonováním (1–3). Snad by pomohlo i semantické odlišení: jako parciální, dílčí využití embrya, pokud by se již neopustil přímo název terapeutického klonování, připomínající snahu o dosažení vývojového a plnohodnotného celku z embrya (part-embryo-cloning). Jinou variantou je „regenerační part-embryonální“ medicína.

Hlavní důvod netkví v pozornosti k embryu. Těch je čle-

doc. PhDr. Ivan Hruška, CSc.
500 03 Hradec Králové, Rokitanského 62
fax: +420 495 511 268, 493 331 316, e-mail: ivan.hruska@uhk.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 441

věk schopen za svůj život vyprodukovat nadměrné množství; v podstatě z nadbytečnosti vajíček a mnohořádově větší nadbytečnosti spermií vzniká relativně jistá „nadbytečnost“ embryí. Jen některé z nich dojdou k finále, mnohé nikoliv. To je soubor zákonitostí a nahodilostí reálného bioevolučního bytí, z něhož ani člověk nevystoupí. Lze je pouze pochopit, poznat a využít k činům, prospěšným pro žijící, a to nejen zdravé, ale zejména nemocné. Ve jménu úcty k osobnosti nemocného vznikla Hippokratova přísaha a medicína se vyvíjí doposud. Zastavit její evoluci nelze, alespoň ne v ohledech využití embryí, která nejsou vytvořena pro zplození a výchovu dospělého člověka. Hodnota narozených, dospívajících a dospělých živých, živých nemocných, je vyšší hodnotou než hodnota nadpočetně tvořených embryí. Axiologie evoluční ontologie to podtrhuje (4).

Etika, vycházející z axiologie evoluční ontologie, nemůže být kulturně a bioevolučně aposteriorní. Jistou míru apriornosti, ne ze sebe, ale prostřednictvím poznání a ověření bioevoluce a evoluce lidské kultury (včetně evoluce medicíny) člověk neustále provádí, uskutečňuje. A tak by měl pokračovat i v otázce etiky kmenových buněk. Jinou metodologií medicíny se totiž ve svých dějinách neřídil. Právě proto by ji měl prodloužit, pochopitelně za podmínek znemožňujících nelidské a protilidské zneužití (5).

KMENOVÉ BUŇKY A „NEDOTKNUTELNOST“ LIDSKÉHO ŽIVOTA

Člověk byl stvořen evolucí života na Zemi a svou činností se spolupodílí na jejím dalším osudu. Může však do takové evoluce (zejména evoluce v něm) zasahovat tak, že změní její pravidla, resp. spontánní mechanizmy fungování? Takové nekompromisní formulace staví před filozofii, etiku, politiku, právo a zejména před medicínský výzkum a navazující léčbu problém použití „kmenových buněk“. Lidstvo postoupilo ve svém badatelském a léčebném vývoji značně daleko. Tradiční emotivní volby či historické příklady mu již etické odpovědi neposkytnou. Vzniklá situace je nová, je zcela bezprecedentní a vědecko–metodologicky mimořádně náročná. Ani ve filozofii, ontologii a neoetice, ani v teoretických konceptech biologie a medicíny nebyla dosud řešena (6). Biomedicínské experimentální bádání na poli kmenových buněk a nově objevené možnosti jejich uplatnění předstihly standardní eticko–klinická doporučení. Svým obsahem totiž míří k samotným bioevolučním základům lidské existence.

Oblast medicíny, zvaná regenerační – zahrnující rovněž buněčnou terapii, případně též terapeutické klonování (7), na biologickém modelu zkoumá a ověřuje metody, které využívají evolučních potenciálů embryogeneze či bezprostředně navazujících dalších fází vývoje organizmu (8). Snaží se o takový záměrný vstup do svébytné kauzality formování a růstu tkáňových struktur, který by vedl k vytvoření jejich náhrad ve prospěch nemocného pacienta. Využívá k tomu kmenové buňky získané různými způsoby – zde se také nabízí některé aspekty teoretického studia chování buněčných systémů, které řeší například teoretická biologie (3, 4). Takové buňky lze ilustrativně považovat za jakýsi mezistupeň v diferenciaci tkání mezi oplodněním zárodku a narozením. Část je prenatálně „využita“ k tvorbě specifických tkání, část zůstává i po narození beze změny jakoby v „evolučním spánku“. Pro dnešní medicínu představují právě svoji relativně málo diferencovanou podobou poměrně snadno cílově formovatelné evoluční struktury organizmu. I když veškeré souvislosti jejich vzniku, uchovávání a využití v organizmu současná medicína ještě nezná, pokročila poměrně daleko. Vyzkoušela možnosti jejich nasměrování k hematopoéze, myogenezi aj., a to bez rizik negativních imunitních odpovědí. Táto část problému v podstatě námitky nevyvolává: Jde o finální využití kmenových buněk, jež jsou pacientovi prospěšné. V laické a částečně i v odborné veřejnosti se však množí otázky i obavy o oprávněnosti využívání některých zdrojů, či používání některých metod k získávání kmenových buněk. Rozhodující úlohu zde může mít plasticita kmenových buněk a možnosti terapeutického využití (9, 10).

Zvláště negativní reakce se vyskytují v případech využívání embryí (1, 11, 12), v nichž se nacházejí kmenové buňky s největším potenciálem plasticity. Jinými slovy nejde o otázky, zda vědecky fundovaný zásah do evoluce v nás „ano“ či „ne“. Takové zásahy člověk činí od počátku své existence a navíc vesměs nezáměrně. Jedná se o lidské hodnocení únosnosti získávat kmenové buňky pro léčebné účely z embryí, či využívat méně efektivní nebo prozatím méně prozkoumané zdroje? Přičemž vůbec nejde o snahu klonovat celého člověka! (4).

Embryonální kmenové buňky se získávají několika cestami. Ojedinělé přístupy se snaží využít k produkci lidských buněk oocyty jiných živočišných druhů – např. kravské (13). Prozatím běžné je užití „nadbytečných“ embryí u asistovaného oplodnění (14). Zcela novou možnost vzniku embryí otevírá izolace lidských gamet (hES) (13, 15). Další možností je využívání potenciálu pupečníkové krve.

Odpůrci potratů takové postupy odmítají, byť jde o dobrovolnost na jedné straně a léčebnou užitečnost na druhé straně (přičemž nejsou uznávány ani výzkumné potřeby) a z různých kulturních tradic poukazují na nevhodnost přerušení ontogeneze již oplodněného zárodku (16). Takové etické soudy lze pochopit, pokud je „ve hře“ jen záměr zplodit dítě. Složitost evoluce bytí lidské kultury však přesto zná „porušení“ této zásady. Umělé přerušení těhotenství je v řadě zemí světa legislativně legalizováno. To proto, že je odůvodněno zachováním zdraví a dobré kvality života matky, či zachováním volby rodičů zplodit a vychovávat dítě v podmínkách podle jejich představ o dobré kvalitě jeho života (8).

Při odběru kmenových buněk z „nadbytečného“ embrya je situace zásadně jiná. Jde o šanci zlepšit terapeuticky kvalitu života žijícího nemocného člověka (na jedné straně) a dobrovolnou, záměrnou aktivitu dárců embryí a lékařského týmu (od zplození embrya po jeho odnětí, využití jeho kmenových buněk a jeho zničení). Nejde o přerušení záměru mít dítě, ale o uskutečnění záměru pomoci nemocnému člověku, medicínně dostupným způsobem. To by mělo být ve své biomedicínské podstatě i vědecky a evolučně kulturně odůvodněných souvislostech eticky oprávněné. Jde o problém zplození embrya pro léčebný zákrok ve prospěch stávajícího života, ne pro vznik nového života. Nesmíme zapomínat také na jiné nevyřešené otázky týkající se například transplantace orgánů (17). Podobných problémů v medicíně můžeme najít celou řadu a lidská společnost se s nimi musela dokázat vždy vyrovnat.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 442

Jaké bioevoluční a kulturně evoluční předpoklady pro eticky doporučené řešení tohoto problému můžeme znovu zdůraznit?

Za života dospělého muže vzniknou za obvyklých okolností miliardy spermií. Jen nepatrný zlomek jejich počtu je reálně využit k oplození vajíčka. V samotném procesu oplodňování miliony spermií nedoplují k cíli a posléze zahynou. Nejen to, k nechtěnému „užití" spermií k oplodnění vajíčka často dochází, což často pak vede k potratům, a to v zájmu obou plodících. Nejčastěji tehdy, když k takové situaci dochází mimo manželství či podobný trvalejší (pro výchovu dětí vhodnější) svazek mužů a žen, a to ať již je zplození chtěné, či vynucené (znásilněním apod.). Přebytečné spermie jsou z organizmu pravidelně vylučovány a nenávratně ztráceny při poluci i pohlavním styku, jehož cílem není plození potomka. Jinými slovy, v tomto ohledu etické či jiné obavy o úbytek „materiálu" pro plození dětí nejsou opodstatněné.

Na straně ženy je situace odlišná. Za její život dozrává reálně daleko menší množství vajíček než množství spermií u muže. Pro ilustraci a obecnou argumentaci lze zjednodušeně a modelově uvažovat případ ovulace. Za produktivní život ženy tedy vzniknou přibližně stovky vajíček, ale ani ta nejsou všechna využita k reprodukci.

Standardem většiny současných kultur je jen částečné využití tohoto „proembryonálního potenciálu". Vznik biobanky pro embryonální kmenové buňky je z tohoto hlediska možný. Stojí totiž proti sobě šance léčení konkrétního nemocného a standardně nevyužívané šance neplození stovek embryí. Posílení šancí nemocného na kvalitní život po vyléčení i na jeho prodloužení je žádané. Zde musíme také připomenout námitky, které souvisejí se zatím nepoznanými důsledky použití této technologie (včasné a pozdní vedlejší účinky léčby a jejich rozpoznání při použití některých léků atd.). Z tohoto pohledu by použití této technologie eticky nebylo možné. Ale naše kulturní společnost se již tolikrát musela s podobným problémem vyrovnat a vždy znovu nalézt alternativní a vhodnější etické řešení.

KMENOVÉ BUŇKY A ETICKÁ PRAVIDLA JEJICH TERAPEUTICKÉHO UŽITÍ

Alternativa získávání kmenových buněk z různých stupňů vývoje tkání lidského organizmu (k lékařským výzkumným a léčebným účelům) přináší nestejné podmínky využitelnosti jak po stránce biologické, medicínsko–terapeutické, organizační, finanční, tak v neposlední řadě zejména etické (2, 18, 19). I když etické komise byly zřizovány obecněji pro problémy biomedicínského výzkumu vůbec, stále větší problémy se hromadí kolem otázek využití lidských embryí. Je to pochopitelné. Touha mít děti při omezené plodnosti, touha mít zdravé děti, to jsou silné motivy všech generací, všech lidských subkultur. A právě nalezení cest asistovaného oplodnění *in vitro* přineslo i „vedlejší" efekty – mj. možnosti získávání části embryí k dalším léčebným účelům. Asi právě proto je dnes poměrně zásadní určovat, sjednocovat, popř. dodržovat a kontrolovat striktní pravidla manipulace s tzv. „laboratorními embryi" ve výzkumu v medicíně (20). Co čeká v budoucnosti etické komise?

První etický problém a jeho formulace: Je morálně přípustné vytvářet a používat lidská embrya k přípravě kmenových buněk?

Druhý etický problém a jeho formulace: Je morálně dovoleno provádět ve snaze o tzv. terapeutické klonování výrobu lidských embryí s cílem je následně ničit pro přípravu hES buněk?

Třetí etický problém a jeho formulace: Je morálně dovoleno používat embryonální buňky a buňky z nich diferencované, dodané případně od jiných badatelů, nebo dosažitelné komerčně?

Jedině za uvedených etických podmínek, případně doplněných lokálními etickými požadavky dané země či subkultury, mohou vědci a politici vytvořit potřebné všelidsky užitečné klima výzkumu lidských embryí. Zvláště pro odběr kmenových buněk z embrya (např. biopsie 1 buňky z embrya ze stadia 4–8 buněk apod.) – s tím, že „zbytek" embrya je určen tímto zásahem k zániku (je zničen, resp. nepoužitelný pro asistenčně oplodňovací procedury). Ve světě postupně narůstá potenciál odborného i veřejného (morálního) souhlasu s takovou procedurou, zvláště když jde o vývoj velmi nadějné a účinné léčby celé řady zákeřných a závažných nemocí dětí a dospělých. Je s podivem, jak málo efektivní je činnost mnoha vlád v podpoře biomedicínského výzkumu tohoto typu. To způsobilo jistou nerozhodnost i blokování vládních fondů podpory několika programů souvisejících s popisovaným problémem. Koneckonců, i někteří američtí odborníci hovoří o zbrzdění vědeckého výzkumu, případně vytlačení jeho části mimo standardní akademické podmínky (21). Z uvedených podmínek je zřejmá jejich obecná užitelnost za podmínek všech lidských subkultur, neobsahují však faktická explicitní ideologizující či kulturní prvky.

Jinou otázkou je, pokud k diskuzi o nich někdo přistoupí *a priori* s předjímaným etickým předsudkem o tom, že lidský život se kvalitativně neliší od života plodu a plod ve vyšším stadiu těhotenství a rozvoje není kvalitativně odlišný od jeho raných a velmi raných fází, např. prvních několika hodin po oplodnění ve stadiu prvních několika buněk embrya. Obecně platí: „Kde nejsou hranice ani pravidla, tam končí diskuze a začínají figurovat zájmy o sobě, v abstraktně očištěné podobě." Reálný život z pohledu bioevoluce člověka tak dotčen není. Je dotčen jen vývoj daných abstrakt a jim domněle vyvstávajících idejí oponentních. Dnešní etika není disciplínou pouhého principu „*post factum*". Je stále více teoreticky prognostickou disciplínou. Bez tohoto nároku by mohla jednou skončit v náručí historie, resp. historiografie. Je dobře, že stojí před novými, v historii nebývalými problémy a že začíná hledat jejich řešení předem. A to i za cenu, že prozkoumá miliony neúspěšných pokusů, aby ověřila, že taková cesta k úspěchu nevede. Etický zákaz cesty není ověřenou experimentální chybou. A bez chyb není opaku. Bez inovace není objevu. Bez odvahy není prospěchu.

Zkratky

hES – lidské embryonální kmenové buňky

LITERATURA

1. **Ammas, G. J., Elias, S.:** Politics, morals and embryos. Nature, 2004, 431, s. 19-20
2. **Bok, H., Schill, K. E., Faden, R. R.:** Justice, ethicity, and stem-cell banks. Lancet, 2004, 364, s. 118-121

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 443

3. **Pavelic, K.:** Arguments for human therapeutic cloning. Bosn. J. Basic. Med. Sci., 2004, 4, s. 15-18
4. **Hruška, I., Filip, S.:** Etika bioevoluce v nás. Kultura a vědecká racionalita. Fakulta humanitních studií. Západočeská univerzita v Plzni, 2002, s. 120-126.
5. **Reichhardt, T., Cyranoski, D., Schiermeter, Q.:** Religion and science of faith. Nature, 2004, 432, s. 666-669.
6. **Šmajs, J., Krob, J.:** Evoluční ontologie. Masarykova univerzita Brno, 2003, 400 s.
7. **Jeanisch, R.:** Human cloning – the science and ethics of nuclear trasplantation. N. Engl. J. Med., 2004, 351, s. 2787-2791.
8. **Lisker, R.:** Ethical and legal issues in therapeutic cloning and the study stem cells. Arch. Med. Res., 2003, 34, s. 607-611.
9. **Filip, S., Mokrý, J., Hruška, I.:** Adult stem cells and their importance in cell therapy. Folia Biologica (Prague), 2003, 49, s. 9-14.
10. **Filip, S., English, D., Mokrý, J.:** Issues in stem cell plasticity. J. Cell. Mol. Med., 2004, 8, s. 572-577.
11. **Sandel, M. J.:** Embryo ethics-the moral logic of stem-cell research. N. Engl. J. Med., 2004, 35, s. 207-209.
12. **Towns, C. R., Jones, D. G.:** Stem cells embryos, and the environment: a context for both science and ethics. J. Med. Ethics, 2004, 30, s. 410-413.
13. **Hall, S. S.:** A lot of the problem we have in trying to develop these ntechnologies for medicine is peopleęs knee-jerk reaction to words like fetal and embryo. The New York Times Magazine, 2000, 30, s. 32-35.
14. **Hansen, M., Bower, C., Milne, E. et al.:** Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects a systematic review. Hum. Reprod., 2004, 26, s. 127-133.
15. **Lippman, A., Newman, S. A.:** The ethics of deriving gamets from ES cells. Science, 2005, 307, s. 515-517.
16. **Mc Sorley, S. J.:** It's not just theologians who are morally troubled. Nature, 2005, 433, s. 355.
17. **English, V., Sommerville, A.:** Presumed concept for transplantation: a dead issue after Alder Hey? J. Med. Ethics, 2003, 29, s. 147-152.
18. **Meeks, D. W.:** Bioethics, science, and politics. N. Engl. J. Med., 2004, 351, s. 298-300.
19. **Spar, D.:** The business of stem cells. N. Engl. J. Med., 2004, 351, s. 211-213.
20. **Thomasma, D. C., Kushnerová, T.:** Od narození k smrti: Etické problémy v lékařství. Praha, Mladá fronta, 2000, 400 s.
21. **De Wer, G., Mummery, Ch.:** Human embryonic stem cells: research, ethics and policy. Human Reprod., 2003, 18, s. 672-682.

Podporováno Výzkumným záměrem MZO 00179906.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Hruška I., Filip S. „Kmenové buňky, buněčná terapie a etické problémy medicíny“

„ ... it is ridiculous for people who have already decided that it is moral to kill babies in the womb to show some squeamishness about destroying human embryos in a petri dish. Hell, man, once you decide to become a child-killer, their ages no longer matter. Or the numbers. Damnation of your soul is completed with the first one.“

CHARLEY REESE (1)

Děkuji redakci Časopisu lékařů českých za možnost vyjádřit svůj názor k přehledovému článku Hrušky a Filipa týkajícího se etických problémů při získávání kmenových buněk. Domnívám se, že na podstatě problému nic nemění recentní optimistické zjištění, že kmenové buňky bude možné získávat z plodové vody, aniž by bylo nutné parcelovat embrya; důvodů k dalšímu experimentování s nimi se nesporně najde dost a dost stejně jako obhájců těchto aktivit. Mám za to, že neuškodí pohlédnout na problematiku v širším kontextu.

Krátce předtím, než jsem obdržel text tohoto článku, vyšel na internetu inzerát nabízející sadu přístrojů (cituplný inzerent je neoznačil jako paklíče), které dokážou otevřít beze stop zámek jakéhokoliv auta během několika sekund. Cena nebyla nijak přemrštěná s ohledem na možné zisky. Smí se to dělat? Abych uchoval jednotu místa času i děje, připomínám souběžné bědování milovníků zimních radovánek: Sníh není a jen na několika málo místech se daří (za cenu dalšího plýtvání energií a tedy také globálního oteplování) zajistit umělý sníh, a tím i nezadatelné lidské právo jezdit na prkně. Znovu: Smí se to dělat?

Stále ještě se pohybujeme v současnosti, pokud připomeneme, že šestašedesátiletá Rumunka Adriana Iliescuová se nedávno stala nejstarší matkou na světě, a do tohoto společenství se brzy zařadí britská zdravotnice Patricia Rashbrooková, která

MUDr. Radkin Honzák
Psychiatrická katedra IPVZ
181 000Praha 8, Ústavní 91
Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK
128 00 Praha 2, Albertov 7
e-mail: honzak@prahapublishing.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 444

absolvovala úspěšnou léčbu a podstoupila umělé oplodnění. Je to vítězství, když věk prvorodičky je dnes srovnatelný s věkem mé prababičky v době mého narození? Smí věda dělat vše, co právě teď umí? Kdo ještě povzdechne nad krátkým životem ovce Dolly, která se sice setkala s mnoha zajímavými lidmi, nicméně mám za to, že si moc neužila.

Pokud jde o anamnézu, je už jen málo žijících pamětníků písně „Poručíme větru dešti, kdy má pršet a kdy vát ...“, pamětníků biologického inženýrství odvážného železničáře Mičurina, ještě méně pamětníků tragické víry v omnipotentní účinky kortikoidů u tuberkulózních pacientů a dalších neslavných slepých uliček. Kritická kniha Jamese Le Fanu (2) jen o vlas unikla hořící hranici.

Na druhé straně to nebyli moralisté, ani fundamentalističtí ekologové, ale právě vědci, kteří ohlásili, že výsledky lidské chamtivosti a nezdrženlivosti jsou příčinou oteplování Země a že s daným stavem věcí je třeba urychleně něco dělat. Prohlásil-li před časem laureát Nobelovy ceny za chemii v roce 1987, Jean Marie Lehn (3), že „věda a technika přece nenesou odpovědnost za nedbalé a marnotratné chování, které ekologové poprávu odsuzují ...“, chtěl bych mu oponovat. Vědec by snad neměl být nezodpovědný a bezhlavý experimentátor neschopný dohlédnout na důsledky svého počínání, tím méně tvorem, který sice „nějaké nepříjemnosti“ v budoucnosti tuší, a proto si na ně najímá předem advokáty.

Autoři uvedeného článku se staví za „evolucionizování“ stávajících etických hodnot, což v překladu do češtiny znamená popření posvátnosti lidského života jako prvního etického principu medicíny. Používají k tomu i sofistikovaný semantický aparát; rád bych ale připomněl, že potrat není „přerušení“, ale ukončení těhotenství, a že se z nejrůznějších důvodů provádí, neznamená, že jde o jednání etické. Selekce „nadbytečných embryí“ mně a mojí generaci nepříjemně připomíná selekci na rampě v Osvětimi (a není vyloučeno, že se za 60 let najde někdo, kdo prohlásí, že embrya si to sama zavinila). O co se opírají autoři, citujíce navíc sebe samé (cit. 4), když tvrdí, že „*hodnota narozených, dospívajících ... je vyšší, než hodnota nadpočetně vytvořených embryí*“? Mluvili by týmž tónem, pokud by embrya pocházela z jejich gamet? Či pokud by šlo o ně samotné v embryonálním stavu?

Medicína je počínání empirické, a tedy má tendenci empirická tvrzení pokládat za kritérium své aktivity. Nicméně, jestliže něco lze uskutečnit, ba dokonce, jestliže je tento čin užitečný, neznamená ještě nutně, že je morální (a o morálce, neboli mravnosti etika je). Formálně vzato etický soud není všeobecný („krást se nemá“), ale velmi konkrétní („nikdo za žádných okolností nesmí krást“). Pravidlo o posvátnosti života je taktéž velmi konkrétní, a to i ve vše relativizující postmoderní době.

LITERATURA

1. **Reese, Ch.:** Liberals are making hell on Earth. Orlando Sentinal, 22. 7. 2001.
2. **Le Fanu, J.:** Vzestup a pád moderní medicíny. Praha, Academia, 1999.
3. **Lehn, J. M.:** Věda pod palbou kritiky http://www.project-syndicate.org/commentary/lehn1/Czech

Imunomodulační úloha adrenokortikotropního hormonu

Osa hypotalamus–hypofyza–nadledvina (HPA) je aktivována stresem. Je to především produkce kortikotropinového hormonu CRH s následným uvolněním proopiomelanokortinových (POMC) peptidů, z nichž nejdůležitější je ACTH. Ačkoliv kůže má dostatečnou kapacitu produkovat všechny tyto peptidy, imunomodulační úloha ACTH není dosud dostatečně objasněna. Je znám IL-18, který zasahuje do zánětlivé odpovědi, a v této studii je popsán regulační vliv ACTH na IL-18 v keratinocytech. Vystavení HaCaT buněk působení ACTH stimulovalo formaci transcriptu IL-18 mRNA a jejich proteinové produkty v množství odpovídající dávce. Autoři se domnívají, že produkce IL-18 indukované ACTH jde cestou aktivace kaspázy-1, neboť ji lze kaspázovými inhibitory potlačit a ACTH přitom může kaspázovou aktivitu posílit. Účinek ACTH na produkci IL-18 byl blokován specifickými inhibitory p38 kinázy (SB203580) nebo kinázou regulovanou extracelulárním signálem (ERK) (PD98059). Rychlá fosforylace p38 kinázy indukovaná ACTH a ERKem, jde cestou melanokortinového receptoru-1 (MC1R) a receptoru 2 MC2R). Výsledky ukazují, že ACTH stimuluje IL-18 expresi v lidských keratinocytech, což poskytuje pohled na interakcí ACTH a prozánětlivých mediátorů.

Literatura:

Park, H. J. et al.: Adrenocorticotropin Hormone Stimulates Interleukin-18 Expression in Human HaCaT Keratinocytes. Journal of Investigative Dermatology, advance online publication 18 January 2007; doi: 10.1038/sj.jid.5700703

P. Barták

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 445

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Současný pohled na problematiku páteřního hemangiomu

[1]Adamkov J., [1]Málek V., [2]Ryška P., [1]Kanta M., [1]Řehák S.
[1]*Neurochirurgická FN, Hradec Králové*
[2]*Radiologická klinika FN, Hradec Králové*

SOUHRN

Etiopatogeneze, diagnostika a léčba páteřního hemangiomu je pořád inspirující téma, a to nejenom pro chirurga. Dynamický rozvoj zobrazovacích metod umožňuje nejenom detailnější zhodnocení patologie, ale také naplánování optimálního terapeutického postupu. Léčebný arzenál tvoří selektivní embolizace, radioterapie, vertebroplastika, alkoholová ablace a operační intervence. Jejich použití samostatně, nebo v kombinaci závisí na grafickém a klinickém nálezu. Léčba akutních kompresivních syndromů zůstává doménou chirurga. Naproti tomu v terapii hemangiomů s lokální bolestivostí upřednostňujeme méně invazivní postupy. Fungující mezioborová spolupráce (neurochirurg, intervenční radiolog, radioterapeut) je základním kamenem úspěšného terapeutického snažení.

Klíčová slova: hemangiom, selektivní spinální embolizace, radioterapie, alkoholová ablace, vertebroplastika, laminektomie.

SUMMARY

Adamkov J., Málek V., Ryška P. et al.: Present View on the Spinal Haemangioma

Ethiopathogenesis, diagnostic and treatment of spinal haemangioma remains suggestive topic not only for surgeons. The development of diagnostic imaging methods allows more precise evaluation of the pathology and optimal therapeutic planning. We have many therapeutic modalities: selective embolisation, radiotherapy, vertebroplasty, alcohol ablation and surgery. It depends on radiologic findings and clinical status which of them is used. The treatment of emergent compression is still the domain of surgeon. In the therapy of haemangiomas causing local pain, we prefer less invasive procedures. The interdisciplinary cooperation is required for the successful treatment.

Key words: haemangioma, selective spinal embolisation, radiotherapy, alcohol ablation, vertebroplasty, laminectomy. *Ad.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 445–450.

První histopatologický popis hemangiomu páteře pochází z roku 1867 od Virchowa. Ani následných 140 let od tohoto počinu nepřineslo jasno do základní definice této nozologické jednotky. Dostupné literární zdroje definují hemangiom různě. Někteří autoři ho řadí mezi hamartomatózní léze, zatím co jiní mezi arteriovenózní malformace (1). Muliken et al. doporučují hemangiom páteře klasifikovat jako primární neoplazii (2). Obecně můžeme říci, že se jedná o benigní cévní proces vyskytující se v nejrůznějších lokalitách (kůže, svaly, skelet apod.). Nejčastěji se páteřní hemangiom řadí mezi primární tumory a v této skupině patří mezi nejčastější léze. Podle autoptických studií se v páteřním skeletu vyskytuje až v 10–12 % (2–5). Ve třetině případů se jedná o vícečetný proces. Výskyt symptomatického hemangiomu páteře stoupá s věkem a častěji ho pozorujeme u osob ženského pohlaví.

Etiologie hemangiomů zůstává zatím neobjasněna. Důležitou roli v ní pravděpodobně hrají faktory angiogeneze. Z proangiogeneticky působících látek se nejvíce studuje vliv cytokinů (basic fibroblast growth factor, vascular endothelian growth factor). Předpokládá se i možnost nedostatku tlumivých působků angiogeneze (gamma interferon, tumor necrosis factor, transforming growth factor beta) (6).

Hemangiomem může být postižena kterákoliv část páteře. Nejčastěji je pozorujeme v dolní hrudní a bederní oblasti. Obratlové tělo může být zasaženo částečně nebo úplně. V 10–15 % jsou postiženy zadní elementy (pedikly, oblouk, trny) (3). V některých případech hemangiom expanduje do kanálu páteřního nebo paraspinálně.

Nejjednodušší histologická klasifikace hemangiomů rozlišuje 3 typy. Kapilární varianta – skládající se z velkého množství malých, paralelně probíhajících cév (průměr lumina 10–100 μm) se stěnou tvořenou 1–3 vrstvami buněk. Endoteliální vrstva je tvořena jednou linií buněk nevykazujících anaplastické změny. Kavernózní forma má podobnou strukturu. Skládá se ale z cév většího průměru. Histologický nález hemangiomu může mít strukturu obou uvedených forem. Pak mluvíme o smíšeném typu. Přítoko-

MUDr. Jaroslav Adamkov
500 05 Hradec Králové, Sokolská 581
fax: +420 495 833 024, e-mail: adamkov@seznam.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 446

vá céva páteřního hemangiomu je nejčastěji větev interkostální nebo lumbální arterie, odstupující většinou před origem radikulární arterie. Hemangiom páteře souvisí s bazivertebrálními cévami a jejich intraspinálními a paraspinálními anastomózami (7).

KLINICKÝ OBRAZ

V klinické praxi jde většinou o náhodně zjištěný nález při vyšetření počítačovou tomografií (CT) nebo zejména magnetickou rezonanci (MR). Frekvence jeho záchytu stoupá s narůstajícím věkem. Někteří autoři mluví o přirozených strukturálních změnách doprovázejících stárnutí páteře, jejichž součástí může být právě i přítomnost hemangiomu (6). Pouze 0,9–1,2 % z celkového počtu představují léze symptomatické (4, 5, 8, 9). Z klinických příznaků může být přítomna lokální bolestivost (nejčastěji v hrudní a bederní oblasti) a stacionární nebo progredující neurologický deficit (radikulopatie, myelopatie). Fox et al. uvádějí, že ze skupiny symptomatických pacientů s diagnózou vertebrálního hemangiomu mělo 54 % algický syndrom a 46 % neurologické příznaky různého stupně (10). Pouze 5 % z asymptomatických nebo algických forem hemangiomů páteře přechází do formy s progredujícím neurologickým postižením (3). Neurologický deficit, který má nejčastěji formu hrudní myelopatie, může vzniknout různým mechanizmem. Komprese nervových struktur může být výsledkem přímého prorůstání hemangiomu do páteřního kanálu nebo apozicí kortikalis v místě hemangiomu s následnou sekundární kanalikulární stenózou. Při postižení hrudního obratle stačí již malá extraoseální, intrakanalikulární porce na klinickou manifestaci, protože v tomto místě je mícha vzhledem k rozměrům páteřního kanálu a charakteru cévního zásobení nejvíce náchylná ke kompresi (11). Při nálezu epidurálního spinálního hematomu je jednou z možných příčin právě krvácení z hemangiomu. Další, ojedinělou komplikací onemocnění, je patologická fraktura těla postiženého obratle s možnou sekundární kompresí nervových struktur. Klinický obraz nemusí být výsledkem pouze mechanické komprese. Míšní ischémie s náhle vzniklou neurologickou symptomatologií může být výsledkem obrácených toků v radikulární arterií v důsledku „steal“ fenoménu (8).

Gravidita se považuje za rizikový faktor možné progrese symptomatické formy hemangiomu páteře. Vysvětluje se to zvýšenou venózní náplní (větší objem krve) a její horší drenáží (tlak dělohy na velké vény) (4, 12). Předpokládá se také pozitivní vliv hormonálních změn na angiogenezi v období gravidity (4, 8).

DIAGNOSTIKA

Samotné klinické vyšetření je pro diagnostiku páteřního hemangiomu samozřejmě nepostačující. Klíčovou roli ve stanovení konečné diagnózy hrají zobrazovací metody. Typické pruhování v ose obratle na nativních RTG je přítomno asi ve 2/3 případů (13). Je způsobeno hypertrofií vertikální kostní trámčiny, mezi kterou jsou ektatické cévní elementy. Prosté RTG páteře odhalí i patologickou frakturu. CT se zobrazí na transverzálních řezech charakteristický obraz „pepře a soli“ (hypodenzní části představují patologickou vaskularitu). Intrakanalikulární a paraspinální porce je lépe detekovatelná po podání kontrastní látky. Největší diagnostickou výtěžnost má vyšetření MR. Asem Hiari et al. zkoumali MR nálezy u 600 pacientů s vertebrogenní patologií (7). Při hodnocení skupiny nemocných s páteřním hemangiomem (27 %) popsali tyto charakteristické znaky:

1. Hyperintenzity obratlových těl v T1 a T2 vážení, korespondující s tukovou matrix.
2. Hypointenzní oblasti v tukové matrix tvoří kostní trámčina nebo ektatické cévy.
3. Hemangiomy mají vždy vztah k průběhu bazivertebrálních cév a k jejich intraspinálním a paraspinálním anastomózám.

Han et al. uvádí, že hyperintenzivní signál v T1 vážení koresponduje s obsahem tuku a v T2 vážení se zvýšenou vaskularitou. Hypointenzivní signál v T1 je podle něj důsledkem nižšího obsahu tuku a vyšší vaskularity – tedy nálezu suponujícímu na agresivnější charakter hemangiomu. Extraoseální část hemangiomu nevykazuje v T1 vážení hyperintenzivní signál pro nízký obsah tuku. Situace se mění po podání kontrastní látky – hyperintenzita koresponduje s patologickou vaskularitou (14). Dalším nepostradatelným vyšetřením, zejména při plánování léčebné strategie, je spinální angiografie. Umožňuje zhodnotit nejenom samotnou morfologii hemangiomu, ale také zásobující cévy, jejich počet, velikost a odstup. Důležitá je identifikace arteria radicularis magna (Adamkiewitzova arterie). Její uzavření je katastrofou pro všechny zúčastněné.

Laredo et al. v roce 1990 popsal CT kritéria agresivního hemangiomu:

1. invaze hemangiomu mimo obratel,
2. expanze do pediklů a zadních elementů,
3. Th3–Th9 lokalizace,
4. objemnější kaverna v těle obratle,
5. nepravidelnost nebo ztluštění kortikalis v blízkosti hemangiomu,
6. epidurální nebo perivertebrální šíření.

Při splnění tří a více znaků považuje hemangiom za agresivní (15). Uvedená kritéria lze v současnosti aplikovat na zobrazení MR. Symptomatický hemangiom páteře je potřebné zhodnotit nejenom CT a MR, ale samozřejmě také spinální angiografií.

Na základě klinického a grafického nálezu rozdělujeme hemangiomy páteře do 4 skupin (tab. 1).

Tab. 1. Rozdělení hemangiomů páteře na základě klinického a grafického nálezu dle Deramonda (30)

Skupina	klinicky manifestní	graficky agresivní
1.	ne	ne
2.	lokální bolestivost	ne
3.	ne	ano
4.A	akutní komprese míchy, kaudy, kořenů	ano
4.B	chronická komprese míchy, kaudy, kořenů	ano

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 447

MOŽNOSTI A TAKTIKA LÉČBY

V léčbě páteřního hemangiomu máme k dispozici několik alternativ – selektivní embolizace, vertebroplastika (transpedikulární nebo přes zadní hranu těla obratle), alkoholová ablace, radioterapie a různé typy chirurgické léčby. Může se jednat o monoterapii, nebo o kombinaci uvedených léčebných modalit.

Spinální angiografie s následnou embolizací přítoků hemangiomu (ne vždy je embolizace vzhledem k anatomii plnících cév možná) představuje plynulý přechod z diagnostické do terapeutické roviny. Efekt embolizace hemangiomu je relativně rychlý, ale mnohokrát pouze dočasný (16). V krátké době nastává ve většině případů rekanalizace s grafickou a klinickou recidivou. Smith se domnívá, že časté selhání embolizace jako monoterapie při léčbě hemangiomu je způsobeno vmezeřenou kapilární sítí mezi plnícími arteriemi a samotným hemangiomem. Sám doporučuje embolizaci pouze jako přípravu před operací (17). Literární prameny se však ojediněle zmiňují o její efektivitě jako „sólo metody“, a to u hemangiomů zasahujících obratlové tělo bez extraoseální expanze (intrakanalikulární, paravertebrální šíření), s klinicky vyjádřeným algickým syndromem (3). V současnosti je hlavním přínosem embolizace hemangiomu redukce krvácení před elektivním chirurgickým výkonem. Většinou se embolizace provádí jeden den před operací.

Perkutánní vertebroplastika je minimálně invazivní metoda, při které se většinou v analgosedaci a lokální anestezii, transpedikulárně (z jedné nebo z obou stran) pod RTG, nebo CT kontrolou aplikuje do obratlového těla cement (polymetylmetakrylát). Poprvé byla tato metoda použita Galibertem v roce 1987 právě při léčbě páteřního hemangiomu. Injekcí cementu nastává obliterace vaskulárního kompartmentu hemangiomu a zároveň se tím pozitivně mění mechanické vlastnosti postiženého obratle (snížení rizika kolapsu obratlového těla). Ve většině případů má perkutánní vertebroplastika promptní analgetický efekt. Podílí se na tom pravděpodobně termická složka při polymerizaci polymetylmetakrylátu. Je diskutován i chemotoxický vliv cementu (18, 19). Acosta et al. uvádí také možnost stabilizace mikrofraktur postiženého obratlového těla po vertebroplastice (20). Mezi možné lokální komplikace vertebroplastiky patří únik cementu epidurálně (s možnou kompresí durálního vaku nebo kořenů), paravertebrálně nebo do meziobratlového disku. Z celkových komplikací se raritně může vyskytnout embolizace do pulmonální arterie. Pouze 5–7 % představují komplikace symptomatické (19, 21, 22). Podle grafického a klinického nálezu lze použít vertebroplastiku samostatně, nebo v různých kombinacích s jinými metodami (embolizací, alkoholovou ablací, radioterapií nebo chirurgickou léčbou).

Dalším nástrojem v léčbě symptomatického páteřního hemangiomu je **alkoholová ablace**. Jedná se o instilaci alkoholu (etanol) do vaskularizované části hemangiomu (centrum hemangiomu často fibrotizuje) pod CT kontrolou. Alkohol indukuje lézi cévního endotelu s následnou trombózou a redukcí objemu hemangiomu. V dalším průběhu nastává fibrotická involuce (16, 23). Práce hodnotící soubory nemocných ošetřených alkoholovou ablací odhadují bezpečnou dávku injikovaného alkoholu do 15 ml. Při větším objemu je popisováno vyšší riziko aseptické nekrózy s následným kolapsem obratlového těla (16). Niemeyer publikoval případ vzniku Brown–Sequardovho syndromu u pacienta s páteřním hemangiomem právě po alkoholové ablaci (24). Literatura se zmiňuje také o peroperační injekci alkoholu do ložiska hemangiomu, přičemž byl popsán její vynikající hemostatický efekt (16). Z našich zdrojů je dostupné pouze sdělení Janíka et al. Etanolovou ablaci použili v kombinaci s perkutánní vertebroplastikou v léčbě symptomatických hemangiomů 3 obratlových těl u dvou pacientů (25).

Páteřní hemangiom je radiosenzitivní léze

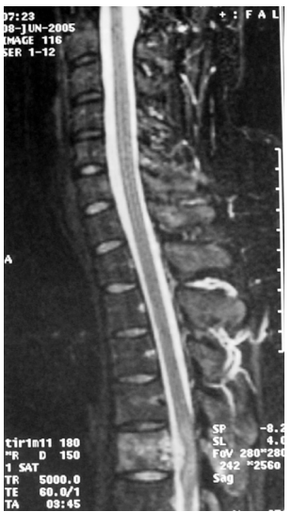
Ozáření alteruje endotel, dochází k trombóze cév a fibrotizaci ložiska. Mezi rizika radioterapie patří možnost radionekrózy míchy nebo obratlového těla. Faria et al. prezentovali kompletní regresi paraplegie u pacienta s páteřním hemangiomem v hrudní oblasti po ozáření s odstupem několika týdnů (26). Její použití jako sólo metody ale zůstává v takovýchto případech spíše kontroverzní. Radioterapie se využívá jako monoterapie u hemangiomů způsobujících lokální bolesti, nebo jako doplňková modalita pro atakování rezidua hemangiomu po vertebroplastice nebo chirurgické dekompresi.

Chirurgická intervence má své nezastupitelné místo v léčbě páteřního hemangiomu. Jejím cílem je hlavně rychlá dekomprese míchy a nervových kořenů. Výskyt masivního peroperačního krvácení byl snížen v dnešní době již rutinní předoperační embolizací. Operační dekompresi lze provést na základě grafického nálezu dorzálním nebo ventrálním přístupem. Nejčastějším a nejšetrnějším zákrokem je laminektomie. Jako urgentní výkon je indikována u všech případů akutního, progredujícího neurologického postižení (9, 10). Často se doplňuje o resekci dostupné části intrakanalikulární porce hemangiomu. Jedná se o jednoduchý a šetrný výkon, který lze zkombinovat s vertebroplastikou, nebo alkoholovou ablací. Na dosažení ventrální dekomprese se standardně, tak jako při jiných páteřních patologiích, využívají transtorakální (hemangiom Th páteře) nebo extraperitoneální přístupy (hemangiom L páteře). Jedná se o výkony náročné pro pacienta i operatéra. Na resekci postiženého obratlového těla (nebo těl) navazuje rekonstrukce (klícky, aloštěpy, expandibilní náhrady těl apod.) a stabilizace páteře s instrumentací. Přední dekomprese s rekonstrukcí a stabilizací je v současnosti díky zavedení transpedikulární vertebroplastiky do léčebné praxe méně častá. Je indikována například při nálezu patologické fraktury s neurologickým deficitem. Některé literární zdroje ji doporučují při extraoseální propagaci tumoru do páteřního kanálu s durální kompresí (3, 10, 27). Acosta a spol. ve své práci hodnotící výsledky léčby hemangiomů u 16 pacientů uvádí, že chirurgickou léčbu použil u osmi z nich. Laminektomii provedl 7x a korporektomii 2x (v léčbě jednoho pacienta zkombinoval oba výkony) (20). U 20–30 % pacientů po subtotální resekci nastává recidiva do 2 let. Pooperační ozáření po inkompletní resekci snižuje riziko recidivy na 7 % (28).

Při plánování léčebné strategie využíváme dělení podle Deramonda (30).

Asymptomatické páteřní hemangiomy bez grafických známek agresivity (sk. 1) nevyžadují léčbu ani dispenzarizaci.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 448



Obr. 1. Sagitální (A) a axiální(B) T2 vážený MR obraz s nálezem agresivního hemangiomu zasahující obratlové tělo a zadní elementy Th5 s extraoseálním, epidurálním šířením

Taktika léčby symptomatických lézí je předmětem letitých diskuzí. K terapeutické nejednotnosti přispívá variabilita grafických nálezů, absence větších srovnávacích studií na úrovni „evidence based medicine" a poměrně bohatá škála léčebných možností. Obecně si v léčbě páteřního hemangiomu můžeme stanovit čtyři cíle: 1. dekomprese nervových struktur (extraoseální intrakanalikulární šíření, epidurální spinální hematom apod.), 2. obliterace patologické vaskularizace, 3. rekonstrukce a stabilizace páteře (v indikovaných případech), 4. respektování vertebromedulárních cévních poměrů s cílem maximální redukce rizika vaskulární míšní léze.

Pacienty s graficky neagresivním hemangiomem s lokálními bolestmi (sk. 2) je možné dispenzarizovat. Při stacionárním klinickém stavu, eventuálně při progresi potíží se doporučuje ozáření ložiska (10). Efekt radioterapie nastupuje řádově v měsících až letech. U asymptomatických nálezů nebo u pacientů s lokálními bolestmi vykazujícími grafické známky agresivity (sk. 3) tedy hemangiomy expandující do pediklů, lamin a epidurálního prostoru doporučují někteří autoři etanolovou injekci do zadních elementů (16, 30). S touto metodou zatím na našem pracovišti zkušenosti nemáme. V léčbě hemangiomů sk. 3 se nám osvědčila kombinace selektivní embolizace a následně perkutánní vertebroplastiky. V této skupině pacientů má použití vertebroplastiky své limity – zejména při porušení zadní hrany obratlového těla (riziko úniku cementu intrakanalikulárně). Při přetrvávání rezidua je možné léčbu doplnit o radioterapii. Pro graficky agresivní hemangiomy s akutní kompresí nervových struktur (sk. 4.A) považují někteří autoři za ideální první den intraarteriální selektivní embolizaci, druhý den perkutánní vertebroplastiku a třetí den chirurgickou dekompresi (29, 31). Při chronické kompresi v páteřním kanálu (sk. 4.B) (obr. 1) je doporučována augumentace obratlového těla polymetylmetakrylátem a injekce alkoholu do zadních elementů. Toto zjednodušené terapeutické schéma jistě nelze paušalizovat. Zejména doporučovaný postup v léčbě hemangiomů skupiny 4.A provokuje k mnohým dotazům: Je skutečně racionální čekat s chirurgickou intervencí při akutně vzniklé míšní kompresi do třetího dne? Jakou roli hraje perkutánní vertebroplastika v případech akutní komprese durálních struktur způsobené extraoseální porci hemangiomu? V těchto případech je vyšší riziko průniku polymetylmetakrylátu do kanalikulární porce tumoru s akcentací již přítomné durální komprese. Z tohoto důvodu na našem pracovišti upřednostňujeme v léčbě hemangiomů sk. 4 kombinaci selektivní embolizace (1 den před operací), chirurgické dekomprese a vertebroplastiky (přes zadní hranu obratle) v jedné době. (obr. 2). Je samozřejmé, že uvedený postup platí pro hemangiomy indikované k chirurgické dekompresi zadním přístupem. Literární prameny ojediněle popisují uspokojivé výsledky léčby páteřních hemangiomů zasahujících zadní elementy s durální kompresi pomocí alkoholové ablace. Například Doppman ve své práci dokumentoval kompletní úpravu paraplegie po injekci etanolu do

Obr. 2. Pooperační CT
Laminektomie s resekci epidurální porce hemangiomu v kombinaci s peroperační vertebroplastikou u pacienta s agresivním hemangiomem Th 5 a klinicky progredující paraparézou. Chirurgickému zákroku předcházela selektivní embolizace přítoků hemangiomu. Úprava původní středně těžké paraparézy „ad integrum".

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 449

hemangiomu u pěti ze šesti pacientů s míšní kompresí (16). Na našem pracovišti s touto metodou zatím zkušenosti nemáme (upřednostňujeme chirurgický zákrok) a o jejím využití v léčbě hemangiomu s míšní kompresi naše literatura nepojednává.

Slibně rozběhnuté experimenty na zvířecích modelech dávají naději, že léčba vaskulárních lézí může v budoucnu probíhat i na molekulární úrovni. Testují se účinky antiangiogeneticky působících inhibitorů proteináz, jako je například batimastat nebo analog fumagilinu, protein AGM-1470 (32). Čas prověří, do jaké míry a zda vůbec budou tyto projekty použitelné v humánní medicíně.

ZÁVĚR

Nové poznatky z etiopatogeneze, sofistikované diagnostické metody a rozrůstající se arzenál léčebních možností potvrzují aktuálnost problematiky páteřního hemangiomu. Mluvíme-li o hemangiomu, hovoříme o „kurabilní lézi s vysokým recidivujícím potenciálem“. Právě tyto dva faktory byly a jsou hnací sílou při hledání optimálních terapeutických postupů. Problémem každé léčebné modality jsou potencionální komplikace a její selhání v jistém procentu. O léčbě hemangiomu páteře to platí dvojnásobně. Vysoké procento recidiv při monoterapii agresivních hemangiomů vedlo ke snaze zvýšit efektivitu léčby, a to kombinací dvou nebo více modalit. Výsledky potvrzují, že to byl krok správným směrem.

I navzdory variabilitě grafických a klinických nálezů hemangiomů páteře, které někdy znemožňují paušalizovat léčební postup, lze stanovit jistá doporučení v jeho léčbě. Naše sdělení je pokusem o alespoň částečné naplnění této ambice.

Zkratky

CT – počítačová tomografie
MR – magnetická rezonance

LITERATURA

1. **Hodanich, I. F., Campanacci, M.:** Vascular hamartomata and infantile angioectatic osteohyperplasia of the extremities. J. Bone Joint Surg., 1962, 44A , s. 815.
2. **Mulliken, J.:** Cutaneous vascular anomalies. In: McCarthy, J. G., May, J. W., Littler, J. W.: Plastic Surgery: Tumors of the Head & Neck and Skin. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990, s. 3191-3223.
3. **Loverro, G., Cormio, G., Perlino, E. et al.:** Transforming growth factor-beta1 in hemangiomaof the ovary. Gynecol. Obstet. Invest., 1998, 46, s. 210-213.
4. **Murugan, L., Samson, R., Chandy, M.:** Management of symptomatic vertebral hemangiomas: review of 13 patients. Neu. India, 2002, 50, s. 300-305.
5. **Hiari, A., Bassam, N., Hesham, J.:** Magnetic resonance imaging in the diagnosis of vertebral hemangiomas. East. Med. Heal. J., 1998, 4, s. 149-155.
6. **Tekkök, I., Aćďgöz, B., Saglam, S., Önol, B.:** Vertebral Hemangioma Symptomatic during pregnancy-report of a case and review of the literature. Neurosurgery, 1993, 32, s. 302-306.
7. **Fox, M., Onofrio, B.:** The natural history and management of symptomatic and asymptomatic vertebral hemangioma. J. Neurosurg., 1993, 78, s. 36-45.
8. **Padovani, R., Poppi, M., Pozzati, E. et al.:** Spinal epidural hemangiomas. Spine, 1981, 6, s. 336-340.
9. **Chi, J., Manley, G., Chou, D.:** Pregnancy- related vertebral hemangioma. Case report,review of the literature,and management algorithm. Neurosurg. Focus, 2005, 19, s. 20-27.
10. **Pareso, J., Reizine, D., Bard, M., Merland, J.:** Vertebral Hemangiomas: Radiologic Evaluation. Radiology, 1986, 161, s. 183-189.
11. **Han, B. K., Ryu, J. S., Moon, D. H.:** Bone SPECT imaging of vertebral haemangioma correlation with MR imaging and symptoms. Clin. Nucl. Med., 1995, 20, s. 916-921.
12. **Laredo, J., Reizine, D., Bard, R., Merland, J.:** Vertebral hemangiomas. Radiologic evaluation. Radiology, 1986, 161, s. 183-189.
13. **Doppman, J., Oldfield, E., Heiss, J.:** Symptomatic vertebral hemangiomas:treatment by means of direct intraleasional injection of ethanol. Radiology, 2000, 214, s. 341-348.
14. **Smith, T.:** Transarterial embolisation of vertebral hemangioma. JVIR, 1993, 4, s. 681-685.
15. **Kelekis, A., Martin, J., Somon, T. et al.:** Radicular pain after vertebroplasty: compression or irritation of the nerve root? Initial experience with the „Cooling System”. Spine, 2003, 28, s. 265-269.
16. **Acosta, F., Dowd, Ch., Chin, C. et al.:** Current treatment strategies and outcomes in the management of symptomatic vertebral hemangiomas. Neurosurgery, 2006, 58, s. 287-295.
17. **Levine, S., Perin, L., Gates, D., Gates, W.:** An evidence-based evaluation of percutaneous vertebroplasty. Manag. Care, 2000, 9, s. 56-60.
18. **Niemeyer, T., McClellan, J., Webb, J.:** Brown-Sequard syndrome after management of vertebral hemangioma with intralesional alcohol. A case report. Spine, 1999, 24, s. 1845-1847.
19. **Faria, S., Schlupp, W., Chiminazzo, H.:** Radiotherapy in the treatment of vertebral hemangiomas. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1985, 11, s. 387-390.
20. **Bandiera, S., Gasbarrini, A., De Iure, F.:** Symptomatic vertebral hemangioma: the treatment of 23 cases and a review of the literature. Chir. Organi. Mov, 2002, 87, s. 1-15.
21. **Greenberg, M.:** Handbook of Neurosurgery. 5th ed. New York, Thieme, 2001, 488 s.
22. **Cotten, A., Deramond, H., Cortet, B. et al.:** Preoperative percutaneous injection of poly-methyl methacrylate and N-butyl cyanoacrylate in vertebral hemangiomas. Am. J. Neurorad., 1996, 17, s. 137-142.
23. **Evans, A. J., Jensen, M. E., Kip, K. E.:** Vertebral compression fractures: Pain reduction and improvement in functional mobility after percutaneous polymethylmetacrylate vertebroplasty-retrospective report of 245 cases. Radiol., 2003, 226, s. 366-372.
24. **Kawanishi, M.,Morimoto, A., Okuda, Y. et al.:** Intralaesional injection of absolute alkohol into symptomatic vertebral hemangiomas: A case report and review of the literature. Neurosurgery Quarterly, 2005, 15, s. 75-78.
25. **Goyal, M., Mishra, N. K., Sharma, A.:** Alcohol ablation of symptomatic vertebral hemangioma. AJNR, 1999, 20, s. 1091-1099.
26. **Giavazzi, R., Garofalo, A., Ferri, C. et al.:** Batimastat, metalloproteinases, potentiates the antitumor activity of cisplatin in ovarian carcinoma xenografts a synthetic inhibitor of matrix. J. Natl. Cancer Inst., 1995, 87, s. 293-298.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 450

27. **Pasthushyn, A., Slinko, E., Mirzoyeva, G.:** Vertebral hemangiomas:diagnosis, management, natural history and clinicopathological correlates in 86 patients. Surg. Neurol., 1998, 50, s. 535-547.
28. **Schwarz, D., Nair, S., Hershey, B.:** Vertebral arch hemangioma producing spinal cord compression in pregnancy.Diagnosis by magnetic resonance imaging. Spine, 1989, 14, s. 888-890.
29. **Ogura, T., Mori, M., Hayashida, T. et al.:** Spinal reconstruction for symptomatic thoracic hemangioma using a titanium cage. Postgrad. Med. J., 2002, 78, s. 559-561.
30. **Deramond, H., Depriester, C., Galibert, P., Le Gars, D.:** Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: technique, indications and results. Radiol. Clin. North. Am., 1998, 36, s. 533-546.
31. **Ryška, P., Málek, V., Klzo, L. et al.:** Perkutánní vertebroplastiky. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 620-623.
32. **Janík, V., Daniel, J., Pádr, R. et al.:** Perkutánní vertebroplastika s využitím 3D rotační seriografie. Čes. Radiol., 2005, 59, s. 171-177.

KNIHY

Čermák, A., Pacík, D.: INKONTINENCE MOČI

Praha, Triton, 2006, 117 s., první vydání, formát 140x200 mm, váz. čb., cena 259 Kč. ISBN 80-7254-875-1.

Jsou onemocnění a operace, s nimiž se pacienti chlubí a na které jsou pyšní: „Jsem po operaci srdce“, „Mám zavedeny 2 stenty“, „Mám kardioverter“, „Mám oba umělé kolenní klouby“ apod. O lékařích, kteří tato onemocnění léčí nebo tyto operace dělali, se píše v novinách, hovoří v televizi, jsou pozitivně medializováni - a jsou „za slavné“.

S tím, že je inkontinentní, se žádný pacient (lhostejné zda je to žena či muž) příliš nechlubí. Spíše naopak. Toto téma je v naší společnosti stále tabuizováno. O lékařích, kteří inkontinenci léčí, se ani příliš nepíše, ani nehovoří v televizi. Rozhodně nejsou ani příliš známí, ani nejsou „za slavné“. A přesto se nemocní s inkontinencí počítají na statisíce. Na rozdíl od jiných onemocnění je možné jejich počet jen hrubě odhadnout. Důvodem je skutečnost, že na tuto obtíž se ošetřující lékaři ptají jen výjimečně a nemocný se s ní jen výjimečně svěřuje.

Také v medicínské literatuře je to podobné. V českých lékařských periodicích se tato tematika objeví tak asi desetkrát za rok, monografie, věnovaná tomuto tématu, jedna za 10 let. Už proto je možné uvítat tuto „malou knížečku věnující se velkému tématu“.

Odborný text je rozdělen do 10 samostatných kapitol. Definice inkontinence (3 s.), Fyziologie funkce močového měchýře (7 s.), Klasifikace inkontinence (5 s.), Příčiny inkontinence (2 s.), Rizikové faktory (6 s.), Diagnostika (23 s.). Kapitola Léčba inkontinence je nejrozsáhlejší, je jí věnováno celkem 38 s. Krátké kapitolky Ekonomika inkontinence (3 s.), Inco Forum (3 s.) a Co by měl vědět praktický lékař (18 s.) odbornou část knihy uzavírají. Následují Seznam literatury a Rejstřík. Seznam zkratek jsem nenalezl.

Kniha je psána dobrou češtinou, lehce se čte. Téma je zpracováno kompletně, systematicky a přehledně, je doplněno 27 obrázky (perokresby a fotografie) a 14 tabulkami.

Knihu ocení především praktičtí lékaři, kteří se s inkontinentními nemocnými setkávají nejčastěji. Užitek z ní budou mít i gerontologové a internisté.

Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 451

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Fototoxické reakce po systémovém podávání antimikrobiálních léků

Malina L.
Kožní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Řada léčiv systémově používaných pro své antimikrobiální účinky má nežádoucí fototoxické působení. Patří mezi ně jak některá antibiotika (například tetracykliny, fluorochinolony, popřípadě i makrolidy), tak i sulfonamidová a jim příbuzná chemoterapeutika, antimykotika, tuberkulostatika, antivirotika, popřípadě též antimetabolity. S fototoxickými vlastnostmi zmíněných léčiv by se měli lékaři obecně seznámit, již vzhledem k časové tísni, při níž pak mnohdy budou antimikrobiální prostředky ordinovat. Primárně musí v tomto směru dbát o získání příslušných anamnestických údajů od pacienta, a v případě vzniku fototoxické reakce zabezpečit rychlé vysazení nevhodného léku, jeho záměnu za preparát jiný, zajistit podání antihistaminik, někdy i kortikoidů, vzdálení nemocného z vlivu slunečního záření a aplikaci místních protizánětlivých kožních léků.
Klíčová slova: fototoxicita, fotosenzibilizace, UV záření, UVA, UVB, antimikrobiální léky.

SUMMARY

Malina L.: Phototoxic Reaction After the Systemic Administration of Antimicrobial Drugs
Several systemically administered drugs with antimicrobial effect have undesirable phototoxic effects. This group includes some antibiotics (e.g., tetracycline, fluorochinolons, and also macrolids), sulphonamides and related chemotherapeutics, antimycotics, tuberculostatics, antiviral drugs and antimetabolites. Doctors should know the phototoxic effect of those drugs in advance, because of the possible time shortage they might have when they prescribe the drugs. The first condition is to obtain the relevant personal history data, and in case the phototoxic reaction develops, to terminate the unsuitable drug, to change it for another, to administer antihistaminics, sometimes corticoids, prevent exposition to sun, and administer local anti-inflammatory dermatological drugs.
Key words: phototoxicity, photosensitization, UV light, UVA, UVB, antimicrobial drugs. *Po.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 451–453.

Antimikrobiální léky, mnohdy životně důležité a při různých infekčních stavech těžko nahraditelné, se často vyznačují po své systémové aplikaci vznikem fotosenzitivity. Do této skupiny patří řada antibiotik, sulfonamidů a dalších chemoterapeutik, dále i některá antimykotika, antivirotika, tuberkulostatika, popřípadě i antimetabolity (l).

Fotosenzitivní reakce jsou buď fototoxického (fotodynamického), nebo fotoalergického charakteru. Prvně jmenované vznikají bezprostředně či s malým odstupem a jsou akutního charakteru, vesměs imunologicky nepodmíněné, většinou erytematózní, případně i edematózní, až s vezikulózními eflorescencemi a různě silným pruritem (2–4). O imunologické podmíněnosti se však nověji uvažuje i zde, zejména v souvislosti s účastí mediátorů charakteru proteáz, ikosanoidů, histaminu nebo komplementu (5, 6).

Fotoalergické reakce pak přicházejí u již dříve senzibilizovaných osob a jsou buněčně zprostředkovanou alergickou reakcí pozdního typu, přičemž mají aferentní a eferentní fázi a jejich vznik nezávisí na době expozice alergenu nebo na jeho koncentraci. V dalším se budeme podrobněji věnovat reakcím fototoxickým.

VZNIK FOTOTOXICKÝCH REAKCÍ

Mechanizmus vzniku fototoxických reakcí tkví v buněčném poškození vyvolaném fotochemickým procesem. Při něm jsou tyto reakce, závislé na kyslíku, navozovány prostřednictvím specifické sloučeniny, fotosenzibilizátoru, který mění vlivem absorpce slunečního záření charakter některého z chromoforů nalézajících se v kožní tkáni. Jako chromofory se přitom chovají například bílkoviny, nukleové kyseliny, aminokyseliny, v případě ozáření kůže UVB paprsky – zejména melanin. Chromoforem je však obecně každá sloučenina, která je schopna ultrafialové záření určitých vlnových délek absorbovat (3, 4). Různé chemické sloučeniny absorbují elektrony záření ve formě specifických fotonů, měnících se v chemickou energii uloženou

prof. MUDr. Lubor Malina, DrSc.
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
e-mail: l.malina@c-box.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 452

v molekule v excitovaném stavu po dobu, než se zapojí do chemické reakce. V té záření změní sloučeninu v její fotoprodukt, který je schopen přenést energii na jinou organickou molekulu, nebo ji vyzářit ve formě světla či tepla. Fotosenzibilizující agens se v případě fototoxických reakcí přeměňuje ve vysokoenergetický singletový mezistupeň s krátkou životností. Ten přechází v životnější sloučeninu, která vstupuje do kaskády oxidačních a redukčních reakcí, v nichž vznikají vysokoreaktivní peroxidové radikály, které pak vedou ke tkáňovému poškození (4, 7). Pásma vlnových délek, které mají schopnost fotosenzibilizovat, se nacházejí jen v ultrafialové (UV) a viditelné oblasti radiačního spektra. Jde prakticky zejména o krátkovlnné pásmo UVB (280–320 nm) a dlouhovlnné pásmo UVA (320–400 nm). Přitom fototoxické reakce vyvolává převážně pásmo UVA. Akční spektrum fotoreakce pak odpovídá absorpčnímu spektru fotosenzibilizátoru. Z chemického hlediska se jako fotosenzibilizátory chovají převážně cyklické aromatické sloučeniny rezonančního typu, častěji obsahující izoprenové jádro se střídavými dvojnými vazbami (5).

ANTIMIKROBIÁLNÍ LÁTKY, KTERÉ SE PŘI CELKOVÉ APLIKACI VYZNAČUJÍ FOTOTOXICITOU

Antibiotika

Jsou skupina léků nejčastěji vyvolávajících fototoxické reakce. (Uvádíme generické názvy jednotlivých léčiv a některé komerční názvy preparátů, v nichž jsou jako účinné látky obsaženy.) Notoricky známé jsou fototoxické reakce po podávání tetracyklinových derivátů (8, 9). Nejvýrazněji se v této souvislosti uplatňuje doxycyclin (např. Deoxymykoin, Doxybene, Doxycyklin a další), někdy minocyklin, který však není v současné době na našem trhu dostupný, ale i řada dalších.

Fototoxickou reakcí se může projevit i systémové podávání erytromycinu (např. Meromycinu) (10).

Patří sem dále celá řada fluorochinolonů (9, 11) – norfloxacin (např. Nolicin, Gyrablock), ofloxacin (např. Tarivid, Ofloxin, Taroflox, Zanocin), ciprofloxacin (např. Ciprisol, Ciprobay, Ciprox a další), často perfloxacin (např. Abaktal), levofloxacin (Tavanic), moxifloxacin (např. Avelox) či sparfloxacin (např. Sparflox).

Chemoterapeutika

Další skupinu fototoxicky působících léků představují sulfonamidy a jejich kombinace (1, 8, 10) a látky jim příbuzné. Jedná se jak o chemicky příbuzné sulfapyridinové deriváty sulfasalaziny (Sulfasalazin K, S, a EN), tak přímo i o kombinace vlastních sulfonamidů – sulfametaxazol a trimethoprim (např. Biseptol, Cotrimoxazol, Sumetrolim, Bismoral, Primetren či Pritrim).

Antimykotika

Klasický případ představuje dnes již v humánní medicíně u nás vesměs neužívaný griseofulvin (preparát Gricin, Grisovin, Likuden), který jako porfyrinogenně působící sloučenina vyvolával fototoxické reakce v rámci svého hepatotoxického účinku (1, 8, 10). V praxi pak dnes jde vesměs pouze o fototoxické reakce po vorikonazolu (např. přípravku VFEND), používaném k léčení kandidóz a aspergilóz (8).

Antivirotika

Vznik fototoxicity bývá popisován zejména po užívání amantadinu (10) (preparát Viregyt K), vzácně ordinovaném pro profylaxi chřipky, a po antiretrovirovém saquinaviru (preparát Fortovase) (10).

Tuberkulostatika

Z tuberkulostatik se v této souvislosti hovoří o izoniazidu (Nidrazidu) (10) a pyrazinamidu (Tisamidu). Zprávy o nich jsou však namnoze neurčité, náležitě neověřené (viz 1). Není ale vyloučeno, že jejich potenciální fotosenzitivita může souviset s hepatotoxicitou, která je u nich popisována.

Antimetabolity

Z antimetabolitů se referuje o možném, ale ne zatím pevně prokázaném fotosenzibilizačním působení flucytosinu (Ancotil) (1, 8) (tab. 1).

Tab. 1. Přehled fototoxicky působících léčiv

Antibiotika	tetracykliny
	fluorochinolony
	makrolidy
Chemoterapeutika	sulfonamidy
	sulfasalaziny
Antimykotika	(griseofulvin)
	vorikonazol
Antituberkulotika	nidrazid
	(pyrazinamid)
Antivirotika	amantadin
	saquinavir
Antimetabolity	flucytozin

V závorkách jsou uvedeny u nás tč. neregistrované preparáty.

ZÁVĚR

Vyvarovat se vzniku fototoxických kožních reakcí vyžaduje znalost alespoň hlavních lékových skupin, které je mohou vyvolat. Bohužel v situaci, kdy je nutné lékově intervenovat systémovou aplikací některého antimikrobiálního preparátu, nebývá mnohdy čas na úvahy o možných vedlejších lékových účincích, a jsou uvažovány jen ty, které představují možné celkové těžké komplikace (šokové stavy, Stevensův–Johnsonův sydrom, Lyellův syndrom „opařené kůže", akutní urtikariální erupce s postižením dalších orgánových systémů a generalizované erytrodeskvamativní změny), tedy fatálně významná, někdy život ohrožující rizika (12).

Pokud se lékaři blíže seznámí se spektrem kožních změn nezřídka nastávajících po systémové aplikaci fototoxicky působících léčiv, mohou snáze odhadnout míru rizika a většinou nenáročným způsobem se vyrovnat se situací. Terapie spočívá ve vysazení fototoxicky působících léků, podání antihistaminik, popř. nízkých dávek kortikosteroidů, aplikaci lokálních protizánětlivě účinkujících prostředků a ve vzdálení pacienta z přímého působení slunečního

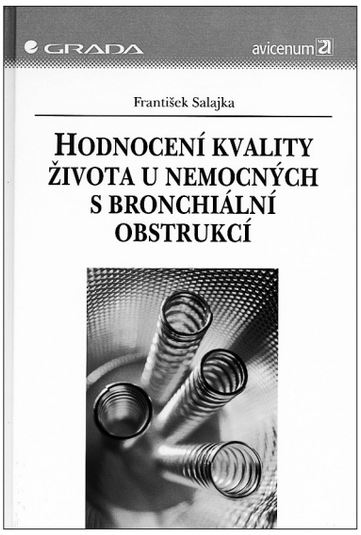
CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 453

světla. (Na možnou fototoxickou reakci by lékař měl pacienta upozornit předem a varovat ho před vystavením se slunečnímu záření.) Vysoce se zde vyplácí úzká spolupráce s antibiotickými centry, alergologickými a dermatologickými pracovišti.

Zkratky
UV – ultrafialové

LITERATURA

1. **Bergner, Th., Przybylla, B.:** Phototoxizität. In: Licht und Haut. Macher, E. et al.(eds.). Zülpich, Biermann, 1992, s. 101-116.
2. **Magnus, I. A.:** Drug and chemical photosensitization. In: Dermatological Photobiology. Oxford, Blackwell, 1976, s. 211-235.
3. **Spikes, J. D.:** Photosensitization. In: The Science of Photobiology, Smith, K. C. (ed.). New York, Plenum Press, 1977, s. 87-112.
4. **Frain–Bell, W.:** Drug induced photosensitivity. In: Cutaneous Photobiology. Oxford, Oxford Univ. Press, 1985, s. 126-143.
5. **Malina, L.:** Fototoxické a fotoalergické reakce. In: Fotodermatózy. Praha, Maxdorf, 2005, 2. vyd., s. 101-107.
6. **Gonzales, E., Gonzales, S.:** Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. J. Am. Acad. Dermatol., 1996, 35, s. 871-875.
7. **Endres, L., Breit, R.:** Physikalische Grundlagen, Strahlenquellen, Dosimetrie. In: Handbuch der dermatologischen Phototherapie und Photodiagnostik. Krutmann, J., Hönigsmann, H. (eds.). Berlin, Springer, 1977, s. 3-44.
8. **Jedličková, A.:** Antimikrobiální látky se vztahem k fotosenzitivitě. In: Antimikrobiální terapie. 2. vyd. Praha, Maxdorf, 2004, s. 44.
9. **Hejzlar, M.:** Chinolonová antibiotika. In: Antibiotika v praxi. Praha, Galén, 1995, s. 262.
10. **Mincová, D., Farghalli H. (eds.):** Makrolidy a příbuzná antibiotika. Antivirotika. In: Základní a aplikovaná farmakologie. Galén, Praha, 2002, s. 448-450, 478-481.
11. **Příborský, J.:** Nežádoucí účinky chinolonů. In: Chinolony. Praha, Maxdorf, 2000, s. 52-57.
12. **Braun–Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. H., Burgdorf, W. H. C. (eds.):** Photosensitivity. Phototoxic dermatitis. In: Dermatology, 2. vyd. Berlin, Springer, 1996, s. 554-555.



HODNOCENÍ KVALITY ŽIVOTA U NEMOCNÝCH S BRONCHIÁLNÍ OBSTRUKCÍ

František Salajka

Publikace se zabývá problematikou hodnocení kvality života u nemocných s bronchiálním astmatem a chronickou obstrukční plicní nemocí. V úvodu je charakterizována kvalita života ovlivněná zdravotním stavem. Dále jsou podrobně probrány faktory spojené s bronchiální obstrukcí, které kvalitu života ovlivňují – dušnost, hodnoty plicní funkce, psychologické faktory a další. Publikace dokládá světové trendy terapeutických intervencí. V závěru je diskutována problematika interpretace získaných dat. Publikace je určena zejména pneumologům, internistům, alergologům, ale i praktickým lékařům.

Vydala Grada v roce 2006, ISBN 80-247-1306-3, kat. číslo 1187, formát 17x23, pevná vazba, 148 stran, cena 245 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 454

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Problémy kolem regulace dýchání

Paleček F.
Ústav patologické fyziologie 2. LF UK, Praha

SOUHRN

Poznatky v oblasti regulace dýchání mají výrazný klinický dopad. V přehledu jsou definovány pojmy řízení a regulace dýchání. Mimo prokázané regulace, které jsou založeny na existenci chemické zpětné vazby, je značná pozornost věnována regulacím neprokázaným, hypotetickým. K těm patří zejména regulace dechového vzoru a regulace funkční reziduální kapacity plic. Neméně významnou je oblast korové či volní regulace dýchání, která je zatím prakticky neprobádaná. Důležitý je problém poruch regulace dýchání. K poruchám dochází buď poškozením regulačního systému, anebo funkčně, střetem priorit mezi jednotlivými regulačními systémy. Také tato oblast se opírá o hypotézy, které je třeba experimentálně a klinicky ověřit. S tím souvisí problematika regulace dýchání v nemoci. Závěrem jsou shrnuty problémy, které zatím nejsou vyřešeny.
Klíčová slova: regulace dýchání, respirace.

SUMMARY

Paleček F.: Problems of Regulation of Breathing
Knowledge about the regulation of breathing has pronounced clinical consequences. In the review the concepts of control and regulation of breathing are defined. Regulation based on the chemical feed back is well documented. Apart from that, attention is paid to unproven, hypothetical regulations. Among them, the regulation of the breathing pattern and that of functional residual lung capacity are of especial interest. Not less important is the cortical or volitional regulation of breathing, which is so far almost unexplored. An important problem represents abnormalities of the regulation of breathing. The disturbance can either follow a damage of the system of regulation, or it can be the result of conflict of priorities among the individual regulatory systems. Also this area is built on hypotheses which need experimental and clinical verification. Hand in hand with it goes the problem of regulation of breathing in disease. In conclusion, problems for elucidation are summarized.
Key words: regulation breathing, respiration. *Pa.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 454–458.

Nedávno publikovaný přehled J. E. Remmerse (1) ilustruje význam řízení dýchání jak z hlediska vědeckého poznání, tak jeho význam pro klinickou medicínu. Příkladem toho je vztah k syndromu náhlého úmrtí kojenců (SIDS) (2). V české literatuře se významem regulace dýchání pro kliniku zabýval již v roce 1985 Felkel (3). V dané oblasti však zůstává mnoho nejasností, které jsou z velké části dány nesnadným způsobem možného získávání relevantních dat u lidí.

PROBLÉM PRVNÍ: NÁZVOSLOVÍ

Pojem „regulace“ se používá v různých významech, a to i ve fyziologii. Tak například s kapitolou „Regulace dýchání“ (Regulation of Breathing) se setkáme v některých učebnicích fyziologie dýchání (4). Častěji se však v anglicky psaných učebnicích vyskytuje pojem „Control of Breathing“ (např. 5), kterému odpovídá české „řízení“. V odborných článcích za uplynulých 10 let se „control of breathing“ vyskytuje v názvu práce 139x, zatímco „regulation of breathing“ pouze 20x, a to zpravidla u autorů, jimž není angličtina mateřským jazykem. V českých učebnicích např. Karásek (6) hovoří pouze o „řízení ventilace“ a pojem „regulace“ ve vztahu k dýchání vůbec neužívá.

Důvod k rozdílnému použití obou pojmů je skutečnost, že je mezi nimi podstatný rozdíl: Zatímco řízení ventilace je proces jednosměrný od respiračního centra nebo od kůry mozkové k dýchacím svalům, regulace podřizuje řízení ventilace tak, že se nějaká hodnota udržuje na definované hodnotě. K tomu slouží zpětná vazba. Lze zkráceně říci, že bez zpětné vazby není regulace (7).

Řízení

Řízení ventilace se uskutečňuje prostřednictvím respiračních neuronů a dýchacích svalů. Respirační neurony vychá-

prof. MUDr. František Paleček, DrSc.
150 00 Praha 5, Plzeňská 221/130
e-mail: f.palecek@2lf.cuni.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 455

zejí z oblastí prodloužené míchy a mostu, které jsou funkčně spjaty s řízením ventilace. Mimo to existují dráhy kortikospinální, kterými je ventilace řízena při volních úkonech.

Regulace

Regulace se uskutečňuje pomocí systému receptorů, zpětné vazby a řízení. Jako analogii si můžeme představit jednoduchý systém regulace teploty v domácnosti. Regulátor je propojen s čidlem, teploměrem a s topným tělesem (případně chladicí aparaturou). Snížení teploty v místnosti, např. otevřením okna při nízké venkovní teplotě, vede k poklesu teploty v místnosti a spuštění topného tělesa. Po dosažení teploty nastavené v regulátoru[1] se těleso vypne. Z průběhu změn teploty můžeme usuzovat nejen na citlivost systému (jak velký pokles teploty musí nastat, aby se spustilo vyhřívání), ale též na umístění teploměru v místnosti vzhledem k rušivému signálu, chladnému vzduchu z okna.

Průkaz regulace

K tomu, abychom hovořili o regulaci, je třeba zjistit následující skutečnosti. Je třeba znát cílovou hodnotu regulované veličiny, znát zpětnou vazbu (informace o změnách regulované veličiny) a řídící mechanizmy, jejichž pomocí regulovanou veličinu zvyšujeme či snižujeme, a tím udržujeme poblíže žádoucí hodnoty.

Je tedy třeba:

1. Identifikovat regulovanou veličinu.
2. Určit její „nastavenou" cílovou hodnotu (set point).
3. Zjistit, jakým způsobem je veličina ovlivňována systémem řízení.
4. Prokázat existenci receptorů, které mohou danou veličinu měřit.
5. Prokázat existenci zpětné vazby, tj. vazbu mezi hodnotou sledované veličiny a centrem řízení.

Prokázané regulace

Chemická regulace

Chemická regulace zajišťuje homeostázu vnitřního prostředí tím, že udržuje stálé P_{CO_2}, tím napomáhá k isohydrii a nepřímo též přiměřenému P_{O_2}. Řízenou hodnotou je tudíž alveolární ventilace. Regulace P_{CO_2} prostřednictvím dechového vzoru, a tedy alveolární ventilace patří k nejlépe prozkoumaným regulacím respiračního systému. Regulace P_{O_2} se rovněž uskutečňuje prostřednictvím dechového vzoru, a tedy alveolární ventilace a snad rovněž prostřednictvím hyperinflace (8). Na chemické regulaci se podílejí centrální a periferní chemoreceptory.

PROBLÉM DRUHÝ: NEPROKÁZANÉ REGULACE

Na rozdíl od chemické regulace dýchání, kde jsou známy jak receptory, aferentní dráhy, způsob řízení i cílová hodnota, existují regulační systémy, u kterých jsou naše informace kusé. Známe například různé plicní receptory a jejich aferentní dráhy, není však zřejmé, zda slouží nějakému regulačnímu systému. Nebo známe řízenou veličinu, avšak můžeme se pouze dohadovat, zda je řízena k nějaké cílové hodnotě, a jaké zpětné vazby se na takové regulaci podílejí. A konečně, zcela novou oblast z hlediska výzkumu představuje regulace vědomá.

Řízení dechového vzoru k minimální dechové práci

Definice dechového vzoru

V prvním přiblížení je dechový vzor unikátní kombinací dechové frekvence a objemu. Při podrobnější analýze se berou v úvahu časy (trvání cyklu, trvání inspiria, trvání exspiria, relativní trvání inspiria atd.), průtoky (inspirační, exspirační. průměrný, maximální atd.) a objemy.

Historie

V roce 1917 Liljestrand (cit. podle 9) ukázal, že dechový vzor, který osoba zaujme automaticky k udržení homeostázy má vždy nižší energetické nároky (spotřebu O_2) než jakýkoliv dechový vzor uskutečněný vědomě. Později studoval systematicky vztah mezi energetickými nároky a účinností dechové práce Rohrer (cit. podle 9). Jako první poukázal na to, že daná úroveň alveolární ventilace by se měla realizovat co nejekonomičtěji při určité optimální frekvenci. Vyslovil hypotézu, že dechová frekvence je normálně regulována k nejmenší dechové práci. Dále byly tyto myšlenky formálně vyjádřeny v klasické práci Otise, Fenna a Rahna (10). Byla vyslovena hypotéza, že dechový vzor je regulován k nejnižší dechové práci pro danou alveolární ventilaci. Později Mead (11) předchozí analýzu rozšířil a usoudil, že je to práce dýchacích svalů, která je minimalizována.

Pozdější práce ukázala, že na základě účinnosti výměny plynů ve vztahu k energetické náročnosti lze předpovídat nejen optimální frekvenci, ale též vzory proudu vzduchu, objem vzduchu na konci výdechu a poměr mezi trváním inspiria a trváním exspiria (9). Předpovědi se blížily naměřeným hodnotám zpravidla více při tělesné zátěži než v klidu (12) kdy dechový vzor vykazuje značné kolísání, zřejmě pod vlivem předního mozku.

Optimální dechová frekvence

Předpokládá se, že zatímco chemická regulace dýchání zajišťuje stálost vnitřního prostředí (izokapnii a izohydrii) spolu s přiměřenou dodávkou kyslíku (13), funkce plicních tahových receptorů se podílí zejména na optimalizaci energetických nároků ventilace (10, 11).

Velikost dechové práce při stejné úrovni alveolární ventilace a stejných mechanických vlastnostech respiračního systému závisí na dechovém vzoru. Pojem optimální dechová frekvence charakterizuje takový dechový vzor, při kterém je dechová práce nejmenší. Matematickým odhadem dechové práce, kterou vykonávají dýchací svaly na plících (14, 15), lze vypočítat, že při čtyřnásobném zvýšení alveolární ventilace a stálé dechové frekvenci by u zdravého člověka byla dechová práce o 20 % vyšší než při dechové frekvenci optimální, tj. rychlejší. U člověka s mírnou restrikcí by tento rozdíl byl 33 %. Tachypnoe u restriktivních onemocnění může znamenat energetickou úsporu i při klidném dýchání.

Experimentální průkaz optimální dechové frekvence

Zdálo by se, že experimentální průkaz regulace optimální dechové frekvence bude snadný a že bude mnoho výsledků,

[1]Pro tuto hodnotu se v angličtině používá výraz „set pointů. V tomto přehledu je používán výraz „cílová hodnota".

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 456

které by potvrzovaly či vyvracely tento předpoklad. Není tomu tak. Porovnání dechové frekvence u různých savčích druhů s matematickým modelem prováděli Crosfill a Widdicombe (15). Zechman et al. (16) a Salzano a Hall (17) se pokusili vyhodnotit význam vagové zpětné vazby pro regulaci dechové frekvence u psů v celkové anestezii. Zjistili, že dechová práce byla po funkčním vyřazení bloudivých nervů vyšší než za podmínek kontrolních. U lidí srovnatelná studie chybí.

Regulace funkční reziduální kapacity plic

Funkční reziduální kapacita plic je definována jako objem vzduchu v plicích na konci klidného výdechu (18). To je stav, při kterém jsou v rovnováze elastické síly plic a stěny hrudníku. Proto se řízení tohoto objemu zdá nadbytečné. Nicméně, například u malých živočichů (včetně lidských novorozenců a kojenců) je funkční reziduální kapacita plic řízena k vyšší hodnotě (19, 20). Obdobně tomu je za patologických stavů.

Regulace funkční reziduální kapacity plic, tj. její řízení k hodnotě žádoucí, je předmětem dohadů (21). Regulace funkční reziduální kapacity plic využívá dostupných řídících mechanizmů. Hypoxie je prokázaným podnětem vedoucím ke zvětšení funkční reziduální kapacity plic. Proto lze vyslovit hypotézu, že funkční reziduální kapacita plic se podílí na regulaci normoxie.. Hypoxie působí zvětšení funkční reziduální kapacity plic prostřednictvím periferních chemoreceptorů. Zvětšení funkční reziduální kapacity má za následek zvětšení difuzní plochy, které usnadňuje přestup kyslíku do plicních kapilár.

Uzávěrová kapacita je takový plicní objem, při kterém se v průběhu výdechu část dýchacích cest začíná postupně uzavírat. Uzávěrová kapacita se zvětšuje s věkem a při obstrukčních plicních onemocněních. Zvětšená uzávěrová kapacita má za následek zhoršenou distribuci ventilace, nerovnoměrnost poměru ventilace–perfuze a hypoxémii. Experimentálně byla prokázána hyperinflace při hypoxémii a při obstrukčních nemocech, jako je emfyzém. V každém případě by cílem regulace funkční reziduální kapacity plic byla přiměřená výměna plynů. Nicméně signály, vedoucí ke zvětšení funkční reziduální kapacity plic, když se její hodnota blíží uzávěrové kapacitě, nebyly zjištěny. Pravděpodobnými receptory jsou rychle se adaptující plicní receptory (22, 23). Regulace funkční reziduální kapacity plic zajišťuje rovněž relativní zvětšení bronchiálního průsvitu, což má význam zvláště při bronchokonstrikci. Rovněž zde je mechanizmus nejasný. Funkční reziduální kapacita plic, jejíž hodnota se blíží uzávěrové kapacitě, může stimulovat dynamické mechanizmy udržující funkční reziduální kapacitu plic na větším objemu. A tak i uzávěrová kapacita může hrát klíčovou úlohu při regulaci funkční reziduální kapacity plic.

Suprapontinní regulace

Regulace ventilace při řeči

Suprapontinní regulace může interferovat s chemickou regulací. Příkladem je zástava dýchání při polykání či zvracení. Obdobně dochází k volní úpravě dechového vzoru při zpěvu, foukání ať do hudebních nástrojů sklářské píšťaly anebo při manévru usilovného výdechu při spirometrii. Zajímavější je hyperventilace nebo hypoventilace při řeči. Bylo zjištěno, že změna ventilace závisí na obsahu samohlásek v řeči. U řečníků nastává hyperventilace, která závisí jednak na hlasitosti projevu, jednak na poměru samohlásek a souhlásek v řeči. Ventilační odpověď na oxid uhličitý je při hlasitém čtení snížena z normálních 2,8 $l.min^{-1}.100\ Pa^{-1}$ ($3,6\ l.min^{-1}.torr^{-1}$) na $0,75\ l.min^{-1}.100\ Pa^{-1}$ ($1,0\ l.min^{-1}.torr^{-1}$) (24). Volní regulace dýchání se nemusí týkat pouze ventilace, ale i typicky reflexních aktů, jako je kašel (25).

Regulace ventilace při diktované dechové frekvenci

Pokusy, zaměřené na vztah volní a spontánní regulace dýchání, byly zaměřeny na vědomé ovlivnění dechového vzoru. Při tak zvané diktované frekvenci dýchá vyšetřované osoba v rytmu, který udává experimentátor. Tento rytmus může odpovídat spontánní dechové frekvenci, nebo může být rychlejší či pomalejší. Při diktované frekvenci, a to buď takové, kterou subjekt dýchal spontánně, nebo rychlejší, docházelo k hyperventilaci (26, 27). Dýchá-li zdravý člověk v rytmu, který mu udá experimentátor, zpravidla hyperventiluje (27). Vysvětlení a možnost využití této skutečnosti se teprve zkoumá.

PROBLÉM TŘETÍ: PORUCHY REGULACE

Teorie

Jak dochází k poruchám v regulačním systému?

Poruchy regulace ventilace lze rozdělit do dvou skupin: K poruchám regulace dojde při jakékoliv poruše systému regulace, tj. receptorů, aferentních či eferentních drah, centra či efektoru. K poruchám však dochází též při neporušeném regulačním systému, a to při střetu různých regulačních okruhů. Například při únavě dýchacích svalů dojde k poruše chemické regulace, která se projeví hypoventilací s následnou hyperkapnií, avšak s dlouhodobým zachováním funkce dýchacích svalů. Experimentálně bylo zjištěno, že nadměrná stimulace dýchacích svalů za těchto podmínek vede dočasně ke zvýšení ventilace, avšak s jejich následným selháním (28). V současné době se i ke studiu poruch dechového vzoru využívají počítačové modely (29).

PROBLÉM ČTVRTÝ: REGULACE V NEMOCI

Klinicky nejdéle známou změnou dechového vzoru je tachypnoe, typicky při pneumonii. Je obecně známo, že tachypnoe provází četná další onemocnění dýchacího ústrojí i onemocnění jiných systémů. Experimentálně byla tachypnoe vyvolána u různých zvířecích druhů, a to nejen při zánětu, ale též při silikóze, plicním edému (30). Tachypnoe se rovněž vyskytuje při únavě dýchacích svalů (31). Bylo zjištěno, že přítomnost této tachypnoe závisí na intaktním vedení tenkými aferentními vlákny bloudivých nervů (32). Tachypnoe může též zvětšovat funkční reziduální kapacitu plic. To se uplatňuje fyziologicky u jedinců s poddajnou stěnou hrudníku, zejména novorozenců (19, 20). Za patologických podmínek byl například zjištěn výhodný dechový vzor u skoliózy (33).

Vědomá regulace

Ve fyziologické části jsme hovořili o volním řízení ventilace. Můžeme však hovořit též o volní regulaci ventilace?

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 457

Jaká je zde zpětná vazba a jaká je cílová hodnota? Můžeme se domnívat, že pro vědomou regulaci je cílovou hodnotou eupnoe. Za fyziologických podmínek si dýchání neuvědomujeme, cílová hodnota, eupnoe, se realizuje. Za podmínek patologických se dostaví dyspnoe a ta představuje zpětnou vazbu pro vědomou regulaci dýchání. Podle této hypotézy je dýchání vědomě regulováno k eupnoe.

Otázkou zůstává, co je adekvátním podnětem pro vznik dyspnoe. Podle klasických názorů jde o disproporci mezi podněty, které stimulují ventilaci a schopností respiračního systému na tyto podněty reagovat zvýšením ventilace (34). Tak i u zdravého člověka se objeví dyspnoe, např. při značné tělesné námaze. Součástí vědomé regulace je snížení podnětů stimulujících dýchání, snížení tělesné námahy, odpočinek.

U osob nemocných se uplatňuje výrazně – mimo zvýšení ventilačních podnětů – také omezená funkce dýchacího ústrojí. Dlouhotrvající zvýšené ventilační úsilí spojené s vysokou prací dýchacích svalů může u těchto nemocných vést ke snížení ventilace, a to i za cenu hypoxie a hyperkapnie (35).

Korová regulace se může uplatnit pouze při vědomí. Proto při hledání podílu vědomé regulace dýchání mají významnou úlohu výzkumy v oblasti celkových anestetik a látek tlumících ventilaci (36).

Na význam vědomé regulace dýchání ukazují také četné poruchy dýchání ve spánku, kdy je vědomá regulace fyziologicky utlumena. Jejich výzkum je v současné době velmi rozšířen včetně vzniku různých spánkových laboratoří. Přehledy ukazují na současný stav problematiky (37, 38).

OTEVŘENÉ OTÁZKY

Z přehledu je zřejmé, že zatímco některé aspekty regulace dýchání jsou dobře prozkoumané a doložené, jiné zůstávají na hypotetické úrovni. Proto se závěrem pokouším shrnout podstatné nedostatky dosavadního bádání.

Regulace na lokální úrovni

Za příklad regulace na lokální úrovni můžeme pokládat místní přizpůsobení alveolární ventilace a perfuze prostřednictví P_{O_2} a P_{CO_2}. Za cílovou hodnotu lze předpokládat optimální poměr ventilace–perfuze, ale jak se zjistí? Chybějí údaje o receptorech i o zpětné vazbě.

Hormonální regulace

Zřejmě se uplatňují hormonální regulace hladkých svalů dýchacích cest, případně též jejich cév a sliznic. Prokázané adrenergní a cholinergní receptory v těchto strukturách umožnily vznik četných hormonálních synergistů a antagonistů, které se používají zejména při léčbě záchvatů bronchiálního astmatu. Možnost, že se řízení průsvitu dýchacích cest podílí na regulaci k minimální dechové práci či k dosažení eupnoe je pravděpodobná (39), avšak zatím neprokázaná.

K jaké cílové hodnotě je řízen dechový vzor?

Minimální dechová práce

Klasická představa, že dechový vzor je řízen k minimální dechové práci, je plausibilní, ale jen zčásti experimentálně doložená. Rovněž tak modifikace řízení k nejmenší kontrakci inspiračních svalů nemá potřebné experimentální podklady. U obou teorií jde převážně o matematické modely podložené jen omezeným počtem měření na lidských dobrovolnících. Zcela pak chybějí podklady na pacientech s přesně definovanými poruchami mechaniky dýchání, jako je snížená poddajnost či zvýšený odpor plic či jiných složek respiračního systému.

Eupnoe

Řízení dechového vzoru k eupnoe je zatím ve stavu hypotetické představy, které chybí pokusný podklad. Jednou z velkých překážek je skutečnost, že ke zjištění možného podílu korové regulace je zapotřebí porovnat u lidí měření ve stavu bdělém a v celkové anestezii (nebo ve spánku), tedy při vyloučení vědomého řízení dechového vzoru. U pokusných zvířat jsou problémy spíše technické povahy, tj. obtížnost měření dechového vzoru za podmínek pokusně změněné mechaniky dýchání v bdělém stavu.

K jaké cílové hodnotě je řízena funkční reziduální kapacita plic?

Pro regulaci funkční reziduální kapacity plic se nabízí několik možných hypotéz: řízení k minimální dechové práci (zvětšením průsvitu dýchacích cest) či ke zvětšení difuzní plochy. Významnou je možnost regulace k takovému objemu plic (na konci výdechu), který by zajišťoval přiměřenou ventilaci většiny plicních alveolů. Taková situace je obecně důležitá u savčích novorozenců, ale i u dospělých jedinců při plicních onemocněních.

ZÁVĚR

Přehled má upozornit na oblast medicíny, která je přes svůj význam opomíjena jak ve výzkumu, tak v praktických aplikacích. Lze předpokládat, že získání nových poznatků by upřesnilo diagnostiku i prognózu respiračních onemocnění. Zjištění případných vztahů mezi dechovým vzorem a průběhem nemoci by umožnilo provádět cílenou prevenci.

Zkratky

P_{O_2} – parciální tlak kyslíku
P_{CO_2} – parciální tlak oxidu uhličitého
SIDS – syndromu náhlého úmrtí kojenců

LITERATURA

1. **Remmers, J. E.:** A century of control of breathing. Am. J. Crit. Care Med., 2005, 172, s. 6-11.
2. **Gaultier, C.:** Abnormalities of the chemical control of breathing: Clinical correlates in infants and children. Pediatr.Pulmonol., 2001 (Suppl. 23), s. 14-17.
3. **Felkel, H.:** Funkční regulace dýchání. Prakt. Lék., 1985, 65, s. 26-27.
4. **Comroe, J. H.:** Physiology of respiration. An introductory text. Chicago, Year Book Medical Publisher. Inc., 1965, s. 1-245.
5. **Rhoades, R., Pflanzer, R.:** Human physiology. Fort Worth, Philadelphia, San Diego, New York, Orlando, Austin, San Antonio, Tor, Saunders College Publishing, 1996, Ed. 3rd 1-978 s.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 458

6. **Karásek, F.:** Učebnice fysiologie pro studující lékařství I. 2. vydání. Praha, Státní zdravotnické nakladatelství, 1960, s. 1-520.
7. **Hardy, J., Stolwijk, J. A. J.:** Regulation and control in physiology. In: Mountcastle, Vernon,B.: Medical physiology. Saint Louis, C. V. Mosby Company, 1968, s. 591-610.
8. **Zajíc, F.:** Význam změn funkční residuální kapacity. Čs. Fysiol., 1970, 19, s. 79-87.
9. **Grodins a Yamashiro 1979 cit. podle von Euler, C.:** Brain stem mechanisms for generation and control of breathing pattern. In: Handbook of Physiology. The Respiratory System. Control of Breathing, Cherniack, N. S. (ed.), Widdicombe, J. G. (ed.) Bethesda, MD, Amer. Physiol. Soc., 1986, s. 1-67.
10. **Otis, A. B., Fenn, W. O., Rahn, H.:** Mechanics of breathing in man. J. Appl. Physiol., 1950, 2, s. 592-607.
11. **Mead, J.:** Control of respiratory frequency. J. Appl. Physiol., 1960, 15, s. 325-336.
12. **Yamashiro, S. M., Daubenspeck, J. A., Lauritsen, T. N., Grodins, F. S.:** Total work rate of breathing optimization in CO_2 inhalation and exercise. J. Appl. Physiol., 1975, 38, s. 702-709.
13. **Cunningham, D. J. C.:** Integrative aspects of the regulation of breathing: a personal view. In: Widdicombe, J. G.: Physiology, Series one, vol. 2, Respiratory physiology. Baltimore, London, Tokyo, Butterworths, London, University Park Press, 1974, s. 303-370.
14. **Otis, A. B.:** The work of breathing. Physiol. Rev., 1954, 34, s. 449-458.
15. **Crosfill, M. L., Widdicombe, J. G.:** Physical characteristics of the chest and lungs and the work of breathing in different mammalian species. J. Physiol. Lond., 1961, 158, s. 1-14.
16. **Zechman, F. W., Jr., Salzano, J., Hall, F. G.:** Effect of cooling the cervical vagi on the work of breathing. J. Appl. Physiol., 1958, 12, s. 301-304.
17. **Salzano, J., Hall, F. G.:** Influence of vagal blockade on respiratory work in the hypoxic and hypercapnic anesthetized dog. J. Appl. Physiol., 1959, 14, s. 348-352.
18. **Agostoni, E., Mead, J.:** Statics of the respiratory system. In: Fenn, W. O., Rahn, H. Handbook of Physiology, Section 3. Respiration. Vol I. Washington D. C., American Physiological Society, 1964, s. 387-409.
19. **Vinegar, A., Sinnett, E. E., Leith, D. E.:** Dynamic mechanisms determine functional residual capacity in mice, Mus musculus. J. Appl. Physiol., 1979, 46, s. 867-871.
20. **Paleček, F., Ježová, E.:** Elastic properties of the rat respiratory system related to age. Physiol. Bohemoslov., 1988, 37, s. 39-48.
21. **Paleček, F.:** Funkčni reziduální kapacita plic (FRC). Čs. Fysiol., 1986, 35, s. 39-55.
22. **Vízek, M., Frydrychová, M., Houštěk, S., Paleček, F.:** The role of vagal nerves in changes of functional residual lung capacity during acute hypoxia. Physiol. Bohemoslov., 1983, 32, s. 318-323.
23. **Meessen, N. E., van der Grinten, C. P., Folgering, H. T., Luijendijk, S. C.:** Histamine-induced end-tidal inspiratory activity and lung receptors in cats. Eur. Respir. J., 1995, 8, s. 2094-2103.
24. **Bunn, J. C., Mead, J.:** Control of ventilation during speech. J. Appl. Physiol., 1971, 31, s. 870-872.
25. **Widdicombe, J., Singh, V.:** Physiological and pathophysiological down-regulation of cough. Respir. Physiol. Neurobiol., 2006, 150, s. 105-117.
26. **Feitová, S., Novák, M.:** Výměna plynů a regulace ventilace při diktované dechové frekvenci. Bratisl. lek. Listy, 1982, 78, s. 257-384.
27. **Vízek, M., Šmejkal, V., Paleček, F.:** Fixed breathing frequency decreases end-tidal P_{CO_2} in humans. Physiol. Res., 1991, 40, s. 257-260.
28. **Šebeš, A.:** Dechová práce a únava dýchacích svalů. Kandidátská dizertační práce. Praha, ČSAV, 1983.
29. **Cherniack, N. S., Longobardo, G. S.:** Mathematical models of periodic breathing and their usefulness in understanding cardiovascular and respiratory disorders. Exp. Physiol., 2006, 91, s. 295-305.
30. **Paleček, F.:** Respiratory diseases. In: Deyl, Z., Zicha J. (eds.) Methods in animal physiology. Boca Raton, Florida, CRC Press. Inc., 1989, s. 371-389.
31. **Gallagher, C. G., Im Hof, V., Younes, M.:** Effect of inspiratory muscle fatigue on breathing pattern. J. Appl. Physiol., 1985, 59, s. 1152-1158.
32. **Paleček, F.:** Aferentní plicní vagus u člověka. Čs. Fyziol., 1997, 46, s. 57-63.
33. **Ramonatxo, M., Milic–Emili, J., Prefaut, C.:** Breathing pattern and load compensatory responses in young scoliotic patients. Eur. Respir. J., 1988, 1, s. 421-427.
34. **Campbell, E. J. M., Howell, J. B. L.:** The sensation of breathlessness. Brit. Med. Bull., 1963, 19, s. 36-40.
35. **Roussos, C. S., Macklem, P. T.:** Diaphragmatic fatigue in man. J. Appl. Physiol., 1977, 43, s. 189-197.
36. **Dahan, A., Teppema, L. J.:** Influence of anaesthesia and analgesia on the control of breathing. Brit. J. Anaesthesia, 2003, 91, s. 40-49.
37. **Tomori, Z., Redhammer, R., Donic, V. et al.:** Základy spánkovej medicíny. Košice, Vojenská letecká akadémia, 1999, s. 1-368.
38. **Tobin, M. J.:** Sleep-disordered breathing, control of breathing, respiratory muscles, pulmonary function testing in AJRCCM 2003. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2004, 169, s. 254-264.
39. **Widdicombe, J. G., Nadel, J. A.:** Airway volume, airway resistance, and work and force of breathing: theory. J. Appl. Physiol., 1963, 18, s. 863-868.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 459

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Konjugovaná kyselina linolenová – dietní suplement v prevenci kardiovaskulárních onemocnění?

Tvrzická E., Vecka M., Žák A.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Konjugovaná kyselina linolová je souhrnný název pro směs polohových i geometrických izomerů kyseliny oktadekadienové, jejíž dvě dvojné vazby jsou odděleny jednou jednoduchou; nejhojnějšími izomery jsou cis-9,trans-11 a trans-10,cis-12. Konjugovaná kyselina linolová je v potravě obsažena především v červeném mase a mléčných výrobcích, jejichž příjem současná dietní doporučení významně omezují; toto omezení by měly kompenzovat dietní suplementy. V experimentálních studiích bylo popsáno příznivé působení konjugované kyseliny linolové na úpravu tělesné hmotnosti, snížení rizikových faktorů pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, posílení imunity organizmu i snížení rizika rozvoje některých karcinomů. Tyto studie ale také upozornily na odlišné působení jednotlivých izomerů. Povzbudivé výsledky experimentálních studií daly podklad pro výzkum v humánní medicíně, zde však výsledky nejsou zcela jednoznačné. Jednotlivé studie jsou obtížně porovnatelné vzhledem k rozdílnému uspořádání (počet osob, denní dávka, doba trvání). Příznivý účinek na adipozitu a zastoupení viscerálního tuku byl pozorován po dlouhodobém podávání, ale mechanizmus účinku dosud nebyl jednoznačně vysvětlen; mohou se na něm podílet inhibice lipoproteinové lipázy, zvýšení aktivity karnitin–palmitoyl transferázy, indukce apoptózy adipocytů, ovlivnění aktivity PPARγ. Pro jejich vysvětlení je třeba dalších dlouhodobých studií na definovaných souborech. Současný pohled na indikace podávání konjugované kyseliny linolové z hlediska komplexního ovlivnění rizika rozvoje kardiovaskulárních a metabolických onemocnění je rozporuplný.

Klíčová slova: konjugovaná kyselina linolová, kardiovaskulární onemocnění, metabolický syndrom, plazmatické lipidy, oxidační stres.

SUMMARY

Tvrzická E., Vecka M., Žák A.: Conjugated Linoleic Acid – The Dietary Supplement in the Prevention of Cardiovascular Diseases

Conjugated linoleic acid is an integral term for the mixture of positional and geometrical isomers of the octadecadienoic acids, whose two double-bonds are separated with one single-bond. The most common isomers are cis-9, trans-11, and trans-10, cis-12. Conjugated linoleic acid is present in the food namely in the red meat and dairy products which the contemporary dietary recommendations tend to limit. Those limitations should be compensated with dietary supplements. Experimental studies have shown the positive effects of the conjugated linoleic acid in the regulation of the body weight, in the reduction of risk factors of cardiovascular diseases, for improvement of immunity and in the reduction of risks of the development of some carcinomas. Those studies have also considered different effects of individual isomers. Stimulating results of experimental studies represent the basis of the research in human medicine, where the results are not so unequivocal. Studies are difficult to compare owing to the different arrangement (number of persons, daily dose, length of administration). Positive effects on the adiposity and proportion of the visceral fat was observed after the long-term administration, however, mechanism of the effect has not been explained yet. It can be due to the inhibition of lipoprotein lipase, rise of carnitine-palmitoyl transferase activity, induction of adipocyte apoptosis, modulation of PPARγ effects. For the explanation some new long-term studies with defined clinics will be necessary. Present view on the indication of the conjugated linoleic acid administration from the point of complex modulation of risks of the development of cardiovascular and metabolic diseases is inconsistent.

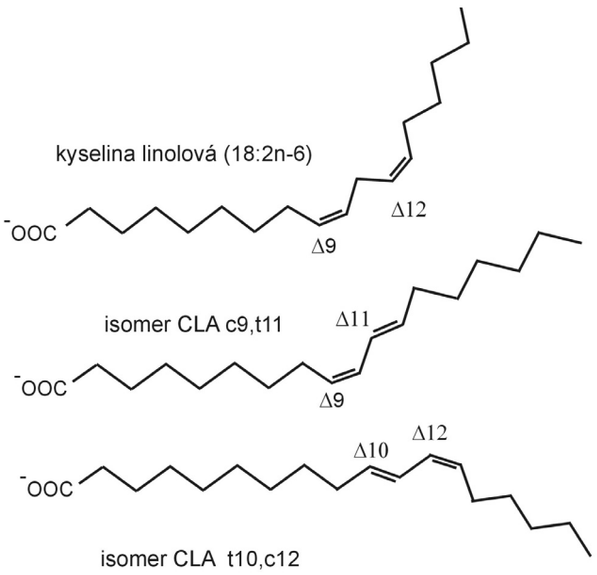
Key words: conjugated linoleic acid, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, plasma lipids, oxidative stress. *Po.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 459–465.

prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
fax: +420 224 923 524, e-mail: azak@vfn.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 460

Kyselina linolová (LA) je mateřskou kyselinou vícenenasycených mastných kyselin (PUFA) řady n-6. Její dvě dvojné vazby mají pentadienové uspořádání v poloze Δ9,12 a konfiguraci cis (c). Kyselina linolová je také nejhojnější kyselinou s konjugovaným systémem dvojných vazeb. Existuje řada možných izomerů konjugované kyseliny linolové (CLA), a to jak polohových, které se liší mezi sebou polohou dvojných vazeb v 18uhlíkatém řetězci (Δ 7,9 Δ 8,10, Δ 9,11, Δ10,12 a Δ11,13), tak geometrických (konfigurace *cis-cis, cis-trans, trans-cis a trans-trans*). Strukturní vzorce LA a hlavních izomerů CLA ukazuje obrázek 1. Jednotlivé izomery CLA se liší prostorovým uspořádáním molekuly, od které se pravděpodobně odvíjí i jejich odlišná biologická aktivita.



Obr. 1. Strukturní vzorce kyseliny linolové a konjugovaných izomerů

Konjugovaná kyselina linolová vzniká v zažívacím traktu přežvýkavců stejně jako dominující trans (t) mastná kyselina (FA – fatty acid) mléčného tuku, kyselina trans-vakcenová, působením bakterií (1); je obsažena v jejich svalovině a v mléce (2). Zvířata, která se živí převážně přirozenou pastvou, mají několikanásobně vyšší obsah CLA ve svém mase a mléčném tuku než zvířata živená uměle. Obsah CLA v mléce a svalovině zvířat lze výrazně zvýšit přidáním oleje nebo semen s vysokým obsahem LA do krmiva. Nejhojnějším metabolitem LA je izomer c9, t11 CLA (kyselina rumenová – RA), která vzniká Δ9 desaturací kyseliny trans-vakcenové (trans-11 18:1). V menším množství pak vznikají izomery t7,c9 > c11,t13 > c8,t10 > t10,c12. U posledního z nich byly pozorovány podobné metabolické účinky jako u RA. Inkorporace izomerů CLA do plazmatických lipidů je srovnatelná pro všechny lipidové třídy (estery cholesterolu, triglyceridy, fosfolipidy) a významně koreluje s denní dávkou (3).

V posledních cca 30 letech došlo k významnému pokroku ve studiu metabolizmu lipidů v souvislosti s řadou onemocnění, především k rozvoji rizikových faktorů aterosklerózy a jejích komplikací. Od počátku byly dávány negativní projevy do souvislosti s nevhodným složením stravy. Dietní doporučení se týkala omezení červeného masa ve prospěch libového drůbežího a rybího, omezení živočišných tuků (máslo, sádlo), které obsahovaly především nasycené FA, ve prospěch rostlinných olejů s vysokým obsahem esenciálních FA a upřednostnění mléčných výrobků s minimálním až nulovým obsahem tuku. Tím došlo k výraznému poklesu obsahu CLA v potravě.

Největší obsah CLA má maso jehněčí, hovězí, telecí a krůtí (6→2,5 mg/g tuku), u vepřového, kuřecího a rybího masa je to méně než 1 mg/g tuku; obsah RA činí 75–95 % obsahu CLA. Sýry obsahují 3–8 mg/g CLA, obsah RA je 80–95 %. V semenech rostlin klesá obsah CLA v řadě světlice > řepka > slunečnice > oliva > kukuřice > arašídy > kokos (0,7→0,1 mg/g tuku), obsah RA se pohybuje mezi 38 a 48 %. V mléce, másle a jogurtech se obsah CLA pohybuje mezi 4,5 a 7 mg/g tuku, obsah RA mezi 82 a 92 % (4).

Pozitivní vliv CLA byl paradoxně prokázán při studiu kancerogenních účinků grilovaného masa již v roce 1985 (5). Od té doby bylo publikováno několik set prací, které sledují antiadipogenní, antikancerogenní, antiaterogenní, antidiabetogenní, protizánětlivé a imunitní účinky podávání CLA. V experimentálních a klinických studiích byly tyto účinky odlišné v míře ovlivnění jednotlivých parametrů, což je dáno mezidruhovými rozdíly, rozdíly ve složení základní diety, a v neposlední řadě i rozdíly v denní dávce a délce podávání experimentální diety. V experimentálních studiích je obvykle denní dávka vztažená na jednotku tělesné hmotnosti o jeden až dva řády vyšší než v klinických studiích (6).

Jako komerčně dostupný doplněk lidské výživy je většinou CLA distribuována v želatinových tobolkách, které obsahují oba hlavní izomery v poměru 1:1, a to ve formě triglyceridů, která je pro lidskou stravu nejpřirozenější. Pro některé studie byl používán i preparát ve formě volných kyselin. Působení obou hlavních izomerů bylo studováno i individuálně nebo s výraznou převahou jednoho z nich. Vliv podávání CLA na antropometrické parametry, hladiny krevních lipidů a parametry inzulínové rezistence je přehledně shrnut v tabulkách 1 až 3.

VLIV CLA NA ANTROPOMETRICKÉ PARAMETRY

Jedna z prvních studií (7) sledovala u zdravých žen vliv směsi šesti izomerů CLA (22,6 % t10,c12; 23,6 % c11,t13; 17,6 % c9,t11; 16,6 % t8,c10; 7,7 % t9,t11 + t10,t12) v dávce 3 g/den po dobu 64 dní ve srovnání se slunečnicovým olejem jako placebem. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v antropometrických ani v dalších parametrech (výdej energie, oxidace tuku, respirační koeficient). U mladých žen se sedavým zaměstnáním nezměnila dávka 2,1 g/den CLA po dobu 45 dní obsah tělesného tuku (8). Ani další studie, která sledovala vliv dávky 6 g/den po dobu 4 týdnů doprovázené silovým cvičením, nevykázala žádné změny v tělesných parametrech (9).

K odlišným výsledkům dospěly tři jiné krátkodobé studie se zdravými osobami, kde suplementace CLA měla za následek snížení hmotnosti tuku. U zdravých osob s vyšší pohybovou aktivitou bylo efektu dosaženo podáváním 1,8 g/den CLA po dobu 12 týdnů při zachované tělesné hmotnosti (10). Ve stejné době provedená řecká studie dosáhla obdobného

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 461

Tab. 1. Vliv podávání konjugované kyseliny linolové na antropometrické parametry

Skupina	věk (roky)	počet	čas (měsíce)	DD (gramy)	c9,t11 – t10,c12	BMI	FM	LBM	literatura
M + F – zdraví – aktivní	18–30	20	3	1,8	směs	⇔	↓	↑	10
M + F – atleti	21–25	23	1	6	směs	⇔	⇔	⇔	9
M + F – zdraví	19–24	22	1 + 1	0,7–1,4	směs 1:1	⇔	↓	nd	6
M + F – zdraví	23–63	53	3	4,2	směs	⇔	↓	⇔	11
F – dospělé	20–41	17	2	3	směs 6 izomerů	⇔	⇔	⇔	7
F – mladé n-OB, sed. styl	19–24	16	1,5	2,1	směs 1:1	⇔	⇔	⇔	8
M + F – OV	35–65	81	4,5	1,5–3,0	jednotlivě	⇔	⇔	⇔	15
M – OV	18–55	16	1	2,6	směs	⇔	⇔	nd	16
M + F – OV po VLCD	30–45	54	3	1,8–3,6	směs	⇔	nd	↑	12
M + F – OV	35–60	125	12–24	3,4	směs, FA–TG	↓	↓	⇔	20
M + F – OV	18–65	180	12	3,6	směs, FA–TG	↓	↓	↑	19
M + F – OV + OB	31–50	47	3	3,4–6,8	směs	⇔	↓	⇔	13
M – a-OB + MS	39–64	25	1	4,2	směs 1:1	⇔	↓VF	⇔	14
M – a-OB + MS	35–65	60	3	3,4	směs	⇔	↓	⇔	17
M – a-OB + MS	35–65	60	3	3,4	t10,c12	↓	↓	⇔	17
M – a-OB + MS	35–65	25	3	2,5	c9,t11	↑	⇔	⇔	18

a-OB – abdominální obezita, BMI – tělesná hmotnost (body mass index), DD – denní dávka, F – ženy, FA – mastná kyselina, FM – hmotnost tuku (fat mass), LBM – tukuprostá hmotnost (lean body mass), M – muži, n-OB – neobézní, OB – obezita, OV – nadváha (overweight), TG – triglycerid,VF – viscerální tuk (visceral fat), VLCD – nízkokalorická dieta (very low calorie diet)
↓ – snížení, ↑ – zvýšení, ⇔ – beze změny, nd – nestanoveno (not determined)

Tab. 2. Vliv podávání konjugované kyseliny linolové na hladiny krevních lipidů

Skupina	věk (roky)	počet	čas (měsíce)	DD (gramy)	c9,t11 – t10,c12	TC-TG	LDL-C	HDL-C	literatura
M + F – zdraví	23–63	53	3	4,2	směs	⇔	⇔	⇔	11
M + F – zdraví NL	22–42	51	2	3,0	směs 1:1	⇔ – ↓	⇔	⇔	22
M + F – zdraví NL	22–42	51	2	3,0	směs 4:1	↓V–C – ⇔	⇔	⇔	22
M + F–zdraví	19–24	22	1 + 1	0,7–1,4	směs 1:1	⇔	nd	↓	6
M – zdraví	20–47	49	2 + 2 + 2	0,6–1,2–2,4	směs 10:1	↓–⇔	↓	⇔	23
M – zdraví	20–47	49	2 + 2 + 2	0,6–1,3–2,5	směs 1:8	⇔ – ↓	⇔	⇔	23
F – zdravé	21–36	17	2	3,9	směs 4 izomerů	⇔	⇔	⇔	21
F – mladé, n-OB, sed. styl	19–24	16	1,5	2,1	směs 1:1	⇔		⇔	8
M + F – OV po VLCD	30–45	54	3	1,8–3,6	směs	⇔	⇔	⇔	12
M + F – OV	35–60	125	12–24	3,4	směs, FA–TG	↓⇔	↓	↓	20
M + F – OV	18–65	180	12	3,6	směs, FA–TG	⇔	↑FA	↓TG	19
M + F – OV + sd–LDL	35–65	87	3	3,0	jednotlivě	⇔	⇔	⇔	25
M – a-OB + MS	39–64	25	1	4,2	směs 1:1	⇔	⇔	⇔	14
M – a-OB + MS	35–65	60	3	3,4	t10,c12	⇔	⇔	↓	17
M – a-OB + MS	35–65	60	3	3,4	směs	⇔	⇔	↓	17
M – a-OB + MS	35–65	25	3	2,5	c9,t11	⇔	⇔	⇔	18
M + F – DM2	55–65	32	2	3,0	směs 1:1	⇔	↓L/H–C	↑	28

DM2 – diabetes mellitus 2. typu, HDL-C – cholesterol v lipoproteinu HDL, LDL-C – cholesterol v lipoproteinu LDL, L/H-C – poměr cholesterolu LDL/HDL, NL – normolipidemik, sd-LDL – malé denzní LDL, TC – celkový cholesterol, V-C – cholesterol v lipoproteinu VLDL (ostatní viz tab. 1)

účinku podáváním 0,7 g/den po dobu 4 týdnů a 1,4 g/den po dobu dalších 4 týdnů (6), a švédská studie s trojnásobnou denní dávkou směsi CLA (4,2 g) po dobu tří měsíců (11).

Další studie sledovaly změny antropometrických parametrů u osob s nadváhou až obezitou, která byla vesměs spojena s metabolickým syndromem (MS).

Holandská studie (12) sledovala 13týdenní intervenci CLA v dávkách 1,8 a 3,6 g/den u osob s nadváhou po předchozí nízkokalorické dietě (která navodila váhový úbytek) a zaznamenala zvýšení bazálního (klidového) energetického výdeje a tukuprosté hmoty bez nového nárůstu tělesné hmotnosti. Stejně dlouhé podávání CLA v dávkách 1,7; 3,4; 5,1 a 6,8 g/den způsobilo snížení hmotnosti tuku u osob s nadváhou a obézních (13).

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 462

Tab. 3. Vliv podávání konjugované kyseliny linolové na inzulínovou rezistenci

Skupina	věk (roky)	počet	čas (měsíce)	DD (gramy)	c9,t11 – t10,c12	glukóza	inzulín	IR	literatura
M + F – zdraví	23–63	53	3	4,2	směs	⇔	⇔	nd	11
M + F – zdraví – NL	22–42	51	2	3,0	směs 1:1	⇔	⇔	nd	22
M + F – zdraví – NL	22–42	51	2	3,0	směs 4:1	⇔	⇔	nd	22
M – zdraví	20–47	49	2	2,4	c9,t11	⇔	⇔	⇔	23
M – zdraví	20–47	49	2	2,5	t10,c12	⇔	⇔	⇔	23
M + F – OV po VLCD	30–45	54	3	1,8 – 3,6	směs	⇔	⇔	⇔	12
M + F – OV	35–60	125	12–24	3,6	směs, FA–TG	↑	↑	nd	20
M + F – OV	18–65	180	12	3,6	směs, FA–TG	⇔	nd	↓TG	19
M + F – OV + sd-LDL	35–65	87	3	3,0	jednotlivě	⇔	⇔	⇔	25
M – a–OB + MS	39–64	25	1	4,2	směs 1:1	↑	⇔	⇔	14
M – a-OB + MS	35–65	60	3	3,4	t10,c12	↑	↑	↑	17
M – a-OB + MS	35–65	60	3	3,4	směs	⇔	⇔	⇔	17
M – a–OB + MS	35–65	25	3	3,0	c9,t11	⇔	⇔	↑	18
M + F – DM2	55–65	32	2	3,0	směs 1:1	↑	⇔	↑	28

IR – inzulínová rezistence (ostatní viz tab. 1 a 2)

Dávka 4,2 g/den, podávaná po dobu 4 týdnů obézním mužům středního věku s MS, nezpůsobila žádné změny v obsahu tuku ani v parametrech kardiovaskulárního rizika; u těchto osob se snížilo zastoupení viscerálního tuku, jehož nepřímým markerem je sagitální abdominální rozměr, který s podáváním CLA klesal (14).

Žádných pozitivních změn v tělesných parametrech u obézních osob nebylo dosaženo ani podáváním purifikovaných izomerů CLA (1,5 a 3,0 g/den, 18 týdnů) v mléčném nápoji (15), ani v másle obohaceném převážně izomerem c9,t11 (79 %); přibližné zastoupení dalších izomerů bylo 9 % t9,t11+t10,t12; 4,5 % t7,c9; 3 % c10,t12; 2,5 % t9,c11; 1,5 % t10,c12 a 0,5 % t11,t13 (16). Srovnáním směsi izomerů (1:1) a izolovaného t10,c12 ve formě volných kyselin se zabývala švédská studie (17); u obézních jedinců s MS bylo dosaženo snížení hmotnosti tuku, u izomeru t10,c12 dosáhlo statistické významnosti i snížení tělesné hmotnosti. Úbytek tělesné hmotnosti po třech měsících aplikace se pohyboval okolo 1 kg. Další studie stejného pracoviště sledovala působení směsi obohacené izomerem c9,t11 (88,3 %) u mužů s abdominální obezitou a MS; statistické významnosti dosáhl pouze vzestup tělesné hmotnosti o 1,5 % (18).

Gaullier a spolupracovníci sledovali ve dvou dlouhodobých studiích (19, 20) vliv podávání CLA v dávce 3,6 g/den aktivních izomerů ve formě volných kyselin (CLA-FA) nebo 3,4 g/den ve formě triglyceridů (CLA-TG), přičemž obě formy měly podobný účinek na snížení tělesné hmotnosti a obsahu tuku u zdravých jedinců s nadváhou.

VLIV CLA NA KREVNÍ LIPIDY, INZULÍNOVOU REZISTENCI A LIPOPEROXIDACI

V 3měsíční studii, která sledovala podávání 3,9 g CLA denně v nízkotukové dietě zdravým ženám, nebyly zaznamenány žádné změny v hladinách plazmatických lipidů. Denní dávka CLA obsahovala 4 izomery: 11,4 % c9,t11; 10,8 % t8,c10; 15,3 % c11,t13; 14,7 % t10,c12 a jejich odpovídající formy c/c (6,74 %) a t/t (5,99 %). Hladina CLA v plazmě se významně zvýšila, pořadí jednotlivých izomerů bylo c9,t11 > c11,t13 > t10,c12. Obsah CLA v tukové tkáni se nezměnil, přítomen byl pouze izomer c9,t11. Ve složení FA tukové tkáně byly nalezeny změny pouze u tří minoritních kyselin (zvýšení obsahu kyseliny myristolejové a elaidové, snížení obsahu kyseliny vakcenové). Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky (21).

Další studie sledovala vliv dvou diet, obohacených o olivový olej nebo o směs dvou hlavních izomerů CLA (1:1), u zdravých mužů a žen (4,2 g/den, 12 týdnů). Hladina celkového cholesterolu (TC) a cholesterolu v jednotlivých lipoproteinech (VLDL-C, LDL-C, HDL-C) vzrostla po podávání CLA, koncentrace VLDL-C a HDL-C se zvýšily po podávání olivového oleje. Koncentrace TG poklesla významně pouze ve skupině, které se podával olivový olej. Změny v koncentracích glukózy a inzulínu nedosáhly statistické významnosti. Současně byly pozorovány změny v profilu plazmatických FA, které z poměru produkt/substrát naznačují snížení inzulínové rezistence (pokles aktivity Δ6 a Δ9a zvýšení aktivity Δ5 desaturázy) (11).

Odlišné výsledky byly popsány v jiné krátkodobé studii, kde bylo podáváno 0,7 g/den CLA první 4 týdny a dvojnásobná dávka další 4 týdny. Vůči referenční skupině byly nalezeny snížené koncentrace HDL-C, zvýšený obsah CLA byl nalezen ve všech lipidových třídách plazmy (6).

Další studie si všímaly vlivu jednotlivých izomerů. Zdravým jedincům snižovalo podávání 3 g směsi 50 % c9,t11 + 50 % t10,c12 hladiny TG, stejné množství směsi 80 % c9,t11 + 20 % t10,c12 snižovalo VLDL-C. Hladiny LDL-C a HDL-C zůstaly beze změny (22). V profilu FA plazmatických lipidů (kromě zvýšení obsahu CLA) byl zjištěn pouze pokles obsahu kyseliny α-linolenové (18:3n-3) po podávání směsi 1:1 a kyseliny eikosapentaenové (20:5n-3) po směsi 4:1. Koncentrace glukózy a inzulínu nebyly podáváním žádné ze směsi CLA ovlivněny.

Britská studie, ve které bylo podáváno zdravým jedincům buď 0,59; 1,19 a 2,38 g/den c9,t11-CLA, nebo 0,63, 1,26 a 2,52 g/den t10,c12-CLA po dobu 8 týdnů, zaznamenala

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 463

odlišné účinky obou izomerů. Izomer t10,c12 ve srovnání s izomerem c9,t11 zvyšoval koncentrace plazmatických TG, poměr TC/HDL-C a LDL-C/HDL-C; izomer c9,t11 snižoval koncentrace TC a LDL-C. Žádný z izomerů neměl vliv na koncentrace inzulínu v plazmě ani na indexy inzulínové senzitivity, pouze izomer c9,t11 snížil koncentrace glukózy (23). Výsledky nepotvrdila další studie těchto autorů, ve které bylo zdravým mužům středního věku podáváno 0,15 a 1,42 g/d po dobu 6 týdnů buď c9,11-CLA, nebo kyseliny *trans*-vakcenové (t-11 18:1), kterými byly obohaceny mléčné produkty (24). Z parametrů lipidového metabolizmu byl zjištěn pouze snížený poměr LDL-C/HDL-C. Suplementace neovlivnila homeostázu glukózy, parametry zánětu a lipoperoxidace.

Další studie se zaměřily na osoby s izolovanou nadváhou. U mladých neobézních žen se sedavým zaměstnáním nebyly zaznamenány změny v koncentracích plazmatických lipidů ani ve složení FA po podávání CLA (2,1 g/den, 45 dní) (8). Již zmíněné studie Gaulliera a spolupracovníků (19, 20) sledovaly kromě tělesných parametrů také vliv podávání CLA-FFA a CLA-TG na hladiny plazmatických lipidů. U TC a TG nebyly nalezeny změny, po podávání CLA-FA ze zvýšila hladina LDL-C, po podávání CLA-TG poklesla hladina HDL-C, po obou se zvýšily koncentrace Lp(a). Změny byly malé, ale statisticky signifikantní. Beze změn zůstaly hladiny glukózy a inzulínu, u všech skupin došlo ke zvýšení zastoupení glykovaného hemoglobinu. V této studii byly popsány i nežádoucí vedlejší účinky, které se vyskytovaly až u 68 % osob rovnoměrně ve všech skupinách včetně kontrolní, které byl podáván olivový olej. Zahrnovaly muskuloskeletální poruchy a gastrointestinální symptomy (abdominální dyskomfort, nauzea, průjmy).

U osob s nadváhou a *fenotypem B velikosti LDL* bylo srovnáno podávání obou izomerů (3 g/den, 13 týdnů) separátně v mléčném nápoji (25). Podávání neovlivnilo hladiny TC, TG, LDL-C a HDL-C. Koncentrace malých denzních LDL (sd-LDL) se nezměnily stejně jako hladiny glukózy a inzulínu.

V již zmíněné studii (14) obézních mužů s MS podávání 4,2 g/den ekvimolární směsi CLA nezměnilo koncentrace lipidů a inzulínu, došlo pouze ke zvýšení hladiny glukózy. Nežádoucí změny prokázaly dvě švédské studie při podávání jednotlivých izomerů mužům s abdominální obezitou (17, 18). Izomer c9,t11-CLA v dávce 3 g/den mužům s abdominální obezitou po dobu 3 měsíců nezměnil hladiny plazmatických lipidů, došlo však k poklesu inzulínové senzitivity a zvýšení hladin 8-*iso*-prostaglandinu $F_{2\alpha}$ a 15-keto-dihydroprostaglandinu $F_{2\alpha}$, které jsou markery oxidativního stresu a zánětu. Izomer t10,c12 v dávce 3,4 g/den za 3 měsíce zvýšil inzulínovou rezistenci, glykémii, hladinu inzulínu a obsah glykovaného hemoglobinu a snížil koncentraci HDL-C. Směs obou izomerů 1:1 ve stejné dávce a za stejnou dobu neindukovala žádné změny kromě snížení hladin HDL-C (18).

Podávání 3,4 g/den směsi a izomeru t10,c12 po dobu 3 měsíců způsobilo u mužů s abdominální obezitou zvýšení lipoperoxidace a inzulínové resistence po podávání t10,c12-CLA, dále zvýšené hladiny proinzulínu a C-peptidu i poměru proinzulín/inzulín. Z těchto studií vyplývá nevhodnost použití zmíněného izomeru u mužů s abdominální obezitou a MS (26, 27).

Podávání směsi CLA 3 g/den po dobu 8 týdnů zvýšilo u diabetiků 2. typu (DM2) koncentrace HDL-C a snížilo poměr LDL-C/HDL-C; zvýšilo glykémii a snížilo inzulínovou senzitivitu, markery zánětu (IL-6 a CRP) nebyly ovlivněny (28).

Nedávno publikované studie o dlouhodobém podávání CLA neprokázaly příznivé ovlivnění antropometrických a biochemických parametrů u osob s nadváhou až obezitou. Skandinávská studie sledovala podávání směsi dvou hlavních izomerů 118 osobám s nadváhou až obezitou po dobu 6 měsíců. Nebyly zaznamenány žádné významné změny v antropometrických parametrech ani v metabolizmu glukózy či inzulínové senzitivitě (29). Další studie sledovala vliv podávání 3,2 g/d směsi CLA po dobu 6 měsíců 40 osobám středního věku s nadváhou na tělesné i metabolické parametry, se zvláštním zřetelem na prevenci zvýšení tělesné hmotnosti během prázdninového odpočinku. Ve srovnání s kontrolní skupinou došlo po podávání CLA k významnému snížení hmotnosti tuku bez vlivu na klidový energetický výdej, fyzickou aktivitu a příjem energie. Nedošlo ke změnám v hladinách krevních lipidů, parametrů inzulínové rezistence, jaterních funkcí a zánětu, s výjimkou výrazného poklesu markerů endoteliální dysfunkce (30). Třetí studie sledovala 122 obézních osob, kterým bylo po dvouměsíční kaloricky restrikční dietě podáváno 3,4 g/d směsi izomerů CLA nebo olivového oleje po dobu 1 roku. Restrikční dietou bylo dosaženo cca 8% snížení tělesné hmotnosti. Podávání CLA nezmenšilo zpětný nárůst tělesné hmotnosti za podmínek mírně hypokalorické diety, nemělo vliv ani na biochemické parametry (glukóza, inzulín, HOMA-IR) (31).

ZÁVĚR

Mechanizmy, kterými CLA ovlivňuje metabolické změny, nejsou dosud přesně známy. Uvažuje se o indukci apoptózy adipocytů (32), snížené akumulaci FA v adipocytech v důsledku inhibice lipoproteinové lipázy tukové tkáně i zvýšení aktivity karnitin palmitoyltransferázy (33) a β-oxidace mastných kyselin. Z dalších mechanizmů se předpokládá ovlivnění vazby leptinu na PPARγ tukové tkáně, která může modifikovat jejich signální funkce (34). Na potlačení akumulace TG v tukové tkáni se může podílet i zvýšená exprese perilipinu a jeho fosforylace v cytoplazmě adipocytů (35, 36), i změněný energetický výdej, metabolický obrat, nebo kombinace uvedených mechanizmů (37, 38).

Počáteční optimizmus při užívání CLA jako dietního doplňku s pleiotropními účinky na vlastnosti adipocytů, inzulínovou rezistenci a metabolizmus lipidů byl iniciován výraznými příznivými účinky CLA v experimentálních studiích. Pokud se odhlédne od mezidruhových rozdílů, je třeba vzít v úvahu o 1 až 2 řády vyšší dávku CLA na tělesnou hmotnost u experimentálních studií ve srovnání s humánními; zvýšení dávky přetrvává i po adjustaci na rychlost metabolického obratu (38). Protože ve směsi izomerů CLA existují molekulární druhy s výrazněji negativními metabolickými účinky (t10,c12), nelze v současné době jednoznačně doporučit směs CLA, která většinou obsahuje 50 % tohoto izomeru, jako potravní doplněk, který by měl pozitivně ovlivnit adipozitu, dyslipidémii a inzulínovou rezistenci. Pro upřesnění případných pozitivních účinků izomeru c9,t11 budou třeba další studie.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 464

Zkratky

c	– cis
CLA	– konjugovaná kyselina linolová (conjugated linoleic acid)
CLA-FA	– konjugovaná kyselina linolové ve formě volné kyseliny
CLA-TG	– konjugovaná kyselina linolová ve formě triglyceridu
CRP	– C-reaktivní protein
DM2	– diabetes mellitus 2. typu
FA	– mastná kyselina (fatty acid)
HDL	– lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein)
HOMA-IR	– index inzulínové rezistence (homeostasis model assessment for insulin resistance)
IL-6	– interleukin 6
LA	– kyselina linolová, linoleic acid
LDL	– lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein)
MS	– metabolický syndrom
PUFA	– vícenenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)
RA	– kyselina rumenová (rumenic acid)
sd-LDL	– malé denzní LDL (small dense LDL)
t	– trans
TC	– celkový cholesterol (total cholesterol)
TG	– triglyceridy
VLDL	– lipoprotein o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein)

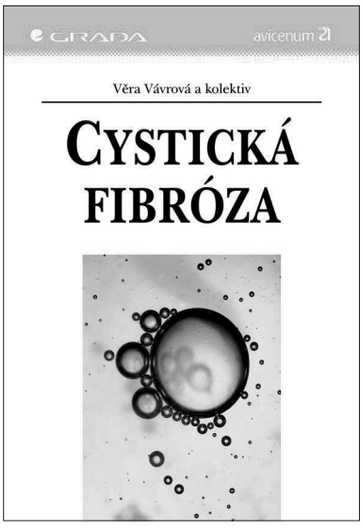
LITERATURA

1. **Kemp, P., White, R. W., Lander, D. J.:** The hydrogenation of unsaturated fatty acids by five bacterial isolates from the sheep rumen, including a new species. J. Gen. Microbiol., 1975, 90, s. 100-114.
2. **Parodi, P. W.:** Conjugated octadecadienoic acids of milk fat. J. Dairy Sci., 1977, 60, s. 1550-1553.
3. **Lawson, R. E., Moss A. R., Givens, D. I.:** The role of dairy products in supplying conjugated linoleic acid to man's diet: a review. Nutr. Res. Rev., 2001, 14, s. 153-172.
4. **Chin, S. F., Liu, W., Storkson, J. M. et al.:** Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. J. Food. Compos. Anal., 1992, 5, s. 185-197.
5. **Pariza, M. W., Hargraves, W. A.:** A beef-derived mutagenesis modulator inhibits initiation of mouse epidermal tumors by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. Carcinogenesis, 1985, 6, s. 591-593.
6. **Mougios, V., Matsakas, A., Petridou, A. et al.:** Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. J. Nutr. Biochem., 2001, 12, s. 585–594.
7. **Zambell, K. L., Keim, N. L., Van Loan, M. D. et al.:** Conjugated linoleic acid supplementation in humans: Effects on body composition and energy expenditure. Lipids, 2000, 35, s. 777–782.
8. **Petridou, A., Mougios, V., Sagredos, A.:** Supplementation with CLA: Isomer incorporation into serum lipids and effect on body fat of women. Lipids, 2003, 38, s. 805-811.
9. **Kreider, R. B., Ferreira, M. P., Greenwood, M. et al.:** Effects of conjugated linoleic acid supplementation during resistance training on body composition, bone density, strength, and selected hematological markers. J. Strength Conditioning Res., 2002, 16, s. 325-334.
10. **Thom, E., Wadstein, J., Gudmundsen, O.:** Conjugated linoleic acid reduces body fat in healthy exercising humans. J. Int. Med. Res., 2001, 29, s. 392–396.
11. **Smedman, A., Vessby, B.:** Conjugated linoleic acid supplementation in humans – Metabolic effects. Lipids, 2001, 36, s. 773–781.
12. **Kamphuis, M. M., Lejeune, M. P., Saris, W. H. et al.:** The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. Int. J. Obesity, 2003, 27, s. 840–847.
13. **Blankson, H., Stakkestad, J. A., Fagertun, H.:** Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. J. Nutr., 2000, 13, s. 2943-2948.
14. **Risérus, U., Berglund, L., Vessby, B.:** Conjugated linoleic acid (CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle-aged men with signs of the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. Int. J. Obesity, 2001, 25, s. 1129–1135.
15. **Malpuech–Brugère, C., Verboeket van de Venne, W. P. H. G., Mensink, R. P. et al.:** Effects of two conjugated linoleic acid isomers on body fat mass in overweight humans. Obesity Res., 2004, 12, s. 591–598.
16. **Desroches, S., Chouinard, P. Y., Galibois, I. et al.:** Lack of effect of dietary conjugated linoleic acids naturally incorporated into butter on the lipid profile and body composition of overweight and obese men. Am. J. Clin. Nutr., 2005, 82, s. 309–319.
17. **Risérus, U., Arner, P., Brismar, K. et al.:** Treatment with dietary trans10cis12 conjugated linoleic add causes isomerm-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. Diabetes Care, 2002, 25, s. 1516–1521.
18. **Risérus, U., Vessby, B., Arnlov, J. et al.:** Effects of cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. Am. J. Clin. Nutr., 2004, 80, s. 279–283.
19. **Gaullier, J. M., Halse, J., Hoye, K. et al.:** Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. Am. J. Clin. Nutr., 2004, 79, s. 1118–1125.
20. **Gaullier, J. M., Halse, J., Hoye, K. et al.:** Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. J. Nutr., 2005, 135, s. 778–784.
21. **Benito, P., Nelson, G. J., Kelley, D. S. et al.:** The effect of conjugated linoleic acid on plasma lipoproteins and tissue fatty acid composition in humans. Lipids, 2001, 36, s. 229–236.
22. **Noone, E. J., Roche, H. M., Nugent, A. P. et al.:** The effect of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy human subjects. Brit. J. Nutr., 2002, 88, s. 243–251.
23. **Tricon, S., Burdge, G. C., Kew, S. et al.:** Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. Am. J. Clin. Nutr., 2004, 80, s. 614–620.
24. **Tricon, S., Burdge, G. C., Jones, E. L. et al.:** Effects of dairy products naturally enriched with cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid on the blood lipid profile in healthy middle-aged men. Am. J. Clin. Nutr., 2006, 83, s. 744-753.
25. **Naumann, E., Carpentier, Y. A., Saebo, A. et al.:** Cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid (CLA) do not affect the plasma lipoprotein profile in moderately overweight subjects with LDL phenotype B. Atherosclerosis, 2006, 188, s. 167-174.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 465

26. **Risérus, U., Basu, S., Jovinge, S. et al.:** Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated C-reactive protein – A potential link to fatty acid-induced insulin resistance. Circulation, 2002, 106, s. 1925–1929.
27. **Risérus, U., Vessby, B., Arner, P. et al.:** Supplementation with trans10cis12-conjugated linoleic acid induces hyperproinsulinaemia in obese men: close association with impaired insulin sensitivity. Diabetologia, 2004, 47, s. 1016–1019.
28. **Moloney, F., Yeow, T. P., Mullen, A. et al.:** Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. Am. J. Clin. Nutr., 2004, 80, s. 887–895.
29. **Syvertsen, C., Halse, J., Hoivik, H. O. et al.:** The effect of 6 months supplementation with conjugated linoleic acid on insulin resistance in overweight and obese. Int. J. Obes., 2007, 31 (v tisku).
30. **Watras, A. C., Buchholz, A. C., Close, R. N. et al.:** The role of conjugated linoleic acid in reducing body fat and preventing holiday weight gain. Int. J. Obes., 2007, 31, s. 481-487.
31. **Larsen, T. M., Toubro, S., Gudmudsen, O. et al.:** Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y does not prevent weight or body fat regain. Am. J. Clin. Nutr., 2006, 83, s. 606-612.
32. **Evans, M., Geigerman, C., Cook, J. et al.:** Conjugated linoleic acid suppresses triglyceride accumulation and induces apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes. Lipids, 2000, 35, s. 899–910.
33. **Park, Y., Pariza, M. W.:** The effects of dietary conjugated nonadecadienoic acid on body composition in mice. Biochim. Biophys. Acta, 2001, 1533, s. 171–174.
34. **Kallen, C., Lazar, M.:** Antidiabetic thiazolindinediones inhibit leptin ob gene expression in 3T3-L1 adipocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, s. 5793-5796.
35. **Granlund, L., Juvet, L. K., Pedersen, J. I. et al.:** Trans10, cis12-conjugated linoleic acid prevents triacylglycerol accumulation in adipocytes by acting as a PPARγ modulator. J. Lipid Res., 2003, 44, s. 1441-1452.
36. **Chung, S., Brown, J. M., Sandberg, M. B. et al.:** Trans-10,cis-12 CLA increases adipocyte lipolysis and alters lipid droplet-associated proteins: role of mTOR and ERK signalling. J. Lipid Res., 2005, 46, s. 885-895.
37. **West, D. B., Delany, J. P., Camet, P. M. et al.:** Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. Am. J. Physiol., 1998, 44, s. R667–R672.
38. **Terpstra, A. H. M.:** Differences between humans and mice in efficacy of the body fat lowering effect of conjugated linoleic acid: Role of metabolic rate. J. Nutr., 2001, 131, s. 2067–2068.

Práce byla podporována výzkumným záměrem MSM 0021620820.



CYSTICKÁ FIBRÓZA

Věra Vávrová a kolektiv

Cystická fibróza (dále CF) je závažné autozomálně recesivní onemocnění. V České republice se každoročně narodí 35–40 dětí s touto nemocí. Zdaleka ne všichni nemocní se však diagnostikují a velká část žije pod jinou diagnózou a není správně léčena mnoho let, někdy celý život. CF postihuje s výjimkou centrálního nervového systému prakticky všechny systémy organizmu. Proto její sledování a léčení vyžaduje spolupráci více odborníků. Mnoho našich lékařů je o podstatě nemoci, diagnostice léčbě i prognóze mylně nebo nedostatečně informováno. To by měla napravit předkládaná monografie, která se opírá o více než 40leté zkušenosti hlavní autorky a výsledky práce řady spolupracovníků. Publikace je určena širokému spektru lékařů, kteří se mohou s touto chorobou ve své praxi setkat.

Vydala Grada Publishing v roce 2005. ISBN 80-247-0531, kat. číslo 1171, formát 7x23, pevná vazba, 520 stran, cena 590 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 466

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Transkripční faktor Egr-1 v kardiovaskulární biologii

[1]Kuneš P., [2]Krejsek J.
[1]*Kardiochirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové*
[2]*Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN, Hradec Králové*

SOUHRN

Transkripční faktor Egr-1 sehrává důležitou roli v kardiovaskulární biologii. Vazbou na komplementární struktury DNA v cílových genech buď zvyšuje, nebo snižuje novotvorbu velkého množství prozánětlivých i protizánětlivých působků. Za fyziologických okolností zajišťují tyto působky opravu a obnovu poškozených tkání, především novotvorbu krevních kapilár. Za patologických okolností se podílejí na tkáňovém poškození. V patogenezi aterosklerózy je účast transkripčního faktoru Egr-1 patrná od počátečních fází charakterizovaných tvorbou pěnových buněk až po rozvoj náhlých kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod. Současně transkripční faktor Egr-1 představuje spojovací článek, na jehož úrovni se propojuje aterogenní působení mnoha zdánlivě nesourodých aterogenních faktorů, jako jsou různé formy hyperlipoproteinémií, změny biomechanických vlastností krevního toku vyvolané kupříkladu tepennou hypertenzí a působení různých infekčních činitelů, z nichž k nejznámějším patří Chlamydia pneumoniae. Ochranné působení antiaterogenních mediátorů, jako je endogenní cytokin IL-10 nebo „pleiotropní" účinky statinů, souvisí do jisté míry s jejich negativním působením na aktivity transkripčního faktoru Egr-1.
Klíčová slova: Egr-1, transkripční faktor, zinkové prsty, DNA, genetická informace, apoptóza, ateroskleróza.

SUMMARY

Kuneš P., Krejsek J.: Transcription Factor Egr-1 in Cardiovascular Biology
The zinc finger transcription factor Egr-1 plays an important role in cardiovascular biology. While binding complementary motifs on DNA in the target genes, Egr-1 either increases or decreases proteosynthesis of many proinflammatory and antiinflammatory mediators. In physiologic circumstances, these mediators support healing and regeneration of damaged tissue, mainly by conducting angioneogenesis. In pathologic circumstances these same mediators take an active part in promoting tissue injury. The participation of the transcription factor Egr-1 in the pathogenesis of atherosclerosis can be traced from the initial phases with the generation of foam cells as far as the onset of acute cardiovascular or cerebrovascular ischemic events. At the same time, transcription factor Egr-1 presents a would-be linker at the level of which converge many seemingly heterogenous atherogenic risk factors such as hyperlipidemic disorders, untoward rheologic changes of blood flow often encountered in arterial hypertension or various infectious agents, with Chlamydia pneumoniae belonging to the most deeply investigated ones. Protective effects of the known anti-atherogenic factors, such as the endogenous antiinflammatory cytokine interleukin-10 or the „pleiotropic" effects of statins can be, at least in part, explained by their inhibitory influence on the activities of the transcription factor Egr-1.
Key words: Egr-1, transcription factor, zinc fingers, DNA, genetic information, apoptosis, atherosclerosis. *Ku.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 466–473.

INFEKČNÍ ČINITELÉ V ROZVOJI ATEROSKLERÓZY

Na rozvoji aterosklerózy se vedle jiných rizikových faktorů podílejí také bakteriální a virové infekce. Odvrácenou stranou zánětlivých a imunitních reakcí, jimiž organizmus čelí průniku patogenních nebo podmíněně patogenních mikroorganizmů, je možnost poškození vlastních tkání. Cévní endotel, buněčná výstelka vytvářející anatomicko–histologickou bariéru mezi krví a intersticiálními tkáněmi jednotlivých orgánů, patří mezi mimořádně zatěžovaná místa organizmu. Největší měrou je ohrožena v tepenných segmentech, jejichž morfologický profil vykazuje maximum odlišností od představy ideální tepny. Takovým místem je cévní řečiště srdečního svalu. Věnčité tepny jsou nápadné už na pohled svým meandrovitě vinu-

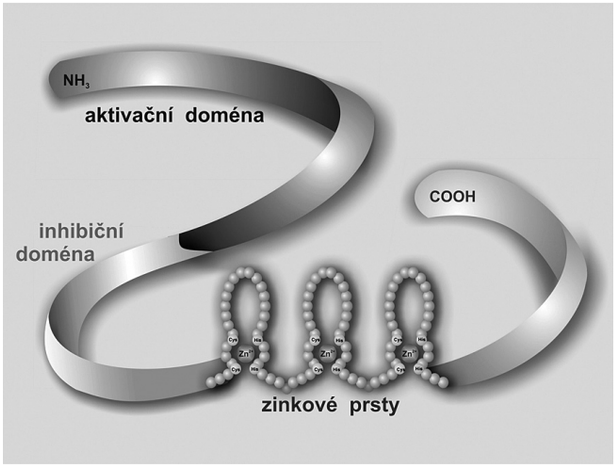
MUDr. Pavel Kuneš
500 05 Hradec Králové, Sokolská 408
fax: +420 495 511 953, e-mail: kunes.pavel@fnhk.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 467

tým, vpravdě „koronárním“ průběhem. Jejich stěna musí čelit neustávajícím změnám biofyzikálních sil, jejichž podkladem je střídání systoly a diastoly. Reaktanty akutní fáze (C-reaktivní protein, sérový amyloid A, pentraxin 3), baktericidní výbava polymorfonukleárních leukocytů a buněk monocyto–makrofágové řady (enzymy myeloperoxidáza a elastáza, reaktivní formy kyslíku a dusíku), prozánětlivé cytokiny (TNF-α, IL-1β, IFN-γ, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18) a antigenně specifické imunitní reakce T_H1 lymfocytární odpovědi jsou účinnými zbraněmi proti cizorodým mikroorganizmům. Pokud však dojde ke ztrátě kontroly nad jejich aktivitami, pak se toto mohutné baktericidní a cytotoxické armamentárium obrací proti tkáním svého nositele (1).

PŘEPIS GENETICKÉ INFORMACE A JEJÍ ÚPRAVA „ZINKOVÝMI PRSTY“ (obr. 1)

Jedním z mezičlánků, které stírají rozdíly mezi obrannými a sebepoškozujícími aktivitami zánětlivých a imunitních



Obr. 1. Molekulární struktura transkripčního faktoru Egr-1
Egr-1 je proteinem, který na svém N-terminálním konci obsahuje rozsáhlou aktivační doménu (aminokyselinové zbytky 3–281), na niž navazuje kratší inhibiční doména. Ta slouží jako vazebné místo pro represorové proteiny NAB1 a NAB2, jejichž vazba blokuje biologické účinky transkripčního faktoru Egr-1. Na inhibiční část pak navazuje vlastní doména pro vazbu DNA cílových genů, která je tvořena třemi „zinkovými prsty“. Bázi každého z „prstů“ tvoří atom zinku, z něhož prominuje smyčka tvořená aminokyselinovými zbytky, které jsou komplementární pro vazebná místa na DNA cílových genů. Vlastní prst bývá tvořen 23 aminokyselinovými zbytky, zatímco spojovací segment mezi jednotlivými prsty obsahuje 7–8 aminokyselinových zbytků.

reakcí, je transkripční faktor early growth response factor-1 (Egr-1). Spolu s příbuznými transkripčními (přepisovými) faktory Egr-2, Egr-3 a Egr-4 patří do rozsáhlé skupiny, která se souhrnně označuje jako *zinc finger transcription factors*. Jejich vazebné domény lze připodobnit k prstům, které prominují ze základny tvořené atomem zinku. Tyto pomyslné prsty se zanořují do komplementárních sekvencí v promotorech genové DNA, především v oblastech bohatých na guanin a cytosin (5’-GCGGGGGCG-3’). Sekvence 5’-TGCGTG/AGGCGGT-3’ byla identifikována jako úsek DNA s mimořádně vysokou vazebnou afinitou pro transkripční faktor Egr-1. V obecné rovině usměrňují tyto faktory konečnou verzi přepisu (transkripce) genetické informace z DNA buněčného jádra do mRNA (messengerRNA) a dále do ribozomů endoplazmatického retikula, kde se odehrává vlastní proteosyntéza. Přepisový faktor Egr-1 se jako typický představitel své skupiny vyznačuje třemi „zinkovými prsty“. Jiné transkripční faktory ze skupiny *zinc finger* mohou být vybaveny až devíti „zinkovými prsty“ (2).

PODNĚTY VEDOUCÍ K TVORBĚ TRANSKRIPČNÍHO FAKTORU EGR-1

Transkripční faktor Egr-1 je proteinem, jehož tvorba je soustředěna do endotelových buněk, hladkých svalových buněk cévní stěny a do buněk monocyto–makrofágové řady. Na rozdíl od přepisového faktoru NF-κB se v uvedených buňkách nenachází žádná preformovaná, ani jiná pohotovostní podoba transkripčního faktoru Egr-1. Jeho působení vyžaduje nejprve proteosyntézu *de novo*. Mezi vyvolávající podněty tvorby faktoru Egr-1 patří změny tokových neboli reologických vlastností krve a tkáňová ischémie. Mimořádně intenzivním podnětem pro tvorbu faktoru Egr-1 je poranění cévní stěny, například koronární angioplastikou (3). Nověji byla popsána tvorba faktoru Egr-1 působením některých bakteriálních či virových infekcí nebo při poruchách lipoproteinového metabolizmu.

Egr-1 A TOKOVÉ VLASTNOSTI KRVE

Biomechanické síly, jejichž dopad na cévní stěnu mění profil lokálně aktivovaných genů, zahrnují **1.** hydrodynamické vlastnosti krevního proudu, který je za fyziologických okolností *laminární* nebo za patologických okolností *turbulentní* a **2.** biofyzikální síly, jimiž proudící krev působí na přilehlou cévní stěnu. Tyto síly se označují jako *smykové napětí* (shear stress). Nepříznivý dopad na cévní stěnu má jak příliš vysoké, tak i příliš nízké smykové napětí. Velmi nepříznivé jsou cyklické výkyvy smykového napětí v krátkém čase, a to i v případech, kdy se krajní hodnoty těchto výchylek nacházejí ještě ve fyziologickém rozmezí (4). Biomechanické síly aktivují v cévní stěně geny, které kódují tvorbu přepisových faktorů **Egr-1** a **NF-κB** a jejich prostřednictvím tvorbu prozánětlivých cytokinů, adhezních molekul, vazoaktivních prostaglandinů a syntázy oxidu dusnatého. Vlivem uvedených působků dochází k přestavbě neboli remodelaci ohrožených cévních segmentů, které po určitou dobu mohou odolávat nepříznivým reologickým podmínkám. Část ohroženého tepenného průsvitu může dilatovat („outward remodeling“), takže přechodně zůstává zachován požadovaný průtok krve. Přesto jsou remodelované tepny náchylnější k aterosklerotickému postižení anebo přesněji cévní remodelace je předstupeň či kompenzovaná forma aterosklerózy (5).

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 468

Egr-1 A TKÁŇOVÁ ISCHÉMIE

Nedostatek kyslíku aktivuje transkripční faktory **Egr-1** a **HIF-1** (hypoxia-inducible factor-1). Jejich tvorba ani většina jejich aktivit nejsou vzájemně provázány, i když v konečné fázi se setkávájí v procesu novotvorby krevních kapilár (6).

Faktor HIF-1 umožňuje metabolickou adaptaci buněk na nedostatek kyslíku. Využití glukózy hypoxickými buňkami probíhá mechanizmy nezávislými na inzulínu. Zvyšuje se aktivita glykolytických enzymů a tvorba enzymu erytropoetinu, jehož působení není omezeno na podporu červené krvetvorby, ale zahrnuje i ochranu tkání před ischemicko–reperfuzním poškozením (7).

Faktor Egr-1 je vytvářen už v prvních minutách akutní tkáňové hypoxie nebo anoxie („early"). Příkladem jsou náhlé tepenné uzávěry emboligenního nebo ischemického původu. Mnohočetná ložiska tkáňové ischémie vznikají při chirurgických incizích. Vlastní působení faktoru Egr-1 nastupuje v plném rozsahu až s obnovením krevního průtoku. Životaschopnost reperfundovaných tkání je kriticky závislá na růstovém faktoru **VEGF** (vascular endothelial growth factor), jehož tvorba je pod přímou kontrolou transkripčního faktoru Egr-1 (8). Pokud je znemožněna tvorba a/nebo působnost transkripčního faktoru Egr-1, dochází v reperfundovaných oblastech ke vzniku rozsáhlých nekróz, jejichž rozvoji lze předejít včasným podáním faktoru Egr-1 nebo VEGF (9). Ochranné působení tandemu **Egr-1 – VEGF** spočívá v podpoře novotvorby krevních kapilár. V závislosti na charakteru tkáňového poškození zajišťuje dvojice těchto mediátorů prorůstání kapilár do hojící se tkáně nebo tvorbu kolaterálního oběhu, pokud je tkáňové poškození nevratné (10).

Nedostatek kyslíku v okolním vzduchu vede k tvorbě transkripčního faktoru Egr-1 v plicní tkáni. Taková situace nastává při poklesu objemového množství kyslíku ve vdechovaném vzduchu úměrně s přibývající nadmořskou výškou, nebo v důsledku prvotního omezení plicních funkcí, například po chirurgické pneumonektomii (11, 12).

Egr-1 A LIPOPROTEINY O NÍZKÉ HUSTOTĚ

V počátečních fázích ateroskleróry dochází k retenci lipoproteinů o nízké hustotě (LDL – low-density lipoproteins) v subendotelovém prostoru tepen, kde procházejí aterogenní modifikací. Oxidací vznikají **ox-LDL**, enzymatickou remodelací vznikají **E-LDL**. Oxidované LDL se vyznačují silným prozánětlivým a imunogenním potenciálem včetně schopnosti aktivovat přepisové faktory NF-κB a Egr-1 (13). Enzymaticky remodelované LDL mají schopnost aktivovat komplement. Krevní monocyty, které byly zachyceny v subendotelovm prostoru, se mění v rezidentní makrofágy. Makrofágy fagocytují jak ox-LDL, tak i E-LDL. Současně se mění v pěnové buňky. E-LDL jsou pohlcovány prostřednictvím receptorů **CD14** (receptor pro lipopolysacharid), **CD16** (receptor pro část Fcγ imunoglobulinů) a/nebo **CD36** (scavengerový receptor třídy B). Fagocytované E-LDL vedou rovněž k tvorbě přepisového faktoru Egr-1. Tento účinek je prokazatelný už při koncentracích E-LDL cholesterolu okolo 10–25 μg/ml, s nimiž je nutno počítat v počátečních fázích aterosklerózy (14).

Egr-1 A TRIGLYCERIDY

Dalším z rizikových faktorů aterosklerózy je hypertriglyceridémie. Chylomikronové zbytky (remnanty) jsou částice bohaté na triglyceridy a cholesterol. Pocházejí z lipolytického štěpení chylomikronů ve střevní mukóze. Za normálních okolností jsou z krevního oběhu rychle a účinně vychytávány játry, která je pohlcují pomocí specifických receptorů, a následně je odbourávají v lyzozomech. K poruše tohoto „čistícího" mechanizmu dochází u nemocných s diabetes mellitus, hyperlipoproteinémií typu III a familiární kombinovanou hyperlipidémií. U všech těchto nemocných je prokazatelná postprandiální hypertriglyceridémie. Chylomikronové zbytky pronikají do tepenné stěny, kde jsou zadrženy v subendotelovém prostoru podobně jako lipoproteiny o nízké hustotě. Stejně tak vedou chylomikronové zbytky k přeměně makrofágů v pěnové buňky, k tvorbě adhezních molekul a inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1) v endotelových buňkách, k apoptóze endotelových buněk a k povšechné endotelové dysfunkci. V hladkých svalových buňkách vyvolávají chylomikronové zbytky tvorbu přepisového faktoru Egr-1. Současně dochází k tvorbě **IL-2** (interleukinu-2) a **IFN-γ** (interferonu-γ). IL-2 je ústředním cytokinem imunitní odpovědi, který aktivuje T-lymfocyty. (15) Pomocné a induktorové **CD4+** T-lymfocyty subsetu T_H1 jsou spolu s buňkami monocyto–makrofágové řady první buněčnou populací, která infiltruje aterosklerotické léze (16).

Egr-1 V ZÁNĚTLIVÉ ODPOVĚDI

Transkripční faktor Egr-1 sehrává důležitou roli v reparačních pochodech, které navazují na poškození cévního endotelu bez ohledu na skutečnost, zda k tomuto poškození došlo mechanickými silami (výkyvy reologických sil, traumatickým zhmožděním tkání, chirurgickými incizemi, angioplastikou koronárních, karotických, renálních nebo končetinových tepen), akutní či chronickou hypoxií, reperfuzí ischemické tkáně nebo působením modifikovaných lipoproteinů anebo infekčních činitelů. Po aktivaci endotelu je vytvářen faktor Egr-1, který je přesunut z cytoplazmy do buněčného jádra. Zde zasahuje do přepisu genetické informace pro novotvorbu rozsáhlého spektra biologicky aktivních působků. Mnohé z těchto působků se podílejí nejen na obnově poškozených tkání, ale i na jejich bezprostředním poškození. Konkrétní výsledek závisí na souhře aktuálních okolností (17). Mezi nejdůležitější z biologicky aktivních peptidů tvořených pod kontrolou přepisového faktoru Egr-1 patří:

Růstové faktory

1. PDGF-A (platelet-derived growth factor A)
2. PDGF-B (platelet-derived growth factor B)
3. FGF-2 (fibroblast growth factor-2)
4. M-CSF (macrophage-colony stimulating factor)

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 469

5. IGF II (insulin-like growth factor II)
6. VEGF (vascular endothelial growth factor)

Prozánětlivé cytokiny
7. TNF-α (tumor necrosis factor-α)
8. IL-1β (interleukin-1β)
9. IL-2 (interleukin-2)

Chemokiny
10. MIP-2 (macrophage inflammatory protein-2),
11. IP-10 (IFN-γ inducible protein-10)
12. RANTES

Membránové receptory pro chemokiny
13. CCR1-3
14. CXCR2
15. CXCR4

Jiné membránové receptory, například
16. receptor pro kyselinu hyaluronovou (CD44)

Adhezní molekuly, zejména
17. ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*)
18. VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*)
19. PECAM-1 (*platelt/endothelial cell adhesion molecule-1*)

Koagulační faktory
20. tkáňový faktor (koagulační faktor III)

Inhibitory fibrinolýzy
21. PAI-1 (*plasminogen-activator inhibitor-1*),

Aktivátory fibrinolýzy
22. aktivátor plazminogenu urokinázového typu (u-PA)

Enzymy, zejména
23. myeloperoxidáza
24. 5-lipoxygenáza
25. ACE (angiotensin I converting enzyme)
26. NOS (nitric oxide synthase)
27. Cu, Zn-superoxid dismutáza

Jiné proteiny s předpokládanou účastí v zánětlivých reakcích, například
28. jaderný fosfoprotein p53, který řídí buněčnou smrt nebo proliferaci
29. apolipoprotein A1 (apo A1)
30. trombospondin.

Tento zdánlivě dlouhý výčet je pouze rámcový. Fu se spolupracovníky identifikovali v lidských endotelových buňkách 299 genů, jejichž činnost byla působením faktoru Egr-1 aktivována, a 75 genů, jejichž činnost byla transkripčním faktorem Egr-1 potlačena. Kompletní přehled těchto genů aktuální k datu publikace citované studie, tedy roku 2003, najde případný zájemce v originální práci uvedených autorů (18).

DNA v každém z genů, které kódují uvedené proteiny, obsahuje nejméně jedno vazebné místo pro transkripční faktor Egr-1. Na druhé straně většina z uvedených proteinů zpětnovazebně zvyšuje tvorbu přepisového faktoru Egr-1. V poraněných, reperfundovaných či infikovaných tkáních dochází působením faktoru Egr-1 k rychlému hromadění aktivovaných leukocytů, uzávěru kapilárního řečiště mikrotromby a k vzestupu cévní permeability s edémem přilehlého intersticia. Aktivační působení transkripčního faktoru Egr-1 je ve své podstatě protikladem postupného, v řadě navazujících kroků se odvíjejícího aktivačního působení „proximálních" cytokinů zánětlivé odpovědi TNF-α a IL-1β. Tvorba těchto cytokinů je vyvolána zevními podněty, například infekcí nebo traumatem. Mezi vyvolávající podněty patří také transkripční faktor Egr-1. Až poté se může rozvinout jejich regulační působení na zánětlivou odpověď, které vede k opakovaným vlnám novotvorby dalších prozánětlivých a chemotaktických mediátorů, jejichž působením dochází k aktivaci efektorových buněk zánětlivé a imunitní odpovědi. Přepisový faktor Egr-1 soustředí tyto dějové sekvence do jednoho kroku (19).

Egr-1 A PPAR-γ

V průběhu hypoxie či anoxie je působením přepisového faktoru Egr-1 aktivován také transkripční faktor PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ). V průběhu reperfuze jsou jeho účinky protikladné k aktivitám faktoru Egr-1. PPAR-γ snižuje tvorbu prozánětlivých cytokinů a chemokinů, adhezních molekul i cytotoxických enzymů. PPAR-γ omezuje hromadění aktivovaných leukocytů v reperfundovaných tkáních, brání tvorbě mikrotrombů v kapilárním řečišti, vede k poklesu fenoménu „no-reflow" a snižuje cévní permeabilitu i edém intersticiální tkáně. Konečná podoba reperfuzního poškození je výsledkem aktivit obou protichůdně působících transkripčních faktorů (20). Podání farmak ze skupiny thiazolidindionů, které patří mezi aktivátory transkripčního faktoru PPAR-γ a v současné době se začínají uplatňovat v léčbě diabetes mellitus 2. typu, snižuje u pokusných zvířat rozsah ischemicko–reperfuzního poškození. Vzájemná provázanost obou přepisových faktorů je prokazatelná i za méně dramatických okolností. Transkripční faktor Egr-1, popřípadě působky svázané s jeho působením, jako je PDGF (platelet-derived growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor), TNF-α a/nebo IL-1β, vedou k tvorbě PPAR-γ v hladkých svalových buňkách cévní stěny. Zde je vytvářen podtyp PPAR-γ1, který má v organizmu univerzální rozšíření. Podtyp PPAR-γ2 je omezen na tukovou tkáň (21). Účast hladkých svalových buněk v patogenezi aterosklerózy bude popsána v dalším textu.

Egr-1 A LDL-R

Transkripční faktor Egr-1 podporuje nejen tvorbu svého antipodu, transkripčního faktoru PPAR-γ1, ale i tvorbu receptorů pro LDL-cholesterol (LDL-R) buňkami jaterního parenchymu. Prostřednictvím těchto receptorů je LDL cholesterol vychytáván z krevního oběhu dříve, než stačí prostoupit subendotelový prostor aterosklerotických tepen. Tvorba LDL-R v hepatocytech je řízena aktuálními plazmatickými koncentracemi cholesterolu prostřednictvím regulačního motivu **SRE-1** (sterol-regulatory element 1) v promotoru genové DNA kódující tvorbu LDL-R, nebo nezávisle na plazmatických koncentracích cholesterolu prostřednictvím regulačního

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 470

motivu **SIRE** (sterol-independent regulatory element). Po stimulaci jaterních buněk onkostatinem M, cytokinem ze skupiny interleukinu-6, dochází k vazbě transkripčního faktoru Egr-1 na motiv SIRE v promotoru genové DNA pro LDL-R. Podmínkou zahájení syntézy vlastního proteinu LDL-R je současná vazba přepisového faktoru C/EBPβ, neboť v promotoru DNA pro LDL-R chybí vazebné místo (motiv 5'-GCGGGGGCG-3') s afinitou pro přepisový faktor Egr-1. V tomto případě tedy Egr-1 nepůsobí přímo jako transkripční faktor, který ovlivňuje proteosyntézu. Vytvořením aktivačního komplexu s přepisovým faktorem C/EBPβ na regulačním motivu SIRE působí Egr-1 jako tzv. *transkripční koaktivátor*. V komplexu transkripčních faktorů **C/EBPβ – Egr-1** udržuje Egr-1 molekulární konformaci přepisového faktoru C/EBPβ, která je podmínkou pro zahájení novotvorby jaterních receptorů pro LDL-cholesterol (22).

Egr-1 A APOPTOTICKÁ BUNĚČNÁ SMRT

Důležitým mechanizmem, který omezuje nepřiměřenou aktivitu zánětlivých a imunitních reakcí, je včasná zástava růstu efektorových buněk, tedy neutrofilů, monocytů, B- a T-lymfocytů, popřípadě dendritických buněk. Dalším krokem je eliminace těchto buněk apoptotickou smrtí. Apoptóza neboli programovaná buněčná smrt („death by design") je fyziologický proces, který je nezbytný už pro morfogenezi a organogenezi vyvíjejícího se zárodku. V postnatálním životě má apoptóza nezastupitelnou roli v odstraňování potenciálně maligních buněk. Totéž platí o efektorových buňkách zánětlivé a imunitní odpovědi, jejichž nekontrolovaná proliferace by vedla k poškozování organizmu nespecifickými cytotoxickými reakcemi („bystander damage") nebo antigenně specifickými autoimunitními reakcemi. Se stárnutím organizmu dochází k uvolňování kontroly nad mechanizmy programované buněčné smrti. Apoptotické buňky se mohou uplatňovat v rozvoji četných chorob se zánětlivou a autoimunitní složkou, například aterosklerózy (23).

Transkripční faktor Egr-1 řídí apoptotickou buněčnou smrt nejméně dvěma mechanizmy:

1. na úrovni tzv. „proteinů smrtících domén" (death domain proteins),
2. na úrovni proteinu p53.

PROTEINY SMRTÍCÍCH DOMÉN

„Proteiny smrtících domén" patří do skupiny biologicky aktivních působků, jejichž modelovým představitelem je TNF-α. Jsou představovány například proteiny **TNF-α, FasL** a **TRAIL** (TNF-α-related apoptosis-inducing ligand) a jejich receptory **TNFR1** a **Fas/APO-1**. Soubor „proteinů smrtících domén" má zásadní význam při ukončení klonální expanze aktivovaných T-lymfocytů. Tento mechanizmus se označuje jako „activation-induced cell death" (AICD), kdy opakovaná antigenní stimulace T-lymfocytů mění jejich proliferaci v apoptotickou smrt. Selhání tohoto kontrolního mechanizmu vede k poškozování organizmu autoimunitními reakcemi, které jsou namířeny proti antigenům vlastních buněk (24). Jedním z řídících činitelů AICD je transkripční faktor Egr-1, který je tvořen v rámci obranných reakcí organizmu. Faktor Egr-1 vede k tvorbě proteinů FasL a TRAIL ve tkáních, v nichž probíhají zánětlivé a imunitní reakce. Takto „označené" vlastní buňky jsou chráněny před destrukcí aktivovanými T-lymfocyty, v jejichž membráně je exprimován receptor Fas/APO-1 (25). Protein FasL je exprimován buňkami cévního endotelu i za klidových podmínek, zatímco přítomnost receptoru Fas/APO-1 je na endotelové výstelce zanedbatelná. Tato konstelace podporuje protizánětlivý fenotyp endotelových buněk. Cévní výstelka je za běžných okolností odolná k apoptotické smrti. Přítomnost FasL zvyšuje rezistenci endotelových buněk nejen v průběhu imunitních reakcí, jejichž výkonnými činiteli jsou T-lymfocyty, ale i v zánětlivých reakcích, jejichž výkonnými činiteli jsou aktivované neutrofily. Příkladem sterilního zánětu je ischemicko–reperfuzní poškození (26). Aktivované neutrofily nebo T-lymfocyty, které se prostřednictvím adhezních molekul navázaly na endotelové buňky, ztrácejí v přítomnosti FasL schopnost přestupu z cévního lumina do tkáňového intersticia. Namísto transendoteliální migrace podléhají apoptotické smrti (27). Taková ochrana má však i své slabé stránky. Endotelové buňky jsou vysoce vnímavé k apoptóze, kterou vyvolávají oxidované formy LDL aktivací systému Fas/FasL (28). V aterosklerotických lézích je komplex „proteinů smrtících domén" Fas/FasL exprimován buňkami zánětlivého infiltrátu i hladkými svalovými buňkami. Apoptóza těchto buněčných populací destabilizuje pokročilé, nadměrně celularizované aterosklerotické pláty. Solubilní podoba FasL je prokazatelná také v krevním oběhu nemocných s nestabilní anginou pectoris nebo s akutním infarktem myokardu (29).

JADERNÝ FOSFOPROTEIN P53

Protein p53 vede k zástavě růstu buněk, u nichž z nejrůznějších příčin došlo k poškození jaderné DNA. Zástava buněčného cyklu nastává ve fázi G1. Následně vyvolá protein p53 apoptózu postižených buněk. Její mechanizmus je spatřován v protikladných účincích jaderného fosfoproteinu p53 na stěžejní geny apoptotického programu. Dochází k inhibici antiapoptotického genu **Bcl-2** a aktivaci proapoptotického genu **Bax**. Možným mechanizmem je také vliv proteinu p53 na aktivaci „proteinů smrtících domén" Fas/APO-1. Poškození jaderné DNA vede v postižených buňkách rovněž k aktivaci transkripčního faktoru Egr-1 (30). Egr-1 zasahuje do apoptotického programu podporou tvorby jaderného fosfoproteinu p53 (31). Pokud by buňky s poškozenou DNA nebyly včas odstraněny z tkáňového svazku, hrozila by jejich maligní transformace. Kontrola buněčného dělení a růstu tandemem **Egr-1 – p53** je podmínkou udržení celého procesu ve fyziologických mezích. Výpadek této kontroly oddaluje buněčné stárnutí a buňky, jejichž růst se vymkl řídícímu vlivu dvojice **Egr-1 – p53**, se mohou množit bez omezení, teoreticky do nekonečna. Těmito vlastnostmi disponují nádorové buňky. Bylo prokázáno, že buňky mnoha zhoubných tumorů exprimují jen malá množství přepisového faktoru Egr-1 a jaderného fosfoproteinu p53 (32). Snížená aktivita proteinu p53 je prokazatelná v aterosklerotických lézích a v arterializovaných žilních štěpech, jimž je společná zvýšená proliferace hladkých svalových buněk a jejich migrace z cévní médie do intimy. Nedostatečné odstraňování hladkých svalových buněk apoptózou vede k tvorbě neointimy a postupnému uza-

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 471

vírání cévního průsvitu (33). Na druhé straně nedostatečné odstraňování zánětlivých buněk zvyšuje celulární infiltraci aterosklerotických ložisek. Takové léze se stávají nestabilními a náchylnými k ruptuře (34). Náhlé ischemické příhody bývají provázeny rozsáhlou apoptotickou smrtí buněk zánětlivého infiltrátu i hladkých svalových buněk, na níž se vedle komplexu Fas/FasL podílí i zvýšená citlivost k apoptotickým účinkům proteinu p53 (35).

Egr-1 A *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*

Chlamydia pneumoniae je už více než 20 let podezírána z účasti na rozvoji aterosklerózy. Jedním z mechanizmů, jimiž tato intracelulární, podmíněně patogenní bakterie může vstupovat do procesu aterogeneze, je tvorba přepisového faktoru Egr-1. V průběhu infekce jsou na prvním místě zasaženy plicní makrofágy, které pod řídícím vlivem transkripčního faktoru Egr-1 vytvářejí vysoká množství tkáňového faktoru (koagulačního faktoru III). K diseminaci chlamydií z plic do organizmu dochází krevní cestou prostřednictvím infikovaných monocytů. Po jejich zachycení v tepenné stěně přechází infekce na hladké svalové buňky, které rovněž začnou vytvářet transkripční faktor Egr-1. K přestupu infekce z buněk monocyto–makrofágové řady na hladké svalové buňky postačuje relativně malé množství viabilních chlamydií. V chronické fázi onemocnění zřejmě není přítomnost živých bakterií bezpodmínečně nutná a nastartovaný proces je udržován v chodu buňkami monocyto–makrofágové řady, které vytvářejí transkripční faktor Egr-1. Působení na hladké svalové buňky vyvolá změnu jejich fenotypu z klidového v proliferační. K proliferaci dochází zrychlením buněčného cyklu při přechodu z fáze G0 do fáze G1 (36). Proliferace hladkých svalových buněk je provázena vzestupem jejich proteosyntetické aktivity a tvorbou kolagenních vláken, jejichž hromadění postupně omezuje tepenný průsvit. Tyto změny jsou podporovány růstovými faktory **PDGF-A** a **PDGF-B** (platelet-derived growth factor) a **TGF-β** (transforming growth factor-β), jejichž tvorba je řízena transkripčním faktorem Egr-1 a které zpětnovazebně zvyšují jeho pokračující tvorbu (37). Faktor Egr-1 stimuluje nejen proliferaci hladkých svalových buněk a tvorbu kolagenních vláken, ale i tvorbu enzymů ze skupiny tkáňových metaloproteáz (*matrix metalloproteinases*). Tyto proteolytické enzymy štěpí složky mezibuněčné hmoty, především kolagenní vlákna. Mezibuněčná hmota ztrácí svou pevnost a jednotlivé buňky se uvolňují z tkáňového svazku. Hladké svalové buňky přestupují z tepenné médie do intimy. Dochází k zesilování tloušťky intimy za vzniku *neointimy*, do značné míry na úkor původního cévního průsvitu. Endotelové buňky vytvářejí vlivem faktoru Egr-1 *neokapiláry*, které pronikají z opačného směru k témuž cíli: rostoucímu aterosklerotickému plátu na pomezí médie a intimy (38). Zvýšená tvorba faktoru Egr-1 hladkými svalovými buňkami je vyvolána také jinými infakčními původci, jak Gram-pozitivními koky (*Staphylococcus aureus*), tak i Gram-negativními bakteriemi (*Escherichia coli*). V případech akutní infekce těmito původci však dochází spíše k odumírání hladkých svalových buněk než k jejich proliferaci. Přesto nelze vyloučit, že chronické infekce – jak bakteriální, tak i virové – vedou opakovanou antigenní stimulací k proliferaci hladkých svalových buněk prostřednictvím aktivace faktoru Egr-1. Podobná situace nastává i u nemocných po transplantaci srdce, kteří jsou postiženi koronární angiopatií. Zvýšenou aktivitu transkripčního faktoru Egr-1 v hladkých svalových buňkách cévní stěny lze v takových případech prokázat už před morfologicky zřejmým rozvojem neointimy (39).

Egr-1 V AKUTNÍCH ISCHEMICKÝCH SYNDROMECH

Biologické vlastnosti aterosklerotických lézí jsou do značné míry určovány poměrem mezi množstvím kolagenních vláken a buněk zánětlivého infiltrátu. Při převaze kolagenu a ostatních proteinů mezibuněčné hmoty bývají aterosklerotické pláty stabilní a nemocní trpí chronickou námahovou anginou pectoris i při rozsáhlé obstrukci věnčitých tepen. Pokud však v ohrožených cévních segmentech dominují buňky zánětlivého infiltrátu, bývají aterosklerotické pláty nestabilní a náchylné k ruptuře, a to i při relativně málo významné výchozí mechanické obstrukci. Zvýšená aktivita transkripčního faktoru Egr-1 je v pokročilých aterosklerotických lézích prokazatelná bez ohledu na klinický vývoj (40). Poranění cévního endotelu – ať už působením biomechanických sil, aterogenních lipoproteinů nebo infekčních činitelů – vyvolá tvorbu přepisového faktoru Egr-1 (41). Pokud reparace cévní stěny není schůdná ani za cenu tvorby neointimy, vedou působky vytvářené řídícím vlivem faktoru Egr-1 k destabilizaci aterosklerotických plátů. Jednou z příčin nepříznivého vývoje je ztráta receptoru typu II pro TGF-β, ať už mutací receptorového proteinu nebo vystupňovanou aktivitou faktoru Egr-1 (42). Ztráta vlastního signálního receptoru znemožňuje biologické účinky TGF-β, profibrotického, proapoptotického a protizánětlivého působku, jehož tvorba je rovněž pod kontrolou faktoru Egr-1. Transkripční faktor Egr-1 nadto zvyšuje tvorbu antiapoptoticky působících mediátorů IL-2 a M-CSF, jejichž zastoupení se v pokročilých aterosklerotických lézích zvyšuje. Nevyhnutelně se zvyšuje i počet buněk zánětlivého infiltrátu, které jsou zprvu odolné k apoptotické smrti („failure to die“) (43). Působky vytvářené řídícím vlivem faktoru Egr-1 vedou k tvorbě neokapilár, které pronikají do hypercelularizovaných a zvýšeně zranitělných aterosklerotických plátů. (44). Zvyšuje se celková i místní koagulační pohotovost (45). Rupturou nestabilního plátu se obnaží ateronekrotické jádro bohaté na lipidy a zbytky odumřelých buněk. Fragmenty jejich membrán se vyznačují mohutným prokoagulačním potenciálem, za který odpovídá tkáňový faktor (koagulační faktor III). Vystupňovaná syntéza tkáňového faktoru je soustředěna do buněk zánětlivého infiltrátu. Makrofágy mohou být aktivovány chlamydiovou infekcí nebo prozánětlivými působky, které jsou tvořeny pod řídícím vlivem faktoru Egr-1 z nejrůznějších příčin (46, 47). Naproti tomu nemocní, kteří vytvářejí dostatečné množství protizánětlivého cytokinu IL-10, jsou do značné míry chráněni před rozvojem či dopadem akutních ischemických příhod (48). Ochranné účinky IL-10 spočívají kromě jiného v potlačení aktivit přepisového faktoru Egr-1. Působením IL-10 je omezena aktivace buněk zánětlivého infiltrátu, které vytvářejí omezené množství prozánětlivých cytokinů a tkáňového faktoru (49). Srovnatelným ochranným mechanizmem se vyznačují inhibitory HMG-CoA reduktázy neboli statiny. Podobně jako IL-10 omezují statiny v rámci svých „pleiotrop-

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 472

ních“ účinků aktivity přepisového faktoru Egr-1 s příznivými důsledky na tvorbu prozánětlivých cytokinů a tkáňového faktoru, koagulačního proteinu, který je hlavním aktérem náhlých kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod (50).

Zkratky

AICD – activation-induced cell death
bFGF – basic fibroblast growth factor
CD14 – receptor pro lipopolysacharid
CD16 – receptor pro část Fcγ imunoglobulinů
CD36 – scavengerový receptor třídy B
Egr-1 – transkripční faktor (early growth response factor-1)
HIF-1 – hypoxia-inducible factor-1
IFN-γ – interferon-γ
IL-2 – interleukin-2
LDL – lipoproteiny o nízké hustotě (low-density lipoproteins)
LDL-R – receptor pro LDL-cholesterol
PAI-1 – inhibitor aktivátoru plazminogenu (plasminogen activator inhibitor-1)
PDGF – platelet-derived growth factor
PPAR-γ – peroxisome proliferator-activated receptor-γ
SIRE – sterol-independent regulatory element
SRE-1 – sterol-regulatory element 1
TGF-β – transforming growth factor-β
TRAIL – TNFα-related apoptosis-inducing ligand
VEGF – cévní endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)

LITERATURA

1. **Ludewig, B., Krebs, P., Scandella, E.:** Immunopathogenesis of atherosclerosis. J. Leukocyte Biol., 2004, 76, s. 300-306.
2. **Swirnoff, A., Milbrandt, J.:** DNA-binding specificity of NGFI-A and related zinc finger transcription factors. Mol. Cell. Biol., 1995, 15, s. 2275-2287.
3. **Khachigian, L. M., Lindner, V., Williams, A. J., Collins, T.:** Egr-1-induced endothelial gene expression: a common theme in vascular injury. Science, 1996, 271, s. 1427-1431.
4. **Gimbrone, M. A.:** Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. Am. J. Pathol., 1999, 155, s. 1-5.
5. **Khachigian, L. K., Collins, T.:** Inducible expression of Egr-1-dependent genes. A paradigm of transcriptional activation in vascular endothelium. Circ. Res., 1997, 81, s. 457-461.
6. **Huang, L. E., Bunn, H. F.:** Hypoxia-inducible factor and its biomedical relevance. J. Biol. Chem., 2003, 278, s. 19575-19578.
7. **Parsa, C. J., Kim, J., Riel, R. U. et al.:** Cardioprotective effects of erythropoietin in the reperfused ischemic heart. A potential role for cardiac fibroblasts. J. Biol. Chem., 2004, 279, s. 20655-20662.
8. **Karayiannakis, A. J., Zbar, A., Polychronidis, A., Simopoulos, C.:** Serum and drainage fluid vascular endothelial growth factor levels in early surgical wounds. Eur. Surg. Res., 2003, 35, s. 492-496.
9. **Schalch, P., Patejunas, G., Retuerto, M. A. et al.:** Homozygous deletion of early growth response 1 gene and critical limb ischemia after vascular ligation in mice: evidence for a central role in vascular homeostasis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2004, 128, s. 595-601.
10. **Sarateanu, C. S., Retuerto, M. A., Beckmann, J. T. et al.:** An Egr-1 master switch for arteriogenesis: studies in Egr-1 homozygous negative and wild-type animals. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2006, 131, s. 138-145.
11. **Yan, S.–F., Lu, J., Xu, L. et al.:** Pulmonary expression of early growth response-1: biphasic time course and effect of oxygen concentration. J. Appl. Physiol., 2000, 88, s. 2303-2309.
12. **Landesberg, L. J., Ramalingam, R., Lee, K. et al.:** Up-regulation of transcription factors in lung in the early phase of postpneumonectomy lung growth. Am. J. Physiol., 2001, 281, s. L1138-L1149.
13. **Cui, M. Z., Penn, M. S., Chisolm, G. M.:** Native and oxidized low density lipoprotein induction of tissue factor gene expression in smooth muscle cells is mediated by both Egr-1 and Sp1. J. Biol. Chem., 1999, 274, s. 32795-32802.
14. **Stoyanova, E., Tesch, A., Armstrong, V. W., Wieland, E.:** Enzymatically degraded low density lipoproteins are more potent inducers of egr-1 mRNA than oxidized or native low density lipoproteins. Clin. Biochem., 2001, 34, s. 483-490.
15. **Takahashi, Y., Fujioka, Y., Takahashi, T. et al.:** Chylomicron remnants regulate early growth response factor-1 in vascular smooth muscle cells. Life Sci., 2005, 77, s. 670-682.
16. **Zhou, X.:** CD4+ T cells in atherosclerosis. Biomed. Pharmacotherapy, 2003, 57, s. 287-291.
17. **Thiel, C., Cibelli, G.:** Regulation of life and death by the zinc finger transcription factor Egr-1. J. Cell. Physiol., 2002, 193, s. 287-292.
18. **Fu, M., Zhu, X., Zhang, J. et al.:** Egr-1 target genes in human endothelial cells identified by microarray analysis. Gene, 2003, 315, s. 33-41.
19. **Yan, S.–F., Fujita, T., Lu, J. et al.:** Egr-1, a master switch coordinating upregulation of divergent gene families underlying ischemic stress. Nat. Med., 2000, 6, s. 1355-1361.
20. **Okada, M., Yan, S.–F., Pinsky, D. J.:** Peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ) activation suppresses ischemic induction of Egr-1 and its inflammatory gene targets. FASEB J., 2002, 16, s. 1861-1868.
21. **Fu, M., Zhang, J., Lin, Y. et al.:** Early growth response factor-1 is a critical transcriptional mediator of peroxisome proliferator-activated receptor-γ1 gene expression in human aortic smooth muscle cells. J. Biol. Chem., 2002, 277, s. 26808-26814.
22. **Zhang, F., Lin, M., Abidi, P. et al.:** Specific interaction of Egr-1 and c/EBPβ leads to the transcriptional activation of the human low density lipoprotein receptor gene. J. Biol. Chem., 2003, 278, s. 44246-44254.
23. **Winn, R. K., Harlan, J. M.:** The role of endothelial cell apoptosis in inflammatory and immune diseases. J. Thromb. Haemost., 2005, 3, s. 1815-1824.
24. **Ju, S. T., Panka, D. J., Cui, H. et al.:** Fas(CD95)/FasL interactions required for programmed cell death after T-cell activation. Nature, 1995, 373, s. 444-448.
25. **Droin, N. M., Pinkoski, M. J., Dejardin, E., Green, D. R.:** Egr family members regulate nonlymphoid expression of Fas ligand, TRAIL, and tumor necrosis factor during immune responses. Mol. Cell. Biol., 2003, 23, s. 7638-7647.
26. **Yang, J., Jones, S. P., Suhara, T. et al.:** Endothelial cell overexpression of Fas ligand attenuates ischemia-reperfusion injury in the heart. J. Biol. Chem., 2003, 278, s. 15185-15191.
27. **Sata, M., Walsh, K.:** TNF-α regulation of Fas ligand expression on the vascular endothelium modulates leukocyte extravasation. Nat. Med., 1998, 4, s. 415-420.
28. **Sata, M., Walsh, K.:** Endothelial cell apoptosis induced by oxidized LDL is associated with the down-regulation of the cellular caspase inhibitor FLIP. J. Biol. Chem., 1998, 273, s. 33103-33106.
29. **Shimizu, M., Fukuo, K., Nagata, S. et al.:** Increased plasma levels of the soluble form of Fas ligand in patients with acute

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 473

myocardial infarction and unstable angina pectoris. J. Am. Coll. Cardiol., 2002, 39, s. 585-590.
30. **Quinones, A., Dobberstein, K. U., Rainov, N. G.:** The egr-1 gene is induced by DNA-damaging agents and non-genotoxic drugs in both normal and neoplastic human cells. Life Sci., 2003, 72, s. 2975-2992.
31. **Nair, P., Muthukkumar, S., Sells, S. F. et al.:** Early growth response-1-dependent apoptosis is mediated by p53. J. Biol. Chem., 1997, 272, s. 20131-20138.
32. **Krones–Herzig, A., Adamson, E., Mercola, D.:** Early growth response 1 protein, an upstream gatekeeper of the p53 tumor suppressor, controls replicative senescence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, s. 3233-3238.
33. **Rodríguez–Campos, A., Ruiz–Enríquez, P., Faraudo, S., Badimon, L.:** Mitogen-induced p53 downregulation precedes vascular smooth muscle cell migration from healthy tunica media and proliferation. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2001, 21, s. 214-219.
34. **Merched, A. J., Williams, E., Chan, L.:** Macrophage-specific p53 expression plays a crucial role in atherosclerosis development and plaque remodeling. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2003, 23, s. 1608-1614.
35. **Bennett, M. R., Littlewood, T. D., Schwartz, S. M., Weissberg, P. L.:** Increased sensitivity to human vascular smooth muscle cells from atherosclerotic plaques to p53-mediated apoptosis. Circ. Res., 1997, 81, s. 591-599.
36. **Rupp, J., Hellwig–Burgel, T., Wobbe, V. et al.:** Chlamydia pneumoniae infection promotes a proliferative phenotype in the vasculature through Egr-1 activation in vitro and in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102, s. 3447-3452.
37. **Kamimura, M., Bea, F., Akizawa, T. et al.:** Platelet-derived growth factor induces tissue factor expression in vascular smooth muscle cells via activation of Egr-1. Hypertension, 2004, 44, s. 944-951.
38. **Haas, T. L., Stitelman, D., Davis, S. J. et al.:** Egr-1 mediates extracellular matrix-driven transcription of membrane type 1 matrix metalloproteinase in endothelium. J. Biol. Chem., 1999, 274, s. 22679-22685.
39. **Wada, Y., Fujimori, M., Suzuki, J. et al.:** Egr-1 in vascular smooth muscle cell proliferation in response to allo-antigen. J. Surg. Res., 2003, 115, s. 294-302.
40. **McCaffrey, T. A., Fu, C., Du, B. et al.:** High-level expression of Egr-1 and Egr-1-inducible genes in mouse and human atherosclerosis. J. Clin. Invest., 2000, 105, s. 653-662.
41. **Vidal, F., Aragonés, J., Alfranca, A., de Landázuri, M. O.:** Up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 after endothelial denudation: role of transcription factor Egr-1. Blood, 2000, 95, s. 3387-3395.
42. **Du, B., Fu, C., Kent, C. et al.:** Elevated Egr-1 in human atherosclerotic cells transcriptionally represses the transforming growth factor-β type II receptor. J. Biol. Chem., 2000, 275, 39039-39047.
43. **Lutgens, E., Gijbels, M., Smook, M. et al.:** Transforming growth factor-β mediates balance between inflammation and fibrosis during plaque progression. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2002, 22, s. 975-982.
44. **Virmani, R., Kolodgie, F. D., Burke, A.P. et al.:** Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture. Angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2005, 25, s. 2054-2061.
45. **Wu, S.–Q., Minami, T., Donovan, D. J., Aird, W. C.:** The proximal serum response element in the Egr-1 promoter mediates response to thrombin in primary human endothelial cells. Blood, 2002, 100, s. 4454-4461.
46. **Bea, F., Puolakkainen, M. H., McMillen, T. et al.:** Chlamydia pneumoniae induces tissue factor expression in mouse macrophages via activation of Egr-1 and the MEK-ERK1/2 pathway. Circ. Res., 2003, 92, s. 394-401.
47. **Akuzawa, N., Kurabayashi, M., Ohyama, Y. et al.:** Zinc finger transcription factor Egr-1 activates Flt-1 gene expression in THP-1 cells on induction for macrophage differentiation. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2000, 20, s. 377-384.
48. **Heeschen, C., Dimmeler, S., Hamm, C. W. et al. and CAPTURE Study Investigators:** Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. Circulation, 2003, 107, s. 2109-2114.
49. **Kamimura, M., Viedt, C., Dalpke, A. et al.:** Interleukin-10 suppresses tissue factor expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages via inhibition of Egr-1 and a serum response element/MEK-ERK1/2 pathway. Circ. Res., 2005, 97, s. 305-313.
50. **Bea, F., Blessing, E., Shelley, M. I. et al.:** Simvastatin inhibits expression of tissue factor in advanced atherosclerotic lesions of apolipoprotein E deficient mice independently of lipid lowering: potential role of simvastatin-mediated inhibition of Egr-1 expression and activation. Atherosclerosis, 2003, 167, s. 187-194.

V průběhu práce na tomto článku byl publikován téměř identický článek: Early growth response-1 in cardiovascular pathology; by Levon M. Khachigian, Circulation Research 2006; 98: 186-191. Případný zájemce o danou problematiku může oba články porovnat.

Autoři prohlašují, že během vlastní práce tento článek neměli k dispozici a nečerpali z něj. Veškeré předkládané závěry jsou dílem vlastní práce autorů. Na podporu svého prohlášení nemohou autoři nabídnout nic než vlastní čestné slovo.

P. Kuneš, J. Krejsek

Práce vznikla s podporou výzkumného záměru MŠMT ČR č. MSM 0021620812.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 474

PŮVODNÍ PRÁCE

Výskyt, diagnostika a léčba plicního karcinomu v České republice v roce 2003

Marel M., Krejbich F., Stránská P., Skácel Z., Měřička O., Homolka J.
I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Epidemie plicního karcinomu nekončí. Podle údajů o incidenci a mortalitě v České republice je zřejmé, že u mužů oba tyto parametry klesají, u žen pravděpodobně dochází k zastavení jejich nárůstu. Podle současných epidemiologických ukazatelů jsou počty nových onemocnění stále velmi vysoké. Mírně narůstají počty adenokarcinomů. Nedaří se zlepšit včasnost záchytu TNM stadií I a II , kterých diagnostikujeme méně než 21 %, z čehož vyplývá i nízký počet indikací resekční léčby, které dosáhly v roce 2003 úrovně 10,8 % u mužů a 10,1 % u žen. Pozitivní je vyšší počet verifikovaných tumorů (72 % u mužů a 69 % u žen) a větší procento přežívajících 5 let, mužů 6,3 % a žen 9,4 %, než tomu bylo před 10 lety. Ve sdělení budou dále popsány regionální rozdíly v incidenci plicního karcinomu (zřetelný gradient mezi západní a východní částí republiky) i rychlost diagnostiky a indikace léčby.
Klíčová slova: plicní karcinom, adenokarcinom, resekční léčba.

ABSTRACT

Marel M., Krejbich F., Stránská P. et al.: Incidence, Diagnostics and Therapy of the Lung Cancer in the Czech Republic in 2003

Lung cancer epidemic has not ended. According to the data on the incidence and mortality in the Czech Republic it is obvious that both parameters decline in males; the rise in women probably ends. According to the present epidemiological parameters the number of new cases is still very high. Number of adenocarcinomas is slightly rising. No improvement has been achieved in the early diagnostics of TNM stage I and II, which are diagnosed in less than 21 %. It brings low number of indications for resection therapy, which in 2003 achieved 10.8 % for men and 10.1 % for women. Positive appears the higher number of verified tumours (72 % in men and 69 % in women) and the higher percentage of those who survived over 5 years (6.3 % in men and 9.4 % in women) in comparison with the situation 10 years earlier. The presented paper describes regional differences in the incidence of lung carcinoma (apparent gradient between the western and eastern part of the country) and the promptness of the diagnostics and the treatment indications.
Key words: lung cancer, adenocarcinoma, non-resection therapy. *Po.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 474–478.

Plicní karcinom (BCA) zůstává po mnoho let jedním z nejzávažnějších zdravotních problémů v České republice. Incidence u mužů sice od poloviny 90. let minulého století mírně poklesla, avšak stále je jednou z nejvyšších v Evropě i ve světě. U žen dochází teprve v posledních letech k zastavení růstu incidence. Ve sdělení bychom rádi popsali vývoj i současný stav nejdůležitějších ukazatelů tohoto onemocnění.

METODY

Podkladem sdělení jsou údaje získané z Národního onkologického registru ČR, Státního zdravotního úřadu a z retrospektivního zpracování sestav nemocných z některých klinických pracovišť v ČR v posledních letech. Statistické zhodnocení bylo provedeno pomocí χ-kvadrát testu, v případě malých počtů s Yatesovou korekcí. Při posuzování dlouhodobých trendů byla použita metoda nejmenších čtverců.

VÝSLEDKY

Z nedávno získaných údajů o úmrtnosti na BCA v letech 1931–2003 ze Státního zdravotního ústavu vyplývá, že se počet mužů a žen zemřelých na toto onemocnění v České republice se v tomto období zvýšil cca 10x. V počtu zemřelých i v úmrtnosti mužů je od roku 1990 významně klesající trend (p=0,01). U žen tento trend nebyl prokázán ani v počtu zemřelých ani v úmrtnosti (p=0,35.) (tab. 1).

prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.
120 00 Praha 2, Kateřinská 19
fax: +420 224 941 500, e-mail: miloslav.marel@vfn.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 475

Tab. 1. Úmrtnost na BCA v letech 1931–2003

Rok	muži – absolut. počet	ženy – absolut. počet	n/100 000 muži standardizovaná na evropský standard	n/100 000 ženy standardizovaná na evropský standard
1931	295	110	8	3
1940	426	134	16	4
1960	3145	386	75	8
1980	5100	638	112	10
2000	4480	1246	90	18
2003	4227	1341	81	19

Vývoj incidence BCA v České republice (n/100 000) od roku 1970 do roku 2003 ukazuje tabulka 2.

Tab. 2. Incidence BCA v České republice v letech 1970–2003

Rok	1970	1980	1990	2003
muži	89,4	100,2	99,6	92,5
ženy	7,7	11	15,9	26,7

Z tabulky vyplývá, že vrchol incidence byl u mužů v 90. letech 20. století (1996 = 102,3), u žen byla zatím nejvyšší incidence v roce 2002 (26,9). Pro lepší představu uvádíme i absolutní počty diagnostikovaných (tab. 3). V roce 2003 to bylo 4589 mužů a 1397 žen. V incidenci u mužů nelze pozorovat klesající trend v 90. letech, spíše kolísání s mírnou „tendencí" k poklesu (p=0,1), naopak u žen je v incidenci do roku 2001 statisticky významný vzestup (p=0,01), který je v posledních dvou letech vystřídán stagnací.

Tab. 3. Absolutní počty diagnostikovaných mužů a žen dle věku

Muži	absolutně	n/100 000 věk. skupiny
do 49 let	191	–
50–54	405	s103/
55–59	702	198/
60–64	784	316/
65–69	741	406/
70–74	798	483/
75–79	582	500/
starší	386	–
celkem	4589	
Ženy	**absolutně**	**n/100 000 věk. skupiny**
do 49 let	92	–
50–54	119	30/
55–59	192	50/
60–64	179	63/
65–69	168	73/
70–74	221	93/
75–79	249	121/
starší	177	–
celkem	1397	

Pokud se blíže podíváme na incidenci dle věkových skupin pro rok 2003, je zřejmé, že u mužů i u žen se BCA diagnostikuje nejvíce ve věku 75–79 let (500/100 000 mužů, 121/100 000 žen).

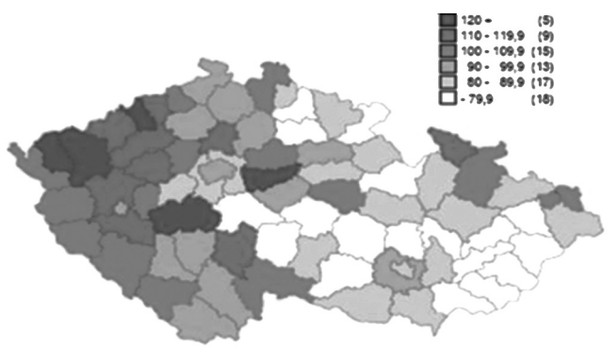
Ve věku pod 60 let bylo diagnostikováno v roce 2003 z celkového počtu 4589 nemocných 1298 (28,2 %) mužů. Mezi ženami bylo diagnostikováno toto onemocnění pod 60 let u 403 nemocných z celkového počtu 1397 (28,8 %).

Tab. 4. Incidence bronchogenního karcinomu podle regionů České republiky

Region	muži	ženy
Praha	95,7	**45,0**
Středočeský	103,3	28,9
Jihočeský	101,7	25,8
Plzeň	**113,8**	27,8
Karlovy Vary	112,2	44,4
Ústí nad Labem	103,4	36,0
Pardubice	80,0	19,7
Jihomoravský	82,4	**17,8**
Olomouc	72,1	22,9
Zlín	**64,1**	19,1
Moravsko–Slezský	96,6	23,2

Tabulka 4 znázorňuje regionální rozdíly v incidenci bronchogenního karcinomu. Nejvyšší incidence byla u mužů v Plzeňském kraji a u žen v Praze. Naopak nejnižší je u mužů ve Zlínském kraji a u žen v Jihomoravském. Rozdíl incidence BCA v roce 2003 dle jednotlivých krajů je statisticky významný jak u mužů (p=0,003), tak i u žen (p=0,0006).

Pokud jsou výše uvedené údaje o incidenci plicního karcinomu zanesené do mapy České republiky vidíme výrazný trend vyššího výskytu v západních a středních částech republiky ve srovnání s východními částmi (obr. 1).



Obr. 1. Mapa České republiky s vyznačením výše incidence plicního karcinomu

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 476

Tab. 5. Morfologické typy BCA v České republice a na dvou klinických pracovištích

Histologie		1985	1990	1997	1998-2000	2002	2001–2003	2004–2005
epidermoidní karcinom	ČR	55 %	52 %	51 %		51 %		
	FN Motol				49 %		37 %	
	I. TRN							29 %
adenokarcinom	ČR	13 %	17 %	19 %		20 %		
	FN Motol				26%		34 %	
	I. TRN							27 %
malobuněčný karcinom	ČR	23 %	23 %	23 %		22 %		
	FN Motol				18 %		18 %	
	I. TRN							25 %
nediferencovaný – velkobuněčný karcinom	ČR	9 %	8 %	7 %		7 %		
	FN Motol				7 %		11 %	
	I. TRN							19 %

Údaje o úmrtnosti pro rok 2003 jsou podobné jako údaje o incidenci. Z nemocných mužů zemřelo pod 60 let 1072, což je 25,4 % z celkového počtu 4219 zemřelých. U žen zemřelo v tomtéž roce ve věku pod 60 let na diagnózu BCA 325 nemocných, což bylo 24,2 % ze všech 1339 zemřelých žen s BCA. Nejvyšší mortalita byla u mužů ve věku 80–84 let, 529/100 000, u žen ve věku 75–79 let, 114/100 000.

Histologické typy BCA se v České republice mění jen málo, jak vyplývá z tabulky 5, která zahrnuje údaje jak pro celou Českou republiku, tak ze dvou pneumologických pracovišť z posledních let. Lze pozorovat mírný pokles epidermoidního typu BCA a nárůst adenokarcinomu. Pokles epidermoidního typu BCA a nárůst adenokarcinomu nejsou statisticky významné – respektive nedosáhly ještě statistické významnosti (p=0,12).

Pokud porovnáváme uzemní rozdíly ve výskytu jednotlivých morfologických typů, zjišťujeme, že nejvyšší počet hlášení epidermoidního typu je v Plzeňském kraji 29,8/100 tisíc, malobuněčného typu je nejvíce v Jihočeském kraji 11,8/100 000 a adenokarcinomů v Karlovarském kraji 14,1/100 000.

Z hlášení nových onemocnění plicním karcinomem lze také stanovit rozdíly ve věku, kdy vzniká onemocnění dle morfologického typu. Jak se zdá, malobuněčný karcinom postihuje ve větší míře než ostatní typy mladší jedince. Nejvíce nemocných s malobuněčným typem nádoru bylo v roce 2003 u osob ve věku 55–59 let, s epidermoidním karcinomem a adenokarcinomem bylo nejvíce nemocných ve vyšším věku, 60–64 let.

O současné úrovni diagnostiky a léčby nás rovněž informují data v ročence Novotvary 2003 vydané UZISem ČR.

Ze všech nově diagnostikovaných nemocných mužů v České republice (4589) bylo histologicky verifikováno 72 %, nejvíce v Plzeňském kraji 90 %. Včasnost diagnostiky byla hodnocena u 4076 nemocných. Z nich bylo do 3 týdnů diagnostikováno 62,6 %, nad 6 týdnů 10,6 %.

Stadia, ve kterých byli nemocní diagnostikováni, byla hodnocena u 3428. Z nich bylo v I. stadiu TNM diagnostikováno 398 (11,6 %), ve druhém TNM stadiu bylo 293 (8,5 %) ve III. TNM stadiu bylo 1106 (32,2 %) a ve IV. stadiu TNM bylo nejvíc nemocných – 1631 (47,7 %).

Chirurgickou léčbu (exstirpaci či radikální odstranění nádoru) mělo 10,8 % nemocných mužů, radioterapii (RT) 21,8 %, chemoterapii (CHT) 32,1 %, neléčeno bylo 44,5 %, nejvíce v kraji Praha.

Podobné údaje pro ženy jsou následující: Z celkem 1397 nově diagnostikovaných bylo verifikováno 69 %, nejvíce v kraji Olomouc – 86,7 %. Včasnost diagnostiky byla hodnocena u 1193 nemocných žen. Do 3 týdnů bylo diagnostikováno 61 %, nad 6 týdnů 12,2 %. Stadia TNM byla stanovena u 994 žen. V I. stadiu TNM bylo diagnostikováno 10,3 %, ve II. stadiu TNM 6,9 %, ve III. stadiu TNM 27 % a ve IV. stadiu 55,8 %.

Chirurgickou léčbu (exstirpaci či radikální odstranění nádoru) podstoupilo 10,1 % nemocných žen, RT mělo 18,5 %, CHT 31,1 %, neléčeno bylo 47,1 %.

Výše uvedené počty operovaných mužů a žen platí pro celou Českou republiku. Pokud sledujeme počty operovaných na jednotlivých pracovištích, vidíme, že v těchto různě selektovaných souborech procento operovaných kolísá mezi 18,6 % až po 30 % dle zaměření pracoviště. Nejčastěji se pohybují kolem 20 % z přijatých nemocných. Například dle údajů z plzeňské kliniky v rozmezí let 1986–1997 odeslali k operaci 362 nemocných, což bylo cca 20 % ze všech tehdy diagnostikovaných (1). V dříve publikovaných sestavách nemocných z II. TRN kliniky Praha – Veleslavín z let 1985–1990 bylo procento operovaných nemocných s nemalobuněčným BCA 28 %. Ze sestavy nemocných s BCA z let 2004–2005 z I. kliniky TRN jsme odeslali k operaci 18,6 % ze všech diagnostikovaných a 25 % z nemalobuněčných nádorů. Tedy zcela stejně, jako bylo odesláno z brněnské kliniky v letech 2000–2003 (24,7 %) (2–4).

Pětileté přežívání nemocných z let 1994–1998 bylo u mužů 6,3 % a 9,4 % u žen pro všechna stadia TNM. Pětileté přežívání nemocných s epidermoidním karcinomem bylo vyšší než u nemocných s malobuněčným typem. U prvého typu muži přežili 5 let v 8 %, ženy v 9,9 %, s malobuněčným karcinomem přežilo 5 let pouze 4,6 % mužů a 6,1 % žen.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 477

DISKUZE

Přes některé pozitivní ukazatele – pokles incidence plicního karcinomu u mužů – nelze hovořit o konci celosvětové epidemie tohoto onemocnění. Podle posledních údajů v USA vznikne 171 900 nových onemocnění a 157 200 nemocných na něj zemře. Je příčinou 31 % a 25 % úmrtí na rakovinu u mužů a žen.

Plicní karcinom je třetí nejčastěji diagnostikovaný karcinom v EU. Odhad pro rok 2000 bylo 243 600 nových nemocných. Poměr muži:ženy je 4:1. Nejvyšší incidence a mortalita pro muže je v Maďarsku, Polsku a Belgii, pro ženy v Dánsku, Maďarsku a UK (5).

Pokud srovnáme starší údaje s výše uvedenými, vidíme, že se situace nelepší ani v České republice. BCA je i nadále nejčastěji smrtícím nádorem u mužů a třetím nejčastěji smrtícím nádorem u žen (za kolorektálním karcinomem a karcinomem prsu).

Na BCA umírá v České republice stále téměř 5600 osob, mění se poměr muži ženy od dříve uváděných 10:1 k současnému poměru 3:1.

Za zajímavý považujeme poznatek, že incidence BCA je zřetelně vyšší v západních a středních Čechách ve srovnání se situací na východě republiky. Vysvětlení pro tento fakt nemáme. Možná je to důsledek rozdílu v úrovní radiace v uvedených lokalitách či odlišných kuřáckých zvyků.

Přes zvyšující se úroveň odborného i laického povědomí o této nemoci se nedaří zvýšit počty diagnostikovaných nemocných v časnějších TNM stadiích – např. v roce 1980 bylo v I. a II. stadiu diagnostikováno 39,4 % mužů a 27,87 % žen, v roce 1996 to bylo jen 16,7 % mužů a 15,1 % žen. V posledním hodnoceném roce 2003 lze pozorovat lehké zlepšení, kdy se I. a II. stadium TNM diagnostikovalo u 20,1 % nemocných mužů a 17,2 % žen s BCA.

Stejně jako v USA, lze i u nás pozorovat trend přibývání adenokarcinomů. V nedávno publikovaném souboru 209 nemocných z I. TRN kliniky jich bylo 27 %, přičemž nejčastějším zůstává epidermoidní typ s 29 % (3).

Jako příznivý trend lepší úrovně diagnostiky lze hodnotit i vyšší procento verifikovaných BCA v České republice. V roce 2003 byl nádor morfologicky ověřen u 72 % mužů a 69 % žen, zatímco v roce 1980 byl BCA verifikován pouze u 63 % nemocných bez rozdílu pohlaví. I v procentu osob pozdě diagnostikovaných (za více než 6 týdnů) dochází k příznivému posunu ve prospěch dříve diagnostikovaných. V roce 1980 byl BCA diagnostikován za více než 6 týdnů u 26 % nemocných, v roce 2003 „jen“ u 10,6 % mužů a 12,2 % žen.

Naopak překvapením pro nás byly současně uváděné vysoké počty neléčených (pouze symptomatická léčba nemocných (45 % mužů a 47 % žen). Tento údaj můžeme srovnat s údaji z let minulých. Tak například v berounské studii z let 1981–1985 jsme pouze symptomatickou léčbu indikovali přibližně stejnému počtu nemocných – 46 % bez rozdílu pohlaví (6).

Z dříve zpracovaných údajů o léčbě pro celou Českou republiku z let 1980 a 1990 vyplývá, že počty neléčených mužů byly v těchto letech 36 % a 33 %, u žen nebylo léčeno v roce 1980 v 40 % a v roce 1990 37 % (2). Jak se zdá, v současnosti dochází k přísnějším kritériím indikací léčby a vzhledem k pokročilosti rozsahu onemocnění je pouze paliativní – symptomatická léčba indikována většímu počtu nemocných – tedy cca 45–47 %.

Vývoj ukazatelů léčby se mění jen málo. Pozitivní je, že oproti 9,3 % operovaným mužů z let 1980 jich dnes podstoupí tuto léčbu 10,8 %, u žen se procento operovaných změnilo méně, z 9,4 % na 10,1 %. Tento údaj o současné úrovni operability je srovnatelný s ostatními zeměmi EU kde se pohybuje od 7 % do 10 % (5). Například v neselektovaném souboru všech 285 nemocných z kraje Gaevleborg ve Švédsku z let 1997–1999 odeslali k operaci pouze 28 (9,8 %) (7).

Indikací RT, jak se zdá, během uplynulých 26 let ubývá. Oproti 26 % mužů a 19 % žen podstoupivších RT v roce 1980 je jich v roce 2003 21,8 % a 18,5 %. Naopak přibylo procento nemocných léčených CHT. V roce 1980 to bylo 17,8 % mužů a 18,4 % žen, v roce 2003 pak 32,1 % mužů a 31,1 % žen.

Co se týče údajů o přežívání nemocných s BCA, pozorujeme rovněž zlepšení. Oproti 4 % mužů a 5,3 % žen s plicním karcinomem z let 1981–1990 přežívá 5 let v současně sledované kohortě nemocných z let 1994–1998 6,3 % mužů a 9,4 % žen, tedy podobně jako v ostatních evropských zemích (8). Stejně jako jiní autoři i my prokazujeme delší přežívání nemocných s epidermoidním karcinomem ve srovnání s nemocnými s malobuněčným typem karcinomu (9).

Jak se zdá, hlavním důvodem změn v epidemiologických ukazatelích BCA jsou měnící se kuřácké zvyky, důkladnější diagnostika (narůstající počty CT, PET aj.) i zlepšené možnosti CHT a operativy. K zásadnímu obratu může vést další rozšíření nejúčinnějších léčebných modalit (kombinace CHT a operace, nové účinné léky i další studium biologické léčby nádorů) a prosazení skríninkových metod (low dose spiral CT v kombinaci s autofluorescenční bronchoskopií u rizikových skupin určených dle genetických rizik, biomarkerů, profesionální zátěže, kuřáctví a spirometrie) (10–12) do včasného vyhledávání operabilních forem BCA.

Zkratky

BCA – plicní karcinom
CT – počítačová tomografie
CHT – chemoterapie
PET – pozitronová e tomografie
RT – radioterapie

LITERATURA

1. **Plicková, K., Špidlen, V., Pešek, M., Mukenšnábl, P.:** Analýza přežití pacientů operovaných pro bronchogenní karcinom v letech 1986-1997. Rozhl. Chir., 2003, 82, s. 293-299.
2. **Marel, M., Melínová, L. et al.:** Vývoj epidemiologických ukazatelů plicní rakoviny v České republice v letech 1970–1990. Čas. Lék. čes, 1996, 135, s. 487-492.
3. **Marel, M., Stránská, P. et al.:** Diagnostika a indikace operační léčby nemocných s plicním karcinomem na I. klinice TRN 1. LF UK a VFN Praha v letech 2004–2005, Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 849-854.
4. **Skřičková, J., Tomíšková, M., Babičková, L. et al.:** Vývoj chirurgické léčby nemalobuněčného bronchogenního karcinomu v letech 2000–2003. Sborník abstrakt, Hradecké pneumologické dny, 2004, s. 33-35.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 478

5. **Spiro, S. G.:** Lung Cancer, 2001, 8, ERS Monograph 17.
6. **Marel, M., Kalina, P.:** Problematika bronchogenního karcinomu v činnosti okresního poliklinického zařízení TRN. Stud. pneumol. phtiseol. cechoslov., 1986, 46, s. 598-605.
7. **Koyi, H., Hillerdal,G., Branden, E.:** A prospective study of total materiál of lung cancer from a county in Sweden 1997–1999; gender, symptoms type stage and smoking habits. Lung Cancer, 2002, 36, s. 9-14.
8. **Debevec, L. et al.:** Characterization of lung cancer patiens, their actual treatment and survival: experience in Slovenia. Stud. Pneumol. phtiseol., 2004, 64, s. 138-143.
9. **Janssen–Heijnen, M. L. G. et al.:**Variation in survival of patients with lung cancer in Europe 1985-1989. Eur. J. Cancer, 1998, 34, s. 2191-2196.
10. **Henschke, C. et al.:** Early Lung Cancer Action Project: A summary of the findings on baseline screening. The Oncologist., 2001, 6, s. 147-152.
11. **Jett, J. R, Swensen, S. J., Midthiun, D. E. et al.:** Screeening for lung cancer: Mayo Clinic study with low-dose spiral CT scan (SCT) and sputum cytology (prevalence screen) Am. J. Resp. Crit. Care Med., 2000, 161, s. A 13.
12. **Kubik, A. K., Parkin, D. M., Zatloukal, P.:** Czech study on lung cancer screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to 15 years since enrollment. Cancer, 2000, 89, s. 2363-2368.

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích
neopomíjeli citovat domácí autory.
Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.
Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 479

PŮVODNÍ PRÁCE

Možnosti sledování aktivity eozinofilního zánětu u asthma bronchiale

[1]Kopřiva F., [2]Janošťáková A., [3]Ordeltová M., [3]Szotkowská J., [1]Zápalka M., [2]Hajdůch M., [2]Radová L.

[1]Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc
[2]Laboratoř experimentální medicíny LF UP, Olomouc
[3]Ústav klinické imunologie FN, Olomouc

ABSTRAKT

Východisko. Asthma bronchiale (AB) je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, ve kterém hrají roli mnohé buňky – žírné buňky, T-lymfocyty a eozinofily. V současné době nemáme v klinické praxi ideální ukazatel sledování aktivity zánětu. V práci jsme se pokusili vyhodnotit výpovědní hodnotu stanovení eozinofilního kationického proteinu v séru (S-ECP), hladiny endotelinu (P-ET) v plazmě a procentuální zastoupení eozinofilů s expresí CD44 na povrchu (EoCD44) u dětských astmatiků.
Metodika a výsledky. U 97 dětí s AB jsme vyhodnotili anamnézu, vyšetřili S-ECP, P-ET v séru a EoCD44 přímou fluorescencí z plné krve metodou průtokové cytometrie na cytometru BD Biosciences, absolutní počet eozinofilů (Eo) a hladinu celkového sérového imunoglobulinu E (S-IgE). U dětí jsme zahájili léčbu montelukastem (singulair, tbl 5 mg). S odstupem tří měsíců od prvního odběru jsme vyšetřili opět hladinu S-ECP, P-ET a EoCD44, jejichž sledování umožňuje hodnotit více stránek alergického zánětu. U 97 dětí s AB jsme zjistili silnou korelaci jen mezi hladinou P-ET a EoCD44 (p=0,002; r= –0,5).
Závěry. Překvapivě jsme prokázali jen korelaci mezi hladinou P-ET a EoCD44. Nižší procentuální zastoupení EoCD44 v periferní krvi u astmatiků před léčbou potvrzuje aktivitu eozinofilního zánětu a intenzivní přestupu eozinofilů do dýchacích cest. I přes klinickou stabilizaci stavu (bez potřeby aplikace salbutamolu spraye, ventolin) nedošlo u 8 (8 %) dětí za 3 měsíce ke snížení hodnot S-ECP, hladiny P-ET a zvýšení procentuálního zastoupení EoCD44. Stanovení jednotlivých ukazatelů aktivity probíhajícího procesu jsou nepřímým ukazatelem mnohočetných rysů eozinofilního zánětu.
Klíčová slova: asthma bronchiale, eozinofilní zánět, endotelin, eozinofilní kationický protein, procentuální zastoupení eozinofilů s CD44 na povrchu.

ABSTRACT

Kopřiva F., Janošťáková A., Ordeltová M. et al.: Study of the Eosinophilic Inflammation Activity in Bronchial Asthma
Background. Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract where variety of cells plays a role, particularly mast cells, eosinophils (Eo), and T lymphocytes. At present, there is no clear-cut clinical or laboratory parameter to monitor the activity of this disease. Our study was designed to examine and compare serum eosinophilic cationic protein (S-ECP) levels, plasma ET-1 (P-ET) levels and percentage of eosinophils with CD44 (EoCD44) in paediatric asthmatic patients.
Methods and Results. In our study, a group of 97 atopic children with persisting mild asthma, had a detailed analysis of their personal history. In addition, S-ECP, P-ET, EoCD44, eosinophil blood count (Eo) and serum levels of IgE(S-IgE) in peripheral blood were determined. Subsequently, children were treated with montelukast (singular), a leukotriene receptor antagonist for a period of three weeks (montelukast tablets in a dose of 5 mg once a day). A second S-ECP, P-ET, EoCD44 were determined in the interval of 3 months from the first collection. In 97 asthmatic children a correlation between P-ET and EoCD44 (p=0.002; r= –0.5) were found.
Conclusions. Our follow-up study surprisingly confirmed a correlation between P-ET and EoCD44. The lower percentage of EoCD44 in peripheral blood in asthmatic children is due to Eo inflammation activity and attests the massive Eo invasion into the airways. The determination of combination - S-ECP, P-ET, EoCD44 – provides an indirect evidence of the multiple features of Eo inflammation.
Key words: bronchial asthma, eosinohpilic inflammation, endotheline, eosinophil cationic protein, % eosinophils with CD44. *Ko.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 479–483.

doc. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.
775 20 Olomouc, Puškinova 6
fax: +420 585 852 505, e-mail: koprivaf@fnol.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 480

Koncem 20. století se potvrdila úloha svébytného chronického eozinofilního zánětu v patogenezi asthma bronchiale (AB), ale i rhinitis allergica (Barnes, Holgate).

AB je nyní definováno jako chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest s rekurentním bronchospazmem na podněty, které u většiny lidí zúžení dýchacích cest nevyvolávají. Svébytný typ alergického zánětu zvyšuje hyperreaktivitu dýchacích cest na širokou škálu podnětů, která vede k výraznému zúžení průdušek. Hlavními buňkami, které se na rozvoji chronického alergického zánětu účastní, jsou eozinofilní granulocyty (Eo) a žírné buňky s minimální aktivitou neutrofilních a bazofilních granulocytů. AB u dětí i dospělých je vyvoláváno stejnými patofyziologickými mechanizmy.

Zánět byl jednoznačně potvrzen při vyšetření flexibilní bronchoskopií v odebraných bioptických vzorcích z horních částí bronchiálního stromu jak u dospělých, tak i následně u dětí již v prvních letech života. Ukazatele zánětu dýchacích cest mohou být studovány přímými i nepřímými metodami jako bronchiální biopsie, BAL, vyšetření krve, moče či sputa. Následně byly zavedeny méně invazivní metody – vyšetření indukovaného sputa a vydechovaného vzduchu (1).

Zejména v pediatrii upřednostňujeme vyšetření parametrů v krvi a v moči pro možnost jejich opakování, jelikož jsou pro pacienta relativně nezatěžující s minimálním nebezpečím komplikací. Podstata těchto testů vychází z předpokladů, že aktivované buňky v průběhu zánětlivé odpovědi v dýchacích cestách uvolňují mediátory, které přestupují i do systémového řečiště.

Aktivované eozinofily uvolňují množství toxických produktů: radikály kyslíku (O_2^-, H_2O_2, OH^+), granulární proteiny: eozinofilní peroxidáza, hlavní bázický protein, eozinofilní katonický protein (ECP), a prozánětlivé lipidové mediátory, uvolňované z membrán, které jsou schopny poškodit strukturu bronchů a zvyšují bronchiální reaktivitu (PGE_2, LTC_4, PAF). Je prokázáno, že přítomnost eozinofilních leukocytů je v korelaci s morfologickými změnami bronchiální sliznice. ECP bylo potvrzeno ve tkáních bronchů – ve formě EG2+ buněk pomocí monoklonální protilátky (EG2 pozitivní buňky – obsahující ECP a EDN/EPX). Sérová hladina ECP odráží vlastní aktivitu eozinofilů v séru, tj. schopnost uvolnit granulární proteiny při aktivaci v průběhu zánětlivé odpovědi, a její stanovení můžeme využít ke kvantitativnímu posouzení zánětlivých procesů. V klinické praxi je u pacientů s chronickým bronchiálním astmatem nejrozšířenější vyšetření S-ECP. Je nutno provádět opakované odběry ECP a dle hodnot a klinického stavu eventuálně upravovat protizánětlivou antiastmatickou medikaci (2).

Endotelin-1 (ET-1) je produkován endoteliálními buňkami cév, epiteliálními buňkami, T-lymfocyty i fagocyty. ET-1 indukuje uvolnění prozánětlivých cytokinů např. TNF-α, IL-18, IL-6, PGD2 a TBXA2. Zvyšuje biologické aktivity fibroblastů, myofibroblastů, proliferaci hladkých svalů i prohlubuje proces fibrózy. ET-1 vyvolává kontrakci hladkých svalů, bronchokonstrikci, degranulaci žírných buněk, zvyšuje tvorbu hlenu a rozvoj sekundárního edému. Bronchokonstrikce je asi vyvolávána cestou cholinergní aktivace. Zvýšená množství endotelinu-1 byla prokázána v bronchiálním epitelu astmatiků a v bronchoalveolární laváži v průběhu astmatického záchvatu (3).

Adhezivní molekula CD 44 je člen rodiny adhezivních receptorů, transmembranózních glykoproteinů (mol. hm. 80–250 kDa). CD44 je hlavní receptor pro kyselinu hyaluronovou (HA), která se univerzálně nachází v extracelulárním prostoru. Prozánětlivé cytokiny aktivují buňky, které mají na povrchu HA, což zvyšuje vazbu CD44 a HA. Prostřednictvím molekuly CD44 se mohou buňky vázat na mezibuněčnou hmotu a uskutečňovat další adhezivní reakce, např. mezi leukocyty a buňkami cévního endotelu (4–6).

V práci jsme se snažili posoudit výpovědní hodnotu výsledků jednotlivých vyšetření (S-ECP, P-ET a EoCD44) aktivity eozinofilního chronické zánětu u dětských pacientů s asthma bronchiale a jejich vzájemnou korelaci.

SOUBOR PACIENTŮ A POUŽITÉ METODY

U 97 dětí (63 chlapců a 34 děvčat) ve věku 5–15 let (medián 10) s perzistujícím AB lehkého stupně (podle Global strategy for asthma management and prevention 2002) jsme vyhodnotili anamnézu, vyšetřili počet krevních eozinofilních leukocytů, hladinu celkového sérového imunoglobulinu E (S-IgE), hladinu S-ECP, hladinu P-ET a procentuální zastoupení EoCD44 přímou fluorescencí. Všechny děti měly pozitivní odpověď na kožní prick testy firmy Stallergen (roztoče, pyly travin, bříza, plísně); 44 dětí mělo pozitivní rodinou alergickou anamnézu, 14 dětí mělo současně atopický ekzém a 17 dětí mělo alergickou rýmu. U všech dětí jsme zahájili léčbu montelukastem (singulair tbl 5 mg). S odstupem tří měsíců od prvního odběru jsme stanovili druhou hladinu S-ECP, P-ET a EoCD44.

Rodiče doma zapisovali podávání salbutamolu (ventolin spray) při dechových potížích.

Krev na vyšetření hladiny endotelinu se odebírá do vychlazených polypropylenových zkumavek s obsahem EDTA(1 mg/ml krve) a Aprotininu (500 KIU/ml krve). Následuje centrifugace 1600x g, 15 minut při 0 °C a odběr plazmy do polypropylenových zkumavek (á 1 ml). Jednotlivé vzorky se skladují při –70 °C do doby zpracování. Stanovení hodnoty ET v plazmě bylo provedeno metodou ELISA (kit ET-1Biotrak Elisa Systém, Amersham Biosciens) (3).

Množství celkového S-IgE bylo stanoveno nefelometrem (Nefelometr Dade Behring Prospec BN II). Hodnoty S-IgE vyšší než 150 IU/ml IgE považujeme za signifikantní ukazatel atopie.

Stanovení hodnoty sérového ECP bylo provedeno fluorescenční metodou FEIA (Fluorescent Enzymo-Imunno Assay) CAP System firmy Pharmacia. Vlastní odběr krve pro vyšetření ECP byl prováděn do zkumavek typu Vaccutainer s aktivátorem (Beckton-Dickinson, Anglie). Materiál byl 60–120 minut inkubován při pokojové teplotě, následně centrifugován a odsáté sérum bylo zamraženo před celkovým zpracováním. Hodnota S-ECP 15 μg/l byla považována za fyziologickou (7).

Eozinofily byly identifikovány pomocí protilátky CD49 za pomocí CD16 pro granulocyty a následně procentuální zastoupení EoCD44 protilátkami firmy Imunotech, které byly označeny flurochromy FITC a PE (Imunotech). Vyšetření bylo prováděno na cytometru FACSCanto BD Biosciences za podpory BD FACSDiva™ Software (8).

Vyšetření krevních elementů bylo prováděno na rutinních automatizovaných přístrojích GenS™ Systém 2 firmy Coulter, USA a Sysmex™ firmy Sysmex Corporation, Japonsko.

Dosažené výsledky byly statisticky vyhodnoceny párovým a nepárovým t testem se stanovením normality souboru.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 481

VÝSLEDKY

U 97 dětí s perzistujícím AB lehkého typu jsme při vstupním vyšetření prokázali v periferní krvi 31,18 % (SD ± 13,64) Eo s expresí CD44, zvýšenou hladinu S-ECP 28,15 μg/l (SD ± 13,95) a hladinu P-ET 12,35 pgm/l (SD ± 7,012), se zvýšeným počtem 6,049 (SD ± 3,325) % eozinofilů v periferní krvi (tab. 1). Všechny děti měly hladinu celkového IgE v periferní krvi vyšší než 150 IU/ml (523,6) (SD ± 434,4). Mezi S-ECP a procentuálním počtem eozinofilů byla statisticky významná korelace 0,549 (p<0,0001).

Tab. 1. Přehled parametrů v souboru (n=97) z I. odběru

	S-ECP (μg/l)	EoCD44 (%)	P-ET (pgm/l)	Eo (%)
průměr	28,15 (± 13,95)	31,18 (± 13,64) %	12,35 (± 7,012)	6,049 (± 3,325) %

U dětí léčených montelukastem (singulair tbl 5 mg) jsme za 3 měsíce ve II. vzorku zjistili vzestup procentuálního zastoupení Eo na 35,05 (SD ± 15,25) % EoCD44, snížení hladin S-ECP na 24,28 μmg/l (SD ± 20,78) i P-ET na 7,224 pgm/l (SD ± 4,566) a počtu eozinofilů 5,164 (SD ± 2,632) % Eo v periferní krvi s minimální potřebou podávání salbutamolu (ventolinu) (tab. 2, 3). Podíváme-li se detailně na léčené děti, zjistíme, že i přes klinickou stabilizaci stavu na léčbě montelukastem (singulair) bez potřeby aplikace salbutamolu (ventolin spray) u 8 (8 %) dětí nedošlo za 3 měsíce ke snížení hodnot S-ECP 41,80 μg/l (SD ± 19,88) nebo zvýšení % zastoupení EoCD44 21,90 %(SD ± 8,16) a jen ke snížení hladiny P-ET. Z těchto nepřímých výsledků o aktivitě alergického zánětu můžeme usuzovat, že u této skupiny léčených pacientů není protizánětlivý účinek montelukastu (singulair) dostatečný.

Tab. 2. Přehled parametrů v souboru (n=97) z II. odběru

	S-ECP (μg/l)	EoCD44 (%)	P-ET (pgm/l)	Eo (%)
průměr	24,28 (± 20,78)	35,05 (± 15,25) %	7,224 (± 4,566)	5,164 (± 2,632) %

S-ECP – hladina sérového katonického eozinofilního proteinu, P-ET – hladina endotelinu v plazmě, EoCD44 – eozinofily s expresí CD44 na povrchu, Eo – eozinofily periferní krvi

Tab. 3. Počet aplikací salbutamolu u dětí před zahájením léčby montelukastem a po třech měsících léčby (n=97)

	4x týdně	3x týdně	2x týdně	1x týdně	žádná aplikace
Počet aplikací salbutamolu před léčbou montelukastem	23 dětí	39 dětí	29 dětí	6 dětí	0
počet aplikací salbutamolu na léčbě za 3 měsíce	0	0	0	21 dětí	76 dětí

Kontrolní vyšetření třech parametrů překvapivě potvrdila negativní korelaci mezi hodnotami P-ET a EoCD44 ((p=0,002; r= –0,5) při hodnocení aktivity eozinofilního alergického zánětu, bez předpokládané korelace S-ECP (tab. 4).

Tab. 4. Přehled korelaci mezi S-ECP, P-ET a EoCD44

	P-ET	S-ECP	EoCD44
P-ET		r=0,0256 p=0,882	r =–00,5 p=0,002
S-ECP	r=0,0256 p=0,882		r =0,0125 p=0,942
EoCD44	r=–0,5 p=0,002		r =0,0125 p=0,942

Silná korelace mezi endotelinem a EoCD44 (p=0,002; r=–0,5)
S-ECP – hladina sérového katonického eozinofilního proteinu, P-ET – hladina endotelinu v plazmě, EoCD44 – eozinofily s expresí CD44 na povrchu

DISKUZE

Chronický alergický zánět je specifický převahou TH2 lymfocytů a dominantním zastoupením eozinofilů, někdy i bazofilů, mezi ostatními buňkami chronického zánětu. Mimořádný význam pro patogenezi alergických onemocnění mají tedy eozinofily a jejich produkty (MBP, ECP, EPO, EDN), které vyvolávají poškození tkání a amplifikaci alergické reakce. Alergický zánět vede ve svém důsledku k morfologickým změnám v tkáních, jejichž následkem je narušená bariérová funkce, a klesá práh citlivosti pro další exogenní a endogenní podněty. Klinické projevy jsou specifické pro konkrétní postižené tkáně. Na kůži ve formě ekzému či chronické kopřivky, v dýchacích cestách formou chronické rinitidy a chronického AB (9, 10).

Eozinofily jsou jedním z hlavních druhů buněk, které přecházejí a jsou aktivované v místě alergického zánětu. Eozinofily tvoří z kyseliny arachidonové leukotrien LTC4, ale netvoří LTB4.

V 80. a 90. letech 20. století došlo ke zvýšení zájmu o klinické využití monitorování různých buněk a stanovení koncentrací či přítomnosti proteinů produkovaných jednotlivými buněčnými populacemi v diagnostice a terapii.

ECP je nazýván jako ribonukleáza 3 (RNáza 3). Vykazuje 70% homologii s další ribonukleázou eozinofilů, EPX/EDN. Jde o heterogenní protein s molekulární hmotností 16–28 kDa. Gen pro ECP má jeden samostatný intron nekódující první exon a je lokalizován na chromozómu 14 v pozici q24–q31. Vlastní RNázová aktivita ECP je 100x menší než aktivita eozinofilní peroxidázy. ECP je cytotoxický produkt

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 482

eozinofilních leukocytů, jež tvoří póry v membráně buněk, což umožňuje prostup vody a malých molekul a vede ke zhroucení vnitřního prostředí buňky. ECP ovlivňuje tvorbu proteoglykanů fibroblasty a zvyšuje uvolňování kolagenu. Dále zvyšuje tvorbu hlenu epiteliálními buňkami dýchacích cest, což může být jednou z příčin hypersekrece hlenu u pacientů s astmatem.

Sledování jeho sérové hladiny můžeme využít ke kvantitativnímu posouzení zánětlivých procesů. Sérová hladina ECP odráží vlastní aktivitu eozinofilů v séru, tj. schopnost uvolnit granulární proteiny při aktivaci v průběhu zánětlivé odpovědi. Aktivitu eozinofilů můžeme potvrdit i průkazem ECP ve tkáních bronchů – ve formě EG2+ buněk pomocí monoklonální protilátky. Stanovení hladin sérového eozinofilního kationického proteinu se stalo za cca 15 let využívání této metodiky ve světě další pomocnou metodou v rámci diagnostiky a především monitorování terapie protizánětlivými inhalačními léky u dětí i dospělých s bronchiálním astmatem. V současné době jsou nejdostupnějšími a nejpoužívanějšími parametry k nepřímému hodnocení aktivity eozinofilního zánětu:

1. absolutní počet eozinofilů a stanovení procentuálního zastoupení aktivovaných (hypodenzních eozinofilů) v periferní krvi se zvýšenou expresí CD 44 na povrchu eozinofilů;
2. eozinofilní kationický protein.

Hladina ECP je používána pro hodnocení úspěšnosti terapie AB, především inhalačními steroidy, kde je u dospělých i u dětí popisován pokles sérové hladiny ECP po jejich nasazení (11). Tím je možno i hodnotit úspěšnost protizánětlivé terapie a minimalizovat potřebnou dávku steroidů ke kompenzaci a potlačení zánětu v dýchacích cestách. Sezónní vzestup ECP lze využít k diagnostice a monitorování alergie. U dospělých pacientů se využívá také metodika indukovaného sputa s podobnými nálezy jako u sérového ECP, či ECP v laváži (7).

Adhezivní molekula CD 44 je exprimována na povrchu leukocytů a buněk parenchymu a se svým ligandem hyaluronanem (HA) ovlivňuje významně proces zánětu. Jedním z prvních kroků zánětlivé odpovědi je přestup zánětotvorných buněk do místa zánětu. Komplex CD44-HA indukuje expresi adhezivních molekul (VCAM, ICAM), NO syntázu a spouští i uvolnění mediátorů zánětu (cytokinů, chemokinů) jak v leukocytech, tak i parenchymových buňkách. Tvorba adhezivních molekul je vyvolaná tvorbou chemoatraktantů v zánětlivém ložisku a na endotelu. Dojde-li k poškození epitelu dýchacích cest, dochází k nadměrné expresi CD44, které se podílejí na zvýšené aktivitě chemokinů a růstových faktorů v poškozeném epitelu. Na povrchu buněk se nacházejí čtyři podtypy epidermálního růstového faktoru (EGF) receptorů. Tyto aktivují enzymy tyrozin kinázy, které fosforylují protilehlé řetězce a na druhé straně generují nitrobuněčný signál a spouští alternativní cestu ovlivňující pohyb buněk aktivovanou vazbou CD44 na ezrin, součásti cytoskeletu. Na poškozeném epitelu jsou promptně fosforylovány EGF receptory. CD44, která je nadměrně exprimována na poškozeném epitelu, váže dostupné EGF, a urychluje tak jeho vazbu na povrchové receptory. Dále CD44 váže i metaloproteinázy (MMP), které hrají roli v přestavbě tkání. Komplex CD44-HA startuje i dozrávání eozinofilů. Zvýšená exprese CD44 byla prokázána na epitelových buňkách i u pacientů s asthma bronchiale (12–14).

Na procesu zánětlivé odpovědi se CD44 podílí následovně:
přestup leukocytů
přímá interakce mezi buňkami a tkáněmi
reguluje funkci leukocytů a parenchymových buněk
metabolizmus hyaluronanu
podílí se na organizaci a remodelingu tkání

A proto při exacerbaci AB větší množství eozinofilů vcestovává v dýchacích cestách do místa zánětu (15–17).

In vitro ET-1 stimuluje sekreci hlenu, aktivuje prozánětlivé buňky – makrofágy a žírné buňky – a je mitogenním stimulem pro fibroblasty a hladké svaly. ET-1 aktivuje fosfolipázu A2, a tím se podílí na metabolizmu kyseliny arachidonové i tvorbě leukotrienů. Je to další z řady mediátorů, které vyvolávají bronchokonstrikci (3).

V současnosti můžeme sledovat aktivitu jen části mechanizmů mnohotvárného imunopatologického procesu vyvolávajícího AB. Základní a dnes již tradiční hodnocení klinického stavu pacientů s AB zahrnuje klinické symptomy a vyšetření plicních funkcí. Tento způsob hodnocení stavu se jeví jako nedostatečný. Pro odpovídající zhodnocení průběhu onemocnění a aktuálního stavu i jeho prognózy do budoucnosti má vypovídací hodnotu jen přímé hodnocení aktivity zánětu v dolních dýchacích cestách (18).

Žádná ze současných metod vyšetřování parametrů z krve není dostatečná, ani jednoznačná k monitorování aktivity AB – schopná předpovědět exacerbaci astmatu a zhodnotit protizánětlivé účinky léčby. Je nutné si uvědomit, že přímé i nepřímé metody, které máme v současnosti k dispozici ke sledování aktivity zánětu v dýchacích cestách, postihují pouze část těchto procesů.

Překvapivě jsme neprokázali po podávání montelukastu (singulair tbl 5 mg) a úpravě klinického stavu onemocnění korelaci se S-ECP, ale mezi P-ET a EoCD44. Nižší procentuální zastoupení EoCD44 v periferní krvi při vstupním vyšetření byla vyvolána aktivitou chemoatraktantů a kyseliny HA, které nasměrovaly aktivované Eo do místa probíhající zánětlivé odpovědi. Získané výsledky před zahájením léčby a s odstupem tří měsíců nás informují o dvou tvářích probíhajícího eozinofilního zánětu: 1. pokles hladiny P-ET, který byl vytvořen a uvolněn epiteliálními buňkami; 2. zvýšení procentuálního počtu aktivovaných eozinofilů EoCD44 v periferní krvi. Musíme uvažovat i o významném vlivu IL-5 na tento proces. Potlačení aktivity leukotrienů montelukastem (singulair) snižuje úroveň zánětlivé odpovědi, bronchokonstrikci, přestup buněk zánětu, a tím i následně tvorbu endotelinu. A tak se nabízí kacířská otázka, zda nám přináší všeobecně používané vyšetření hladiny S-ECP adekvátní zprávy o probíhajícím chronickém eozinofilním zánětu v dýchacích cestách?

Nemáme stále k dispozici ideální ukazatel aktivity alergického chronického eozinofilního zánětu. Zdá se tedy logické, že pro širší sledování mechanizmů zánětu je u pacientů s těžším průběhem AB nutné vyšetřovat více ukazatelů probíhajícího zánětu i ke zhodnocení dostatečné nebo nedostatečné odpovědi na protizánětlivou léčbu u astmatiků.

Zkratky

AB	– asthma bronchiale
BAL	– bronchoalveolární laváž
ECP	– eozinofilní katonický protein

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 483

EDN/EPX – eozinofily produkovaný neurotoxin
EGF – epidermální růstový faktor
Eo – eozinofily periferní krvi
EoCD44 – eozinofily s expresí CD44 na povrchu
EPO – erytropoetin
ET-1 – endotelin-1
HA – kyselina hyaluronová
ICAM – molekula mezibuněčné soudržnosti (intercellular adhesion molekule)
LTC_4 – leukotrien LTC_4
MBP – hlavní bázický protein
MMP – metaloproteináza
NO – oxid dusnatý
PAF – destičky aktivující faktor
P-ET – hladina endotelinu v plazmě
PGD2 – prostaglandin D2
PGE2 – prostaglandin E2
S-ECP – hladina sérového katonického eozinofilního proteinu
S-IgE – celkový sérový imunoglobulin
TBXA2 – tromboxan A2
TNF-α – faktor nekrotizující nádory (tumor necrosis factor)
VCAM – endoteliální adhezní molekula (vascular cell adhesion molecule)

LITERATURA

1. **Holgate, S. T.:** Epithelial damage and response. Clin. Exp. Allergy, 2000, 30 (Suppl. 1), s. 37-41.
2. **Grebski, E., Wu, J., Wuthrich, B. et al.:** Does eosinoiphil cationic protein in sputum and blood reflect bronchial inflammation and obstruction in allergic asthmatics? Invest. Allergol. Clin. Immunol, 1999, 9, s. 82-88.
3. **Kopřiva, F., Janošťáková, A., Szotkowská,** Montelukast decreases plasma endothelin-1 and serum eosinophil cationic protein levels in paediatric atopic asthma. Clinical Drug Investigation, 2006, 26, s. 351-356.
4. **Pure, E., Cuff, C. A.:** A crucial role for CD44 in inflammation. Trends Immunol., 2001, 7, s. 213-221.
5. **Rothenberg, M. E.:** CD44-a sticky target for asthma. J. Clin. Invest., 2003, 111, s. 1460-1462.
6. **Sano, K., Yamauchi, K., Hoshi, H. et al.:** CD44 expression on blood eosinophils is a novel marker of bronchial asthma. Int. Arch. Allergy, 1997, 114 (Suppl. 1), s. 67-71.
7. **Zápalka, M., Kopřiva, F., Szotkowská, J.:** Eozinofilní katonický protein. Alergie, 1999, 4, s. 204-208.
8. **Thyrsu, A. M., Schulz, U., Wolf, V. et al.:** Identification of eosinophils by flow cytometry. Cytometry, 1996, 23, s. 150-158.
9. **Laitinen, L. A., Laitinen, A., Haahtela, T.:** Airway mucosal inflammation even in patient with newly diagnosed asthma. Am. Rev. Respir. Dis., 1993, 147, s. 697-704.
10. **Laitinen, A., Laitinen, L. A.:** Airway morphology: epithelium/basement membrane. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1994, 150, s. 14-17.
11. **Koller, D. Y., Herouy, Y., Götz, M. et al.:** Clinical value of monitoring eosinophil activity in asthma. Arch. dis. child., 1995, 73, s. 413-417.
12. **Enokihara, H., Koike, T., Nakamura, Y. et al.:** Identification of surface molecules on eosinohpils and lymphocytes in blood from patients with eosinohpilia. Int. Arch. Immunol., 1997, 114 (Suppl. 1), s. 72-74.
12. **Peroni, D. G., Djukanovic, R., Bradding, P. et al.:** Expression of CD44 and integrine in bronchial mucosa of normal and mildly asthmatics subjects. Eur. Respir. J., 1996, 9, s. 2236 – 2242.
13. **Isacke, C. M., Yarwood, H.:** The hyaluronan receptor CD44. J. Biochem. Cell Biol., 2002, 34, s. 718-721.
14. **Hamann, K. J., Dowling, T. L., Neeley, S. P. et al.:** Hyaluronic acid enhance cell proliferation during eosinopoiesis through the CD44 surface antigen. J. Immunol., 1995, 154, s. 4073- 4080.
15. **Hartnell, A., Robinson, D. S., Kay, A. B. et al.:** CD69 is expressed by human eosinophils activated in vivo in asthma nad in vitro by cytokines. Immunology, 1993, 80, s. 281-286.
16. **Matsumoto, K., Appiah–Piplám, J., Schleimer, R. P. et al.:** CD44 and CD69 represent different types of cell-surface activation markers for human eosinophils. Am. Respir. Cell. Mol. Biol., 1998, 18, s. 860-866.
17. **Katoh, S., Matsumoto, N., Kawakita, K. et al.:** A role for CD44 in antigen induced murine model of pulmonary eosinophilia. J. Clin. Invest., 2003, 111, s. 1563-1570.
18. **Kopřiva, F., Szotkowská, J., Ordeltová, M., Zápalka, M.:** Percentage of eosinophils with surface CD44 and levels of eosinophil cationic protein in the peripheral blood in children with bronchial asthma and their changes after montelukast therapy. Allergy Asthma Proc., 2006, 27, s. 378-382.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 484

PŮVODNÍ PRÁCE

Složení esterifikovaných mastných kyselin a lipoperoxidace u metabolického syndromu

[1]Žák A., [1]Vecka M., [1,2]Tvrzická E., [2]Jáchymová M., [1]Dušejovská M., [1]Janíková L., [1]Staňková B., [1]Vávrová L., [1]Kodydková J., [1]Zeman M.

[1]IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

[2]Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Složení esterifikovaných mastných kyselin v plazmě je u metabolického syndromu a dalších stavů inzulínové rezistence významně změněno. Profil mastných kyselin v plazmě je dán složením tuku přijímaného potravou a metabolickými pochody přeměny mastných kyselin, tedy *de novo* lipogenezí, β-oxidací i přeměnou v důsledku oxidačního stresu. Cílem této práce bylo zjistit složení mastných kyselin v hlavních lipidových třídách plazmy ve vztahu k inzulínové rezistenci, k některým polymorfizmům kandidátních genů, jejichž aktivita s inzulínovou rezistencí souvisí, a ke složení lipoproteinů i parametrům lipoperoxidace.

Metody a výsledky. Do studie bylo zařazeno 95 osob s metabolickým syndromem (56 M/39 F) a 195 zdravých osob (99 M/96 F). Vyšetřili jsme základní klinická data, parametry glukózové homeostázy, koncentrace lipidů v plazmě a konjugované dieny v LDL. Mastné kyseliny byly stanoveny kapilární plynovou chromatografií. Polymorfizmy apolipoproteinu E, střevní izoformy proteinu vázajícího mastné kyseliny (Ala54Thr) a γ-2 izoformy receptoru aktivovaného peroxizomálními proliferátory (Ala12Pro) byly analyzovány kombinací metod polymerázové řetězové reakce a určování polymorfizmů délky restrikčních fragmentů. Osoby s metabolickým syndromem měly vyšší koncentrace CRP a konjugovaných dienů v LDL. Ve všech lipidových třídách jsme prokázali pokles celkové koncentrace vícenenasycených mastných kyselin řady n-6 a vzestup koncentrace nasycených mastných kyselin. Z jednotlivých kyselin byl významný pokles koncentrace kyseliny linolové a vzestup obsahu kyseliny palmitové a palmitolejové. Z výsledků lze usuzovat na vzestup aktivit Δ9 desaturázy kyseliny palmitové, Δ6 desaturázy a elongázy kyseliny linolové. Koncentrace konjugovaných dienů v LDL negativně korelovaly s kyselinou linolovou. Nezjistili jsme vazbu klinických ani laboratorních parametrů na homozygocii vyšetřených polymorfizmů.

Závěry. U metabolického syndromu jsou změny profilu mastných kyselin důsledkem zvýšené lipogeneze a akcentovaného oxidačního stresu.

Klíčová slova: metabolický syndrom, složení mastných kyselin, aktivity desaturas a elongas, oxidační stres, genové polymorfizmy.

ABSTRACT

Žák A., Vecka M., Tvrzická E. et al.: Composition of the Nonesterified Fatty Acids and Lipid Peroxidation in Metabolic Syndrome

Background. Composition of the nonesterified fatty acids in plasma in metabolic syndrome patients and in other syndromes of insulin resistance is altered. Fatty acid profile in plasma is related to the composition of dietary fat and to the metabolic changes of fatty acids, e.g. to *de novo* lipogenesis, β-oxidation and conversion accompanying the oxidative stress. The aim of the work was to study the fatty acid composition in the major plasma lipid classes in relation to the insulin resistance, to some polymorphisms of candidate genes with activity related to insulin resistance, and to the lipoprotein composition and parameters of lipid peroxidation.

Methods and Results. 95 patients with metabolic syndrome (56 M/39 F) and 195 healthy persons (99 M/96 F) were included into the cohort. Basic clinical data, parameters of glucose homeostasis, lipid concentration in plasma and conjugated diens in LDL were determined. Fatty acids were detected by capillary gas chromatography. Polymorphisms of apolipoprotein E, intestinal isoforms of fatty acid binding protein (Ala54Thr) and γ-2 isoforms of peroxisomal activated receptor (Ala12Pro) were analyzed using combination of polymerase chain reaction methods and by the detection of polymorphisms of the restriction fragment length. Persons with metabolic syndrome had higher concentrations of CRP and conjugated diens in LDL. In all lipid classes we proved a decreased concentration of n-6 polyunsaturated fatty acids and an increase of unsaturated fatty acids. From all the acids, the only significant was the decrease of linolic acid concentration and the increase of palmitic and palmitoyl acids. Results showed an increase of Δ9 palmitic acid desaturase activity, Δ6 linolic acid

prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
fax: +420 224 923 524, e-mail: azak@vfn.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 485

desaturase and elongase activity. Concentration of conjugated diens in LDL inversely correlated with linolic acid. Clinical or laboratory parameters and homozygotic combination of polymorphism studied were not mutually related.
Conclusions. Changes in the profile of fatty acids during the metabolic syndrome results from the elevated lipogenesis and from the higher level of oxidative stress.
Key words: metabolic syndrome, fatty acid composition, desaturase and elongase activity, oxidative stress, gene polymorphisms. *Po.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 484–491.

Metabolický syndrom (MS) je jedním z nejvýznamnějších zdravotních problémů v průmyslově rozvinutých zemích světa. Jeho prevalence u osob středního věku dosahuje až 30 %. Zvyšuje riziko rozvoje ischemické choroby srdeční (ICHS) a diabetes mellitus (DM) 2. typu (1). Metabolický syndrom představuje cluster kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů (RF) ve spojení s inzulínovou rezistencí (IR). Jednotlivé složky MS – dyslipidémie (DLP), hypertenze (HTN), IR, koagulopatie, oxidační stres a chronický zánět – jsou nezávislými RF ICHS. Hlavními příčinnými faktory jsou zvýšený energetický přísun a fyzická inaktivita s následnou nadváhou a obezitou; významné jsou dietní vlivy, stárnutí i genetické faktory (2).

Usuzuje se, že centrální obezita a IR tukové tkáně, kosterního svalstva, jater a pankreatu jsou hlavní příčinné faktory MS, přičemž dysregulace metabolizmu mastných kyselin (fatty acid – FA) je spojovacím článkem mezi obezitou, IR a poruchou sekrece inzulínu (3). V patofyziologii obezity, IR a DM 2. typu i KV onemocnění (KVO) se vzájemně propojují oxidační stres, chronický zánětlivý stav a endoteliální dysfunkce. Chronický zánětlivý stav vede k proaterogenním účinkům v důsledku zvýšené exprese adhezních molekul a zánětlivých cytokinů i ke zvýšené tvorbě volných kyslíkových radikálů (4).

V souvislosti s MS byla popsána řada běžných polymorfizmů genů, které řídí homeostázu glukózy a působení inzulínu, metabolizmus lipidů a lipoproteinů (LP) i akumulaci tukové tkáně i její distribuci (5).

Aterogenní DLP u MS – hypertriglyceridémie (HTG), pokles HDL-cholesterolu (HDL-C), převaha malých denzních LDL (small dense, sd-LDL) – je spojována s některými polymorfizmy genů pro střevní izoformu vazebného proteinu mastných kyselin (fatty acid binding protein-2 – FABP-2) (Ala54Thr), polymorfizmy apolipoproteinu (apo) E i polymorfizmy jaterní lipázy. Triglyceridémii i velikost částic LDL ovlivňují aktivity i polymorfizmy lipoproteinové lipázy, transferového proteinu pro estery cholesterolu, jaterní lipázy a apo E i apo A-V. Sekrece triglyceridů (TG) z jater a velikost částic VLDL je řízena polymorfizmy mikrozomálního triglyceridového transferového proteinu (5).

Z epidemiologických studií vyplynulo, že se stoupajícím příjmem tuku stoupá procentuální výskyt nadváhy a obezity (6). Ve vztahu k ovlivnění jednotlivých komponent MS se různou měrou uplatňují nasycené mastné kyseliny (saturated fatty acids – SFA), mononenasycené mastné kyseliny (monounsaturated fatty acids – MFA) a polynenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids – PUFA) řady n-3 a n-6, zřejmě v důsledku odlišností v ovlivňování koncentrací TG, HDL-C a sd-LDL, rozvoje arteriální HTN, sekreci inzulínu a jeho působení v periferních tkáních (7). Charakteristické pro nemocné s MS je zvýšené zastoupení SFA, zvláště kyseliny palmitové (PA, 16:0); konzistentní je i zvýšený obsah kyseliny palmitolejové (POA, 16:1n-7) a nižší obsah kyseliny linolové (LA, 18:2n-6). Současně jsou pozorovány změny složení FA svědčící pro vzestup aktivity delta-9 desaturázy (Δ9D) (*synonymum* stearoyl-CoA desaturázy 1, SCD-1) a Δ6D, a pokles aktivity Δ5D. Takto vznikající zvýšený podíl kyselin POA, γ-linolenové (GLA, 18:3n-6) a dihomo-γ-linolenové (DHGLA, 20:3n-6), který bývá nalézán u stavů s IR, neodpovídá obvyklému složení tuku, přijímaného v potravě (8).

Popisované změny profilu FA se objevují také po podávání vysokotukové diety (8). Pokles LA, vzestup GLA i DHGLA, které reflektují vzestup Δ6D a pokles Δ5D, byl popsán u obézních dětí s dalšími přítomnými složkami MS, ale u prosté obezity chybí (9). U mužů po prodělaném infarktu myokardu (IM), kteří mají charakteristické klinické známky MS, se tyto změny profilu FA objevují také (10). Složení FA u adolescentů s MS významně koreluje nejen s IR, ale také se systémovými markery zánětu (11).

Japonští autoři popsali u obézních dětí s homozygocií Thr54Thr genu pro FABP-2 pokles koncentrace kyseliny arachidonové (AA, 20:4n-6) a snížení aktivity Δ6D (12). Naproti tomu ve finské populaci obézních jedinců nebyly zjištěny žádné změny ve složení FA hlavních lipidových tříd (13).

Profil FA jednotlivých lipidových tříd tak reflektuje příjem: 1. FA potravou, 2. jejich metabolickou přeměnu (syntézu SFA, desaturaci a elongaci SFA a n-3, resp. n-6 PUFA) a 3. konečně enzymatickou (ß-oxidaci FA) i neenzymatickou degradaci (lipoperoxidaci).

Cílem studie bylo zjistit frekvence genotypů a alel výše uvedených kandidátních genů, ovlivňujících IR a metabolickou přeměnu lipidů, ve vztahu 1. ke složení FA a oxidačnímu stresu, 2. složení FA ve vztahu k počtu komponent MS, ke stupni IR a k lipoperoxidaci, resp. oxidačnímu stresu a 3. vztahy složení FA u MS v závislosti na příjmu potravy a charakteru přijímaných tuků.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Do studie byli zařazeni probandi konsekutivně vyšetření od 12/2004 do 8/2006 v lipidové ambulanci IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN. Jednalo se o osoby s podezřením na metabolickou poruchu a 80 zdravých osob (43 M/ 37 F). Základní klinické a antropometrické charakteristiky nemocných jsou uvedeny v tabulce 1. Ze studie byly vyloučeny osoby s jaterní či renální insuficiencí, hypoty-

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 486

Tab. 1. Základní klinická data a biochemické parametry

	Kontrolní skupina (195)	metabolický syndrom (95)[1]	statistická významnost[c]
muži/ženy	99/96	56/39	0,1901[b]
věk (roky)	41,7±16,0[a]	54,1±11,7	0,0001[c]
BMI (kg.m^{-2})	25,1±4,7	29,5±4,7***	0,0001
obvod pasu (cm)	86,8±13,8	102,4±10,0**	0,0001
TK – systolický (mmHg)	126±16	139±18**	0,0001
TK – diastolický (mmHg)	78±9	86±13**	0,0001
tělesný tuk (% těl. hmotnosti)	27,9±8,6	34,6±6,9***	0,0001
kyselina močová (μmol/l)	312±80	362±90***	0,0001
C-reaktivní protein (mg/l)	3,1±2,6	4,6±4,5*	0,0004
glukóza (mmol/l)	4,7±0,6	5,8±1,8***	0,0001
inzulín (mU/l)	8,1±5,0	12,0±6,6***	0,0001
HOMA-IR index[2]	1,73±1,22	3,24±2,53***	0,0001
HOMA-B index (% funkce ß-buněk)[3]	118±305	127±74	0,7953
NEMK (mmol/l)	0,51±0,27	0,61±0,37	0,0126
celkový cholesterol (mmol/l)	5,63±1,46[a]	6,30±1,49	0,0004
triglyceridy (mmol/l)	1,69±2,23	3,50±3,12***	0,0001
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,48±0,36	1,37±0,36**	0,0112
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,20±1,17	3,36±0,92	0,2458
non-HDL-cholesterol (mmol/l)	3,97±1,33	5,17±1,48**	0,0001
apo B (g/l)	1,16±0,40	1,40±0,38**	0,0001

[a] průměr ± SD; [b] χ^2 test; [c] nepárový t-test
[1] metabolický syndrom: obvod pasu > 94 (resp. 80) cm u M (resp. F) a další 2 faktory z následujících: TG>1,70 mmol/l; HDL-C<1,00 (resp. 1,30) mmol/l u M (resp. F); TK>130/85 mmHg (nebo antihypertenzivní léčba), fs glukóza > 5,60 mmol/l (nebo přítomnost DM 2. typu)
[2] HOMA-IR = f-inzulín (mUI/l) x f-glukóza (mmol/l)/22,5
[3] HOMA-B index (% funkce ß-buněk) = 20 * f-inzulín (mUI/l) x (f-glukóza (mmol/l) – 3,5)
Významnost rozdílů po adjustaci na věk: *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 (ANCOVA)
HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě, VLDL – lipoproteiny o velmi vysoké hustotě, LDL – lipoproteiny o nízké hustotě, apo – apolipoprotein, NEMK – neesterifikované mastné kyseliny, HOMA – homeostasis model assessment, IR – inzulínová rezistence

reózou, makroalbuminurií, srdeční insuficiencí (NYHA II/III a vyšší), DM 1. typu a potvrzeným DM 2. typu, familiární hypercholesterolémií, excesivní spotřebou alkoholu (nad 30 g/den), nestabilní anginou pectoris, dále osoby do 1 roku po akutním IM, resp. po revaskularizačním výkonu nebo po mozkové cévní příhodě. Rovněž byli vyloučeni probandi do 5 měsíců po systémovém zánětu. Hmotnost a hmotnostní index byly u sledovaných nemocných stabilní alespoň tři měsíce před začátkem sledování. Žádná z vyšetřených žen neužívala hormonální antikoncepci ani hormonální substituční léčbu. Osoby zařazené do studie neužívaly léky ovlivňující koncentrace lipidů ani vitaminy, stejně tak neužívaly antioxidanty a potravní doplňky obohacené o PUFA řady n-3 a n-6. Všechny sledované osoby podepsaly informovaný souhlas se zařazením do studie, který byl schválen etickou komisí 1. LF UK a VFN v Praze.

Diagnostika MS byla provedena podle kritérií Mezinárodní diabetické federace (14). Příjem potravy byl zpracován na základě 7denního dietního dotazníku pomocí software NutriMaster® (15).

Základní klinická a antropometrická data byla vyšetřena doporučenými postupy (16). Obsah tělesného tuku byl určen podle publikované metody (17). Byly vypočteny matematické ukazatele IR a funkce ß-buněk (homeostasis model assessment, HOMA-R, resp. HOMA-B) (18).

Krev byla odebrána po předchozím 12hodinovém lačnění; vzorky pro rutinní biochemické a hematologické analýzy byly zpracovány ihned, pro další analýzy byly skladovány při –80 °C.

Koncentrace lipidů a apolipoproteinů byly měřeny standardními rutinními metodami. Imunoreaktivní inzulín byl stanoven RIA metodou s použitím dvojích (monoklonálních) protilátek (Insulin IRMA, Imunotech Praha, ČR) v plazmě. Koncentrace C-peptidu byly určeny chemiluminiscenční metodou ECLIA (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, SRN).

Koncentrace konjugovaných dienů v precipitovaných LDL (CD-LDL) byly stanoveny spektrofotometricky (19). Parametry oxidace LDL byly stanoveny metodu kinetiky konjugovaných dienů (CD) v ultracentrifugačně izolovaných LDL (20). Zastoupení FA v základních lipidových třídách plazmy bylo stanoveno kapilární plynovou chromatografií (21).

Rutinní laboratorní testy (glukóza, celková bílkovina, albumin, CRP, prealbumin, kreatinin, urea, kyselina močová, cholinesteráza, bilirubin, ALT, AST, GGT) byly provedeny pomocí komerčních reagenčních setů na automatickém analyzátoru Hitachi Model 717 (Hitachi, Tokio, Japonsko).

Izolace DNA byla provedena metodou podle Millera et al. (22). Izoformy apo E byly určovány podle Hixsona a Verniera (23) s vlastní modifikací analytického postupu (24). Polymorfizmus FABP-2 na 2. exonu (Ala54Thr) byl určen podle Damcotta et al. (25). Vyšetření polymorfizmu PPAR-γ2 (Pro12Ala) bylo provedeno metodou podle Yena et al. (26).

Statistické zpracování bylo provedeno s pomocí Biomedical Data Processing Program (BMDP Statistical Software, Inc., Los Angeles, CA) (27).

VÝSLEDKY

Tabulka 1 ukazuje základní klinické a antropometrické údaje vyšetřovaného souboru. Neprokázali jsme statisticky významný rozdíl počtu kuřáků v kontrolní skupině (KON) a u metabolického syndromu (KON vs. MS (počet případů); 51/195 vs. 29/95, P≤0,05). Arteriální HTN byla signifikantně častější u osob s MS (KON vs. MS (počet případů);

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 487

Tab. 2. Parametry lipoperoxidace LDL u vyšetřených skupin

	Kontrolní skupina	metabolický syndrom	statistická významnost
bazální absorbance (A_{234nm})	0,22±0,04[a]	0,25±0,07***	0,0007[b]
lag fáze (min)	87±27	88±28	0,7930
rozdíl absorbancí (A_{234nm})	0,60±0,10	0,60±0,13	0,6022
směrnice (δA_{234nm}/min)	0,022±0,005	0,020±0,005**	0,0047
čas maximální absorbance (min)	128±29	134±32**	0,1352
konjugované dieny v LDL (μmol/l)	58,5±20,3	73,3±22,6***	0,0001

[a] průměr ± SD, [b] nepárový t-test
Významnost rozdílů po adjustaci na věk: *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 (ANCOVA)

Tab. 3. Frekvence genotypů a alel u vyšetřených skupin

Genotyp a alela	kontrolní skupina	metabolický syndrom	významnost[b]
FABP-2 (Ala54Thr)			
Ala54(G)	265/378 (70,1)[a]	126/190 (66,3)	
Thr54(A)	113/378 (29,9)	64/190 (33,7)	0,3575
GG	96 (50,8)	43 (45,3)	
AG	73 (38,6)	40 (42,1)	
AA	20 (10,6)	12 (12,6)	0,4735
PPAR-γ2 (Pro12Ala)			
Pro12(C)	318/380 (83,7)	159/190 (83,7)	
Ala12(G)	62/380 (16,3)	31/190 (16,3)	1,000
CC	135 (71,1)	66 (69,5)	
CG	48 (25,3)	27 (28,4)	
GG	7 (3,7)	2 (2,1)	0,7629
Apo E 2, 3, 4			
2	21/380 (5,5)	14/190 (7,4)	
3	300/380 (78,9)	145/190 (76,3)	
4	59/380 (15,5)	31/190 (16,3)	0,7319
23 + 33	131 (68,9)	68 (71,6)	
24 + 34 + 44	58 (30,5)	27 (28,4)	0,8585

[a] data představují počty případů, resp. (% z celkového počtu), [b] χ^2 test s případnou Yatesovou korekcí na nízké počty
FABP-2 – střevní izoforma bílkoviny vázající mastné kyseliny (fatty acid binding protein), Ala – alanin, Thr – treonin, PPAR-γ2 – izoforma -2 receptoru aktivovaného peroxizomálními proliferátory (peroxisome proliferator activated receptor), Pro – prolin, apo – apolipoprotein, G – guanin, A – adenin, C – cytosin

33/195 vs. 63/95, P<0,001). Osoby s MS jsou zhruba o 12 let starší (P<0,001), proto byla provedena adjustace všech sledovaných dat na věk. I po této adjustaci přetrvávají ve skupině osob s MS jeho charakteristické rysy: zvýšený výskyt arteriální HTN, větší BMI, obvod pasu, poměr pas/boky, hmotnost (resp. procentuální zastoupení) tělesného tuku, vyšší systolický a diastolický TK.

Rozdíly průměrů vybraných biochemických ukazatelů a parametrů glukózové homeostázy (glykémie, inzulinémie, koncentrace C-peptidu, HOMA index IR i HOMA index funkce ß-buněk) jsou konzistentní s diagnózou MS, který ještě nemá deteriorovanou sekreci inzulínu.

Osoby s MS mají známky mírného subklinického zánětu i oxidačního stresu. Průměrné koncentrace CRP jsou u skupiny MS o 43 % vyšší než v kontrolní skupině (MS vs. KON (průměr ± SD) 4,6±4,5 vs. 3,1±1,8 (P<0,001)) a významnost jejich rozdílů přetrvává i po adjustaci na věk. Skupina MS měla vyšší stupeň oxidace LDL ve srovnání s kontrolní skupinou. Ukazatelem oxidace LDL jsou bazální absorbance a koncentrace konjugovaných dienů v precipitovaných LDL. Oxidovatelností (lag fáze) se obě skupiny významně nelišily. Skupina MS měla pozvolnější fázi propagace (směrnice) ve srovnání s kontrolní skupinou (tab. 2).

Frekvence alel a genotypů vyšetřovaných jednonukleotidových polymorfizmů (single nucleotide polymorphism – SNP) v obou sledovaných skupinách je ukázána v tabulce 3. Nezjistili jsme statisticky významné rozdíly SNP tří běžných alel apo E lokusu genu kódujícího izoformy E2, E3 a E4. Rovněž se nepodařilo prokázat rozdíly frekvence alel Pro12Ala PPAR-γ2 genu na 12. kodónu, ani frekvence alel

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 488

Tab. 4. Profil esterifikovaných mastných kyselin plasmy u metabolického syndromu a kontrolní skupiny

	FOSFATIDYLCHOLIN		CHOLESTERYLESTERY		TRIGLYCERIDY	
mastná kyselina	**kontrolní skupina**	**metabolický syndrom**	**kontrolní skupina**	**metabolický syndrom**	**kontrolní skupina**	**metabolický syndrom**
14:0	0,28±0,13	0,30±0,09	0,73±0,06	0,80±0,03	1,97±1,00	2,15±0,79
16:0	29,10±2,50	29,72±1,90**	10,24±1,61	10,71±2,05*	25,44±3,76	27,84±3,24***
16:1n-7	0,56±0,23	0,67±0,24***	2,80±1,25	3,75±1,41***	3,49±1,10	4,04±1,17***
18:0	13,80±1,33	14,53±1,20	0,82±0,43	0,91±0,50	3,60±1,16	3,69±1,15
18:1n-9	10,16±1,78	10,43±1,78	18,33±2,99	19,52±3,93**	39,15±4,66	38,55±3,88
18:1n-7	1,78±0,45	1,65±0,39**	1,25±0,30	1,24±0,36	2,78±0,59	2,77±0,58
18:2n-6	24,24±3,22	21,48±3,60***	56,08±5,55	52,19±6,65***	17,68±4,58	15,28±3,63***
18:3n-6	0,09±0,06	0,09±0,04	0,81±0,36	1,00±0,39***	0,34±0,19	0,31±0,14*
18:3n-3	0,24±0,10	0,23±0,09	0,66±0,30	0,67±0,22	1,19±0,52	1,07±0,43*
20:0	0,06±0,03	0,05±0,02**	0.03±0,03	0,02±0,02	0,07±0,05	0,06±0,03**
20:1n-9	0,15±0.04	0,15±0,05	0,04±0,05	0,04±0,04	0,45±0,03	0,47±0,04
20:3n-6	2,94±0,66	3,33±0,70***	0,66±018	0,75±0,17***	0,31±0,13	0,30±0,14
20:4n-6	10,63±1,94	10,90±2,00	6,14±1,94	6,71±1,87**	1,25±0,46	1,24±0,56
20:5n-3	0,91±0,42	1,10±0,59	0,52±0,39	0,72±0,46**	0,23±0,14	0,25±0,24
22:5n-3	0,92±0,20	0,90±0,20	0,06±0,07	0,06±0,05	0,34±0,12	0,31±0,12**
22:6n-3	3,21±0,82	3,50±1,03**	0,31±0,17	0,36±0,18***	0,55±0,37	0,62±0,55

[a] průměr ± SD (mol%) , t-test: *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001; označení mastných kyselin: číslo před: počet atomů C, číslo před n – počet dvojných vazeb, číslo za n – poloha první dvojné vazby počítáno od metylového konce (-CH_3) mastné kyseliny

Tab. 5. Parametry odvozené z profilu mastných kyselin u metabolického syndromu a kontrolní skupiny

	FOSFATIDYLCHOLIN		CHOLESTERYLESTERY		TRIGLYCERIDY	
mastná kyselina	**kontrolní skupina**	**metabolický syndrom**	**kontrolní skupina**	**metabolický syndrom**	**kontrolní skupina**	**metabolický syndrom**
ΣSFA	43,06±3,34	44,24±4,81**[b]	11,85±1,98	12,47±2,40**	31,24±4,72	33,93±4,26***
ΣMFA	12,74±2,13	12,79±2,19	22,81±3,74	24,94±4,78***	46,14±4,90	46,19±4,35
Σn-6 PUFA	38,71±2,98	36,63±3,42**	63,79 ±5,18	60,77±6,54***	20,04±4,85	17,53±3,94***
Σn-3 PUFA	5,27±1,20	5,74±1,49**	1,55±0,69	1,81±0,72	2,31±0,84	2,25±1,07
16:1n-7/16:0[c]	0,019±0,007	0,022±0,008***	0,281±0,144	0,367±0,130***	0,137±0,039	0,145±0,039*
18:1n-9/18:0[c]	0,742± 0.141	0,722±0,128	27,071±10,696	25,677±10,060	11,877±3,463	11,341±3,265
18:3n-6/18:2n-6[d]	0,004±0,003	0,006±0,002+	0,015±0,008	0,020±0,008***	0,020±0,010	0,021±0,009
20:3n-6/18:2n-6[e]	0,125±0,042	0,242±0,967*	0,012±0,004	0,015±0,005***	0,018±0,007	0,020±0,010*
20:4n-6/20:3n-6[f]	3,794±1,114	3,453±1,119**	10,090±6,523	9,251±3,183	4,305±1,345	4,319±1,445

[a] průměr ± SD (mol%), [b] t-test: *P<0,05, **P<0,01; ***P<0,001; [c] Δ-9-desaturáza (Δ9D), [d] Δ6D, [e] Δ6D + elongáza (E), f Δ5D, ΣSFA – celkové (suma) nasycené mastné kyseliny (SFA, saturated fatty acids), ΣMFA – celkové mononenasycené mastné kyseliny (MFA, monounsaturated fatty acids), Σn-6 PUFA – celkové vícenenasycené mastné kyseliny řady n-6 (PUFA – polyunsaturated fatty acids), Σn-3 PUFA celkové vícenenasycené mastné kyseliny řady n-3

SNP Ala54Thr na 2. exonu genu pro FABP-2. Při statistické analýze všech sledovaných ukazatelů, kdy byly proti sobě hodnoceny skupiny homozygotů vyšetřených SNP, jsme nenašli žádné statisticky významné rozdíly.

Konzistentním nálezem je zvýšení koncentrace PA a POA, a pokles koncentrace LA ve fosfolipidech (PL), cholesterylesterech (CE) i TG (tab. 4). Vzestup koncentrace DHGLA byl patrný v PL a CE (tab. 4). Současně byl ve všech lipidových třídách zjištěn vzestup koncentrace SFA, pokles n-6 PUFA, vzestup aktivity Δ9D pro PA a vzestup aktivit Δ6D a elongázy GLA. Pouze ve třídě PL byla prokázána snížená aktivita Δ5D (tab. 5). Obě skupiny se nelišily průměrnými denními příjmy energie ani podílem základních nutrientů. Osoby s MS měly srovnatelný denní příjem LA (MS vs KON (průměr ± SD, g/den) 2,41±1,9 vs. 2,46±1,6 (P<0,05, stejně jako procentuální podíl SFA, MFA a celkových PUFA v přijímaných potravinách.

Krokovou regresní analýzou, v níž závislou veličinou byla koncentrace CD-LDL a nezávislými veličinami koncentrace LA, PA, POA, kyseliny olejové, celkové SFA (ΣSFA), celkové MFA (ΣMFA), n-6 PUFA a n-3 PUFA (Σn-6, n-3 PUFA) ve PL, a dále kyselina močová a bilirubin, byly vybrány LA (r=0,479, P<0,001) a kyselina močová (r= –0,201, P<0,01); zbývající veličiny nebyly vybrány (F>4,5). Koeficient mnohonásobné korelace (R) byl v prvním kroku 0,231 (pro LA, P<0,0001) a pro obě proměnné (LA a kyselinu močovou) činil 0,268 (P<0,0179).

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 489

DISKUZE

Změny ve složení esterifikovaných FA a souvislost systémového oxidačního stresu s poklesem koncentrací Σn-6 PUFA a LA byly hlavním zjištěním této studie.

Konzistentním nálezem byl průkaz zvýšených koncentrací ΣSFA a PA. Tyto FA mohou být jednak ukazatelem zvýšené syntézy, na druhé straně také reflektují zvýšený přísun SFA potravou (7). Zvýšená koncentrace SFA je jedním z faktorů, které predikují rozvoj MS u mužů středního věku (28). Stavy s IR jsou charakterizovány vzestupem obsahu PA, který je typickým nálezem také u mužů po prodělaném IM a s rysy MS (10). Zvýšení lipogeneze indukované sacharidy vedlo k vzestupu koncentrace POA (29). Zvýšení koncentrace POA jako prediktoru vzestupu glykémie bylo popsáno u indiánských žen (30). Nárůst koncentrací POA i PA reflektuje zvýšenou aktivitu Δ9D, resp. SCD-1; aktivitu enzymu ovlivňuje řada nutričních a metabolických faktorů (glukóza, cholesterol, PUFA, inzulín). Neprokázali jsme pokles obsahu Σn-3 PUFA, který je podle švédských autorů prediktorem rozvoje MS u mužů středního věku (28). Při porovnání profilu esterifikovaných FA u pacientů naší ambulance došlo během posledních 5 let ke vzestupu koncentrace Σn-3 PUFA (20, 21). Pokles koncentrace Σn-6 PUFA v důsledku snížení koncentrace LA je charakteristickým rysem MS u dospělých (8), dětí (9) i mužů s prodělaným IM a rysy MS (10). Pokles obsahu LA byl zaznamenán jako prediktor rozvoje MS u mužů středního a staršího věku (28) i rozvoje porušené glukózové tolerance a DM 2. typu (31).

Při analýze stravovacích zvyklostí jsme nenalezli významné rozdíly mezi MS a kontrolní skupinou v příjmu LA a AA potravou. Vzestup aktivit Δ6D a elongas se přičítá hyperinzulinémii a zvýšenému BMI, a bývá popisován jako jeden z charakteristických rysů IR (9). Sami jsme neprokázali změny aktivit Δ5D. Pokles aktivity Δ5D, který nezávisí na BMI a fyzické aktivitě a rovněž je významným rysem MS, jsme v této práci neprokázali.

Na rozdíl od japonských autorů, kteří popsali u obézních dětí s homozygocií Thr54Thr genu pro FABP-2 pokles koncentrace AA a snížení aktivity Δ6D (12), se nám podobně jako finským autorům (13) nepodařilo prokázat žádné změny ve složení FA hlavních lipidových tříd a z nich odvozených parametrů.

Podobně se nám nepodařilo prokázat vazbu na SNP apo E ani na PPAR-γ2. Zdraví nositelé alely ε4 mají v průměru vyšší koncentrace TC a LDL-C, což lze vysvětlit jednak intenzivnější absorpcí cholesterolu ve střevě bez kompenzační redukce jeho jaterní syntézy, jednak hromaděním LDL-C v plazmě v důsledku sníženého počtu LDL receptorů. Alela ε4 je asociována s vyšším podílem frakce sd-LDL, s vyšším zastoupením LP částic obsahujících apo E spolu s apo B a se sníženou postprandiální clearancí chylomikronů a jejich zbytkových částic (32).

V klinických studiích je alela 54Thr SNP Ala54Thr FABP-2 asociována s vyšší koncentrací neesterifikovaných mastných kyselin nalačno a po tukové zátěži, se zvýšeným obsahem TG v chylomikronech, LDL i HDL, se zvýšenou oxidací tuků, s hyperinzulinémií a IR (33). Podle některých autorů mají nositelé alely 54Thr vyšší riziko MS a bylo u nich prokázáno větší nahromadění intraabdominálního tuku (34). Naopak větší populační studie neprokázaly vazbu Ala54Thr FABP-2 s parametry MS (35).

Izoforma PPAR-γ2 je exprimována především v tukové tkáni; má přímý vliv na buněčnou diferenciaci adipocytů, která je zprostředkována geny pro proteiny regulující množství zásobního tuku a citlivost tukové tkáně na inzulín. Polymorfizmus Pro12Ala zlepšuje inzulínovou senzitivitu, a to jak u osob s normální hmotností, tak u obézních pacientů (36).

Z profilu FA jedině LA je významným prediktorem koncentrace CD-LDL. Negativní korelace mezi koncentrací LA a CD-LDL ze všech FA je pravděpodobně důsledkem dvou faktorů: LA je nejhojněji zastoupená PUFA všech lipidových tříd a je více citlivá vůči oxidačnímu stresu ve srovnání s řadou n-3 PUFA. Rezistence řady n-3 PUFA vůči oxidaci je důsledkem odlišné struktury (méně dostupné dvojné vazby pro alkoxylové a peroxylové radikály). Peroxylové radikály vzniklé z kyseliny eikosapentaenové (EPA, 20:5n-3) jsou více hydrofilní ve srovnání s radikály vzniklými z LA. Snadněji difundují obalem LP a na zevní straně membrány může být radikálová reakce rychleji ukončena (37).

Pokles koncentrace LA je důsledkem oxidačního stresu, který je nedílnou komponentou MS (4). Japonští autoři, kteří sledovali koncentrace izoprostanu $F_{2\alpha}$ (8-*epi* $PGF_{2\alpha}$) v moči jako markeru oxidačního stresu, prokázali jeho vyšší produkci u adolescentů s MS. Koncentrace izoprostanu v moči korelovaly s počtem komponent MS. V krokové regresní analýze byla nejvýznamnější prediktorem jeho tvorby velikost intraabdominálního tuku, koncentrace adiponektinu a CRP (38).

Zvýšená hladina CRP je považována za rizikový faktor KVO (39). U adolescentů s nadváhou a rysy MS profil FA ve PL a CE významně koreloval s CRP a IL-6 (11); koncentrace SFA korelovaly pozitivně, celkové PUFA a zvláště GLA a EPA korelovaly negativně.

Koncentrace CD-LDL v naší studii odráží hladinu minimálně modifikovaných (mm) LDL, u kterých je oxidací alterována pouze lipidová složka částice. Zvýšený oxidační stres je charakteristický pro MS i aterogenní DLP; přispívá ke zvýšenému riziku aterosklerózy a podle novějších poznatků je základním článkem v patogenezi IR, DM2 a KVO (21, 40).

ZÁVĚR

Neprokázali jsme souvislost alel vyšetřovaných polymorfizmů (apo E, FABP-2 (Ala54Thr), a PPAR-γ2) s klinickými ani antropometrickými ukazateli, stejně jako s koncentracemi lipidů, lipoproteinů, oxidačním stresem, zánětem a parametry homeostázy glukózy.

Konzistentním nálezem byl vzestup obsahu ΣSFA, PA, POA, pokles obsahu Σn-6 PUFA a LA. Dalším nálezem byl vzestup aktivit Δ9D (pro PA), Δ6D a elongas. Skupinu MS charakterizuje mírný zánět (vzestup CRP) a oxidační stres (vzestup koncentrace CD-LDL). Krokovou regresní analýzou jsme prokázali, že pokles koncentrace LA byl v naší studii nejvýznamnějším prediktorem koncentrace CD-LDL. Vzestup zastoupení ΣSFA, PA a POA je důsledkem akcentované lipogeneze *de novo*, pokles LA nesouvisí se změnami jejího příjmu potravou, ale je zřejmě důsledkem systémového oxidačního stresu.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 490

Zkratky

AA – kyselina arachidonová (arachidonic acid)
Ala – alanin
Apo – apolipoprotein
BMI – body mass index
CD – konjugované dieny (conjugated dodnes)
CE – estery cholesterolu (cholesteryl esters)
CRP – C-reaktivní protein
DHGLA – kyselina dihomo-γ-linolenová (dihomo-γ-linolenic acid)
DLP – dyslipidémie
DM – diabetes mellitus
EPA – kyselina eikosapentaenová (eicosapentaenoic acid)
FA – mastné kyseliny (fatty acids)
FABP-2 – střevní izoforma vazebného proteinu mastných kyselin (fatty acid binding protein-2)
GLA – kyselina γ-linolenová (γ-linolenic acid)
HDL-C – cholesterol lipoproteinu o vysoké hustotě (high density cholesterol)
HTG – hypertriglyceridémie, hypertriglyceridemický
HOMA – homeostasis model assessment
HTN – hypertenze
ICHS – ischemická choroba srdeční
IM – infarkt myokardu
IR – inzulínová rezistence
KV – kardiovaskulární
KVO – kardiovaskulární onemocnění
LA – kyselina linolová (linoleic acid)
LDL-C – cholesterol lipoproteinu o vysoké hustotě (low density lipoprotein cholesterol)
LP – lipoprotein
MS – metabolický syndrom
MFA – mononenasycené mastné kyseliny (monounsaturated fatty acids)
PA – kyselina palmitová (palmitic acid)
PL – fosfolipidy (phospholipids)
POA – kyselina palmitolejová (palmitoleic acid)
PPAR – receptor aktivovaný peroxisomálními proliferátory (peroxisomal proliferator activated receptor)
Pro – prolin
PUFA – polyunsaturated fatty acids, vícenenasycené mastné kyseliny
RF – rizikový faktor
RIA – radioimmunoassay
SCD – stearoyl-CoA desaturasa
sd-LDL – malé denzní LDL (small dense LDL)
SFA – saturated fatty acids, nasycené mastné kyseliny
SNP – jednonukleotidový polymorfizmus (single nucleotide polymorphism)
TC – celkový cholesterol (total cholesterol)
TG – triglyceridy (triglyceride)
Thr – treonin
TK – tlak krve
VLDL – lipoprotein o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein)

LITERATURA

1. **Grundy, S. M.:** Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. Nature Review, 2006, 5, s. 295-304.
2. **Gotto, A. M., Jr., Pownall, H. J.:** Manual of lipid disorders. 3rd ed., Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2003, 482 s.
3. **Lewis, G. F., Carpentier, A., Adeli, K. et al.:** Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type I diabetes. Endocr. Rev., 2002, 23, s. 201-229.
4. **Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A. et al.:** Oxidative stress and stress-activated signalling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. Endocrine Rev., 23, 2002, s. 599-622.
5. **Laakso, M.:** Gene variants, insulin resistance, and dyslipidaemia. Curr. Opin. Lipidol., 2004, 15, s. 115-120.
6. **Bray, G. A., Paeratakul, S., Popkin, B. M.:** Dietary fat and obesity: a review of animal, clinical and epidemiological studies. Physiol. Behav., 2004, 83, s. 549-555.
7. **Riccardi, G., Giacco, R., Rivellese, A. A.:** Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. Clin. Nutr., 2004, 23, s. 447-456.
8. **Vessby, B.:** Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome and the metabolic syndrome. Curr. Opin. Lipidol., 2003, 14, s. 15-19.
9. **Decsi, T., Csábi, G., Török, K., et al.:** Polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of obese children with and without metabolic cardiovascular syndrome. Lipids, 2000, 35, s. 1179-1184.
10. **Leskinen, M. H., Solakivi, T., Kunnas, T. et al.:** Serum fatty acids in postinfarction middle-aged men. Scand. J. Clin. Lab. Med., 2005, 65, s. 485-490.
11. **Klein–Platat, C., Drai, J., Oujaa, M. et al.:** Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low grade inflammation in overweight adolescent. Am. J. Clin. Nutr., 2005, 82, s. 1178-1184.
12. **Okada, T., Furuhashi–Sato, N., Kuromori, Y. et al.:** The-encoding allele homozygosity at codon 54 of FABP 2 gene my be associate with impaired delta 6 desaturase activity and reduced plasma arachidonic acid in obese children. J. Atheroscl. Thromb., 2006, 13, s. 192-196.
13. **Vindgren, H. M., Sipiläinen, R. H., Heikkinen, S. et al.:** Threonine allele in codon 54 of the fatty acid binding protein 2 gene does not modify the fatty acid composition of serum lipids in obese subjects. Europ. J. Clin. Invest., 1997, 27, s. 405-408.
14. **Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J.:** Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet. Med. 2006, 23, s. 469-480.
15. **Kunešová, M., Hainer, V., Tvrzická, E. et al.:** Assessment of dietary and genetic factors influencing serum and adipose fatty acid composition in obese female identical twins. Lipids, 2002, 37, s. 27-32.
16. **Lochman, T., Roche, A., Martorel, R. (eds.):** Standardization of anthropometric measurements. Human Kinetics Publishers, Champaign, IL, 1989, s. 39-80.
17. **Durnin, J. V., Womersley, J.:** Body fat assessed from the total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 71 years. Brit. J. Nutr., 1974, 32, s. 77-97.
18. **Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S. et al.:** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia, 1985, 28, s. 412-419.
19. **Ahotupa, M., Ruutu, M., Mantyla, E.:** Simple methods of quantifying oxidation products and antioxidant potential of low density lipoproteins. Clin. Biochem. 1996, 29, s. 139-144.
20. **Žák, A., Zeman, M., Tvrzická, E. et al.:** Složení mastných kyselin a parametry lipoperoxidace VLDL a LDL u osob s dyslipidémií. Čas. Lék. čes. 2000, 139, s. 18-24.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 491

21. **Tvrzická, E., Vecka, M., Staňková, B., Žák, A.:** Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography-flame ionisation detection. Quantitative aspects. Anal. Chim. Acta, 2002, 465, s. 337-350.
22. **Miller, S. A., Dykes, D. D., Polesky, H. F.:** A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acid Res., 1988, 16, s. 1215.
23. **Hixson, J. E., Vernier, D. T.:** Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. J. Lipid Res., 1990, 31, s. 545-548.
24. **Jáchymová, M., Horký, K., Bultas, J. et al.:** Association of the Glu298Asp polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension resistant to conventional therapy. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2001, 284, s. 426-430.
25. **Damcott, C. M., Feingold, E., Barmana, M. M. et al.:** Variation in the FABP2 promotor alter transcriptional activity and is associated with body composition and plasma lipid levels. Hum. Genet. 2003, 112, s. 610-616.
26. **Yen, C. H. J., Beamer, B. A., Negri, C. et al.:** Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor γ (hPPAR γ) gene in diabetic Caucasians: Identification of a Pro12Ala PPAR γ2 missense mutation. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1997, 241, s. 270-274.
27. **Dixon, W. J.:** BMDP statistical software manual, vol. 1–2. Los Angeles, CA, USA, Berkeley, University of California Press, 1992.
28. **Warensjö, E., Sundsröm, J., Lind, L. et al.:** Factor analysis of fatty acids in serum lipids as a measure of dietary fat quality in relation to the metabolic syndrome in men. Am. J. Clin. Nutr., 2006, 84, s. 442-448.
29. **Aarsland, A., Chirkes, D., Wolfe, D. R.:** Hepatic and whole-body fat synthesis in humans during carbohydrate overfeeding. Am. J. Clin. Nutr. 1997, 65, s. 1774-1782.
30. **Lindgärde, F., Vessby, B., Ahrén, B.:** Serum cholesteryl fatty acid composition and plasma glucose concentrations in American women. Am. J. Clin. Nutr. 2006, 84, s. 1009-1013.
31. **Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Lakka, H.–M. et al.:** Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. Diabet. Med., 2002, 19, s. 456-464.
32. **Tammi, A., Ronnemaa, T., Rask–Nissila, L., et al.:** Apolipoprotein E phenotype regulates cholesterol absorption in healthy 13-month-old children. The STRIP Study. Pediat. Res. 2001, 50, s. 688-691.
33. **Levy, E., Menard, D., Delvin, E. et al.:** The polymorphism at codon 54 of the FABP2 gene increases fat absorption in human intestinal explants. J. Biol. Chem., 2001, 276, s. 39679-39684.
34. **Baier, L. J., Sacchettini, J. C., Knowler, W. C. et al.:** An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein in associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. J. Clin. Invest., 95, 1995, s. 1281-1287.
35. **Renner, W., Pressl, H., Wascher, T. C. et al.:** The role of the A54T polymorphism of the intestinal fatty acid binding protein for lipid levels, insulin sensitivity and carotid atherosclerosis. Atherosclerosis, 2004, 173, s. 137-139.
36. **Li, S., Chen, W., Srinivasan, S. R. et al.:** The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene polymorphism (Pro12Ala) beneficially influences insulin resistance and its tracking from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. Diabetes, 2003, 52, s. 1265-1269.
37. **Yazu, K., Yamomoto, Y., Ukegawa, K., Niki, E.:** Mechanism of lower oxidability of eicosapentaenoate than linoleate in aqueous micelles. Lipids, 1996, 31, s. 337-340.
38. **Fujita, K., Nishozawu, H., Funahashi, T. et al.:** Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. Circ. J., 2006, 70, s. 1437-1442.
39. **Cushman, M., Arnold, A. M., Psaty, B. M. et al.:** C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. Circulation, 2005, 112, s. 25-31.
40. **Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M. et al.:** Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J. Clin. Invest., 2004, 114, s. 1752-1161.

Studie byla podporována grantem IGA MZ ČR NR/8149-3.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 492

PŮVODNÍ PRÁCE

Možnosti stanovení tělesného složení u dětí bioimpedanční metodou

Bunc V.
FTVS UK, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Nárůst dětské nadváhy a obezity zdůrazňuje význam přesného a dostupného stanovení tělesného složení, zvláště pro prevenci a léčbu. Bioimpedanční analýza se ukazuje jako jednoduchá, bezpečná a levná metoda pro posouzení tělesného složení u dětí.
Metody a výsledky. U 3012 dětí ve věku 6–14 let (z toho bylo 1611 chlapců – 53,5 % a 1401 děvčat – 46,5 %) bylo hodnoceno tělesné složení pomocí jednofrekvenčního a multifrekvenčního analyzátoru za použití predikčních rovnic platných pro českou dětskou populaci. U obou pohlaví %BF významně klesá s věkem (r= –0,698 u chlapců a r= –0,681 u děvčat, v obou případech p<0,0005). Pomocí lineární regresní analýzy nacházíme těsné kladné vztahy mezi měřeným %BF a BMI %BF(%) = 0,921*BMI(kg.m^{-2}) – 4,292, r = 0,858, r^2 = 0,736, S_{EE} = 1,22 % pro chlapce a pro děvčata %BF(%) = 1,284*BMI(kg.m^{-2}) – 6,906, r = 0,903, r^2 = 0,815, S_{EE} = 1,05 %, p<0,0001 v obou případech.
Závěry. Bioimpedanční metoda je použitelná pro stanovení tělesného složení u dětí a lze ji doporučit jako vhodnou metodu pro stanovení tělesného složení v epidemiologických studií u dětí. Rozhodující pro použití této metody jsou populačně orientované predikční rovnice a hydratace sledovaného jedince.
Klíčová slova: bioimpedance, tělesné složení, body mass index.

ABSTRACT

Bunc V.: Prospects of Body Composition Analysis by Bioimpedance Method in Children
Background. Increases in juvenile overweight and obesity have emphasized the importance of accurate and accessible body composition (BC) assessment, namely for the monitoring, prevention and treatment. Bioimpedance analysis seems to be one of the simple, safe, and inexpensive methods for assessment of the body composition in paediatric subjects
Methods and Results. Three-thousand-twelve children aged 6–14 years (1611 – 53.5 % boys, and 1401 – 46.5 % girls) were evaluated BC using mono frequency and multi-frequency bioimpedance analyser with adapted prediction equation for Czech children. In both genders %BF decreased significantly with age (r = –0.698 in boys and r = –0.681 in girls, both p<0.0005). Linear regression analysis showed a significant positive relationship between %BF measured with BMI %BF(%)= 0.921*BMI(kg.m^{-2}) – 4.292, r = 0.858, r^2 = 0.736, S_{EE} = 1.22 % in boys, and in girls %BF(%) = 1.284*BMI(kg.m^{-2}) – 6.906, r = 0.903, r^2 = 0.815, S_{EE} = 1.05 %, p<0.0001 in both cases.
Conclusions. BIA method is a useful method for detecting BC in children and can be accepted as a precise tool for measuring of BC in epidemiological studies in children. The decisive role for the use of this method has the population oriented prediction equation and the subject's hydration state.
Key words: bioimpedance, body composition, BMI. *Bu.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 492–496.

Jak u nás, tak i ve světě je v současnosti dokumentována vzrůstající nadváha nebo dokonce obezita jako důsledek současného životního stylu. Tento stav je provázen sníženou aerobní zdatností. Jednou z možných příčin je pokles vnitrobuněčné svalové hmoty (BCM), která je schopna utilizovat kyslík (1, 2), jako důsledek nedostatečného pohybového zatížení a nevhodného stravovacího režimu.

Pro efektivní nápravu je třeba podchytit tento stav již v dětství a i v dětství se snažit tento stav ovlivňovat. Rozhodující je nalezení použitelných metod, které budou schopny včas identifikovat počáteční stadia. V praxi proto již nevystačíme s pouhým stanovením tělesné hmotnosti, ale je třeba stanovit množství tělesného tuku (BF) a další proměnné, které jsou shrnuty pod pojem tělesné složení (BC). Aktuální BC je důsledkem genetických dispozic, dietního a pohybového režimu jedince. Pro praktické potřeby hodnocení předpokladů pro svalovou práci lze využít poměru mimobuněčné svalové hmoty – ECM a BCM (ECM/BCM) (1, 3).

prof. ing. Václav Bunc, CSc.
UK FTVS Praha,
162 52 Praha 6, J. Martího 31
fax: +420 220 172 288, e-amil: bunc@ftvs.cuni.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 493

Obecně lze parametry BC stanovovat množstvím metod, které se liší jak přístrojovou a personální náročností, tak i přesností stanovení sledovaných dat (1, 2). Mezi metody, které jsou uvažovány jako referenční, patří v současnosti duální rentgenová spektroskopie (DEXA) (2, 4). V našich podmínkách jsou omezeně dostupné a jsou prakticky nepoužitelné pro terén. Proto je snaha využívat metod odvozených, které byť mají sníženou přesnost, jsou použitelné mimo laboratoř. K nejrozšířenějším terénním metodám patří stanovení BC pomocí měření tloušťky kožních řas a metody využívající celotělové bioimpedance (BIA) (1, 2, 5). Obě metody jsou ovlivňovány použitým hardware (použitým přístrojem), zručností a zkušeností obsluhujícího personálu a hlavně pak predikčními rovnicemi, které stanovují z měřené veličiny potřebné složky BC.

Predikční rovnice jsou závislé nejen na pohlaví sledovaných osob, ale i na věku a na množství a distribuci tělesného tuku. Na základě našich měření se ukazuje (3, 5), že je třeba rozlišovat minimálně tři různé „oblasti" množství BF, pro které je třeba reflektovat v predikčních rovnicích. Jiné rovnice platí pro množství BF nižší než 15 %, jiné pro 15,1–30 % a jiné pro hodnoty %BF vyšší než 30,1 %.

V praxi využívané BIA metody mohou pracovat buď s jednou, nebo více frekvencemi. Monofrekvenční neumožňují stanovit intracelulární a extracelulární objemy tekutin. Pro jejich stanovení musí být použito multifrekvenčních zařízení (2, 5, 6). Zařízení, která měří jen odporovou složku celotělové impedance, stanovují pouze celkovou tělesnou vodu a FFM. Pro stanovení ECM a BCM je třeba měřit kapacitní a odporovou složku bioimpedance (2, 5, 6).

Protože se v současnosti setkáváme s řadou nejasností a nepřesností, které vyplývají většinou z nevhodné aplikace komerčně dostupných BIA diagnostických zařízení, a protože v současnosti není mnoho informací o využití těchto metod při stanovení BC u dětí a mládeže, bylo cílem studie ověřit použití BIA metod pro stanovení BC u dětí a dále definovat chyby, se kterými je nutno při těchto měřeních počítat.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Ve studii bylo sledováno 3012 dětí ve věku 6–14 let (z toho bylo 1611 chlapců – 53,5 % a 1401 děvčat – 46,5 %), které se lišily jak parametry BC (%BF bylo v rozmezí 12,4–28,9 %), tak pohybovým režimem a z toho vyplývající úrovní trénovanosti.

Základní proměnnou, kterou měří BIA metoda, je celková tělesná voda (TBW) (2, 7). Tukuprostá hmota určována z této hodnoty na základě následujícího vztahu:

$$FFM = TBW*0{,}732^{-1},$$

kde hodnota 0,732 (73,2 %) představuje průměrnou FFM. Toto je „nejslabší" místo BIA metod. Další jsou válcový model lidského těla, nepřesnosti umístění elektrod a předpoklad homogenní hustoty lidského těla. Reálná hydratace FFM se pohybuje v závislosti na věku a příjmu tekutin v pásmu 61–82 % (1, 2, 8, 9).

Hodnotit stav rozvoje svalové hmoty je možné pomocí složek molekulárního modelu BC. Tukuprostá hmota je dána součtem ECM a BCM (1, 2), tedy:

$$FFM = ECM + BCM.$$

ECM je pak součtem extracelulárních tekutin (ECF) a extracelulárních pevných látek (ECS).

Protože FFM je ve vztahu s celkovou hmotností jedince, je pro potřeby srovnání a normování využíváno poměru ECM/BCM. Obecně platí, že čím větší je množství BCM, a tedy čím menší je hodnota poměru ECM/BCM, tím lepší jsou předpoklady pro svalovou práci, a tím „kvalitnější" je svalová hmota sledovaného jedince (3). U dětí s pravidelným pohybovým tréninkem nacházíme hodnoty okolo 0,8 nebo nižší; u dětí bez pravidelného pohybového tréninku, jsou pak průměrné hodnoty okolo 0,9 (3).

Parametry celotělové bioimpedance byly měřeny jednak nonofrekvenčním zařízením Bodystat 500 měřící odporovou složku na frekvenci 50 kHz a multifrekvenčním zařízením Datainput B.I.A. 2000-M, které měří úplnou bioimpedanci na frekvencích 1–5–50–100 kHz. V obou případech byly použity originální elektrody v tetrapolární konfiguraci v místech dle doporučení výrobce, tj. v leže na pravé straně těla.

Pro stanovení %BF byly využity predikční rovnice platné pro české děti (3).

Jak při měření nonofrekvenčním tak i multifrekvenčním zařízením byl kontrolován přechodový odpor, kdy k výpočtu byly použity hodnoty impedance při přechodovém odporu nižším než 250 Ω.

Maximální funkční parametry, hlavně maximální spotřeba kyslíku, byla zjišťována na běhacím koberci pomocí stupňovaného zatížení u skupiny 786 dětí (396 chlapců – maximální spotřeba kyslíku vztažená na kg tělesné hmotnosti se pohybovala v rozmezí od 32,8 do 67,7 $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ a u 390 děvčat – 30,6 – 61,4 $ml.min^{-1}.kg^{-1}$).

Funkční parametry byly měřeny v otevřeném systému pomocí diagnostické aparatury Jaeger–Ergooxyscreen nebo aparatury Aerosport TEEM 100 při zatížení na běhacím koberci. Obě diagnostická zařízení se nevýznamně navzájem lišila; rozdíly byly menší než 3 % z naměřené hodnoty.

V řadě epidemiologických studií lze pro potřeby popisu sledovaných osob využít koeficientu tělesné plnosti body mass indexu (BMI). Jeho použití u dospělých jedinců není pro tyto účely zpochybňováno (1, 10, 11). Naopak u dětské a dospívající populace jsou k jeho použití často výhrady, vyplývající vesměs z jeho omezené interpretace a problému spojených s určením dosaženého stupně rozvoje sledovaného jedince. Na druhou stranu je třeba připomenout, že v terénních podmínkách mnohdy nemáme jinou možnost jak BC rámcově posoudit než pomocí BMI.

Korelační analýza (součinová korelace) byla použita při zpracování výsledků. Pro grafické znázornění sledovaných vztahů byla použita lineární regrese. Podobně při hledání predikčních rovnic, které dávají do vztahu základní antropometrické parametry a proměnné, charakterizující BC, hlavně pak %BF, byla použita lineární regresní analýza. Kritériem vhodnosti této lineární závislosti byl koeficient determinace a z něj pak dále určovaná standardní chyba odhadu S_{EE}.

VÝSLEDKY

Průměrné hodnoty %BF, %TBW a poměru ECM/BCM jsou uvedeny v tabulkách 1, 2 a 3 jak pro chlapce, tak pro dívky.

V grafu 1 je uvedena závislost %BF stanoveného pomocí BIA metody a %BF určeného pomocí DEXA.

Nacházíme těsné vztahy mezi hodnotami BMI a %BF. Pro chlapce $\%BF(\%) = 0{,}921*BMI(kg.m^{-2}) - 4{,}292$, hodnota korelačního koeficientu $r = 0{,}858$, $r^2 = 0{,}736$, $S_{EE} = 1{,}22$ %; pro děvčata má rovnice tvar $\%BF(\%) = 1{,}284*BMI(kg.m^{-2}) - 6{,}906$, $r = 0{,}903$, $r^2 = 0{,}815$, $S_{EE} = 1{,}05$ % v obou případech je $p<0{,}0001$. Vysoce významná závislost BMI a BF nezna-

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 494

Tab. 1. Průměrné hodnoty a ± s_D procenta tělesného tuku (%BF) stanovené pomocí celotělové bioimpedanční metody

věk (roky)	$N_{chlapci}$	chlapci %BF (%)	$N_{děvčata}$	děvčata %BF (%)
6	80	22,4±4,1	53	24,5±4,0
7	78	21,4±3,8	54	23,1±3,8
8	86	20,4±4,4	51	22,8±3,9
9	82	20,1±3,6	56	22,3±3,6
10	85	19,9±3,2	50	21,9±3,3
11	88	19,5±3,0	52	21,3±3,1
12	84	18,2±3,1	56	20,3±3,0
13	86	17,9±2,9	54	20,9±2,6
14	87	18,0±2,8	53	21,4±3,0

Tab. 2. Průměrné hodnoty a s_D procenta celkové tělesné vody (%TBW) stanovené pomocí celotělové bioimpedanční metody

věk (roky)	Chlapci %TBW (%)	děvčata %TBW (%)
6	69,2±5,1	67,2±4,8
7	68,4±4,1	66,5±4,3
8	67,3±3,6	65,1±4,6
9	66,6±3,4	64,1±4,0
10	65,3±3,1	62,9±4,2
11	64,3±3,0	61,5±3,6
12	63,7±3,2	60,2±3,4
13	62,4±3,6	58,9±3,8
14	60,7±3,7	57,2±3,6

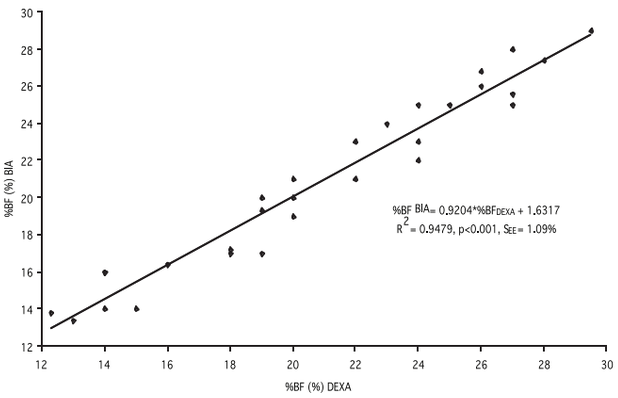
Tab. 3. Průměrné hodnoty a s_D poměru ECM/BCM, které byly stanoveny celotělovou bioimpedanční metodou

věk (roky)	Chlapci ECM/BCM	děvčata ECM/BCM
6	0,92±0,08	0,95±0,09
7	0,90±0,09	0,92±0,09
8	0,88±0,08	0,91±0,08
9	0,85±0,07	0,88±0,08
10	0,83±0,09	0,87±0,08
11	0,82±0,07	0,84±0,09
12	0,80±0,07	0,82±0,08
13	0,78±0,06	0,81±0,07
14	0,75±0,06	0,78±0,06

mená ještě přímou náhradu stanovení %BF výpočtem BMI, ale potvrzuje možnost odhadu %BF z hodnot BMI..

Procento tělesného tuku jak u děvčat, tak i u chlapců s rostoucím věkem klesá do věku cca 12 let. Poté u děvčat začíná narůstat a chlapců v podstatě stagnuje. Použijeme-li k popisu lineární závislost nacházíme u chlapců vztah %BF (%) = –0,597*věk (roky) + 25,611, r = –0,698, r^2 = 0,487, p<0,0005, S_{EE} = 2,6 %, u děvčat %BF (%) = –0,607*věk (roky) + 27,778, r = –0,681, r^2 = 0,464, p<0,0005, S_{EE} = 2,7 %.

Procento TBW klesá s rostoucím věkem u chlapců TBW(%) = -1,286*věk (roky) + 74,721, r = –0,586, r^2 = 0,343, p<0,001, S_{EE} = 4,1 %, u děvčat má tvar TBW(%) =



Graf 1. Závislost procenta tělesného tuku stanoveného bioimpedanční metodou (%BF BIA) a procenta tělesného tuku (%BF DEXA) stanoveného pomocí DEXA metody

–1,203*věk (roky) + 76,186, r = –0,612, r^2 = 0,375, p<0,001, S_{EE} = 3,9 %. Tento pokles je důsledkem poklesu podílu ECW na TBW. ICW, její podíl na TBW naopak s rostoucím věkem stoupá (1, 2, 11).

Nalezené závislosti potvrzují již dříve publikované údaje, kdy TBW i její složky byly měřeny jinými metodami (např. 1, 2, 11).

Hodnoty ECM/BCM jak u chlapců, tak i u děvčat vykazují těsnou negativní závislost na maximální spotřebě kyslíku, vztažené na kg hmotnosti.

U chlapců je tato závislost následující ECM/BCM = $–0,012*VO_{2max}.kg^{-1}$ ($ml.kg^{-1}.min^{-1}$) + 1,382, r = - 0,721, r^2 = 0,520, p<0,0005, S_{EE} = 0,09 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$, u děvčat pak je tato závislost následující ECM/BCM = $–0,014*VO_{2max}.kg^{-1}$ (ml) + 1,465, r = –0,698, r^2 = 0,487, p<0,0005, S_{EE} = 0,12 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$.

DISKUZE

Význam hodnocení BC dětí a mládeže jednoznačně nabývá na významu v současné době, která je charakteristická poklesem tělesného zatížení. Proto jsou hledány metody, které by byly schopny zachytit počáteční stadia nadváhy nebo obezity již v dětském věku tak, aby bylo možné upravit životní styl a snížit riziko výskytu v dospělosti.

Problém je stále v nabídce dostatečně spolehlivých a dostupných metod, které by bylo možné využít pro stanovení BC. BIA metody se zdají být v současnosti jednou z dobrých alternativ. Současně je třeba znovu připomenout, že BIA metody měří v zásadě objemy tělesných tekutin a že všechny další potřebné proměnné jsou z těchto objemů počítány. Přesnost těchto predikčních rovnic pak významným způsobem ovlivňuje přesnost získaných výsledků.

Změny %BF s rostoucím věkem jsou ve světovém písemnictví dobře dokumentovány (např. 1, 11). Pokles %BF s rostoucím věkem u dětí před pubertou je jedním z fyziologických projevů mladého organizmu a je dobře dokumentován jak v našem, tak i ve světovém písemnictví, ale objevuje se zde nový fenomén stagnace nebo dokonce nárůstu BF

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 495

v období puberty u chlapců. Příčinou pravděpodobně bude nedostatek pohybového zatížení v tomto věku a nevhodné stravovací návyky, hlavně pak konzumace vysokoenergetických nápojů.

Nalezené těsné vztahy mezi ECM/BCM a maximální spotřebou kyslíku, ukazují na možnost využití této proměnné pro hodnocení stavu trénovanosti sledovaných jedinců. Značnou váhu má tento parametr při posuzování předpokladů pro pohybové zatížení. Význam stoupne, uvědomíme-li si, že funkční předpoklady se vesměs hodnotí pomocí modelového zatížení, které předpokládá maximální intenzitu zatížení. Schopnost dosáhnout stavu subjektivního vyčerpání je vázána na formu použitého pohybového zatížení a je jednoznačně determinována stupněm adaptace na dané pohybové zatížení. Při této příležitosti se ukazují jako limitující silové a koordinační předpoklady. Samozřejmě maximální zatížení je signifikantně ovlivněno motivací sledovaného jedince. Hodnoty této proměnné jsou pak na způsobu akutního zatížení nezávislé a mohou podstatným způsobem rozšířit spektrum potřebných informací o předpokladech sledovaného jedince.

Tak jako každá fyzikální měřící metoda má i bioimpedanční metoda své zdroje chyb. Chyba způsobená „obsluhou“ zařízení je u této metody relativně nízká a je prakticky spojena s umístěním a typem použitých elektrod. Na základě našich měření se tato chyba pohybuje na úrovni cca 3 % nebo méně z měřené hodnoty.

Chyby vlastní metody lze rozdělit na chyby spojené se software, tedy s použitím predikčních rovnic, které v krajním případě mohou dosahovat řádu desítek procent (až 80 % z naměřené hodnoty).

Nepřesnosti spojené s použitým hardware lze shrnout následovně (1, 2, 5):

- chyba vlastního měřícího zařízení, která se pohybuje na úrovni cca 1,5 %;
- elektrody – použitý typ elektrod a jejich pozice může způsobit nepřesnosti řádově okolo 3 % nebo méně, přičemž typ elektrod ovlivňuje významně kapacitní složku celkové bioimpedance, odporová složka je na typ elektrod prakticky necitlivá, je-li plocha jedné elektrody alespoň 2,5 cm^2;
- přechodový odpor mezi elektrodou a kůží – jeho vliv lze zanedbat (je menší než 0,5 %), je-li jeho velikost nižší než 250 Ω;
- strana těla – rozdíly mezi pravou a levou stranou těla se pohybují na úrovni 1–2 %, proto je vhodné důsledně měřit bioimpedanci pouze na jedné straně těla, firemní materiály doporučují pravou stranu;
- stav hydratace organizmu – může způsobit chybu velikosti 2–4 % a je třeba připomenout, že příjem nebo ztráta tekutin v objemu okolo 0,5 l ovlivní hodnoty bioimpedance v čase okolo 10 min, proto je nezbytné důsledně kontrolovat stav hydratace (příjem a výdej tekutin) v čase měření;
- svod mezi měřeným subjektem a zemí – tato chyba se může pohybovat na úrovni 1–2 % a je nutné uvažovat při měření „vodivost“ podložky, na které měřená osoba leží;
- měřící frekvence – může znamenat nepřesnost na úrovni 1–2 % a hraje roli hlavně u monofrekvenčních zařízení, které většinou měří pouze odporovou část bioimpedance a tudíž kapacitní složku zanedbávají;
- náhrada těla válcem nebo více válci – může znamenat chybu v rozmezí 1–3 %.

Byť celková chyba je součtem jednotlivých dílčích chyb jak software, tak i hardware, lze v reálných podmínkách za kontrolovaného stavu hydratace a při použití „správných“ predikčních rovnic počítat s chybou okolo 5–7 % z naměřené hodnoty, což je v pásmu tolerovatelných chyb při měření biologických veličin (2, 12). Při konkrétním měření je třeba počítat s denní biologickou variabilitou, která se pohybuje na úrovni cca 2 % z naměřené hodnoty (12).

Závěrem lze shrnout, že multifrekvenční i monofrekvenční bioimpedanční metody lze, za předpokladu použití adekvátních predikčních rovnic a za dodržení předepsaných podmínek, využít pro stanovení BC u dětí a mládeže s přesností běžnou u metod měřících biologické veličiny u živých organizmů.

Zkratky

BC	– tělesné složení
BCM	– vnitrobuněčná svalová hmota
BF	– množství tělesného
BIA	– celotělová bioimpedance
BMI	– body mass index
DEXA	– duální rentgenová spektroskopie
ECF	– extracelulární tekutina
ECM	– extracelulární hmota
ECM/BCM	– poměr mimobuněčné a vnitrobuněčné svalové hmoty
ECS	– extracelulárních pevné látky
ECW	– extracelulární voda
FFM	– tukuprostá hmota
ICW	– intracelulární voda
TBW	– celková tělesná voda

LITERATURA

1. **Roche, A. F., Heymsfield, S. B., Lohman, T. G.:** Human body composition. Champaign, Human Kinetice, 1996, 424 s.
2. **Heyward, V. H., Wagner, D. R.:** Applied body composition assessment. Champaign, Human Kinetice, 2004, 268 s.
3. **Bunc, V., Dlouhá, R., Moravcová, J. et al.:** Estimation of body composition by multifrequency bioimpedance measurement in children. Ann. N.Y. Acad. Sci., 2000, 881, s. 203-204.
4. **Haarbo, J., Gotfredsen, A., Hassajer, C.:** Validation of body composition by dual energyx-ray absorptionmetry (DEXA). Clin. Physiol., 1991, 11, s. 331-341.
5. **Bunc, V., Dlouhá, R., Heller, J. et al.:** Inovace predikčních rovnic pro stanovení složení těla bioimpedanční metodou a měřením tloušťky kožních řas. Dílčí zpráva GAUK 316/97/C, 1997, Praha, UK FTVS, 10 s.
6. **Ostojic, S. M.:** Estimation of body fat in athletes: skinfolds vs bioelectrical impedance. J. Sports Med. Phys. Fitness, 2006, 46, s. 442-446.
7. **Lukasski, H. C., Johnson, P. E., Bolonchuk, W. W., Lykken, G. I.:** Assessment of fat free mass using bioelectric resistance and reactance. Am. J. Clin. Nutr., 41, 1985, s. 810-817.
8. **Chumlea, W. C., Guo, S. S.:** Bioelectrical impedance and body composition: Present status and future directions. Nutr. Rew., 1994, 52, s. 123-131.
9. **Nassis, G. P., Sidossis, L. S.:** Methods for assessing body composition, cardiovascular and metabolic function in children and adolescents: implications for exercise studies. Current opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 2006, 9, s. 560-567.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 496

10. **Dung, N. Q., Fush, G., Armbrust, S. et al.:** Use of bioelectrical impedance analysis and anthropometry to measure fat-free mass in children and adolescents with Crohn diseaese. J. Ped. Gastroenter. Nutr., 2007, 44, s. 130-135.
11. **Malina, R. M., Bouchard, C.:** Models and methods for studying body composition. Growth, maturation, and physical activity. Chamapign, Human Kinetice, 1991, 501 s.
12. **Lohman, T. G.:** Advances in body composition assessment. (Monograph 3). Champaign, Human Kinetice, 1992, 450 s.

Studie byla realizována s podporou Výzkumného záměru MŠMT ČR MSM 0021620864.

Krevní tlak a BMI

V posledních několika dekádách velmi vzrostla incidence obezity tak, že je považována za moderní epidemii. Obezita je hlavním faktorem, který přispívá k hypertenzi. Zatím nebylo provedeno žádné monitorování ambulantního měření tlaku, které by srovnávalo muže\ženy ve vztahu k body mass indexu BMI. Autoři provedli takové srovnání v době od prosince 2002 do května 2006 na 3102 mužích a 2848 ženách s průměrem BMI 15,9–53,2 kg na m^2. Obézní subjekt je definován jako BMI ≥30,0 kg/m^2, subjekt s nadváhou BMI>25,0 a <30,0 kg/m^2, a normalní subjekt BMI ≥25,0 kg/m^2. Pro analýzu bylo vzato 989 subjektů (501 mužů a 488 žen) od ≥18 do 69 roků bez antihypertenzního léčení, fibrilace síní nebo diabetes mellitus. Bylo zjištěno, že obézní muži měli podle očekávání srdeční frekvenci srovnatelnou s muži s normální váhou a s muži s nadváhou, zatím co ženy měly podobný HR. Navíc, ženy s normální váhou i obézní ženy měly diastolický tlak podobný, na rozdíl od obézních mužů, kteří jej měli zvýšený. Výsledky ukazují, že ve vztahu obezita\hypertenze a muž\žena jsou různých patogenetických mechanizmů.

Literatura:

Kagan, A. et al.: Gender differences in ambulatory blood pressure monitoring profile in obese, overweight and normal subjects J. Hum. Hyperten., 2007, 21, s. 128–134.

P. Barták

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 497

PŮVODNÍ PRÁCE

Tělesné složení měřené pomocí DXA u pacientů s tyroidální dysfunkcí

[1]Brunová J., [2]Kasalický P., [1]Lánská V.
[1]*Centrum diabetologie IKEM, Praha*
[2]*Diagnostické centrum MEDISCAN–Euromedic, Praha*

ABSTRAKT

Východisko. Tyroidální dysfunkce je u většiny pacientů provázena změnami hmotnosti. Méně je známé, jak léčba hyper a hypotyreózy ovlivňuje jejich tělesné složení.
Metody a výsledky. Vyšetřili jsme 18 osob s nově zjištěnou hypertyreózou (skupina I), 15 osob se záchytem hypotyreózy (skupina II), 22 osob s dlouhodobě léčenou primární hypotyreózou (skupina III) a 17 osob s anamnézou předchozí léčby hypertyreózy (skupina IV). Tělesné složení včetně procenta tělesného tuku bylo vyšetřeno metodou dvojfotonové rentgenové absorbciometrie (DXA; GE Lunar Prodigy) . Skupiny se významně nelišily věkem, BMI ani % tělesného tuku. Ve skupině I byly průměrné hodnoty volného T4 43,1±20,1 pmol/l a TSH 0,03±0,05 mU/l. Hladiny TSH 28,55 ±20,64 mU/l a volného T4 5,94±2,27 pmol/l byly u skupiny II v souladu s dosud neléčenou hypotyreózou. Tyroidální funkce ve skupinách III a IV byla v normě. Průměrný váhový přírůstek skupiny I byl 3.9 kg a BMI vzrostl z 25,78±3,73 kg/m^2 na 27,36±4,03 kg/m^2 po léčbě (p=0,023). BMI se významně nezměnil u skupiny II po normalizaci jejich tyroidální funkce, ani u skupiny III a IV. Významný proporcionální vzestupu tukové (26737±6993 g vs. 31277±8735 g) (p=0,0078) i beztukové tělesné hmoty (43936±9886 g vs. 51065±9501 g) (p=0,0156) byl po léčbě zjištěn pouze u skupiny I. Procento tělesného tuku se u nich nezvýšilo (38,04±8,6 % vs. 38,0±9,8 %) (NS). Tělesné složení u ostatních pacientů se během sledované doby nezměnilo.
Závěry. U nově zjištěných hypertyreózních pacientů došlo po normalizaci jejich tyroidální funkce k paralelnímu vzestupu tukové i beztukové tělesné hmoty hodnocené pomocí DXA. Procento tělesného tuku se nezměnilo. Léčba hypotyreózy nevedla ke změnám tělesného složení; u pacientů však nedošlo ani k poklesu tělesné hmotnosti.
Klíčová slova: tělesné složení, DXA, procento tělesného tuku, tyroidální funkce.

ABSTRACT

Brunová J., Kasalický P., Lánská V.: The Assessment of Body Composition in Patients with Thyroid Dysfunction
Background. Disturbed thyroid function is accompanied with weight changes in most of patients. Less is known how the therapy of hyperthyroidism and hypothyroidism influences their body composition.
Methods and Results. We investigated 18 persons with newly diagnosed hyperthyroidism (group I), 15 persons with newly diagnosed hypothyroidism (group II), 22 persons with long-lasting well-controlled primary hypothyroidism (group II) and 17 persons with history of cured hyperthyroidism (group IV). Body composition, including percentage of body fat, was examined with Dual energy absorptiometry method (DXA; GE Lunar prodigy). There was no significant difference in age, BMI, and % of body fat between groups. Group I had mean levels of free T4: 43.1±20.1 pmol/L, and TSH 0.03±0.05 mU/L. Mean values of TSH 28.55±20.64 mU/L and free T4 5.94±2.27 pmol/L were in accordance with the diagnosis of untreated hypothyroidism in group II. Thyroid function in groups III and IV was within normal limits. The mean weight gain in group I was 3.9 kg and their BMI increased from 25.78±3.73 kg/m^2 to 27.36±4.03 kg/m^2 after the therapy (p=0.023). BMI has not changed significantly in group II after the normalization of thyroid function, nor in group II and III. A significant parallel increase in the total body fat (26737±6993 g vs. 31277±8735 g), (p=0.0078) as well as in lean mass (43936±9886 g vs 51065±9501 g) (p= 0.0156) was observed only in group I after therapy. There was no increase in percentage of body fat (38.04±8.6% vs.38.0±9.8%) (NS). The body composition did not changed in the other patients treated during the follow-up.
Conclusions. Normalization of thyroid function of newly diagnosed hyperthyroid patients caused the parallel increase in their fat mass and lean body mass, assed with DXA. Percentage of fat mass did not change significantly after the treatment. Correction of hypothyroidism did not lead to the body composition changes; patients did not show any weight loss either.
Key words: body composition, DXA, percentage of body fat, thyroid function. *Br.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 497–502.

MUDr. Jana Brunová, CSc.
140 21 Praha 4, Vídeňská 1958/9
fax: +420 261 363 183, e-mail: jabv@medicon.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 498

Tyroidální dysfunkce – hypertyreóza i hypotyreóza – jsou ve většině případů spojeny se změnami hmotnosti postižených osob. Váhový úbytek bývá jedním z charakteristických rysů hypertyreózy a naopak určitý váhový přírůstek je častým příznakem hypotyreózy. Tyto jevy jsou dobře vysvětlitelné vlivem tyroxinu (hormonu štítné žlázy) na tkáňový metabolizmus, výdej energie a termogenezi (1). Zvláště u tyreotoxikózy nestačí u většiny pacientů zvýšení chuti k jídlu a příjmu potravy korigovat jejich negativní energetickou bilanci, což se může projevit významným váhovým úbytkem. Donedávna se předpokládalo, že s normalizací tyroidální funkce se váha pacientů navrací k jejich premorbidní tělesné hmotnosti (2, 3). Zkušenosti z klinické praxe, potvrzené i údaji z literatury ukázaly, že u pacientů léčených pro hypertyreózu, dochází k excesivnímu nárůstu hmotnosti (4–6). Nežádoucí další váhový přírůstek se objevuje i přes podávání léků normalizujících plazmatické hladiny tyroidálních hormonů. I když je většinou obtížné objektivizovat premorbidní hmotnost, je známo, že si pacienti stěžují na váhový přírůstek přesahujícího předchozí ztrátu hmotnosti. Tento váhový přírůstek může být enormní; vzestup prevalence obezity u pacientů léčených pro hypertyreózu byl popsán v různých populacích mezi 8,5–32 % (7, 8). Pacienti léčení pro hypotyreózu se navrací k premorbidní tělesné váze pouze ve 25 % případů, a to i při uspokojivé kontrole tyroidální funkce (9). Málo je také známo o změnách tělesného složení u těchto pacientů přesto, že se měřením tělesného složení se zabývá celá řada metod. Například antropometrické metody využívají k odhadu množství tělesného tuku měření kožní řasy a tělesných rozměrů. Celkový tělesný obsah vody je možno měřit dilucí izotopu (např. deuteria) podaného injekčně či orálně v tělesných tekutinách. Průměrnou tělesnou denzitu lze odhadnout vážením těla ponořeného do vody (metoda podvodního vážení). Další techniky zahrnují měření beztukové tělesné hmoty pomocí značeného K, zjišťování procenta tělesného tuku metodou bioelektrické impedance a poměrně velmi přesné měření množství tělesného tuku počítačovou tomografií (CT) nebo pomocí magnetické rezonance (MRI). Kromě antropometrických metod a bioelektrické impedance jsou tyto metody finančně a časově náročné a jsou většinou omezeny na vyzkumné účely (10). Celotělová denzitometrie (DXA –dual energy X-ray absorptiometry) byla původně vyvinuta za účelem diagnózy osteoporózy, určovaní rizika osteoporotické fraktury a sledování účinku léčby (11–13). Kromě měření kostní minerální denzity (BMD) v oblasti proximálního femuru, lumbální páteře a předloktí, jsou DXA přistroje schopny měřit celkové tělesné složení i složení tělesných částí (oddílů). Měření celkového tělesného složení se skládá ze 3 složek, a to: měření tuku, beztukové tělesné hmoty a měření obsahu celkového kostního minerálu. Bílkoviny, glykogen, ostatní minerály a voda (včetně organické hmoty kostí a jejich vody) jsou zavzaty v kategorii beztukové tělesné hmoty (14). Výsledky DXA měření tuku, beztukové tělesné hmoty a obsahu kostního minerálního jsou pak uvedeny v gramech (g) jak při celkové měření celkového tělesného složení, tak při měření tělesných částí. Obsah tuku v těle je rovněž udáván v procentech (%). DXA metoda měření tělesného složení velmi dobře koreluje s ostatními uvedenými metodami, je neinvazivní a v důsledku rozšíření DXA přístrojů, běžně využívaných k diagnostice osteoporózy, je dostupná i v klinické praxi (15, 16). V posledních letech byla DXA využívána k přesným měřením tělesného tuku i beztukové hmoty u řady chorob, u nichž záleží na posouzení důsledku změn energetického metabolizmu na vývoj tělesného složení. Nejčastěji je DXA používána k hodnocení změn tělesného složení a regionální distribuce tuku v závislosti na dietních a pohybových režimech u obézních pacientů (17–19). Měření tělesného složení poskytuje důležité informace pro léčbu pacientů s mentální anorexií (20) a jinými chorobami způsobujícími úbytek svalové hmoty, jako jsou HIV infekce (21), jaterní onemocnění (22) nebo celiakie (23). Nutriční léčba musí být zaměřena nejen na zvýšení hmotnosti pacientů, ale i na znovunastolení správného poměru jejich tukové a beztukové hmoty. Měření tělesného složení pomocí DXA je využíváno při léčbě pacientů s deficitem růstového hormonu v dospělosti. Deficit růstového hormonu u dospělých je charakterizován některými abnormalitami v tělesném složení včetně zvýšení procenta tělesného a hlavně viscerálního tuku, snížením svalové hmoty a svalové síly. Snížení svalové hmoty ve spojení se snížením kostní hmoty vede přímo ke zvýšení rizika pádu a fraktur u pacientů. Zvýšení množství abdominálního tuku je známým rizikem kardiovaskulárních chorob. Vyšetření DXA je objektivní metodou při hodnocení úspěšnosti léčby růstovým hormonem v dospělosti (24, 25).

Cílem této studie bylo posoudit váhové změny a vývoj tělesného složení u pacientů léčených pro tyroidální dysfunkci.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Vyšetřovaný soubor sestával ze 4 skupin pacientů vyšetřených a léčených v letech 2004–2006 v endokrinologické ambulanci IKEM pro tyroidální dysfunkci. Celkově bylo vyšetřeno 263 pacientů.

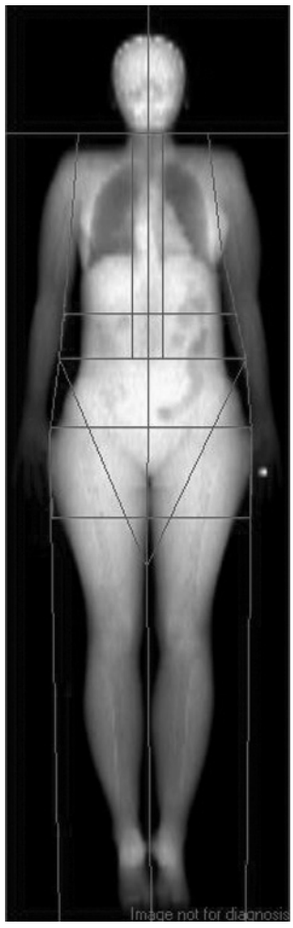
Ze studie byli vyloučeni pacienti s hypertyreózou způsobenou subakutní tyroiditidou, těhotné ženy a pacienti s maligním onemocněním nebo jinou chorobou, která by závažným způsobem ovlivňovala tělesnou váhu. Do studie nebyli zařazeni ani pacienti, u nichž byla prokázána pouze subklinická porucha funkce štítné žlázy.

Celkově bylo do studie zařazeno 72 osob, 60 žen a 12 mužů ve věku 19–82 let. Do první skupiny pacientů (skupina I.) byly zařazeny osoby, vyšetřené pro nově zjištěnou hypertyreózu (18 osob). Do druhé skupiny (skupina II) byli zařazeni pacienti doporučení k vyšetření pro nově diagnostikovanou hypotyreózu (15 osob). Třetí skupinu pacientů (skupina III) tvořily osoby dlouhodobě léčené pro primární hypotyreózu se stabilizovanou tyroidální funkcí při substituční léčbě (22 osob). Ve čtvrté skupině (skupina IV) byli pacienti s předchozí anamnézou léčby hypertyreózy (medikamentózní, operační nebo pomocí radiojodu), nyní eutyreozní při substituční léčbě či v remisi choroby (17 osob).

U všech sledovaných pacientů bylo provedeno klinické vyšetření. V anamnéze jsme hodnotili délku trvání tyroidální dysfunce a váhové změny s ní spojené. U všech pacientů byla sledována tělesná hmotnost a index tělesné hmotnost (body mass index – BMI).

Krevní vzorky byly u pacientů odebírány ráno, po celonočním lačnění. Stanovení tyroidální funkce, tj.volného trijodtyroninu, volného tyroxinu a tyreostimulačního hormonu (TSH) (volný T3, volný T4) bylo provedeno s použitím komerčních kitů. Rozmezí normálních hodnot pro volný T3 bylo 3,8–6,8 pmol/l, pro volný T4 12,0–22,0 pmol/l a pro TSH 0,27–4,2 mU/l.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 499



Obr. 1. Měření tukové a beztukové tělesné hmoty pomocí DXA

od hlavy až po prsty v 1,2centimetrových intervalech. Radiační dávka je při užití tohoto typu vyšetření minimální – 0,37 μGy. Při měření je možno oddělit oblasti odpovídající pažím, tělu a končetinám. Použitá verze softwaru rovněž umožňuje měření tuku v oblasti dolní pánve (gynoidní – G) a abdominální (androidní – A) oblasti (obr. 1).

Statistické zpracování

Hladiny vyšetřovaných hormonů v jednotlivých skupinách byly vyjádřeny jako průměry všech hodnot se směrodatnou odchylkou nebo jako mediány s konfidenčními intervaly.

Pro porovnání měřených veličin u jednotlivých vyšetřovaných skupin byla použita ANOVA nebo Kruskalův–Wallisův test pro šikmou distribuci dat.

Pro korelační analýzu byl použit Spearmanův korelační koeficient. Všechny užité testy byly dvojstranné a hodnoty p>0,05 byly považovány za statisticky nevýznamné (NS).

VÝSLEDKY

Vyšetření hormonálních hladin.

Výchozí hodnoty sledovaných hladin hormonů jsou uvedeny v tabulce 1. Skupiny se navzájem statisticky nelišily věkem ani BMI. Pacienti s hypertyreózou (skupina I) měli průměrné hodnoty volného T3 22,7±23 pmol/l, volného T4: 43,1±20,1 pmol/l a TSH 0,03±mU/l, které se statisticky významně lišily od hodnot stanovených u pacientů skupin II, III a IV (p<0,001). Průměrné hodnoty TSH 28,55±20,64 mU/l a volného T4 5,94±2,27 pmol/l byly u pacientu skupiny II v souladu s diagnózou nově zjištěné hypotyreózy (tab. 1). Tyroidální funkce léčených pacientů ve skupinách III a IV byla v normě (tab. 1).

Tab. 1. Základní charakteristiky pacientů

Veličina	skupina I	skupina II	skupina III	skupina IV	p
věk (roky)	51,11±14,2	60,8±11,0	53,5±15,0	53,4±12,4	NS
pohlaví M/Ž	8/10	1/14	0/22	3/14	<0,01
BMI (kg/m^2)	25,78±3,73	29,9±5,7	27,4±4,5	28,32±6,4	NS
volný T4 (pmol/L)	43,10±20,16	5,94±2,27	13,24±3,76	15,05±4,94	<0,001
TSH (mU/L)	0,033±0,05	28,55±20,64	2,12±1,16	2,27±2,59	<0,001

skupina I: pacienti s nově zjištěnou hypertyreózou; skupina II: pacienti s nově zjištěnou hypotyreózou; skupina III: pacienti dlouhodobě léčení pro primární hypotyreózu; skupina IV: pacienti léčení pro sekundární hypotyreózu, dříve hypertyreózní
NS – statisticky nevýznamné, M – muž, Ž – žena, BMI – body mass index, TSH – tyreostimulační hormon

Stanovení celkového tělesného tuku

Stanovení tělesného složení bylo provedeno na počátku sledované doby a po minimálně ročním období u pacientů se stabilizovanou tyroidální funkcí.

Tělesné složení včetně měření procenta tělesného tuku (% tuku) bylo vyšetřeno metodou dvojfotonové rentgenové absorbciometrie (DXA; GE Lunar Prodigy) v Diagnostickém centru Mediscan–Euromedic v Praze na Chodově. DXA měření tělesného tuku bylo součástí vyšetření celkové kostní minerální denzity (BMD) a bylo hodnoceno stejným vyšetřujícím. Měřící zařízení využívá změnu pulzní dvojfotonové radiace 70 keV a (po filtraci ceriovým filtrem) 38 keV. Přístroj provádí opakované příčné skeny

U pacientů skupiny I vedla léčba hypertyreózy k normalizaci hladin volného T4 (39,9±15,2 pmol/l před léčbou) a (15,8±1,9 pmol/l po léčbě) (p<0,001) a také hladin TSH (0,036±0,05 mU/l před léčbou) a (1,32±1,45 mU/l po léčbě) (p<0,01).

U pacientů skupiny II byly hladiny volného T4 a TSH v rozmezí normálních hodnot po léčbě hypotyreózy (hladina volného T4 se zvýšila z 5,93±2,2 pmol/l na 17,4±2,5 pmol/l), (p<0,001) a hodnoty TSH poklesly z 28,5±20,6 mU/l na 2,53±1,47 mU/l (p<0,001).

Průměrný váhový přírůstek pacientů léčených pro hypertyreózu byl během sledovaného období 3,9 kg a jejich BMI

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 500

Tab. 2. Základní hodnoty měřené pomocí DXA

Veličina	skupina I	skupina II	skupina III	skupina IV	p
% tuku (%)	38,0±8,6	41,9±4,2	43,1±6,3	38,6±12,2	NS
percentil	72,7±22,0	72,5±17,2	80,9±16,3	75,3±28,2	NS
tuk (g)	26737±6993	31100±5650	32202±9139	32199±12616	NS
beztuková hmota (g)	43936±9886	42471±2973	41025±4366	43096±13779	NS
androidní tuk (%)	43,6±8,9	48,1±6,5	45,9±9,5	45,7±12,9	NS
gynoidní tuk (%)	41,6±9,8	46,5±3,9	49,9±3,9	44,2±12,7	0,02
poměr A/G tuku	1,08±0,23	1,03±0,10	0,91±0,15	0,99±0,30	NS

NS – statisticky nevýznamné; A tuk (androidní tuk (%)) – % abdominálního tuku měřeného v oblasti pupku; G tuk (gynoidní tuk) – % tuku měřeného v oblasti dolní pánve

Tab. 3. Změny tělesného složení měřené pomocí DXA u skupiny I

Veličina	před léčbou (N=8)	po léčbě (N=8)	p
tělesný tuk (%)	38,04±8,6	38,0±9,8	NS
celkový tuk (g)	26737±6993	31277±8735	0,0078
beztuková tkáň (g)	43936±9886	51065±9501	0,0156
gynoidní tuk (g)	4317±1208	5051±1767	0,02
gynoidní beztuková hmota (g)	6710±1565	7344±1434	0,0156
androidní tuk (g)	2807±749	3179±855	NS
androidní beztuková hmota (g)	3443±754	3820±762	0,0078

gynoidní tuk a gynoidní beztuková hmota (g) – hodnoty měřené v oblasti dolní pánve; androidní tuk a beztuková hmota – hodnoty měřené v abdominální oblasti ve výši pupku

vzrostl z 25,78±3,73 kg/m^2 na 27,36±4,03 kg/m^2 po léčbě (p=0,023) (tab. 2). BMI se významně nezměnil u pacientů léčených pro hypotyreózu (skupina II) po normalizaci jejich tyroidální funkce (29,9±5,76 kg/m^2 vs. 30,58±5,73 kg/m^2) a rovněž ne u skupiny III (dlouhodobě léčení pacienti pro hypotyreózu) (27,7±4,5 kg/m^2 vs. 27,78±4,84 kg/m^2) a skupiny IV (dříve hypertyreózní pacienti) (28,32±6,4 kg kg/m^2 vs. 27,36±7,59 kg/m^2.

Měření tělesného složení pomocí DXA

Výchozí měření včetně regionální analýzy jsou uvedena v tabulce 2. Výchozí procento tělesného tuku, celkové množství tělesného tuku (g) a celkové množství beztukové tělesné hmoty (g) se mezi sledovanými skupinami významně nelišilo. Opakované měření tělesného složení bylo provedeno u 8 pacientů skupiny I, u 7 pacientů skupiny II, u 6 pacientů skupiny III. Statisticky významné změny v tělesném složení po léčbě byly zjištěny pouze u skupiny I (pacienti léčení pro nově vzniklou hypertyreózu) (tab. 3). Prokázali jsme, že u těchto pacientů dochází k proporcionálnímu vzestupu tukové (26737±6993 g vs. 31277±8735 g) (p=0,0078) i beztukové tělesné hmoty (43936±9886 g vs. 51065±9501 g) (p=0,0156). Celkové procento tělesného tuku se nezvýšilo (38,04±8,6 % vs. 38,0±9,8 %) (NS). Nárůst tukové ani beztukové tělesné hmoty měřené v gynoidní a androidní oblasti (tab. 3) se statisticky významně nelišil. Tělesné složení hodnocené pomocí DXA se u ostatních pacientů během sledované doby nezměnilo. V celkovém souboru jsme nenalezli jsme žádný významný vztah mezi procentem tělesného tuku a hormony tyroidální osy před léčbou tyroidální dysfunkce ani po normalizaci tyroidální funkce.

DISKUZE

Po úspěšné léčbě hypertyreózy dochází k váhovému přírůstku zejména v prvních dvou letech po terapii. Nárůst hmotnosti (3,9 kg) v naší sestavě pacientů byl poněkud menší u než v ostatních studiích zahrnujících větší počet pacientů (Dale J. et al. + 8,5 kg během 2 let, Brunova J. et al. + 12 kg během 2letého sledování) (7, 8). Tento fakt lze vysvětlit jednak poměrně časnou diagnózou hypertyreózy u našich pacientů a jejich pečlivým sledováním s důrazem na nastolení eutyreózy u pacientů léčených chirurgicky či pomocí radiojodu. Za jednu z příčin excesivního nárůstu hmotnosti u pacientů léčených pro hypertyreózu je považováno delší období hypotyroidizmu, zvláště u pacientů léčených chirurgicky ve srovnání s pacienty léčenými medikamentózně či radioablací (7). Nedostatečná hladina tyroidálních hormonů s následným poklesem výdeje energie a spontánní fyzické aktivity u pacientu léčených pro hypertyreózu bývá rovněž obviňována z jejich pokračujícího váhového přírůstku (26, 27). Ve studii jsme však nezjistili signifikantní změny hmotnosti u pacientů dlouhodobě substitučně léčených, a to jak pro primární hypotyreózu (skupina III), tak po tyroidectomii či radioablaci štítné žlázy v minulosti (skupina IV). U hypotyreózních pacientů (skupina II) nedošlo přes normalizaci jejich tyroidální funkce k poklesu hmotnosti. Podobné zkušenosti udávají i jiní autoři (28, 29), kdežto druzí zaznamenali mírný pokles váhy (30). Zachování hmotnosti dosažené během hypotyreózního období se ale u těchto pacientu jeví logické ve světle eutyreózy, a tedy energeticky stabilního stavu, kterého u nich bylo léčbou dosaženo. U těžkých forem hypotyreózy s vyjádřeným myxedémem dochází s léčbou

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 501

k poklesu hmotnosti v důsledku ztráty tekutin zadržovaných v organizmu. Pokročilé případy hypotyreózy se však v našem souboru nevyskytovaly. Na rozdíl od většiny studií, zabývajících se hmotnostními změnami u pacientů s tyroidální dysfunkcí, byla v této práci věnována detailní pozornost i jejich tělesnému složení měřenému pomocí DXA. U pacientů léčených pro hypertyreózu (skupina I), u kterých došlo k významnému zvýšení tělesné hmotnosti, byl tento vzestup provázen proporcionálním zvýšením tukové i beztukové tělesné hmoty a procento tělesného tuku se u nich nezměnilo. Dosud uvedené studie se liší jak metodami, tak výsledky. Paralelní zvýšení tukové i beztukové složky uvádí studie Zimmermann–Belsig T. et al. (31), převážně beztukové hmoty De La Rosa R. E. et al. (2) a zvýšení hlavně tukové složky Jacobsen R. et al. (27). Na význam zvýšení beztukové tělesné hmoty u pacientů léčených pro hypertyreózu upozornily práce Lonn L. et al., Gomez Accoto C. et al. (32, 33). Vzestup beztukové hmoty může ovlivnit velikost substituční dávky tyroxinu, která u pacientů koreluje s množstvím beztukové hmoty a ne s procentem tělesného tuku (34). Spojení poklesu tělesné hmotnosti s poklesem podílu beztukové hmoty a zvýšení procenta celkového tuku v těle u pacientů léčených pro hypotyreózu prokázali Sanchez A. et al. (30). U našich původně hypotyreózních pacientů nedošlo po normalizaci jejich tyroidální funkce k významným změnám tělesného složení a změnám procenta tukové tkáně, ale ani hodnota jejich BMI statisticky významně nepoklesla. Úbytek beztukové hmoty u pacientů léčených pro hypotyreózu byl popsán v některých dřívějších studiích, které však užívaly jiných metod měření tělesného tuku. Kyle L. H. et al., kteří použili metodu podvodního vážení a měření tělesné vody pomocí izotopu, pozorovali, že u 2 pacientů léčených pro hypotyreózu došlo k poklesu beztukové hmoty (35). Metoda neutronové aktivační analýzy prokázala snížení beztukové hmoty u 3 z 5 hypotyreóznich pacientů a její další pokles po léčbě (36). Jiné pozdější studie, užívající bioelektrickou impedanci, zjistily vyšší obsah tukové tkáně u pacientů s nově zjištěnou i chronickou hypotyreózou v porovnání s kontrolami (37, 38). Rozdílné výsledky studií jsou pravděpodobně ovlivněny stupněm obezity pacientů a hlavně retencí tekutin, závisející na tíži a trvání hypotyreózy (39, 40). Pokud by se u pacientů při léčbě hypotyreózy snižovala jejich beztuková tělesná hmota a zvyšoval podíl tukové složky v těle, bylo by nutné, v zájmu zachování svalové hmoty, kombinovat medikamentózní léčbu s tělesným cvičením. Pomalé váhové úbytky u dietních režimů, které nejsou kombinovány se zvýšenou fyzickou aktivitou, vedou k poklesu beztukové hmoty asi o 11 % z celkového poklesu hmotnosti, jak bylo prokázáno pomocí DXA (41). Programy, které zahrnují fyzickou aktivitu, uchovávají beztukovou tělesnou hmotu a vedou ke ztrátě většího procentu tuku (42).

ZÁVĚR

Normalizace tyroidální funkce u nově zjištěných hypertyreózních pacientů měla za následek vzestup jejich tělesné hmotnosti, zatímco léčba hypotyreózy u našich pacientů nevedla k poklesu hmotnosti. Váhový přírůstek provázející léčbu hypertyreózy však nebyl enormní, což přisuzujeme časné diagnóze hypertyreózy v našich podmínkách a dobré kontrole tyroidální funkce. Opakované měření tělesného složení pacientů po normalizaci jejich tyroidální funkce prokázalo paralelní vzestup tukové i beztukové tělesné hmoty pouze u pacientů léčených pro hypertyreózu. Procento celkového tělesného tuku se u nich nezměnilo. U pacientů léčených pro hypotyreózu jsme změny tělesného složení neprokázali, a to jak u čerstvých záchytů onemocnění, tak při dlouhodobé substituční léčbě. Převažující tendence k pozitivní hmotnostní balanci u pacientů léčených pro tyroidální dysfunkci vede k otázce možnosti její prevence. Klinicky zatím nejschůdnější cestou se jeví důraz na eutyreózu a intervenční redukční režim u obézních pacientů s hypotyreózou. Metoda měření tělesného složení pomocí DXA přispívá k pochopení změn tukové a beztukové tělesné složky u pacientů léčených pro poruchu tyroidální funkce, a tím i ke zlepšení dlouhodobé léčebné strategie.

Zkratky

BMD	– kostní minerální denzita
BMI	– body mass index
CT	– počítačová tomografie
DXA	– celotělová denzitometrie (dual energy X-ray absorptiometry)
MRI	– magnetická rezonance
SD	– směrodatná odchylka
TSH	– tyreostimulační hormon
volný T3	– volný trijodtyronin
volný T4	– volný tyroxin

LITERATURA

1. **Ingbar, D.H.:** The thyroid gland. In textbook of Endocrinology, Eds JD Wilson & DW Foster. Philadelphia, Elsevier Science, 1985, s. 1081
2. **De La Rosa, R. E., Hennessey, J. V., Tucci, J. R.:** A longitudinal study of changes in body mass index and total body composition after radioiodine treatment for thyreotoxicosis. Thyroid, 1997, 7, s. 401-405.
3. **Abid, M., Billington, C. J., Nuttall, F. Q.:** Thyroid function and energy intake during weight gain following treatment of hyperthyroidism. J. Am. Coll. Nutr., 1992, 18, s. 189-193.
4. **Jansson, S., Berg, G., Lindstedt, G. et al.:** Overweight-a common problem among women treated for hyperthyroidism. Postgrad. Med. J., 1993, 69, s. 1070-1075.
5. **Berg, G., Michanek, A., Holmberg, E., Nystrom, E.:** Clinical outcome of radioiodine treatment of hyperthyroidism: a follow-up study. J. Inter. Med., 1996, 239, s. 165-171.
6. **Brunová, J. Mollentze, W., Nel, M., Joubert, G.:** Radioiodine therapy of hyperthyroid Graves' disease. S. Afr. Med. J., 1999, 89, s. 797-801.
7. **Dale, J., Daykin, R., Holder, R. et al.:** Weight gain following treatment of hyperthyroidism. Clin. Endocrinol., 2001, 551, s. 223-229.
8. **Brunová, J., Bruna, J., Joubert, G., Koning, M.:** Weight gain in patients after therapy for hyperthyroidism. S. Afr. Med. J., 2003, 93, s. 529-531.
9. **O'Malley, B., Hickey, J., Nevens, E.:** Thyroid dysfunction – weight problem and the psyche: the patients' perspective. J. Hum. Nutrition. Diet., 2000, 13, s. 243-248.
10. **Albanese, C. A., Diessel, E., Genant, H. K.:** Clinical application of body composition measurements using DXA. J. Clin. Densit., 2003, 6, s. 75-85.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 502

11. **Cummings, S. R., Black, D. M., Newitt, M. C. et al.:** Bone density at various sites for prediction of hip fracture. The study of Osteoporosis Fracture research group. Lancet, 1993, 341, s. 72-75.
12. **Ross, P., Huang, C., Davis, J. et al.:** Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneous ultrasound. Bone, 1995, 16, s. 325-332.
13. **Orwell, E. S., Oviatt, S. K.:** Longitudinal precision on dual-energy absorptiometry in a multicenter study. J. Bone Miner. Res., 1991, 6, s. 191-197.
14. **Pietrobelli, A., Formica, C., Wang, Z., Heymsfield, S. B.:** Dual-energy x-ray absorptiometry body composition modl: review of physical concepts. Am. J. Physiol., 1996, 34, s. 941-951.
15. **Heymsfiel, S. B., Wang, J., Heshka, S. et al.:** Dual-photon absorptiometry: comparison of bone mineral and soft tissue mass measurements in vivo with established methods. Am. J. Nutr., 1989, 49, s. 1283-1289.
16. **Tothill, P., Han, T. S., Avenell, A. et al.:** Comparison between fat measurements by dual-energy X-ray absorptiometry, unverwater weightening and magnetic resonance imaging in healthy women. Eur. J. Clin. Nutr., 1996, 50, s. 747-752.
17. **Carey, D. G., Jenkins, A. B., Campbell, L. V. et al.:** Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. Diabetes, 1996, 45, s. 633-638.
18. **De Lorenzo, A., Petrone-De Luca, P., Sasso, G. F. et al.:** Effects of weight loss on body composition and pulmonary function. Respiration, 1999, 66, s. 407-412.
19. **Sites, C. K., Calles-Escadon, J., Brochu, M. et al.:** Relation of regional fat distribution to insulin sensitivity in postmenopausal women. Fertil. Steril., 2000, 73, s. 61-65.
20. **Orphanidou, C. I., McCargag, L. J., Birmingham, C. L., Belzberg, A. S.:** Changes in body composition and fat distribution after short-term weight gain in patients with anorexia nervosa. Eur. J. Clin. Nutr., 1997, 65, s. 1034-1041.
21. **Corcoran, C., Anderson, E. J., Burrows, B. et al.:** Comparison of total body potassium with other techniques for measuring lean body mass in men and women with AIDS wasting. J. Am. Clin. Nutr., 2000, 72, s. 1053-1058.
22. **Riggio, O., Andreoli, A., Diana, F. et al.:** Whole body and regional body composition analysis by dual-energy X-ray absorptiometry in cirrhotic patients. Eur. J. Clin. Nutr., 1997, 51, s. 810-814.
23. **Gonzales, D., Mazure, R., Matulen, C. et al.:** Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. Bone, 1995, 16, s. 231-234.
24. **Al Shoumer, K. A. S., Page, B., Thomas, E. et al.:** Effect of four years' treatment with biosyntetic human growth hormone (GH) on body composition in GH-deficient hypopituitary adults. Eur. J. Endocrinol., 1996, 135, s. 559-567.
25. **Sartorio, A., Narici, M., Conti, A. et al.:** Body composition analysis by dual energy X-ray absorptiomrtry and antropometry in adult with childhood-onset growth hormone (GH) deficiency before and six months of recombinant GH therapy. J. Endocrinol. Invest., 1997, 2, s. 417-423.
26. **Tigas, S., Idiculla, J., Beckett, G., Toft, A.:** Is excessive weight gain after ablative treatment of hyperthyroidism due to inadequate thyroid hormone therapy? Thyroid, 2000, 10, s. 1107-1111.
27. **Jacobsen, R., Lundsgaard, C., Lorenzen, J. et al.:** Subnormal energy expenditure: a putative causal factor in the weight gain induced by treatment of hyperthyroidism. Diab. Obes. Metab., 2006, 8, s. 220-227.
28. **Hoogwerf, B. J., Nuttall, F. Q.:** Long-term weight regulation in treated hyperthyroid and hypothyroid subjects. Am. J. Med., 1984, 76, s. 963-970.
29. **Pears, J., Jung, R. T., Gunn, A.:** A long-term weight changes in treated hyperthyroid and hypothyroid patients. Scott. Med., 1990, 35, s. 180-182.
30. **Sanchez, A., Carreto, H., Ulla, M. R., Capoza, R.:** Body composition of patients with primary hypothyroidism eveluated by Dual-Energy X-ray Absorptiometry and its changes after treatment with levo-thyroxine. Endocrinologist, 2004, 14, s. 321-328.
31. **Zimmermann–Belsing, T., Dreyer, M., Holst, J. J., Rasmussen, U.:** The relationship between serum leptin concentrations of thyrotoxic patients during treatment and their total fat mass is different from that of normal subjects. Clin. Endocrinol., 1998, 49, s. 589-595.
32. **Lonn, L., Stenlof, K., Ottosson, M. et al.:** Body weight and body composition changes after treatment of hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, s. 4269-4263.
33. **Gomez Acotto, C., Niepomniszcze, H., Mautalen, C. A.:** Estimated body fat and lean tissue distribution in hyperthyroidism by dual-energy X-ray absorptiometry. J. Clin. Densitometry, 2002, 5, s. 305-311.
34. **Santini, F., Pinchera, A., Marsili, A. et al.:** Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004, 90, s. 124-127.
35. **Kyle, L. H., Ball, M. F., Doolan, P. D.:** Effect of thyroid hormone on body composition in myxedema and obesity. N. Engl. J. Med., 1966, 275, s. 12-17.
36. **Cohn, S. H., Roginsky, M. S., Aloia, J. F .et al.:** Alteration in elemental body composition in thyroid disorders. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1973, 36, s. 742-749.
37. **Wolf, M., Weigert, A., Kreymann, G.:** Body composition and energy expediture in thyroidectomized patients during short-term hypothyroidism and thyrotropin-suppresive thyroxine therapy. Eur. J. Endocrinol., 1996, 134, s. 168-174.
38. **Seppel, T., Kosel, A., Schlaghecke, R.:** Bioelectrical impedance assessment of body composition in thyroid disease. Eur. J. Endocrinol., 1997, 136, s. 493-498.
39. **Going, S. B., Nassett, M. P., Hall, M. C. et al.:** Detection of small changes in body composition by dual-energy x-ray absorptiometry. Am. J. Clin. Nutr., 1993, 57, s. 845-850.
40. **Prior, B. M., Cureton, K. J., Modlesky, C. M. et al.:** *In vivo* validation of whole body composition estimates from dual-energy X-ray absorptiometry. J. Appl. Physiol., 1997, 83, s. 623-630.
41. **Hendel, W. H., Gotfredsen, A., Andersen, T. et al.:** Body composition during weight loss in obese patients estimated by dual energy X-ray absorptiometry and by total body potassium. Int. J. Obes., 1996, 20, s. 1111-1119.
42. **Pritchard, J. E., Nowson, C. A., Wark, J. D.:** A worksite program for overweight middle-aged men achieves less weight loss with exercise than with dietary change. J. Am. Diet. Ass., 1997, 97, s. 37-42.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR/7928-3.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 503

PŮVODNÍ PRÁCE

Je preskripce pohybové aktivity součástí léčebně-preventivní péče civilizačních chorob? Výsledky dotazníkového šetření lékařů

[1]Daďová K., [2]Radvanský J., [2]Pelíšková P., [2]Slabý K., [2]Smítková H., [3]Máčková J.

[1]Katedra zdravotní tělesné výchovy a tělovýchovného lékařství, FTVS UK, Praha
[2]Klinika tělovýchovného lékařství UK 2. LF, Praha
[3]Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Nízká úroveň pohybových aktivit je nezávislým rizikovým faktorem civilizačních chorob. Intervence ke zvýšení pohybové aktivity je již po generace zmiňována v léčebně–preventivní péči. Vzhledem k nízké adherenci populace k těmto obecným výzvám je nutné radikálně zvýšit znalosti odborné veřejnosti o individuální preskripci pohybové aktivity. Cílem studie bylo analyzovat přístup lékařů k této problematice na základě dotazníkového šetření mezi lékaři.
Metody a výsledky. Šetření probíhalo na kurzech Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví. Byla zpracována data od lékařů různých specializací (N=657, z toho 458 žen, tj. 69,7 %, průměrný věk 38,8±9,74). 96,4 % lékařů uvedlo, že svým pacientům pohybovou aktivitu doporučuje, ačkoli je nejvýše 23,4 % z nich v tomto směru svými pacienty pravidelně oslovováno. Konkrétní doporučení (typ, intenzita, délka, frekvence) poskytuje 66,2 %, individuálně postavenou preskripci udává 62,6 % lékařů. Většina dotazovaných (56,0 %) ale také doporučuje konzultaci dalšího odborníka (nejvíce rehabilitačního lékaře a fyzioterapeuta). Nadpoloviční většina oslovených tak ukazuje, že současná struktura vzdělání lékařů neumožňuje předepsat adekvátní pohybovou aktivitu bez pomoci specialistů.
Závěry. Studie ukázala pozitivní přístup lékařů k preskripci pohybové aktivity, je však třeba zvýšit informovanost lékařů o nutnosti individualizovaných doporučení a konkrétních možnostech pohybové terapie v jednotlivých regionech.
Klíčová slova: pohybová aktivita, preskripce, civilizační choroby, prevence, kvalita života.

ABSTRACT

Daďová K., Radvanský J., Pelíšková P, et al.: Is Prescription of Physical Activity a Part of Health Care in Civilization Disorders? Results of Questionnaire Study in Medical Doctors
Background. Low level of physical activity is an independent risk factor of civilization disorders. Intervention for increasing physical activity has been for generations mentioned in health care. Because of low adherence of the population to those general appeals it is necessary to improve radically the knowledge of health professionals about individual exercise prescription. The aim of this study was to analyze approach of medical doctors in this particular dilemma.
Methods and Results. A questionnaire was distributed at postgraduate courses for medical doctors. Data from doctors of different specializations were summarized (N=657, from which 458 were females, i.e. 69,7 %, mean age=38,8±9,74). 96,4 % of doctors stated that they recommend exercise to their patients though only up to 23,4 % of them are regularly asked by their patients about the exercise. Concrete (type, intensity, duration and frequency) or individually tailored recommendation give 66,2 %, or 62,6 % of doctors respectively. Most respondents (56,0 %) also recommend a consultation of another specialist (mostly rehabilitation doctor and physiotherapist). Majority of addressed professionals shows that current medical education structure does not enable adequate prescription of physical activity without the help of specialist.
Conclusions. Study showed a positive attitude of medical doctors to exercise prescription. However, information about the need of individualized prescription and knowledge about possibilities of exercise therapy in particular regions should be increased.
Key words: physical activity, prescription, civilization disorders, prevention, quality of life. *Da.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 503–507.

Mgr. Klára Daďová
162 52 Praha 6, J. Martího 31
fax: +420 220 172 352, e-mail: dadova@ftvs.cuni.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 504

Zdravotní benefit ze zvýšení pohybové aktivity (PA) je v oblasti kardiovaskulární a metabolické primární i sekundární prevence natolik známý, že se doporučení o preskripci PA stalo standardní součástí řady oficiálních doporučení (guidelines) světových i českých odborných společností (1–6).

Pohybová aktivita se dnes ve vyspělých zemích považuje za terapii první linie, která může nejen snížit předčasnou mortalitu, ale také zabránit vysokým nákladům ve zdravotnictví spojeným s léčbou civilizačních chorob (CCH) (7). Prokazatelné prodloužení života u dlouhodobě aktivních jedinců se odhaduje okolo 2 let (8). Kromě délky je ovlivněna i kvalita života, což je ještě důležitější.

Jestliže se přitom v praxi nedaří v dostatečné míře zavést PA jako léčebně preventivní prostředek, lze se domnívat, že část neúspěchu leží v nedostatečné znalosti lékařů o preskripci PA v praxi a regionálních možnostech pohybové terapie.

Proto se i v odborné literatuře klade stále větší důraz na efektivní způsob preskripce PA, která by měla být podložena stejně hlubokou znalostí lékaře o vztahu pohybu a chorob jako preskripce medikace. Pozitivní adaptace vyvolaná fyzickou zátěží a její variabilita u jednotlivců je totiž podmíněna mnoha faktory, např. dědičností, věkem, pohlavím, zdravotním stavem a trénovaností. PA musí být individuálně optimalizována jak kvalitativně, tak kvantitativně. Musí splňovat kritéria dostatečného energetického výdeje, dostatečné frekvence, intenzity a doby trvání „tréninkové“ jednotky. Druh zatížení a dlouhodobá adherence ke správně předepsané PA jsou rovněž důležité (8–10).

Cílem této studie bylo proto analyzovat současný stav preskripce PA lékaři v závislosti na jejich věku, specializaci, délce praxe, osobních zkušenostech s pohybovou aktivitou a dotazy na způsob návrhu PA u pacientů.

SOUBOR ZÚČASTNĚNÝCH A POUŽITÉ METODY

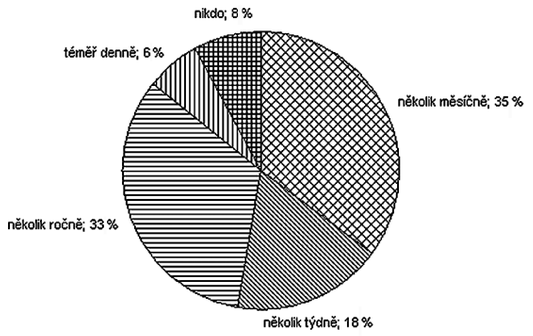
Dotazníkového šetření se zúčastnilo 657 lékařek a lékařů (458 žen, 199 mužů). Průměrný věk souboru byl 38,8±9,74 let. Nejvíce dotázaných bylo z věkové kategorie 31–40 let (41,6 %), mladších než 30 let bylo 23,7 %, z kategorie 41–50 let bylo 18,0 % dotazovaných, a starších 51 let (51–70) 15,9 %. Délka lékařské praxe byla (část souboru v %): do 10 let (53,9 %), 11–20 let (22,2 %), 21–30 let (15,8 %), více než 30 let (7,9 %). Specializace dotazovaných lékařů byla z 49,9 % vnitřní lékařství, ze 5,5 % chirurgie, všeobecné lékařství 16,3 %, pediatrie 8,1 % a ve 20,1 % ostatní.

Dotazník pro lékaře a lékařky se skládal ze dvou částí. První (15 otázek) byla věnována informacím o dotazované osobě – např. pohlaví, věk, doba praxe, specializace, znalost rizikových faktorů CCH dotazovaného, úroveň PA dotazovaného, znalost výpočtu tréninkové tepové frekvence, přítomnost chronického onemocnění limitujícího PA, zdroje informací k preventivnímu působení PA. Druhá část (11 otázek) zjišťovala informace o doporučeních pro pacienty – např. důležitost PA v léčebně preventivní péči, častost dotazů pacientů na možnost PA, konkrétnost a individuálnost doporučení PA, intervence v oblasti výživy a kouření, konzultace s dalšími odborníky, spolupráce s tělovýchovným lékařem. Otázky v dotazníku byly převážně uzavřené, několik jich bylo polouzavřených a otevřených. Dotazník byl distribuován na vybraných kurzech Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví (IPVZ).

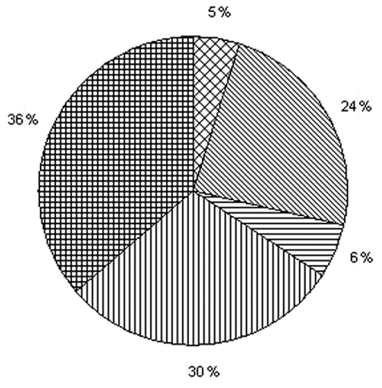
Byly použity deskriptivní statistické metody a neparametrický Mannův–Whitneyův U-test, hladina významnosti $p<0,05$. Statistické údaje byly získány s využitím programu STATISTICA, verze 7, StatSoft Inc.

VÝSLEDKY

Výsledky dotazníkového šetření ukázaly, že lékaři sledovaného souboru přikládají pohybu jednu z nejvyšších důležitostí v léčebně–preventivní péči. Průměrná hodnota (známkováno 1–5, přičemž 5 znamená největší důležitost) byla 4,1 (rozsah 1–5, modus 5). Téměř všichni lékaři (96,4 %) svým



Graf 1. Četnost dotazů pacientů na doporučení PA



Graf 2. Další doporučovaní odborníci v oblasti PA a výživy (rehabilitační lékař 36 %, dietolog 30 %, fyzioterapeut 24 %, cvičitel zdravotní tělesné výchovy 6 %, tělovýchovný lékař 5 %)

pacientům PA doporučují, přestože četnost dotazů pacientů na PA není vysoká (graf 1). Konkrétní doporučení, tj. specifikaci intenzity, frekvence, délky trvání a druhu PA však dává jen 66,2 % lékařů. Individualizovaná preskripce PA – tedy „na míru šitá” dle diagnózy, stavu a preferencí pacienta se dle odpovědí dotazovaných vyskytuje v 62,6 % souboru. Celých 56 % lékařů doporučuje svým pacientům konzultaci dalších odborníků z oblasti PA a výživy. Graf 2 ukazuje procentuální zastoupení jednotlivých odborníků. Z dalších odpovědí také vyplynulo, že pouze 47,4 % dotazovaných ví,

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 505

Tab. 1. Index PA

Frekvence	trvání	intenzita
5 denně nebo téměř denně		5 trvale prohloubené dýchání a pocení
4 3–5x týdně	4 více než 30 min	4 intermitentní prohloubené dýchání a pocení
3 1–2x týdně	3 20–30 min	3 středně těžká jako při rekreačních sportech
2 několikrát za měsíc	2 10–20 min	2 mírná: hry jako volejbal
1 méně než 1x za měsíc	1 méně než 10 min	1 lehká: chůze, rybaření

V každém sloupci je třeba vybrat jednu kategorii a čísla ze všech sloupců pak vynásobit.

kde v jejich spádové oblasti sídlí tělovýchovný lékař, a ještě méně (44,7 %) lékařů ví, kam by mohli odeslat své pacienty na „pohybovou terapii" (resp. komplexní intervenci rizikových faktorů CCH).

Dále byly vyhodnoceny proměnné z první části dotazníku, které dle našeho názoru mohly mít vztah k preskripci PA. Byla hodnocena volnočasová PA lékařů v posledním roce, a to indexem dle Sharkeye (11) (tab. 1). Průměrný index celého souboru byl 32. Úroveň PA, která je v minimalistickém pojetí považována za dostatečnou pro prevenci, bývá hodnocena indexem vyšším než 40. Této hodnoty dosáhla necelá jedna třetina souboru. Pro porovnání uvádíme „období nejvyšší PA" (kdykoli dříve) dotazovaných, kdy index vyšší než 40 mělo pouze 66 % souboru (průměrný index 53). Většina lékařů a lékařek (52,7 %) udává , že zná úroveň tréninkové tepové frekvence (TTF) pro adekvátní PA vlastní osoby.

Data byla dále podrobena statistické analýze s využitím neparametrických metod. Ukázalo se, že existence preskripce PA šité pacientovi na míru souvisí u lékařů s těmito proměnnými: znalost výpočtu TTF, aktuální informovanost o takto zaměřené péči ve spádové oblasti, mladší věkové kategorie, praxe <10 let, frekvence vlastní PA, informace ze seminářů, hodnocení důležitosti PA, vysoká frekvence dotazů od pacientů, a intervence výživy a kouření.

DISKUZE

Výsledky dobře ozřejmily situaci v preskripci PA: hlavním „vzděláním" v této sféře, naprostou většinou lékařů označené jako velmi důležité, je vlastní pohybová aktivita!

Pohyb je lékaři sice ceněn a předepisován, nicméně konkrétnější a na míru šitá doporučení získá od svého lékaře jen 62,6 % pacientů – a kvalitu této preskripce dotazníkové šetření nezkoumalo. Zahraniční studie, zabývající se touto problematikou, ukazují vesměs podobné výsledky. Většina lékařů uvádí, že pravidelně praktikuje preventivní strategie včetně poradenství ohledně PA (12, 13). Přibližně třetina z nich si však není správností preskripce PA pro své pacienty jistá. Podobně jako u nás je tedy přístup lékařů k PA pozitivní, problémem však jsou nedostatečné znalosti z oblasti preskripce PA a také úroveň PA samotných dotázaných lékařů je neuspokojivá. To je pozoruhodné zejména v kontextu doporučení American Heart Association (AHA), které nabádá k tomu, aby se zdravotničtí profesionálové osobně zapojili do zdravého životního stylu a „šli příkladem" svým pacientům i veřejnosti (3). Autoři (13) ve svém sdělení navrhli zahrnout informace o preskripci PA jak do pregraduálního studia na lékařských fakultách, tak do postgraduálních forem a seminářů. I to je obdobná situace jako u nás. V současné době tělovýchovné lékařství není povinným pregraduálním předmětem lékařského vzdělání na většině fakult v České republice a zásady správné volby PA nejsou ani adekvátní součástí vzdělání postgraduálního.

Petrella a Wight (12) uvádějí tři základní bariéry preskripce: 1. málo času na edukaci, 2. nedostatek dovedností, znalostí, prostředků a nástrojů a 3. nedostatečný tlak či ocenění ze strany zdravotních pojišťoven. Situace je identická se stavem léčebně preventivní péče v České republice. Pro změnu těchto faktorů je třeba změna celého systému zdravotnictví.

Důležitá je také psychologická komponenta poradenství. V praxi se totiž často ukazuje, že pacienti relativně dobře vědí o nutnosti zvýšit svojí PA. Nejsou však svými lékaři ke změnám životního stylu dostatečně motivováni. Přitom v doporučeních pro praktické lékaře (5) se výslovně píše: „Navrhněte mu plán změny životního stylu. Podpořte ho v jeho úsilí změnit životní styl. Zaznamenávejte jeho pokrok formou kontrolních vyšetření." Jak postupovat krok po kroku v této oblasti popisují například některé kapitoly Manuálu prevence v lékařské praxi (14). Manuál popisuje základní vyšetření, zhodnocení rizik, stanovení plánu cvičení i jeho progresi. Obsahuje rovněž pomocné tabulky včetně cvičebního deníku pro pacienta. Chakrawarthy et al. (7) v tomto kontextu tvrdí, že intenzivní a opakované poradenství má úspěch, a dodává, že je nutné, aby zdravotničtí profesionálové v této oblasti intervenovali důrazně. Krátké a sporadické poradenství je totiž pro zvýšení PA neefektivní (15).

A z čeho by měla doporučení vycházet? Zjednodušeně lze říci, že v obecných doporučeních nejvíce dominují aktivity velkých svalových skupin, vytrvalostního charakteru (chůze, plavání, jízda na kole, běh na lyžích). U (zatím) zdravých je dále specifikováno: alespoň 3–5x týdně v časovém odstupu, trvající 20–60 minut, intenzitou 55–90 % maximální srdeční frekvence (SFmax) (16) nebo 4–5x týdně, 30–45 min, na úrovni 60–75 % SFmax (2, 4–6, 14). U pacientů a vysoce rizikových jedinců je cílem minimálně 30 min fyzické aktivity po většinu dnů v týdnu (1, 3–5). U méně rizikových jedinců a u seniorů se setkáme i s doporučením odporového tréninku, varietou silového tréninku, kdy sval je vždy v pohybu a po kontrakci následuje dostatečně dlouhá doba na jeho prokrvení (1). V současné době je správně prováděné posilování (resistence training) považováno za bezpečné a potencující zdravotní efekt aerobních aktivit. Veškerá doporučení by však měla být nahlížena v kontextu potřeb, možností a cílů u konkrétního pacienta (16).

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 506

Proto by doporučení měla předcházet diagnostika úměrná stavu pacienta. U každého je vhodné orientačně zjistit současnou úroveň PA, například s využitím dotazníku nebo pomocí krokoměru. Údaj o úrovni PA by dokonce dle doporučení AHA měl být součástí lékařské zprávy (3). Ačkoli u zdravých mladších dospělých není dle American College of Sports Medicine (ACSM) třeba před začátkem pohybového programu detailního testování, u osob starších (u mužů nad 45 let, u žen nad 55 let věku), rizikových či nemocných je to nutností (1, 16, 17). Zvyšuje se tím bezpečnost tréninku, zvláště pro pacienty trpící některou z kardiovaskulárních chorob.

Stanovení intenzity zatížení je v praxi nejpřijatelnější ze zátěžového testu (odlišného od diagnostické ergometrie), kdy vhodnou intenzitu zatížení udáváme v procentech maximálního tepového rozpětí. Při preskripci je nutno brát v úvahu i medikaci jedince, která může ovlivňovat reakci na zátěž nebo zvyšovat její rizika (např. betablokátory, sedativa, antiepileptika, cytostatika, kortikoidy). Pohybový systém – tedy budoucí efektor pohybových doporučení – musí být uveden do stavu, kdy nebude odrazovat pacienta od PA bolestí a nepřiměřenou únavou.

Na základě vyšetření, jehož cílem je ozřejmit připravenost organizmu na tělesnou zátěž a stanovit rizika a limity, lze tedy doporučit adekvátní pohybový režim – avšak s definicí konkrétního typu aktivity, četnosti, intenzity a délky trvání, a zejména vyhovující pacientovi (9). Z toho vyplývá, že adekvátní preskripce je doménou vzdělaného. Pokud jím není ošetřující lékař, je znalost konkrétního odborníka v okolí nezbytností.

O dlouhodobé adherenci (setrvání ve zvoleném režimu PA) rozhoduje kromě adekvátní volby i péče v prvních týdnech cvičení. Odhaduje se, že po 6 měsících se počet cvičících redukuje na polovinu, po třech a půl letech se snižuje ještě více (18). Právě z hlediska adherence je tedy nutná adekvátnost, odborný, profesionální přístup a emočně pozitivní prostředí. Složitou otázkou je míra zvyšování intenzity a délky cvičení.

Z těchto důvodů považujeme za nedostatečné pouze doporučit pacientovi „mít dostatek pohybu“ nebo „začít cvičit“. Za primární úkol tedy považujeme zlepšení edukace lékařů natolik, aby většinu pacientů byli schopni plnohodnotně motivovat k adekvátní PA sami. Tam, kde to sami zvládnout nemohou, musí pomoci týmová práce. Jako ideální se jeví odeslat pacienta (v primární prevenci i klienta) na specializované pracoviště (dnes je najdeme např. v rámci tělovýchovného lékařství, rehabilitace, některých balneologických pracovišť či nově vznikajících specializovaných fitness center a tělovýchovných jednot), kde bude vyšetřen a zařazen do pohybového programu s adekvátní kvalitou, intenzitou, frekvencí i trváním cvičení. Bude kontrolován a motivován odbornými pracovníky. Po tomto „nastartování“ může pokračovat v režimu sám a přicházet pouze na motivační kontrolní cvičení. Jasným cílem tedy je: zvýšit dlouhodobou adherenci.

Jak naznačují výsledky naší studie, Česká republika se neliší od ostatních civilizovaných zemí v nízkém vzdělání lékařské veřejnosti, chybí i aktuální znalost specializovaných zařízení schopných navodit přiměřenou PA ve „spádové“ oblasti daného lékaře. Mezioborová spolupráce na této bázi by byla více než přínosná.

ZÁVĚR

Provedená observační studie ukázala verbálně pozitivní přístup lékařů k preskripci PA, s nízkým procentem individuálně přizpůsobené preskripce. Korelace kvality preskripce PA pacientům s mladým věkem a sportovní aktivitou předpisujících lékařů naznačuje stav shodný s ostatními zeměmi: Chybí dostatečná erudice široké lékařské veřejnosti a PA je předepisována převážně na základě osobní zkušenosti lékaře s pohybem. Nefunguje dostatečně mezioborová spolupráce, teoreticky velmi ceněný prostředek primární prevence se tak v praxi uplatňuje se zbytečně nízkým efektem. Zviditelnění již fungující péče a zlepšení erudice lékařské veřejnosti v oblasti léčby pohybem by měly tento neutěšený stav změnit.

Zkratky

ACSM – American College of Sports Medicine
AHA – American Heart Association
CCH – civilizační choroby
IPVZ – Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví
PA – pohybová aktivita
SF_{max} – maximální srdeční frekvence
TTF – tréninková tepová frekvence

LITERATURA

1. ACSM. ACSM Position stand. Exercise and Hypertension. Med Sci Sports Exerc, 2004, s. 533-553.
2. **Backer, G. D., Ambrosioni, E., Borch–Johnsen, K. et al.:** European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur. Heart. J., 2003, 24, s. 1601-1610.
3. **Thompson, P. D., Buchner, D., Piña, I. L. et al.:** Exercise and Physical Activity in the Prevention and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. AHA Scientific Statement. Circulation, 2003, 107, s. 3109-3116.
4. **Cífková, R. et al.:** Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. Cor Vasa, 2005, 47 (Suppl.), s. 3-14.
5. **Býma, S., Hradec, J., Herber, O., Karen, I.:** Prevence kardiovaskulárních onemocnění. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Centrum doporučených postupů pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství 2004.
6. **Němcová, H.:** Pohybová aktivita v prevenci civilizačních chorob. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně. Doporučené postupy pro praktické lékaře (staženo z http://www.cls.cz/dp/).
7. **Chakrawarthy, M. V., Joyner, M. J., Booth, F. W.:** An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedentary patients to reduce the risk of chronic health conditions. Mayo Clin. Proc. Rochester, 2002, 77, s. 165-173.
8. **Máček, M., Máčková, J.:** Tělesná zdatnost, pohybová aktivita a délka života. Prakt. Lék., 2002, 82, s. 389-395.
9. **Bryant, C. X, Peterson, J. A.:** Prescribing exercise for healthy adults: an individualized approach. J. Phys. Educ. Recr. Dance, 1999, 70, s. 29-33.
10. **Stejskal, P.:** Proč a jak se zdravě hýbat. 1. vyd. Břeclav, Presstempus, 2004, 125 s.
11. **Sharkey, B. J.:** Physiology of fitness. Champaign, I L: Human Kinetics, 1984.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 507

12. **Petrella, R. J., Wight, D.:** An office-based instrument for exercise counseling and prescription in primary care. Arch. Fam. Med., 2000, 9, s. 339-344.
13. **Alcantara, R. S., Pineda, A. V., Tan-Sales, B. G. K. et al.:** Factors influencing exercise prescription patterns among filipino family physicians. Budapest, XXVII FIMS World Congress of Sports Medicine, 2002.
14. **Provazník, K., Komárek, L., Horváth, L. et al.:** Manuál prevence v lékařské praxi. I. díl - Prevence poruch a nemocí. Praha, Státní zdravotní ústav, 1998, 141 s. (staženo z www.zdravcentra.cz/cps).
15. **Lawlor, D. A., Manratty, B.:** The effect of physical activity advice given in routine primary care consultations: a systematic review. J. Public. Health Med., 2001, 23, s. 219-226.
16. **ACSM.** ACSM Position Stand on The Recommended Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory and Muscular Fitness, and Flexibility in Healthy Adults. Med. Sci. Sports. Exerc., 1998, 30, s. 975–991.
17. **ACSM.** ACSM Position stand. Exercise and Physical Activity for Older Adults. Med. Sci. Sports. Exerc., 1998, 30, s. 992-1008.
18. **Křivohlavý, J.:** Psychologie zdraví. 2. vyd. Praha, Portál, 2003, 279 s.

Děkujeme všem lékařům a lékařkám, kteří se zúčastnili dotazníkového šetření, a instruktorkám IPVZ za pomoc při sběru dat.

Prosím, věnujte pozornost tomuto sdělení!

Po dohodě redakce ČASOPISU LÉKAŘŮ ČESKÝCH s Nakladatelským a tiskovým střediskem ČLS JEP počínaje číslem 1/2005 zpoplatňujeme publikaci článku s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH, přičemž potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Důvodem k zavedení poplatku je mj. skutečnost, že ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH v posledních dvou letech zveřejňuje téměř 53 % prací z oblasti výzkumu podporovaných z veřejných zdrojů.

Přes finanční podporu, které se prezidiálnímu časopisu dostává cestou vedení ČLS JEP, je ekonomická situace časopisu obtížná a limitující. Uvedené opatření považujeme za legitimní a doufáme, že se setká s pochopením autorů prací.

S oznámením o doručení rukopisu vám redakce zašle formulář objednávky k publikaci vaší práce. Po navrácení vyplněné objednávky Nakladatelskému a tiskovému středisku ČLS JEP bude vaše práce neprodleně předána k recenzi. Částka bude zálohově fakturována ve fázi korektury a daňový doklad vám bude zaslán po zveřejnění článku.

Věnujte, prosím, zvýšenou pozornost aktualizovaným pokynům pro autory. Bližší informace vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31,120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz.

doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.
vedoucí redaktor

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 508

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Dvacet pět let od zveřejnění první zprávy o nové nozologické jednotce AIDS

Staňková M.
III. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a FN Na Bulovce – AIDS centrum, Praha

PANDEMIE AIDS

V roce 1981 bylo v odborné literatuře (Weekly Morbidity and Mortality Report of the US Center for Disease Control) popsáno nové onemocnění člověka, jehož podstata spočívala v selhání buněčné imunity, a proto bylo nazváno „Syndrom získané imunodeficience“ (acquired immunodeficiency syndrome – AIDS). V té době si pravděpodobně nikdo nedokázal představit, jaké katastrofické dopady bude mít tento syndrom v celosvětovém měřítku. Prudce stoupající počty onemocnění, jejich časová a místní souvislost i další epidemiologické údaje svědčily již od začátku o infekční etiologii syndromu. Již na přelomu roku 1983/1984 byl objeven původce nemoci (human immunodeficiency virus – HIV) a posléze i objasněn způsob jeho přenosu. Byla zavedena příslušná protiepidemická a preventivní opatření, která vycházela z poznatku, že cesta přenosu HIV infekce je dána přítomností viru v krvi, spermatu a vaginálním sekretu. V roce 1985 byly vyvinuty první komerční diagnostické testy k detekci anti-HIV protilátek a o rok později testy pro detekci antigenu. S postupným rozpoznáváním molekulární a funkční struktury HIV následovaly pak testy 2. a 3. generace, dále možnosti specifického průkazu virové RNA a DNA v hostitelských buňkách. Přes veškeré úsilí zdravotnických služeb a širokou mobilizaci vědecko–technických prostředků dochází již během první dekády k pandemii, která postihla a nadále postihuje miliony mužů, žen a dětí, k pandemii, která již není jen problémem týkajícím se zdravotnictví, ale která zasahuje téměř do všech oblastí lidské činnosti. Devastuje celé oblasti, brzdí hospodářský život řady zemí, prohlubuje propast mezi bohatými a chudými zeměmi a leckde zatlačuje postižené skupiny obyvatel na okraj společnosti. Destruktivní pandemie HIV/AIDS byla záhy zařazena mezi nejhorší pandemie v historii.

V současné době se dle údajů UNAIDS/WHO (prosinec 2006) předpokládá, že dosud bylo infikováno virem lidské imunodeficience 65 milionů lidí ze 150 zemí na 6 kontinentech světa. Přibližně 23 milionů postižených již zemřelo. Jen málokteré nové etiologické agens bylo tak důkladně v krátkém časovém období podrobeno rozsáhlému vědeckému výzkumu. I přes neuvěřitelně rychle získané poznatky o morfologii viru, jeho replikačním cyklu a faktorech, které ovlivňují přenos HIV infekce, o klinickém průběhu, o diagnostice a léčbě není pandemie dodnes zdaleka zvládnuta a šíří se nebývalou silou do dalších světadílů. Celkově v roce 2006 bylo nově infikováno ve světě kolem 5 milionů lidí a zemřelo přes 3 miliony HIV pozitivních osob. Subsaharská Afrika sice zůstává i nadále nejvíce postiženou oblastí světa, ale velkým budoucím problémem bude především rozšíření pandemie v Asii, kde žije přibližně polovina obyvatel planety. Současné statistické přehledy udávají, že od roku 1994 se počet infikovaných ve východní Evropě a ve střední Asii zdesateronásobil.

Mění se pozvolna nejen geografický charakter pandemie, ale i procentuální zastoupení postižených osob dle pohlaví. V posledních letech dochází k významné feminizaci epidemie, počet infikovaných žen tvoří téměř polovinu všech postižených. Jde vesměs o ženy mladé, ve fertilním věku. Tristní jsou například statistická data ze Svazijska, kde 42 % gravidních žen je HIV pozitivních. S tím souvisí i vysoké procento HIV pozitivních dětí. Nejčastěji jsou tyto děti infikovány od svých HIV pozitivních matek cestou vertikální, především v době porodu. V současnosti se uvádí celkový počet 3,2 miliony žijících infikovaných dětí a 700 000 nových dětských infekcí v roce 2006. Podíl HIV infekce na dětské úmrtnosti je celosvětově až 50 %.

Do popředí stále více vystupuje i velký problém sociální – existence téměř 15 000 000 tzv. „AIDS sirotků“, dětí, které sice nejsou HIV pozitivní, ale jejichž rodiče zemřeli v důsledku HIV infekce a děti zůstaly bez rodinného zázemí.

Vzhledem k vysoké celospolečenské závažnosti této problematiky bylo v roce 2001 pandemii HIV/AIDS věnováno 26. mimořádné zasedání Valného shromáždění OSN v New Yorku pod názvem Global Crisis – Global Action. Zde byla přijata Deklarace závazků, na jejímž podkladě by mělo dojít ke zvratu v celosvětovém šíření infekce HIV/AIDS do roku 2015 a k omezení jejího dopadu zejména na ty nejpostiženější země v subsaharské Africe. V roce 2005 bylo zhodnoceno plnění Deklarace závazků. Na základní programy v oblasti prevence a léčby bylo zatím uvolněno 8 miliard USD a do konce roku 2007 by mělo být předáno dalších 190 miliard USD, které by v globálním měřítku měly pomoci řešit – ale nikoli vyřešit, jak zdůraznil generální tajemník K. Annani – otázky a problémy soustředěné kolem HIV/AIDS pandemie.

doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
180 81 Praha 8, Budínova 2
fax: +420 266 082 717, e-mail: stankovm@fnb.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 509

ZÁKLADNÍ PROBLEMATIKA

V současné době je rozsáhlá problematika týkající se HIV infekce rozdělena do 5 základních okruhů:

1. **Základní výzkum**, který se orientuje na oblast virologie, mikrobiologie, imunologie a molekulární biologie ve vztahu k diagnostice, léčbě a prevenci. V popředí stojí základní retrovirologie, vývoj nových diagnostických technik, zvířecích modelů pro patogenezi, výzkum mikroorganizmů vyvolávajících oportunní infekce a vývoj vakcín.

2. **Klinický výzkum** se zabývá především klinickým průběhem HIV infekce, antiretrovirovou terapií a profylaktickými postupy k zabránění přenosu HIV infekce z matky na dítě, prevencí a léčbou oportunních infekcí.

3. **Epidemiologie, prevence a veřejné zdraví** v sobě zahrnují popisnou a molekulární epidemiologii HIV, zabývají se hlavně faktory, které ovlivňují přenos HIV infekce, dále historií HIV infekce, vývojem biomedicínských a behaviorálně – preventivních intervencí a strategiemi veřejného zdraví. Speciálním předmětem zájmu jsou surveillance, epidemiologické modely, analytické sledovací studie a experimentální studie.

4. **Sociální výzkum** se věnuje ekonomice, antropologii, psychologii a sociologii. Soustřeďuje se na sociální teorie, které se vztahují k HIV/AIDS epidemii. Zabývá se kulturou a lidskou sexualitou i metodologickými oblastmi.

5. **Právo a politika** odrážejí různé intervenční programy i programy nevládních organizací

(V České republice například aplikace zákona 258/2000Sb, dále § 7 vyhlášky 440/2000 Sb., Metodický návod k zajištění jednotného postupu při prevenci a léčbě HIV/AIDS v ČR, Národní program řešení problematiky HIV/AIDS v ČR apod.)

HIV INFEKCE

Největší důraz v současnosti je kladen na rozpoznání a pochopení patogeneze HIV infekce. Porozumět patogenezi onemocnění vyvolaného HIV znamená poskládat komplex mechanizmů, jejichž výsledkem je destrukce imunitního systému osoby infikované HIV. Detailně pochopit, jak HIV způsobuje AIDS – konečné stadium HIV infekce – je nejdůležitějším a klíčovým požadavkem pro výzkum a rozvoj účinných léků nebo vakcín. Destrukce imunitního systému infikovaného člověka je charakterizována především zničením jeho funkcí. V průběhu HIV infekce jsou základní buňky imunitního systému CD4+lymfocyty virem oslabovány a zabíjeny a jejich počet postupně výrazně klesá. CD4+ T-buňky mají klíčovou úlohu v imunitní odpovědi, vysílají signály dalším buňkám imunitního systému k vykonávání jejich specifických funkcí. Pokud u HIV infikovaných osob dojde k poklesu CD4+lymfocytů pod 200bb/mm^3, stávají se vnímavé k nástupu oportunních infekcí a nádorů definujících AIDS. Průměrná délka přechodu infekce HIV do konečného stadia je v současné době kolem 10–15 roků. Záleží ale ještě na celé řadě dalších faktorů (včasný záchyt, adherence léčby, rozvoj rezistence apod.). Lidé v klinickém stadiu AIDS trpí nejrůznějšími virovými, bakteriálními, parazitárními a mykotickými infekcemi plic, mozku, očí, i dalších orgánů, často dochází k diseminaci infekce, k významnému váhovému úbytku (wasting syndrom), objevují se u nich nádory, nejčastěji Kaposiho sarkom či lymfomy, a není vzácné ani postižení CNS samotným virem – HIV encefalopatie, myelopatie.

LÉČEBNÝ REŽIM

Naštěstí je již pryč období diagnostické a terapeutické bezradnosti. HIV infekci dovedeme řádně a zavčas diagnostikovat a účinně léčit. Velké terapeutické možnosti radikálně změnily průběh HIV infekce. Díky novým léčebným postupům se podařila **transformace HIV infekce z nemoci fatální na nemoc s chronickým průběhem**. V současnosti je ve světě zaregistrováno pro léčbu HIV infekce 21 látek a 4 další kombinované léčebné přípravky. Antiretrovirotika se podle mechanizmu účinku rozdělují do 4 skupin: nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI), nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI), proteázové inhibitory (PI) a inhibitory fúze (FI). Je velkým úspěchem laboratoře prof. RNDr. Antonína Holého, DrCs. v Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, že ve spolupráci s Katolickou univerzitou v belgickém Leuvenu rozšířila spektrum antiretrovirových léků o nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy – tenofovir (Viread), který byl v roce 2001 schválen k léčbě HIV infekce. Léčba HIV infekce je prováděna zásadně podáváním kombinovaných režimů HAART (highly active antiretroviral therapy), které se obvykle sestávají ze 3 léčivých přípravků dvou různých skupin. Nebývá problém zahájit terapii některou z doporučených kombinací, problémy většinou nastanou při rozvoji významných nežádoucích vedlejších příznaků terapie či při vzniku rezistentních variant viru, což bývá zvláště u dlouhodobě léčených pacientů. Je nutné si uvědomit, že dosud **neexistuje** kauzální lék, proto prozatímním cílem terapeutických postupů zůstává především oddálení progrese HIV infekce a prodloužení kvalitního života infikovaným pacientům. Tento cíl je uskutečňován jednak potlačením virové replikace a jednak zachováním, případně obnovou funkcí imunitního systému. K dosažení maximální obnovy počtu CD4 + buněk je nezbytná i maximální suprese virové replikace. Pak je účinnost terapie dlouhodobá, jak je prezentováno i v řadě studií. Do léčebného režimu musejí být zahrnuty faktory, které se vztahují jednak k lékům, jako je účinnost, snášenlivost, toxicita spojená s chronickým užíváním, profil rezistence a v neposlední řadě i cena, a jednak jde o specifické faktory týkající se hostitele – to znamená hodnota virové nálože (VL HIV RNA) a počet CD4 + buněk v době zahájení terapie, přítomnost rezistence, životní styl a schopnost spolupráce s ošetřujícím lékařem. Ze strany lékaře pak musí být snaha nalézt optimální terapii, která splní i požadavky adherence ze strany pacienta. Například starší generace proteázových inhibitorů měla velmi krátký poločas eliminace, nová generace umožňuje i dávkování 1x denně. V polovině 90. let minulého století užíval pacient až 22 tablet i v intervalech 5x denně a s řadou dietních opatření ve stravovacím režimu. V současnosti nejsou výjimkou některé léčebné režimy s dávkováním 1–2x denně a bez dietních restrikcí. Ale opět je třeba zdůraznit, že pouze 10 % infikovaných lidí ve světě má možnost náležitě – dle celosvětově doporučených terapeutických postupů – se léčit. V České republice byla

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 510

dosud léčba na vysoké odborné úrovni a byla zajištěna zákonem pro všechny infikované osoby. Je otázkou, zda tomu tak bude i nadále.

Kauzální lék neexistuje, nicméně, jak bylo řečeno, z nemoci smrtelné se stalo onemocnění chronické, progrese do rozvinutého stádia AIDS se výrazně zpomalila, možnost profylaxe oportunních infekcí významně snížila morbiditu a mortalitu pacientů, infikovaný člověk může řadu let žít plnohodnotným a smysluplným životem. Díky zvyšující se informovanosti o HIV problematice u zdravotnických pracovníků, jen výjimečně se náš pacient ještě setká se stigmatizací v jiném zdravotnickém zařízení, což dříve bylo časté.

VÝZKUM

Bohužel ale dnes již víme, že **z globálního hlediska při potlačování HIV/AIDS epidemie antiretrovirová terapie má jen omezený efekt**. I když se nám daří vhodnou terapeutickou kombinací zabránit další replikaci viru, v těle infikovaných HIV dále perzistuje, a to i tehdy, když se terapií podařilo snížit virovou nálož v krvi pod detekovatelnou hranici. Navíc pokračující replikace viru umožňuje vznik nových variant HIV, které mohou být rezistentní na současné antiretrovirové léky. Při neschopnosti či nemožnosti dodržování preventivních programů týkajících se rizikového chování lidí je tedy jasné, že **účinná kontrola HIV infekce ve světě je možná jen pomocí bezpečné vakcíny**, a to jak preventivní, postexpoziční, tak i terapeutické. A o to se vědecké týmy celého světa již od roku 1987 velmi usilovně snaží. Intenzivně je studována především problematika neutralizačních protilátek, protilátkami a T-lymfocyty zprostředkovaná cytotoxicita. Zatím bylo testováno více než 30 HIV-1 preventivních vakcín. Prof. David Ho, jeden z významných představitelů výzkumných týmů (Global HIV/AIDS Vaccine Enterprise), vysvětluje, proč 22 let po identifikaci HIV stále ještě nemáme účinnou vakcínu: „Virus z 99 % vítězí nad specifickou imunitní odpovědí infikovaného člověka, která není schopna eliminovat virus. Bylo prokázáno, že i primární izoláty HIV jsou relativně rezistentní k účinku neutralizačních protilátek.“ Protilátky, které neutralizují HIV rozpoznávají 3 neutralizační domény obalu HIV- 1.

Třetí hypervariabilní oblast (V3) obalového glykoproteinu gp 120, kdy protilátky proti V3 jsou první neutralizační protilátky u jedinců infikovaných HIV-1. Z hlediska vývoje vakcíny jsou problematické, protože jsou značně specifické pro jednotlivé izoláty a navíc díky glykosylaci obalu je V3 oblast pro protilátky špatně přístupná.

Druhou neutralizační doménou je CD4 vazebné místo, kde protilátky, které se váží na CD4 vazebné místo reagují s širokou škálou virů, nicméně neutralizují slabě.

Třetí doménou je transmembránový gp41, kde protilátky, které se váží na gp41 neutralizují řadu izolátů HIV-1, a proto se tento cíl zdá být vhodný pro vakcínu.

Řada studií dokládá, že neutralizační protilátky jen málo přispívají ke kontrole HIV-1 replikace. Dokonce i infuze hyperimunního globulinu s vysokou hladinou HIV-1 specifických protilátek podané jedincům s HIV infekcí měly malý účinek na hladinu virové nálože i na celkovou progresi HIV infekce. Dále je třeba si uvědomit, že po vzniku akutní HIV infekce se specifické neutralizační protilátky vyvíjejí pomalu. HIV vytváří velmi rychle nové varianty a ty již protilátkami nejsou rozpoznány. Vzhledem k tomu, že mutací viru rychle během průběhu infekce přibývá, jsou neutralizační protilátky postupně úplně neúčinné.

U některých jedinců je dokumentována superinfekce dalším kmenem HIV, a to i tehdy, mají-li zvýšenou imunitní odpověď na původní infekci. Zatím všechny použité vakcíny – ať už to byly subjednotkové rekombinantní vakcíny či rekombinantní vektorové vakcíny, DNA vakcíny, anti-idiotypové vakcíny, inaktivované celovirionové vakcíny, živé atenuované vakcíny či syntetické vakcíny – byly v podstatě nedostatečně účinné a nesplnily naděje, které do nich byly vkládány. Proto se nabízela otázka, zda má význam ve vývoji vakcíny, který je tak finančně náročný, vůbec pokračovat. Z etických důvodů jistě ano, ale i řada klinických a experimentálních pozorování nově ukazuje na zajímavá zjištění, která by měla být podkladem pro další výzkum.

- Existuje malá skupina pacientů, kteří kontrolují svoji infekci spontánně, nedochází u nich k rozvoji dalších klinických stadií HIV infekce, zůstávají asymptomatickými nosiči.
- Někteří lidé i přes opakovanou expozici HIV zůstávají negativní. Chemokinový receptor CCR5 je exprimován hlavně na paměťových CD4+T-buňkách, ale rovněž na dendritických buňkách, které se nalézají v mukóze, a je možné, že právě tyto buňky jsou prvním cílem pro HIV po sexuálním kontaktu.
- Důležitou úlohu zde hraje zřejmě i genotyp HIV. Homozygotní jedinci s δ -32 delecí na genu pro CCR5, kteří tudíž postrádají funkční receptor, jsou rezistentní k HIV infekci. Incidence této CCR5 32 homozygozity je v kavkazské populaci asi 1 %.
- Také superinfekce jiným typem HIV není nalézána tak často, jak bychom čekali. To opět podporuje význam imunitní odpovědi.
- U viru opičího imunodeficitu (SIV), který je úzce příbuzný s HIV, je obrana zprostředkovaná vakcínou skutečně možná, a to použitím živých atenuovaných virů.

Autoři „Globálního projektu HIV/AIDS vakcína“ vytvořili nový vědecký strategický plán, který je založený na vzájemné spolupráci týkající se poznání komplexu interakcí mezi HIV a hostitelem a na předávání dílčích výsledků mezi jednotlivými týmy. Při náležité politické a finanční podpoře předpokládají pozitivní výsledky do konce roku 2007.

Základem předpokládaného úspěchu je tedy zcela nový přístup k výzkumu vakcíny. V rámci celé této složité problematiky nelze opomenout i etickou stránku použití vakcíny. Pro koho bude vakcína dostupná, budou ji mít ti, kdo jsou nejvíce ohroženi – především lidé z rozvojových zemí, nebo ti, kdo na ni mají dostatek peněz? Zatím probíhají klinické studie, vakcína k běžnému použití ještě není, nicméně i nad touto otázkou je třeba se zamyslet.

PREVENTIVNÍ A LÉČEBNÁ PÉČE V ČESKÉ REPUBLICE

Léčebně preventivní péče o HIV/AIDS pacienty zůstává v České republice soustředěna do 6 regionálních AIDS center při infekčních klinikách či odděleních (Brno, Ostrava, Plzeň, Ústí nad Labem, Hradec Králové, České Budějovice).

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 511

Metodicky jsou tato centra řízena AIDS centrem FN Na Bulovce v Praze. **Dispenzarizace pacientů ve vybraném AIDS centru je povinná dle zákona 258/2000 Sb.** Organizace práce a terapeutické postupy jsou ve všech AIDS centrech České republiky shodné a jsou vypracovány podle European Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults (2005). Specifitou pražského AIDS centra zůstává péče o HIV pozitivní těhotné ženy z celé České republiky, které jsou po dobu těhotenství v AIDS centru dispenzarizovány, porodí císařským řezem a jejich dítě zůstává v naší péči do 18 měsíců věku, kdy se definitivně prokáže, zda je dítě HIV negativní či pozitivní. AIDS centra suplují i práci praktických lékařů a mají své spolupracovníky a konzultanty ve všech potřebných lékařských odbornostech. Úzce spolupracují s Národní referenční laboratoří pro AIDS, s výzkumnými pracovníky imunologických, virologických, parazitologických a dalších laboratoří, s pracovníky Akademie věd ČR, s řadou zahraničních kolegů a pracovišť. Podílí se nejen na pregraduální a postgraduální výchově mediků a lékařů, ale zapojují se i do nejrůznějších preventivních programů celospolečenských.

Ministerstvo zdravotnictví s odvoláním na Usnesení vlády České republiky č. 47/1990 přijalo v dohodě s ministerstvy práce a sociálních věcí, školství, mládeže a tělesné výchovy, vnitra a obrany Národní program řešení problematiky HIV/AIDS v České republice. V současnosti probíhá plnění plánu pro rok 2003–2007. Na MZ ČR pracuje od roku 1993 Národní komise pro řešení problematiky HIV/AIDS v ČR, jejími členy jsou zástupci rezortů, kterých se problematika bezprostředně dotýká, odborníci a zástupci nevládních organizací. V čele Národní komise stojí Výkonný výbor, kterému předsedá hlavní hygienik ČR.

Do 31. prosince 2006 bylo v České republice diagnostikováno 920 HIV pozitivních našich občanů a 252 cizinců. Ve stadiu AIDS bylo 209 našich občanů, 123 již zemřelo v důsledku nezvládnutelných oportunních infekcí či nádorů. Dominujícím způsobem přenosu HIV infekce je u nás stále sexuální styk. Homosexuálním či bisexuálním stykem se nakazilo 496 osob, heterosexuálním stykem 296 infikovaných. Vertikální přenos HIV infekce byl zaznamenán 4x – všechny 4 matky neprošly profylaktickým programem, u 3 žen byla HIV infekce diagnostikována až před porodem. I u nás se zvyšuje počet HIV pozitivních žen ve fertilním věku. Převážně byly nakaženy sexuálním stykem (174 žen), výjimečně intravenózní aplikací drog (7 žen). Jen mírně zatím stoupá celkový počet HIV pozitivních injekčních uživatelů drog (55 osob). Relativní údaj na 1 milon obyvatel v České republice je 90,8, nejvíce HIV infikovaných osob je v Praze a jejím blízkém okolí (524 osob). Negativním údajem je zvýšený počet nově diagnostikovaných HIV infikovaných v roce 2006, tento trend pokračuje i v prvním měsíci letošního roku. Většinou nejde o HIV infekci získanou v zahraničí, ale jde o nákazy akvírované sexuálním stykem v naší zemi. Selhávají preventivní programy, nebo se lidé přestali bát této infekce a spoléhají na terapeutické možnosti?

HAART představuje bezesporu jednu z nejvýznamnějších změn v historii HIV infekce. Přes všechna úskalí a omezení je v současné době nejúčinnější zbraní proti HIV infekci a je velkým přínosem pro kvalitu a délku života HIV infikovaných jedinců. Ale je nutno mít na paměti, že má stále ještě své podstatné limity.

Není schopna zajistit komplexní eliminaci HIV z organizmu.

Není schopna dosáhnout úplné restituce imunitního systému.

ZÁVĚR

Nezbývá tedy než konstatovat: **Účinná vakcína, která by umožnila kontrolu šíření HIV/AIDS nebyla dosud připravena, základním prostředkem k omezení dalšího šíření zůstává prevence.** A ta směřuje především ke změně rizikového chování. Zajištění prevence není myslitelné bez potřebných epidemiologických dat, která jsou získávána prostřednictvím epidemiologických a behaviorálních studií. Součástí efektivního řešení zmíněné problematiky musí ale být i humánní přístup k HIV pozitivním osobám, vyloučení diskriminace, zajištění řádné léčby a účinná opatření v sociální oblasti. To není možné bez podpory státu, pochopení vlády a příslušných úřadů. K účinnému naplnění preventivních programů je nezbytná i mezinárodní spolupráce a dostatečná finanční podpora. Problematika HIV/AIDS musí být globální výzvou pro celý svět. Jinak si jedna z nejdestruktivnějších epidemií v historii lidstva bude i nadále vybírat svoji daň. Svět je totiž nucen přiznat, že pandemii HIV nejsme v současnosti schopni zastavit.

Zkratky

AIDS	– syndrom získané imunodeficience (acquired immunodeficiency syndrome)
FI	– inhibitory fúze
HIV	– virus lidské imunodeficience (human immunodeficiency virus)
NRTI	– nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy
NNRTI	– nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy
PI	– proteázové inhibitory

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 512

KAZUISTIKA

Stresová kardiomyopatie

Wiendl M., Kettner J., Marek T., Karmazín V., [1]Kautznerová D.
Klinika Kardiologie IKEM, Praha
[1]Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie IKEM, Praha

SOUHRN

Stresová kardiomyopatie je onemocnění charakterizované náhle vzniklou systolickou dysfunkcí levé komory srdeční, která je plně reverzibilní, nepostihuje bazální segmenty levé komory, není provázena významným postižením věnčitých tepen a předchází jí stresová situace. V tomto přehledném článku prezentujeme etiopatogenetické mechanizmy, které hrají roli při tomto onemocnění, dále možnosti diagnostické i terapeutické. V závěru uvádíme kazuistiku nemocné se vzácnější formou tohoto onemocnění – midventrikulární stresovou kardiomyopatií.
Klíčová slova: kardiomyopatie, levostranná ventrikulografie, selektivní koronarografie, echokardiografie, apikální ballooning.

SUMMARY

Wiendl M., Kettner J., Marek T. et al.: Stress Cardiomyopathy
Stress cardiomyopathy is a disease characterized by an acute systolic dysfunction of the left ventricle of the heart which is fully reversible and does not affect basal segments of the left ventricle. It is not accompanied by significant stenoses of the coronary arteries and it is caused by a preceding stressful situation. This article provides an overview of the ethiopathogenesis, diagnostic and therapeutic methods. Finally, we present a case report of our patient who suffers from a rare form of the midventricular type of stress cardiomyopathy.
Key words: cardiomyopathy, left-side ventriculography, selective coronarography, echocardiography, apical ballooning. *Wi.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 512–516.

Stresová kardiomyopatie (KMP) je relativně novou nozologickou jednotkou a je definována jako akutně vzniklá systolická dysfunkce levé komory srdeční (LKS), která je plně reverzibilní a není provázena významným postižením věnčitých tepen (1). Porucha kinetiky nepostihuje bazální segmenty LKS. Většinou předchází stresová situace – nadměrná fyzická zátěž nebo emoční stres. Tím nejčastěji bývá úmrtí v rodině, rozvod, popsán je případ stresové KMP po veřejném řečnickém vystoupení, dále u osob, které prožili zemětřesení (2). K tomuto onemocnění vedl i případ iatrogenního pneumotoraxu při kanylaci centrální žíly, kde i přes časnou hrudní drenáž s úpravou ventilačních parametrů došlo k reverzibilní systolické dysfunkci, dokonce s obrazem kardiogenního šoku. Třiaosmdesátiletá žena byla hospitalizována pro stresovou KMP následkem rozvoje spontánního pneumotoraxu (3). Jak je již výše uvedeno, dochází u těchto nemocných k úplné úpravě systolické funkce LKS. Průměrná doba do normalizace funkce LKS je 18 dnů. Častěji jsou postiženy ženy ve vyšším věku. Prevalence v Evropě není známa. Japonští autoři tvrdí, že 1–2 % z nemocných, které přijímají pro projevy akutního koronárního syndromu s elektrokardiografickými (EKG) změnami, jsou dimitováni s touto diagnózou.

Poprvé bylo toto onemocnění popsáno právě japonskými autory již před 17 lety (4). Z Japonska také vychází alternativní název – Takotsubo kardiomyopatie. „Tako“ znamená chobotnice a „tsubo“ je v překladu nádoba. Japonským autorům připomínal nález při levostranné ventrikulografii (LVG) nádobu používanou k chytání chobotnic. Stejně jako první popsaný případ, tak i většina dalších popisuje tzv. apikální formu stresové KMP, kdy je postižena apikální část LKS a v systole dochází k vyklenování této části levé srdeční komory – tzv. apikální „balooning“. Existuje však i vzácnější midventrikulární forma této KMP (5). V závěru práce prezentujeme právě případ pacientky s touto vzácnější formou stresové KMP.

ETIOPATOGENEZE

Příčina tohoto onemocnění je nejasná. Většina autorů se však shoduje na dominantní úloze katecholaminů v patogenezi. Zvýšená hladina jak noradrenalinu, tak metanefrinů byla opakovaně prokázána u tohoto onemocnění (6). Kate-

MUDr. Martin Wiendl
140 21 Praha 4, Vídeňská 1958/9
fax.: +420 736 972 927, e-mail: mawi@ikem.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 513

cholaminy působí přímo toxicky na kardiomyocyty, ale působí také spazmy epikardiálních věnčitých tepen a arteriol. Právě efekt na mikrocirkulaci je zřejmě příčinou snížené průtokové koronární rezervy, která byla v některých pracích dokumentována. Porucha v oblasti mikrocirkulace je zřejmě zodpovědná za přechodné omráčení myokardu s rozvojem reverzibilní systolické dysfunkce (7, 8). Zároveň je u těchto nemocných zvýšená senzitivita adrenoreceptorů v LKS. Někteří autoři se snažili najít infekční agens jako příčinu této choroby. Ani nálezy z endomyokardiálních biopsií, ani sérologická vyšetření však tuto hypotézu nepotvrdila. Na subcelulární úrovni byla scintigrafickým vyšetřením myokardu pomocí ^{99}Tc prokázána porucha na úrovni mitochondrií, pozitronovou emisní tomografií zase porucha metabolizmu mastných kyselin.

DIAGNOSTIKA

Onemocnění se manifestuje podobně jako akutní koronární syndromy – tzn. bolestmi na hrudi, dušností. Jsou popsány i případy, kdy prvním příznakem byla synkopa při maligní arytmii nebo rychlý rozvoj kardiogenního šoku. Nejčastějším EKG obrazem jsou elevace ST úseků v prekordiálních svodech (9). Kardiospecifické enzymy jsou obvykle mírně zvýšené a tomu neodpovídá rozsah EKG změn. Nezbytným vyšetřením je selektivní koronarografie (SKG), při které nenacházíme významné stenózy na věnčitých tepnách. Echokardiografickým vyšetřením prokážeme poruchu kinetiky LKS, která však při kontrolním vyšetření v odstupu není přítomna. Vhodnou metodou (v případě její dostupnosti) může být magnetická rezonance srdce, která prokazuje viabilní myokard i té části LKS, kde je vyjádřena porucha kinetiky.

V diferenciální diagnóze je nutné odlišit zejména nemocné s akutními koronárními syndromy. K tomu je nezbytné provedení SKG, kdy nezjistíme při trvajících symptomech významný nález na věnčitých tepnách, zatímco při akutním koronárním syndromu diagnostikujeme tímto vyšetřením buď organickou stenózu, nebo trombózu, nebo vazospazmus. Dále je nutné odlišit nemocné s akutní myokarditidou (10), feochromocytomem (11) nebo neurologickými onemocněními (např. subarachnoidální krvácení) (12).

KOMPLIKACE

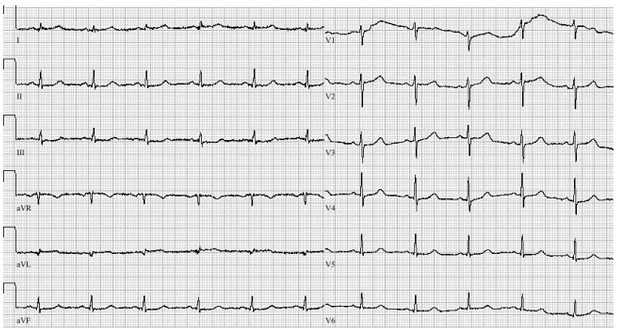
Stresová kardiomyopatie má dobrou prognózu. Mohou se však objevit komplikace, které postižené pacienty mohou ohrožovat na životě. Pracovníci Mayo Clinic popsali případ nemocné s apikální formou této KMP, kdy nemocná byla po několika hodinách od přijetí asymptomatická a náhle 3. den zemřela. Příčinou byla ruptura volné stěny LKS v postižené apikální části (13). Dalšími komplikacemi mohou být maligní komorové arytmie, rozvoj kardiogenního šoku nebo vznik trombu v postižené části LKS.

TERAPIE

Lékem volby v akutní fázi u těchto nemocných jsou betablokátory. To vyplývá z patogeneze, kde hrají katecholaminy důležitou roli. Jistě je však nutné přihlédnout k recentnímu hemodynamickému stavu, v případě rozvoje šokového stavu má být preferována mechanická srdeční podpora (např. intraaortální balónková kontrapulzace), protože podání katecholaminů může vést při vysoké hladině endogenních katecholaminů k provokaci komorových tachyarytmií. Vzhledem k předchozí stresové události je vhodné podání anxiolytika. Není shoda v nutnosti podání antitrombotické terapie v prevenci intraventrikulární trombózy. Rovněž neexistuje konsenzus v otázce chronické terapie. Někteří autoři doporučují trvalé užívání betablokátorů, jiní v prevenci vazospazmů blokátory kalciových kanálů, jiní inhibitory angiotenzin konvertujího enzymu a statiny v terapii endoteliální dysfunkce. Další autoři tvrdí, že není nutná další farmakoterapie po normalizaci systolické funkce LKS.

KAZUISTIKA

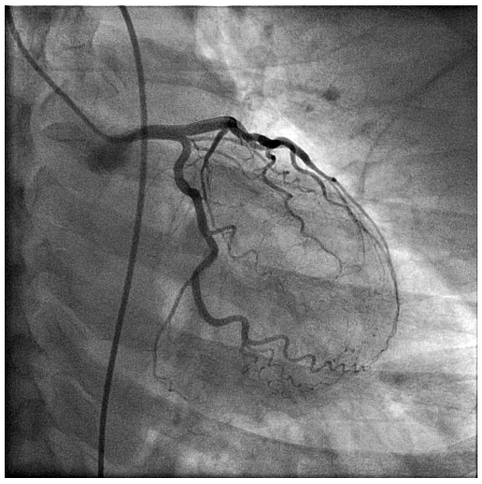
Na konci července 2006 byla na spádové interní oddělení přijata 59letá nemocná s léčenou hyperlipoproteinémií pro bolesti na hrudi. Žádná další komorbidita nebyla zjištěna. Vzhledem k trvajícím bolestem na hrudi charakteru stenokardie a nálezu ST elevací v končetinových svodech I a aVL bylo kontaktováno naše pracoviště s úvahou provedení urgentní SKG. Před transportem jí byla podána kyselina acetylosalicylová 500 mg, Heparin 5 tisíc jednotek a izosorbiddinitrát 2 mg/hodinu (vše intravenózně), Plavix (clopidogrel) 300 mg. Při přijetí bolest na hrudi trvala, pacientka byla normotenzní, oběhově stabilní, s fyziologickým fyzikálním nálezem. V EKG (obr. 1) jsou již jen naznačené ST elevace ve svodech I, aVL. Vzhledem k trvající symptomatologii byla provedena urgentní SKG (obr. 2, 3), která prokázala jen lehké okrajové nerovnosti na věnčitých tepnách, bez významné stenózy. Při následně provedené levostranné ventrikulografii byly zjištěny poruchu kinetiky střední části



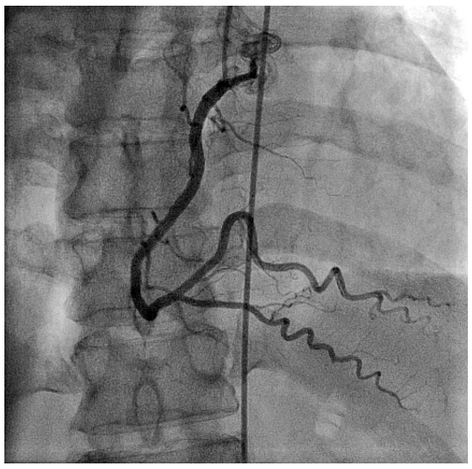
Obr. 1. Elektrokardiogram pacientky při přijetí na naši kliniku

přední stěny, ejekční frakce (EF) byla spočtena na 50 % (obr. 4). Pacientka byla přijata na oddělení intenzivní péče, kde došlo k ústupu potíží. Po celou dobu hospitalizace (3 dny) byla bez potíží, žádné arytmie nebyly zachyceny. V laboratorních nálezech došlo k mírné elevaci kardiospecifických markerů (troponin I 7.16 ng/ml, MB frakce kreatinfosfokinázy 0,88 μkat/l). Po prvních 6 hodinách hospitalizace bylo provedeno echo vyšetření s nálezem lokalizované poruchy kinetiky ve středním segmentu anterolaterálně (obr.

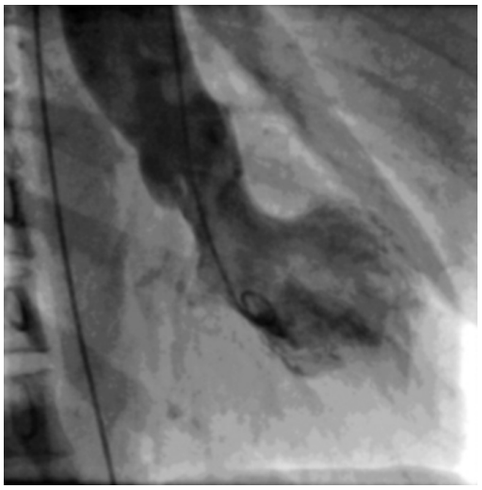
CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 514



Obr. 2. Selektivní koronarogram levé věnčité tepny u referované pacientky – tepny hladných kontur, bez významných stenóz



Obr. 3. Selektivní koronarogram pravé věnčité tepny naší pacientky – jen lehké okrajové nerovnosti v průběhu magistrální tepny



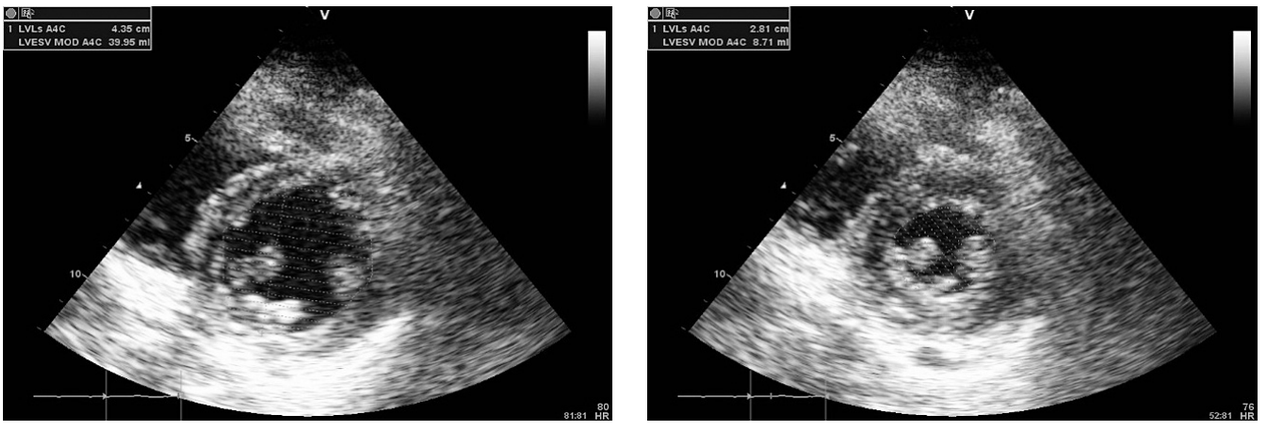
Obr. 4. Levostranná ventrikulografie v systole u pacientky se stresovou kardiomyopatií v akutní fázi – je patrna porucha kinetiky ve středním segmentu přední stěny, bazální a apikální segmenty se kontrahují fyziologicky

Obr. 5. Echokardiografie – parasternální projekce v krátké ose v úrovni papilárních svalů v enddiastole (nahoře) a v endsystole (dole) – je patrna porucha kinetiky anterolaterální oblasti

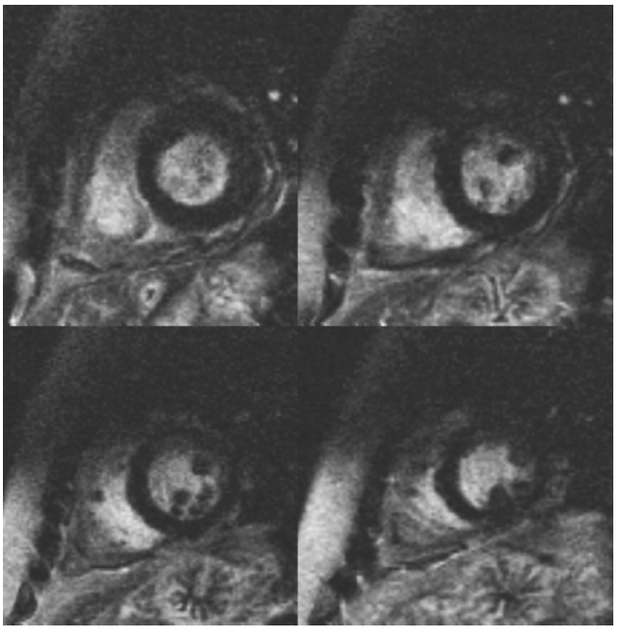
5). Celková systolická funkce byla hraniční, EF LKS byla 50 %, nezachytili jsme významnější chlopenní vady, známky plicní hypertenze ani perikardiální výpotek. Velikost srdečních oddílů byla fyziologická. Po 3 dnech byla pacientka přeložena na standardní interní oddělení spádové nemocnice a po dalších 3 dnech propuštěna domů. V léčbě byla doporučena malá dávka betablokátoru (metoprolol 25 mg/den), dále amlodipin 2,5 mg/den, kyselina acetylosalicylová 100 mg/den a statin.

Po 5 týdnech jsme provedli ambulantní kontrolu nemocné. V mezidobí byla zcela asymptomatická, fyzikální nález byl bez pozoruhodností. V laboratorních nálezech jsme také nezjistili žádnou abnormalitu, hodnoty kardiospecifických markerů byly ve fyziologickém rozmezí. V klidovém EKG byl přítomen již jen nevýznamný q kmit ve svodu aVL. Následně byla provedena echokardiografie, při které nebyla zjištěna žádná porucha kinetiky, systolická funkce obou srdečních komor byla zcela normální (obr. 6). Oproti předchozímu vyšetření se nezměnila velikost srdečních oddílů ani nálezy na chlopních. K posouzení viability myokardu byla ještě doplněna magnetická rezonance srdce, při které byla potvrzena normální systolická funkce obou srdečních komor, myokard LKS byl plně viabilní (obr. 7). V medikaci byl ponechán betablokátor v malé dávce a statin. Kontrolní vyšetření je naplánováno s odstupem 6 měsíců.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 515



Obr. 6. Echokardiografie – parasternální projekce v krátké ose v úrovni papilárních svalů v enddiastole (vlevo) a v endsystole (vpravo) – symetrická kontrakce, bez poruchy kinetiky (kontrolní vyšetření u naší pacientky po 5 týdnech)



Obr. 7. Záznam z vyšetření magnetickou rezonancí – projekce na krátkou osu ve fázi pozdní opacifikace (tmavá barva myokardu levé komory srdeční svědčí pro viabilní myokard)

ZÁVĚR

Tímto sdělením chceme upozornit na nově popisované onemocnění, které může imitovat akutní koronární syndrom a může ohrozit nemocné na životě svými komplikacemi. Typický obraz apikálního „ballooningu" nemusí být jediným obrazem tohoto onemocnění. Sdělení se připojuje k několika publikacím ve světě, které popisují midventrikulární formu stresové kardiomyopatie (7). Nezapomínejme proto v diferenciální diagnostice bolestí na hrudi na toto vzácnější onemocnění. Jeho připomenutí bylo cílem naší práce.

Zkratky

EF – ejekční frakce
EKG – elektrokardiogram
KMP – kardiomyopatie
LKS – levá komora srdeční
LVG – levostranná ventrikulografie
SKG – selektivní koronarografie

LITERATURA

1. **Tsuchihashi, K., Ueshima, K, Uchida, T. et al.:** Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, 38, s. 11–18.
2. **Sato, M., Fujita, S., Saito, A. et al.:** Increased incidence of left ventricular apical ballooning (so called Takotsubo cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. Circ. J., 2006, 70, s. 947-953.
3. **Akashi, Y. J., Sakakibara, M., Miyake, F.:** Reversible left ventricular dysfunction „takotsubo" cardiomyopathy associated with pneumotorax. Heart, 2002, 87, s. 106.
4. **Satoh, H., Tateishi, H., Uchida, T.:** Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodaky, K., Haze, K., Hon, M.: Clinical aspects of myocardial injury: From ischemia to heart failure. Tokyo, Kagakuhyouronsya Co 1990, s. 56-64.
5. **Yasu, T, Tone, K., Kubo, N. et al.:** Transient mid-ventricular ballooning cardiomyopathy: a new entity of Takotsubo cardiomyopathy. Int. J. Cardiol., 2006, 110, s. 100-101.
6. **Wittstein, I. A., Thieman, D. R., Lima, J. A. C. et al.:** Neurohumoral features if myocardial stunning due to sudden emotional stress. NEJM, 2005, 352, s. 539-548.
7. **Ito, K., Suqihara, H., Kinoshita, N. et al.:** Assessment of Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventrical apical ballooning) using 99mTc-tetrofosmin, 123I-BMIPP, 123I-MIBG and 99mTc-PYP myocardial SPECT. Ann. Nucl. Med., 2005, 19, s. 435-445.
8. **Mohri, M., Koyanagi, M., Egashira, K. et al.:** Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. Lancet, 1998, 351, s. 1165–1169.
9. **Gianni, M., Dentali, F., Grandi, A. M. et al.:** Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. Eur. Heart. J., 2006, 27, s. 1523-1529.
10. **Miklozek, C. L., Crumpacker, C. S., Royal, H. D. et al.:** Myokarditis presenting as acute myocardial infarction. Am. Heart. J., 1988, 115, s. 768-776.
11. **Shaw, T. R. D., Bafferty, P., Tait, G. W.:** Transient shock and myocardial impairment cause by pheochromocytoma cisis. Br. Heart. J., 1987, 57, s. 194-198.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 516

12. **Kono, T., Merita, H., Kuroiwa, T. et al.:** Left ventricular wall motion abnormalities in patiens with subarachnoid hemorrhagie: neurogenic stunned myocardium. J. Am. Coll. Cardiol., 1994, 24, s. 636-640.

13. **Akashi, Y. J., Tejima, T., Sakurada, H. et al.:** Left ventricular rupture associated with Takotsubo cardiomyopathy. Mayo Clinic Proc., 2004, 79, s. 821-824.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Wiendl M., Kettner J., Marek T., Karmazín V., Kautznerová D. „Stresová kardiomyopatie“

Přestože takotsubo kardiomyopatie (TK) byla popsána již před více než 16 lety (1), předmětem dlouhé řady prací se stala až v posledních letech. První popis v České republice přinesl Paleček se spolupracovníky (2), postupně se však u nás objevily další práce zabývající se tímto zajímavým syndromem (3, 4) včetně současné práce, která vychází podobně jako dvě výše uvedené práce (2, 3) v Časopisu lékařů českých (5). Většina autorů označuje onemocnění původním názvem takotsubo (nebo tako-tsubo) snad proto, že jde o název původní (2, 3, 6) s nepochybným nábojem exotiky. Jen méně často se objevují názvy jiné – stresová kardiomyopatie (5), ampulární kardiomyopatie (7) případně další – apikální „ballooning“ (při případné jiné lokalizaci pak midventrikulární balónování)(8, 9), tranzitorní balonování levé komory a další.

Skutečnost, že práce s problematikou TK nechybí v současnosti na žádné významnější kardiologické akci, je dokladem mj. toho, že se TK stala fenoménem, s nímž se lze na kardiologickém pracovišti s dostatečným počtem akutně koronarografovaných nemocných reálně setkat. Ke zvýšenému zájmu nepochybně přispívá i určitá tajemnost a nevyjasněnost onemocnění, přitahujících pozornost výzkumníků celého světa. „Znovuobjevení“ tohoto onemocnění v posledních 2–3 letech připomíná historii jiných neobvyklých forem kardiomyopatií – např. spongiózní nebo z dřívějších let pak apikální hypertrofickou kardiomyopatii. Dnes již o existenci TK nikdo nepochybuje, stále se však hledá její přesnější zařazení do existujícího rámce kardiovaskulárních chorob. Její povaha vyhovuje nynější definici kardiomyopatií jako onemocnění spojených s poruchou srdeční funkce.

Sám název nyní prezentované kazuistiky (5) ukazuje na významnou změnu názorů, pokud jde o původ TK. Zcela převládajícím je současný názor spatřující původ onemocnění v prudkém a vysokém zvýšení hladin cirkulujících katecholaminů a jejich vlivu na myokard i na věnčité tepny s možností spazmů. Ke zvýšení hladin katecholaminů dochází vlivem náhlého stresu, který při vzniku onemocnění prakticky nikdy nechybí. Stres se může uplatnit v jakékoliv myslitelné podobě – byl popsán rozvoj onemocnění po zprávě o úmrtí blízkých osob, sdělení nepříznivých diagnóz, dále v souvislosti s nejrůznějšími katastrofami, gamblerskými ztrátami až po penaltové střílení (2, 9) a řadu jiných okolností. Iatrogenního pneumothorax prezentovaný v kazuistice jistě mezi tyto okolnosti patří (5). Pokud se výjimečně u TK zvýšené hladiny katecholaminů neprokáží, může to být spíše v souvislosti s jejich krátkým poločasem. TK se tedy v jistém smyslu podobá situaci u tumorů produkujících katecholaminy (feochromocytom). Patogeneticky jde nejspíše o variantu syndromu omráčeného myokardu. Proti dřívějším teoriím, opírajícím se pouze o roli mnohočetných koronárních spazmů v rozvoji celého onemocnění, došlo tedy ke zřetelnému posunu.

Onemocnění je definováno jako přechodná porucha kinetiky levé komory, postihující především ženy středního nebo vyššího věku. Jen zcela výjimečně (0–7 %) bylo nalezeno u mužů (6).

Porucha kinetiky je v naprosté většině případů lokalizována periapikálně („apical ballooning“). V poslední době byla popsána ještě forma s postižením střední části levé komory („midventricular ballooning“), která má zcela podobnou symptomatologii, laboratorní a EKG nálezy apod. (8). Tuto vzácnou formu popisují autoři ve svém sdělení (5).

Symptomatologie je, jak je popsáno v práci autorů (5), podobná infarktu myokardu. Liší se od něho normálním nálezem na epikardiálních věnčitých tepnách, reverzibilností poruchy kinetiky, odlišnou dynamikou enzymů. Reverzibilností se podobá jiné formě kardiomyopatií – tachykardické, na rozdíl od ní však porucha kinetiky nepostihuje difuzně celou levou komoru. Od infarktu myokardu lze TK odlišit i vzácnějším výskytem abnormálních kmitů Q a chyběním „zrcadlových“ depresí úseku ST v protilehlých svodech (10). Elevace kardiospecifických enzymů je u TK pravidlem, jejich hodnoty jsou však disproporcionálně nízké.

Mezi vzácnější projevy patří mitrální, případně trikuspidální insuficience. Výjimečné mohou být známky selhávání pravé komory – jsou spíše prchavé a mizí většinou za 1–3 týdny (6).

prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc.
100 34 Praha 10, Šrobárova 50
fax: +420 267 162 621, e-mail: gregor@fnkv.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 517

Velmi matoucí může být i nález přechodné obstrukce v levé komoře. Může pak připomínat obraz hypertrofické obstrukční kardiomyopatie. Gradient se pohybuje okolo 50 mmHg, častěji se pozoruje u nemocných s preexistující hypertrofií levé komory (6). Obstrukce mizí s úpravou poruchy kontrakcí.

Prognóza onemocnění je dobrá, hospitalizační mortalita nepřesahuje většinou 1 %, k recidivě může docházet cca v 3 % (9). Komplikace TK mohou spočívat v ruptuře volné stěny levé komory, tvorbě nitrosrdečních trombů eventuálně těžkém srdečním selhání s obrazem kardiogenního šoku. Terapeuticky se podávají především betablokátory, specifická terapie však neexistuje a ke zlepšení onemocnění dochází často bez léčby (2, 3, 7, 8).

Přes intenzivní výzkum stále zůstává u TK řada nezodpovězených otázek. Jistě nejzajímavější se týká skutečnosti, proč je její výskyt vázán na určité pohlaví a věk. V této souvislosti se spekuluje s hypotézou, že pohlavní hormony mohou mít vliv na neurohumorální odpověď sympatiku a na cévní vazoreaktivitu. Podle této hypotézy jsou ženy vulnerabilnější ke vzniku omráčeného vzniklého aktivací sympatiku. Proč tomu tak je, je však stále nejasné, navíc jde o spekulaci, která dosud nebyla prokázána.

Přibývá skutečně pacientů s TK? Zdá se, že nikoli, neboť jejich stoupající počty souvisí spíše s vyššími počty akutních koronárních syndromů řešených akutní koronarografií.

K zodpovězení těchto (a ještě řady dalších otázek) bude zapotřebí do budoucna ještě mnohé výzkumné úsilí. Vzhledem k zájmu, kterému se celé onemocnění těší, však je pravděpodobně zodpovězení větší části z nich otázkou nepříliš dlouhé doby.

LITERATURA

1. **Satoh, H., Tateishi, H., Uchida, T. et al.:** Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodaky, K., Haze, K., Hon, M. (eds.): Clinical aspects of myocardial injury: from ischemia to heart failure. Tokyo, Kagakuhyouronsya, 1990, s. 56-64.
2. **Paleček, T., Linhart, A., Jansa, P. et al.:** Takotsubo kardiomyopatie: popis případu a přehled literatury. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 406-408.
3. **Gregor, P.:** Takotsubo kardiomyopatie. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 408-409.
4. **Vopelková, J., Veselka, J.:** Tako-tsubo syndrom – nový přírůstek do rodiny akutních stavů v kardiologii: aktuální sdělení. Vnitř. Lék., 2006, 52, s. 1066-1068.
5. **Wiendl, M., Kettner, J., Marek, T., Karmazín, V., Kautznerová, D.:** Stresová kardiomyopatie. Čas. Lék. čes., 2007, 146, s. 512-516.
6. **Bahlmann, E., Schneider, C., Krause, K., Hertting, K., Kuck, K. H.:** Echocardiographic data, characteristics and long-term follow-up in tako-tsubo cardiomyopathy. Abstracts of EUROECHO, Prague, 2006, P1170.
7. **Bybee, K. A., Kara, T., Prasa, A. et al.:** Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left apical ballooning syndrome. Am. J. Cardiol., 2004, 14, s. 92-96.
8. **Enseleit, F., Largiader, T., Roffi, M. et al.:** Basal and midventricular balloning: new patterns of transient left ventricular balloning? Abstracts of EUROECHO, Prague, 2006, P1190
9. **Tsuchishashi, K., Ueshima, K., Uchida, T. et al.:** Transient left ventricular apical balloning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, 38, s. 11-18.
10. **Obuta, R., Hiasa, Y., Takahashi, T. et al.:** Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with Takotsubo cardiomyopathy. Comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction. Circ. J., 2003, 67, s. 687-690.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 518

SJEZDY

Co nového ve výzkumu nikotinu a tabáku?
Austin, USA, 21.–24. února 2007

Třinácté konference Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT, viz www.srnt.org) v texaském Austinu v USA se 21.–24. února 2007 účastnilo 900 odborníků na výzkum nikotinu a tabáku z 30 zemí celého světa. Celkový počet členů SRNT z 36 zemí letos přesáhl 1000 a kromě její evropské sekce pracuje i iberoamerická. Časopis Nicotine and Tobacco Reasearch, který SRNT vydává, má impakt faktor 2,549.

Co na konferenci zaznělo? Světová banka stanovila 6 základních účinných opatření ke snížení spotřeby tabáku: zvýšení daní z tabákových výrobků, úplný zákaz jejich reklamy, nekuřácké veřejné prostory, informace pro spotřebitele, zdravotní varování na obalech na nejméně 50 % velkých ploch s barevnými obrázky a dostupná léčba. Stát by svým občanům měl zajistit možnost svobodného rozhodnutí bez ovlivňování jednostrannými marketingovými praktikami, svoboda tabákového průmyslu jde totiž bohužel vždy na vrub osobní svobody občanů. Podporovat prodej výrobku, o kterém víme, že poškozuje zdraví, je kriminální aktivita. Podpora prodeje výrobku, který způsobuje závislost, je omezování osobní svobody.

Zdraví populace lze relativně velmi rychle zlepšit snížením kuřáctví. Je to nejefektivnější zdravotní intervence v historii. V UK stojí rok zachráněného života skríninkem krevního tlaku 300–1400 £ u mužů a 1000–4900 £ u žen, statiny 4000–13 000 £ a léčbou závislosti na tabáku 1000 a méně £. Hranice pro hrazení léčby z NHS (National Health System) je 20 000–30 000 £ za rok zachráněného života. Ročně se v UK vydává (2002–2003) za statiny kolem 700 000 000 £ a 50 000 000 £ (u nás prakticky nic!) za léčbu závislosti na tabáku.

Závislost na tabáku by měla být považována za nemoc, jako je jakákoliv jiná. Měla by jí tedy být v patřičném rozsahu věnována pozornost na lékařských fakultách, měla by existovat národní doporučení léčby včetně pravidel prevence. Léčba by měla být hrazená lékařům a dostupná pro pacienty, jimž by měly být hrazeny léky. To již v řadě zemí existuje včetně USA, kde tuto léčbu hradí naprostá většina systémů zdravotního pojištění ve většině států. Tento přístup podpořil v jedné z úvodních přednášek i Ron Davis, president-elect American Medical Association.

Řada sdělení se samozřejmě týkala klasické léčby závislosti na tabáku, od psychobehaviorálních intervencí až po farmakoterapii včetně molekulárně biologických a genetických souvislostí kouření. Posledně jmenovaná oblast se soustředila zejména na subtypy acetylcholin-nikotinových receptorů. Eliminace ß2 subtypu znamená na rozdíl od jiných (např. α7) ztrátu selfadministrace nikotinu, tedy ß2 části receptoru jsou podstatné pro pocit odměny z nikotinu.

Nikotin je zásadní pro návykovost cigaret. Biologická dostupnost nikotinu nesouvisí se žádnou z používaných metod strojového měření (ISO používané u nás, kanadské, massachussetské ani kompenzační – to jsou různé metody, kdy přístroj za daných podmínek „vykouří“ daný počet cigaret a ve shromážděném kouři se stanoví průměrné hodnoty nikotinu na jednu cigaretu). Naprostá většina kuřáků vůbec neví, co čísla na obalech znamenají, ani kolik nikotinu se do jejich těla z jedné cigarety dostane. Jisté je jen to, že mezi těmito údaji je jen malá nebo vůbec žádná souvislost. Je to spotřebitel (způsob kouření), nikoli výrobek, který determinuje množství vstřebaného nikotinu. Práh pro vznik závislosti je přitom pouhých 5 mg nikotinu denně, což je množství, které se může

Obr. 1. Pohled do jedné z několika hal austinské Quitline

vstřebat i ze dvou cigaret (bez ohledu na množství deklarované na krabičce).

Nikotin působí jinak na nezralý než dospělý mozek – adolescenti jsou mnohem vulnerabilnější jak ke vzniku závislosti, tak k ovlivnění kognitivních funkcí mozku. To je zajímavé zejména v souvislosti s tím, že průměrný věk první cigarety je v Praze mezi 9–10 lety.

Farmakoterapie v léčbě závislosti na tabáku by měla být dlouhodobá, alespoň 3 nebo i více měsíců. Obecně je příliš málo používána – krátkou dobu a v malé dávce. Kromě finančních bariér se pacienti například často zbytečně obávají vedlejších účinků či nedostatečné bezpečnosti léků – včetně náhradní nikotinové terapie, což je škoda.

V souvislosti s obavami z nikotinu se nejčastěji uvádějí kardiovaskulární onemocnění (KVO), nádorová onemocnění, reprodukční toxicita, hojení ran, peptický vřed/gastroduodenální reflux a závislost. Vlivy kouření na KVO jsou jednak akutní (AIM, MCP, náhlá smrt, restenóza), jednak chronické (akcelerace aterosklerózy). Hlavními vlivy jsou ale kromě nikotinu oxidační látky, CO, polycyklické aromatické uhlovodíky a 1,3 butadien. Mechanizmy, z nichž nikotin se podílí jen na některých, jsou ovlivnění hemodynamiky, endoteliální dysfunkce, hyperkoagulace, záněty, inzulinová rezistence, hyperlipidémie a arytmie. Zvýšení kardiovaskulárního rizika po několikaměsíční léčbě nikotinem však nebylo nikdy prokázáno. Pokud jde o nádorová onemocnění, nikotin se může ve velmi malém množství metabolizovat na kancerogenní nitrosaminy, inhibovat apoptózu a zvyšovat angiogenezi. Ale v tabákovém kouři je kolem 100 kancerogenů! To nepotřebuje další komentář. Reprodukčními toxiny v tabákovém kouři jsou kromě nikotinu např. CO, anabasin a další alkaloidy. Samotný CO je odpovědný za hypoxii plodu, snížení hmotnosti, poruchy chování a myokardiopatie. Nikotin má na plod vlivy hormonální (inhibice placentární aromatázy, a tak snížení estrogenů) a vaskulární (vazokonstrikce a endoteliální dysfunkce), aktivuje trombocyty, zvyšuje srdeční frekvenci a vlivy neuronální (neurotoxicita může souviset se syndromem náhlého úmrtí a poruchami chování). I když není bezpečný, i u těhotných žen dalece převažuje benefit z jeho užívání nad rizikem z kouření.

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 519

U těhotných se proto náhradní terapie nikotinem doporučuje začít co nejdříve (= poté, co je jasné, že behaviorální léčba selhala) za intenzivní behaviorální podpory a v nízkých dávkách (jiné formy než náplast, popřípadě ji na noc odlepovat), dávky individualizovat. Návykovost na nikotin je problémem především u nikotinu z tabáku, z lékových forem je zcela výjimečná (zatím popsáno 5 případů).

I když nikotin může mít za určitých okolností a zejména při dlouhodobém (celoživotním) užívání nepříznivý vliv, ve srovnání s kouřením je vždy nesrovnatelně bezpečnější alternativou.

Kromě nikotinu a bupropionu, léků již dloho známých, byli na konferenci kolegové, kteří již měli zkušenosti s vareniklinem. Vareniklin je na trhu v USA od července 2006 a do doby konání konference jej užívalo více než půl miliónu kuřáků. V EU jsme patnáctým státem, kde je k dispozici (od března 2007). Podle doposud publikovaných výsledků se zdá, že bude zatím nejúčinnějším lékem. S intenzivní podporou lékaře přestane kouřit zhruba kolem 20 až 25 % pacietů, kteří užívají nikotin nebo bupropion, s vareniklinem se může úspěšnost dostat až přes 30 %, při dlouhodobé léčbě dokonce přes 40 %. Konkrétně po šestiměsíční léčbě vareniklinem bylo nekuřáky 71 % a po roce vydrželo abstinovat 44 % takto léčených. Doposud se neobjevil žádný závažný vedlejší účinek, nejčastější byla lehká nauzea, která brzy odezněla. Vareniklin je parciální agonista $\alpha 4\beta 2$ acetylcholin – nikotinových receptorů. Naváže se na ně namísto nikotinu, vyvolá tak sekreci dopaminu v nucleus accumbens, což zabrání abstinenčním příznakům (agonistická aktivita). Pokud by si pacient s vareniklinem zapálil, neposkytne mu cigareta obvyklý pocit odměny, protože receptory jsou už obsazené vareniklinem (antagonistická aktivita).

Zvyšování hmotnosti poté, co pacient přestane kouřit, je přímo úměrné dříve kouřenému počtu cigaret. Zároveň je často zvyšování hmotnosti jedním z důvodů relapsu. Součástí terapie závislosti na tabáku by měla být cílená intervence zaměřená na předcházení této komplikaci.

Psychiatrická komorbidita je u kuřáků vysoká, v USA se téměř polovina cigaret prodá psychicky nemocným. Častá bývá i obava z možného vzniku deprese při odvykání kouření. Velmi dobré zkušenosti jsou v tom ohledu s nortriptylinem a bupropionem. Obě tato antidepresiva současně zvyšují úspěšnost při odvykání kouření. Zároveň je velmi vhodné u odvykajících kuřáků s anamnézou deprese využít kognitivně–behaviorální psychoterapii. Pak mají prakticky stejnou šanci přestat jako kuřáci bez deprese. Po zanechání kouření nedochází ani ke zvýšení sebevražedných pokusů, ani k vyššímu počtu hospitalizací, ani zhoršení skóre deprese nebo zvýšení počtu dní s emocionálními problémy. Pokud pacient trpí depresí, je vhodnější ji nejpreve zaléčit a teprve následně přestat kouřit. Dobré výsledky jsou popisovány u současné intervence pro odvykání kouření a abúzu alkoholu. Při odvykání kouření u pacientů se schizofrenií byla zdůrazněna důležitost dostupné a dostatečně dlouhé léčby. Velmi dobré výsledky byly dosaženy právě u těchto pacientů dle několika studií kombinací náhradní nikotinové terapie a bupropionu. Dále byla zmíněna úloha nikotinu při zlepšování kognitivního deficitu u schizofreniků. Významnou negativní roli hrají při odvykání kouření i typická antipsychotika, např. chlorpromazin, která blokují averzivní účinky nikotinu a současně posilují pocit odměny po aplikaci nikotinu.

Impresivní byla návštěva telefonní linky pro odvykání kouření, Quitline, kterou provozuje pro celé Spojené státy americké (mimo řady jiných) American Cancer Society (ACS) na volném telefonním čísle 800-ACS-2345. Pokud kdokoliv v USA vytočí toto číslo, hovor je automaticky přesměrován do centra v patřičné spádové oblasti. Austinské centrum pokrývá 12 států + District of Columbia s celkem 83 miliony obyvatel. Hovor je nejprve „přijat“, což znamená zhruba desetiminutové vyhodnocení potřeb volajícího a získání jeho základních dat (dělá „intake specialist“). Přijatých hovorů je 60 000 ročně, jsou to nejen kuřáci, ale kdokoliv s jakýmkoliv dotazem týkajícím se kouření, 90 % hovorů je zodpovězeno do 30 vteřin. Z těchto volajících si 36 000 kuřáků ročně domluví „konzultaci“: Speciálně vyškolený konzultant jim v domluveném termínu zavolá (proaktivní hovor). První konzultace trvá většinou kolem 30–40 minut, další 4 z celkem plánovaných pěti (pro těhotné osmi) kolem 20–30 minut. Konzultanti mají za sebou 120hodinový výcvik a v centru jich pracuje 75 v týmech po 15, každý tým má svého supervizora. Hovory se přijímají 24 hodin denně, konzultace probíhají od 6 do 24 hodin, najednou pracuje kolem 20 konzultantů. Kromě nich a kromě specialistů na přijímání hovorů je tu ovšem dokonalé technické zázemí, sledování kvality a frekvence hovorů, statistické zpracovávání, poradci ve věci zdravotního pojištění při léčbě závislosti na tabáku a mnoho dalších. Na všech zdech jsou motivující hesla: Empower, Hope, Compassion, Trust. I když česká „Linka pro odvykání kouření“ slouží ani ne jen osminové populaci, rozdíl je obrovský. Nicméně 8 hodin denně fuguje za místní hovorné z celé republiky (telefonní číslo 844 600 500) a při porovnání podmínek se za její kvalitu rozhodně nemusíme stydět.

Přály bychom našim lékařům na vlastní oči vidět, jaká pozornost se výzkumu nikotinu a tabáku ve světové medicíně věnuje. Všem bychom pak přály, aby tento trend konečně dorazil i do České republiky – ignorovat příčinu dobré šestiny úmrtí nemůžeme dlouho.

MUDr. Eva Králíková, CSc.
Ústav hygieny a epidemiologie a Centrum léčby závislosti na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN – Pracovní skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP
128 00 Praha 2, Studničkova 7
e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz
MUDr. Lenka Štěpánková, Centrum léčby závislosti na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Iva Tomášková, Interní kardiologická klinika FN, Brno–Bohunice

Hledáme lékaře s atestací biochemie a lékaře s atestací hematologie pro laboratoře v Plzni, Českých Budějovicích a v Brně. V případě zájmu se prosím obraťte na paní Göttfertovou na tel.: 606 215 615 nebo 244 400 695 nebo písemně na e-mail: handlova@cytolab.cz

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 520

PROFESOR MUDr. JAN ŠVIHOVEC, DrSc. – 70. LET

Poslední léta často v duchu oceňuji zásluhy svého mnohaletého kolegy prof. Jana Švihovce. Zasloužil se nejen o to, že v České republice máme výborný, široce využívaný, aktuální a komerčně nezávislý zdroj informací o léčivech (AISLP, brevíře), ale i o rozjezd systému úhrady léčiv ze zdravotního pojištění u nás (kategorizaci léčiv), a to s důrazem na objektivizaci účinku léčiv a uplatňování stanovisek odborných lékařských společností.

Prof. Švihovec se narodil 26. května 1937 v Písku. Jeho původ se váže až k rodině svobodných jihočeských sedláků od Zvíkova s rodokmenem od husitských válek. Po maturitě v Písku studoval na Lékařské fakultě UK v Plzni. S nadšením se věnoval medicíně i sportu. V odbíjené hrál první a druhou ligu a byl řadu let členem juniorského národního týmu a měl i první výkonnostní třídu v košíkové. Lékařskou fakultu v Plzni absolvoval s červeným diplomem roku 1961. Na fakultě pracoval již od druhého ročníku jako pomocná vědecká síla na biologii, fyziologii, farmakologii a později i jako pomocný asistent ve Fyziologickém ústavu. Na konci studia přešel do vědecké aspirantury.

Po prvním roce aspirantury byl poslán na roční zkušenou k profesorce MUDr. Heleně Raškové, DrSc. do Prahy do Farmakologického ústavu Fakulty dětského lékařství (FDL) a Československé akademie věd, kde pracovalo 10–15 aspirantů. Někteří z nich závodně sportovali podobně jako mladý MUDr. Jan Švihovec. Věda však chce celého člověka, a tak jednoho dne si je paní profesorka pozvala a velmi jednoznačně jim dala 14 dnů, aby se svobodně rozhodli, co chtějí dělat, zda dále „hopsat, nebo se věnovat farmakologii". Tím se relativně náhle zakončila jeho závodní sportovní činnost.

Protože jsme spolu s Honzou Švihovcem roku 1962 začínali v této „líhni" vědeckých aspirantů prof. H. Raškové v budově Purkyňova ústavu v Praze na Albertově, mohu potvrdit jak výstižné jsou jeho vzpomínky na toto období:

„Pokládám se za žáka profesorky Raškové, která svým velice tvrdým, ale současně až mateřským přístupem dala všem svým žákům velice široké základy experimentální farmakologie i obecné rady do života a zásadu tvrdě pracovat. Její zásada, že možná 90 % investované práce nepřinese výsledek, ale těch 10 % zbývajících musí zaplatit neúspěšnou část, ale je nutno těch 90 % vynaložit, aby se dostavil úspěch a výsledky, stimulovala k velkému pracovnímu úsilí.

Zdánlivě jednoduchá pořekadla – „kráva zajíce nedohoní a z vola perníkáře neudělá" jsme plně pochopili až po letech, když jsme se setkali s limity vlastní činnosti a hlavně s omezeností některých lidí, na které jsme narazili. Principem „nebát se a nekrást" jsem se snažil řídit i v dalším životě.

Velice rád vzpomínám na moderní vedení ústavu, který přes všechna administrativní opatření byl prakticky otevřen po celých 24 hodin denně a ono se na ústavu v mých aspirantských letech

opravdu 24 hodin pracovalo. Za vysoké pracovní nasazení profesorka nabízela klid pro práci. Nepociťovali jsme politické tlaky a hlavním kritériem hodnocení bylo nadání a pracovní výsledky. Špinavé prádlo se pralo doma na ústavě a nechodilo se na žádné výbory. I když jsem s některými politickými aktivitami profesorky nesouhlasil, přesto pro začínající pracovníky vytvořila téměř ideální podmínky, což jsme ocenili teprve po mnoha letech."

Mohu potvrdit, že to opravdu byly téměř ideální podmínky, i když ne pro ty, na něž platilo „komu není shůry dáno, v apatyce nekoupí" (další oblíbené pořekadlo prof. Raškové) a kteří tam dlouho nevydrželi. Ale u dr. Švihovce tomu bylo naopak, tomu bylo shůry dáno, takže po absolvování prvního roku mu byl pobyt na Albertově prodloužen, profesorka Rašková se stala jeho školitelkou a na konci druhého roku mu bylo nabídnuto místo odborného asistenta, a tak zakotvil v Praze, i když to nebylo jeho původním cílem. K rozhodnutí zůstat přispělo i seznámení s jeho budoucí paní MUDr. Pavlou Motyčkovou, která byla rovněž v albertovské „líhni" mladých farmakologů. Jako manželé dnes mohou mít radost i ze syna Petra, který se stal rovněž lékařem.

Po úspěšném obhájení dizertační práce a získání titulu CSc. (1964) odjel dr. Švihovec na jednoroční studijní pobyt do Farmakologického ústavu ve Winnipegu v Kanadě (1966–1967). I když měl rád experimentální práci a laboratorní atmosféru, uvědomoval si v té době stále silněji, že by nechtěl ztratit vztah k medicíně a zůstat čistým PhD.

Proto vedle laboratorní práce tíhnul ke klinické farmakologii, zejména ke klinické objektivizaci účinku léčiv, odhadu bezpečnosti používání léčiv, účelné farmakoterapii a sledování reálného používání léčiv oproti deklarovanému. Tento přístup ho přivedl i k pozici náměstka Státního ústavu pro kontrolu léčiv (1982–1988), kde také vedl odbor klinického hodnocení léčiv a snažil se uplatňovat medicínské aspekty do práce tohoto ústavu. V tomto období pracoval i na základech kompletní informační databáze o léčivech, kterou s RNDr. B. Škopem, CSc. analyticky i projekčně připravili a kompletně realizovali a která ve stejné koncepční podobě (i když technicky zmodernizovaná) funguje dodnes a je ve formě Mikroverze AISLP široce využívána jak farmaceutickou, tak i lékařskou veřejností. Série pravidelně vydávaných Brevířů a Kompendií jsou tiskovou realizací této databáze.

Prof. Švihovec se stal jedním z předních expertů na lékovou politiku. Seznámil se prakticky se všemi světovými systémy v této oblasti. Zejména po roce 1989 je velice často zván k zahraničním přednáškám zaměřeným na lékovou politiku. Stal se expertem WHO v oblasti Essential Drugs a Clinical Pharmacology. V České republice vedl od začátku 90. let minulého století skupinu, která připravila systém úhrady léčiv ze zdravotního pojištění u nás. Tento systém byl přijat a je v zásadě provozován dodnes. Po celou dobu reformy měl možnost ovlivňovat praktickou realizaci lékové politiky u nás a zastupovat Českou lékařskou společnost JEP v této oblasti. Přitom se snažil uplatňovat farmakologické principy a vyvažovat tak čistě ekonomické a politické tendence v této oblasti.

Z bohaté a dlouholeté činnosti prof. Švihovce v různých odborných společnostech ČLS JEP bych uvedl jen ty nejvýznamnější funkce. Již po několik období je členem předsednictva ČLS JEP – pokladník, předseda Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv ČLS JEP, předseda Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP. Je předsedou České farmakoekonomické společnosti, která byla nedávno založena z jeho iniciativy.

Ve vědecké práci měl prof. Švihovec několik období. Největší citační ohlas v zahraničí mají jeho publikace ve spoluautorství s prof. MUDr. J. Štulcem, DrSc. týkající se transportu placentární bariérou. Publikoval přes 90 prací a editoval více než 20 knižních publikací. V roce 1990 získal hodnost DrSc. ve farmakologii.

Bohaté a prakticky padesátileté je i vysokoškolské pedagogické působení prof. Švihovce. Od roku 1962 je nepřetržitě zaměstnán ve Farmakologickém ústavu FDL UK nejprve jako řádný aspirant, od roku 1964 jako odborný asistent, od roku 1981 jako docent a od roku 1991 jako profesor. Od roku 1988 je vedoucím Farmakologického ústavu 2. lékařské fakulty UK. Rád a výborně přednáší – s přehledem, se zdůrazněním podstatného, aktuálního nebo zajímavého, s vlastním názorem.

Prof. Švihovec má od mládí až do současnosti stále stejnou schopnost mimořádně rychlého vhledu do komplikované problematiky. To poznají a ocení všichni, když vidí, jak umí najít a skvěle formulovat to podstatné v jinak bezbřehé a nejasné diskuzi. Neopouští ho ani temperament a nebojácnost ve vyjadřování svého stanoviska (což někteří bohužel berou osobně), i když dovede být i diplomatický. Navíc má skvělou paměť, kterou udivuje při své ústní argumentaci bez přípravy. Vždy jsem obdivoval, jak rychle se vyznal v různých předpisech a v legislativě. Kolikrát mě napadlo, že kdyby byl právníkem, tak by dnes patřil mezi ty nejznámější a nejbohatší.

Vážený pane profesore a milý Honzo, přeji Ti, aby to ještě dlouho vydrželo a děkuji Ti za všechny.

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.
Ústav farmakologie 3. LF UK
100 34 Praha 10, Ruská 87

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 521

KNIHY

Zbořil, V. et al.: IMUNOSUPRESIVA V LÉČBĚ IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ

Praha, Grada Publishing, 2007, 1. vydání. 128 s. ISBN 978-80-247-1563-6.

Začátkem letošního roku byla vydána publikace „Imunosupresiva v léčbě idiopatických střevních zánětů“ autorů V. Zbořil a kolektiv, z Interní gastroenterologické kliniky FN v Brně, která patří mezi přední pracoviště zabývající se u nás problematikou idiopatických střevních zánětů. Jde o první souhrnnou publikaci tohoto typu, která byla českými gastroenterology zpracována. Kniha se věnuje všem aspektům imunosupresivní terapie idiopatických střevních zánětů. Po úvodní kapitole, která popisuje historii léčby idiopatických střevních zánětů následuje kapitola obecného charakteru, kde je definována imunosupresivní léčba jako taková a je podrobně rozebírána její klasifikace. Autoři ve shodě s klasifikací Rutgeerse z roku 1998 zužují imunosupresi u ISZ na farmakoterapii chemického původu, kam patří glukokortikoidy (GCS), azathioprin/6-merkaptopurin (AZA/6MP), cyklosporin A (CyA) mettotrexát (MTX), takrolimus (FK 506), mykofenolát-mofetil, k nimž navíc autoři přiřazují ještě thalidomid, cyklofosfamid a perspektivně basiliximab. Hlavní pozornost je v dalším textu věnována imunosupresivní léčbě těmito preparáty. Skupinou imunomodulátorů, kam patří především cytokiny a anticytokiny, které jsou představiteli tzv. „biologické léčby“, se autoři vědomě nezabývají.

V další části knihy je probírána léčba jednotlivými imunosupresivy. V podkapitolách je upozorněno na indikace a kontraindikace jednotlivých léčebných modalit a zvláštní pozornost je věnována indukční terapii, profylaxi relapsů a použití imunosupresiv u komplikací ISZ a jejich některých extraintestinálních projevů. Kromě toho zde autoři probírají i problém kortikodependence a kortikorezistence, které představují jednu z hlavních indikací nasazení dalších imunosupresiv. Zvláštní kapitola je věnována rozdělení imunosupresivní terapie na standardní (konvenční), vycházející z výsledků kontrolovaných studii, užívající GCS, AZA/6MP, MTX, CyA, a na nestandardní (nekonvenční), opírající se pouze o nekontrolované studie a kazuistické zkušenosti, jako je například léčba thalidomidem a mykofenolátem.

Správnou indikací imunosupresivní léčby, respektováním doby nástupu účinku jednotlivých imunosupresiv a dodržováním jejich doporučené dávky lze do určité míry zabránit vzniku závažného problému, který představuje imunorezistence, ke které dochází zhruba u 35 % nemocných, léčených imunosupresivy.

Pro klinickou praxi je cenná i kapitola nazvaná „Zvláštní situace při použití imunosuprese v léčbě ISZ“, která se zabývá vztahem imunosupresivní a chirurgické terapie, očkováním a graviditou u nemocných léčených imunosupresivy. Riziko pooperačních komplikací je zejména u nemocných léčených do operace vyššími dávkami GCS na rozdíl od jiných základních imunosupresiv, (AZA/6MP, MTX, CyA), které pooperační průběh negativně neovlivňují. Imunokompromitovaní pacienti jsou kontraindikováni k očkování živými vakcínami, zatímco očkování inaktivovanými vakcínami je možné. Myslím si však, že by bylo vhodné upozornit na fakt, že vznik požadovaných protilátek, a tedy ochrana proti infekčním agens nemusí být u těchto nemocných ani po provedeném očkování vždy dostatečná.

Gravidita je podle autorů jednoznačně kontraindikována u žen, léčených MTX, thalidomidem a cyklofosfamidem, vzhledem k jejich teratogenním účinkům, zatímco je možné ji tolerovat u nemocných s náhodnou graviditou v průběhu léčby GCS, AZA/6MP či CyA.

Předposlední 9. kapitola se zabývá nežádoucími účinky (NÚL) jednotlivých imunosupresiv a zdůrazňuje nutnost pravidelných klinických a laboratorních kontrol s cílem jejich včasné detekce. V poslední, 10. kapitole, ve které se autoři zabývají „Perspektivami imunosupresivní terapie“, je probrána kombinovaná, respektive sekvenční imunosupresivní terapie, která má význam především z hlediska navození a udržení dlouhodobé remise. Literární údaje jsou zde doplněny o výsledky vlastní studie se sekvenční terapii CyA a AZA u nemocných s aktivní formou CD a UC dosud léčených GCS a 5-ASA, ze kterých vyplývá jednoznačný prospěch sekvenční terapie zvláště pro pacienty s UC. Autoři upozorňují na výhodnost kombinované terapie infliximabem s GCS nebo AZA, která jednak snižuje výskyt poinfuzních reakcí po podání infliximabu a současně profylakticky pojišťuje jeho příznivý efekt. V závěru jsou zmíněny i možnosti cíleně navozené myelosuprese při tzv. vysokodávkové imunosupresi s následnou autologní transplantací kmenových buněk, která by se mohla stát další perspektivní možností imunosupresivní terapie rezistentních forem Crohnovy nemoci.

Každá kapitola je opatřena přehledným souhrnem a text doplněn množstvím grafů a tabulek usnadňujících rychlou orientaci a pochopení poskytovaných informací. Rovněž množství literárních odkazů umožňuje čtenáři dále prohloubit své vědomosti o imunosupresivní terapii ISZ.

Domnívám se, že publikace je značným přínosem pro gastroenterology, zabývající se pacienty s ISZ jak v lůžkových zařízeních, tak i v ambulantní sféře. Je jen škoda, že tato souhrnná práce o imunosupresivní terapii ISZ nebyla k dispozici již nejméně před 10 lety, kdy došlo i v našich podmínkách k jejímu rychlému rozvoji.

MUDr. Karel Hrubant
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 522

PAUL EHRLICH

(1854–1915)

V Strehlen v Horním Sasku se 14. března 1854 narodil v rodině hostinského po dlouhé řadě dcer syn Paul. Velmi brzy se u něho projevil smysl pro „chemoterapii“. Jako chlapec samostatně sestavil recept na kapky proti kašli a požádal místního lékárníka, aby mu je připravil. Rodiče i sloužící přimhuřovali oči nad chlapcovou zálibou chovat žáby, salamandry a hady. Student Paul Ehrlich vynikal v latině, miloval francouzštinu a provokativně dával najevo nechuť psát slohová cvičení v mateřštině. I jako zralý muž psal dopisy s odporem a často nedodržoval termíny pro dodání písemných hlášení a zpráv.

Gymnázium a prvá univerzitní léta absolvoval v Breslau. Odtud odešel do Štrasburku, kde upoutal univerzitní učitele zájmem o mikroskopické studium tkání. Ve vzdělávání dál pokračoval ve Freiburku a graduoval v Lipsku. Doktorát medicíny získal v roce 1878 na podkladě dizertace „Příspěvek k teorii a praxi histologického barvení“. Dizertace přinesla objev „žírných“ buněk.

Na oddělení profesora Frerichse v berlínské nemocnici Charité byl v roce 1878 ustanoven asistentem. Zde získal svou první „histologickou laboratoř“, na kterou později nevyčítavě vzpomínal: „Vcházelo se do ní temnou předsíní, kde jsem klopýtal mezi košťaty, džbery s vodou a jiným harampádím. Laboratorní výbavu tvořil dlouhý pracovní stůl, hořák a kohoutek u vodovodu“. Minimalistickou metodikou velmi brzy prokázal, že barviva užívaná k barvení tkání lze rozdělit na zásaditá, kyselá a neutrální. Zdařilé obarvení granul leukocytů se stalo základem jeho pozdějších hematologických studií. V roce 1882 publikoval metodu barvení mykobakterií tuberkulózy. Ta byla později modifikována Ziehlem a Neelsenem a je dosud využívána. Na podkladě docentské teze „Sauerstoffbedürfnis des Organismus“ byl v roce 1887 ustanoven soukromým docentem na lékařské fakultě univerzity v Berlíně. Ehrlichovi životopisci naznačují, že se při práci s infekčním materiálem nakazil tuberkulózou. Odejel proto v roce 1887 na léčebný pobyt do Egypta, provázen oddanou novomanželkou paní Hedwig, rozenou Pinkus. Po dvou letech, která bývají označována jako „prodloužené líbánky“, se zdráv vrátil do Německa.

Mezníkem pro imunologii byl rok 1890, kdy Ehrlichovi nabídl Robert Koch místo asistenta v Ústavu pro infekční nemoci. Zde se Ehrlich setkal s Adolfem Behringem, který brzy nato (1891) objevil difterický antitoxin a započal s prvými pokusy o navození imunity proti záškrtu. Brzy se ukázalo, že Behringova antiséra nebyla dost účinná. Ehrlich proto svému kolegovi nabídl spolupráci. Antitoxická séra se při různých způsobech imunizace velmi lišila. Proto Ehrlich stanovil standard, jehož pomocí bylo možné obsah antitoxinu přesně měřit. Byl vyjadřován v jednotkách, které byly k pevnému standardu vztaženy. Během badatelské spolupráce uzavřeli Behring s Ehrlichem smlouvu o výrobě antisér ve firmě Hoechst. Oba měli dostávat vysoké podíly ze zisku. Nelze přesně zjistit všechny okolnosti, ale předpokládá se, že Behring Ehrlicha přemluvil, aby se podílu vzdal a ujal se roku 1896 vedení malého a špatně vybaveného Ústavu pro kontrolu léčebných sér v Steglitz, předměstí Berlína. Mezi oběma vědci došlo k rozkolu a nikdy se již nesetkali. Po řadě let Behring na Ehrlichově pohřbu řekl mimo jiné i větu: „Ublížili-li jsme vám, odpusťte nám!“

Ehrlich byl prvním badatelem, který zformuloval představu o místě a povaze tvorby protilátek. Jeho teorie „postranních řetězců“ vyslovená v roce 1887 předpokládá, že protilátky jsou produkty normálních buněk. Vytvářejí se na jejich povrchu jako membránové receptory náhodné struktury, na něž se mohou vázat odpovídající specifické antigeny. Protilátky tedy nejsou tvořeny „na zakázku“ antigenu. Interakce antigenu s protilátkou je nevratným chemickým spojením. Svou teorii Ehrlich demonstroval na vazbě antitoxické protilátky se záškrtovým toxinem. Toxin chápal jako molekulovou entitu vytvořenou dvěma strukturami: komplementární, haptoforní strukturou, která zprostředkuje vazbu, a strukturou toxoforní, která je zodpovědná za toxicitu.

V roce, kdy vyslovil představu o tvorbě protilátek, byl Ehrlich ustanoven radou pro veřejné zdravotnictví ve Frankfurtu nad Mohanem. Dva roky nato se stal ředitelem Královského ústavu pokusné terapie, který byl vybudován z podnětu frankfurtského starosty. V blízkosti vyrostl z prostředků nadace paní Franziska Speyer nový ústav, Georg Speyerhaus, a Ehrlich se i v tomto novém badatelském centru stal ředitelem. Při jeho slavnostním otevření v roce 1906 předestřel svou představu nově se tvořící farmakoterapie. Středověcí lékaři byli přesvědčeni, že účinný lék musí být vybaven bodci, které zajistí jeho zakotvení a následně i střádání v postiženém orgánu. Protože „axiom střádání“ nelze prokazovat mikroskopicky, zavedl Ehrlich metodu vitálního barvení. Rozlišil též barviva podle jejich afinity pro specifické tkáně na substance neurotropní, myotropní a polytropní, schopné barvit různé tkáně. Jako u barviv se na jejich účinku podílejí dvě složky, skupina chromoforní a auxochromní, podobně lze rozpoznat dva faktory například u alkaloidů: selektivní skupinu, která řídí rozprostření léku v organizmu a farmakoforní skupinu, která způsobuje specifickou aktivitu. Za hlavní problém medicíny Ehrlich nepovažoval pouhé rozpoznání příčiny nemoci, ale také její „sídlo“. Morgagniho název díla „De causis et sedibus morborum“ upravil na devizu pro terapii budoucnosti: „De sedibus et causis pharmacorum“. Při léčbě infekčních onemocnění je relativně snadné objevit látku, která má výběrovou afinitu pro určitý mikroorganizmus a při aplikaci nepoškozuje tkáně hostitele. Takové substance mají vlastnosti řízených střel, jsou „čarodějnými kulkami“, které „dobrovolně vyhledávají svůj cíl“. Zcela přirozeně jsou například tvořeny v procesu imunizace proti bakteriím. Díky jejich haptoforním skupinám se pevně zakotvují na bakteriální terče. „Hlavním posláním Speyerova domu bude specifická chemoterapie infekčních nemocí. Je přirozené, že nebude snadné vyhledávat mezi uměle vytvořenými chemickými substancemi „čarodějné kulky“ analogické protilátkám“.

Zaujat vyhledáváním řízených střel Ehrlich se svými asistenty testoval stovky chemických látek. Studoval možnosti léčení trypanozomiázy a dalších protozoálních infekcí a vyráběl trypanovou červeň, jejíž účinnost proti trypanozomám prokázal jeho japonský asistent Shiga. Po Schaudinnově a Hoffmannově objevu (1905) spirochety *Treponema pallidum*, původce syfilis, se Ehrlich rozhodl hledat proti tomuto onemocnění lék. Do Speyerova domu přicestoval mladý japonský vědec Sahachiro Hata, odborník na experimentální syfilis. Velmi brzy prokázal, že arsfenamin, šestsetšestý preparát arzénu, který připravila Ehrlichova skupina vedená chemikem Bertheimem, je v pokusu na králících proti treponemám velmi účinný. Roku 1910 byl objev preparátu 606, který byl nazván Salvarsan, oznámen světu. Dva roky nato byl představen preparát 914, neosalvarsan, který byl snadno rozpustný ve vodě.

Ehrlich byl uctíván celým vědeckým světem. Stal se řádným či korespondujícím členem jedenaosmdesáti akademií či

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 523

jiných učených společností v nejrůznějších zemích celého světa. Za vědecké objevy mu byla udělena řada ocenění, cen a medailí. V roce 1908 byl spolu s Iljou Mečnikovem poctěn Nobelovou cenou. Pruská vláda mu v roce 1911 udělila nejvyšší čestnou hodnost tajného rady s titulem Excelence.

Ehrlichovy osobnostní rysy i povahové slabůstky písemně zachytila jeho dlouhodobá sekretářka Martha Marquardt. V jejím podání byl velmi laskavým přednostou, který však prudce vzplanul, nesplnil-li někdo jeho očekávání či příkazy. Stále byl ponořen do úvah a zcela zanedbával svůj zevnějšek. Jeho oděv byl posypán popelem z doutníků, jichž spotřeboval nepředstavitelné množství. Byl přesvědčen, že kouření je pro něho nezbytným stimulem myšlení. Nároživě pil minerálky. Poznámky a nápady si zapisoval na široké košilové manžety. Denně asistentům rozepisoval pracovní instrukce na barevné karty. Podobně jako uctívaný Sherlock Holmes neuznával encyklopedické vzdělání a zajímal se pouze o obory zužitkovatelné při svém bádání. K malířství a hudbě měl poměr vlažný. Přesto si oblíbil několik operních árií.

Několik měsíců po oslavě šedesátých narozenin byl Ehrlich stižen mozkovou příhodou. Jeho zdravotní stav se postupně horšil. Velmi neblaze do něho zasáhla světová válka. Spolupracovníkům neustále opakoval: „To nemůže přinést vůbec nic dobrého“. V lázních Homburg, kam odejel na zotavenou, prožil druhou mozkovou příhodu. Zemřel 20. srpna 1915 a byl pohřben ve Frankfurtu.

Ehrlichův niterný charakter poodhaluje pomyslný příběh, který se bezděčně odehrál mezi ním a Adolfem Behringem. Po zveřejnění skvělých výsledků s látkou 606 u syfilis byl oslavovaný Ehrlich požádán, aby do alba autogramů, které shromažďoval neznámý sběratel, napsal několik řádek. Nad zápisem: „Úspěch rozhoduje o tom, co je správné či nesprávné, co je dobré či špatné,“ byl podepsán Adolf von Behring. Kdosi neznámý připsal: „Ten, kdo uctívá úspěch, neučiní svět ani dobrým, ani šťastným“. Ehrlich si po přečtení obou zápisů povzdechl: „Zcela charakteristické“.

Příběh přesvědčuje, že génius často prochází světem nehlučně.

prof. MUDr. Ctirad John, DrSc.
120 00 Praha 2, Trojanova 3

EHRLICHŮV VTISK V IMUNOLOGII

I když Paul de Kruif uzavírá galerii svých „lovců mikrobů“ Paulem Ehrlichem jako průkopníkem cílené chemoterapie infekčních chorob, i když hematologové přisuzují Ehrlichovým metodám barvení krevních buněk zformování svého oboru, Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu dostal v roce 1908 Paul Ehrlich spolu s Iljou Mečnikovem „jako uznání za práce o imunitě“. Ehrlichův zásadní přínos imunologii byl ostatně vyjádřen pamětní medailí, připravenou pro první světový imunologický kongres ve Washingtonu v roce 1971, který je považován za první představení imunologie jako samostatné vědy.

P. Ehrlich je považován za zakladatele imunochemie. Aplikoval chemické principy na imunitní reakce a rozpoznal důležitost kvantitativních metodik v imunologickém výzkumu. Při studiu rostlinného toxinu, ricinu, dokázal, že reakce mezi toxinem a antitoxinem je podobná reakci chemické, že je závislá na teplotě a na koncentraci reaktantů. Dospěl k názoru, že podstatou působení protilátek na antigen jsou stabilní chemické vztahy. Obecně platná zůstává Ehrlichova představa, že schopnost toxinu působit toxicky a jeho schopnost vázat se na antitoxin jsou na dvou místech – toxoforním a haptoforním. Byli to však teprve Arrhenius, Landsteiner, Heidelberger, Marrack a Haurowitz, kteří postavili imunochemii na pevný základ. Výsledky Ehrlichovy perfektní analýzy neutralizace záškrtového toxinu a antitoxinu jsou dodnes základem pro standardizaci antitoxických sér (např. terapeutické dávkování se vyjadřuje v antitoxických jednotkách).

V roce 1900 přednesl P. Ehrlich před Královskou britskou společností svou proslulou přednášku o „teorii postranních řetězců“. Podle této teorie mají buňky na svém povrchu komplexní chemické struktury s připojenými seskupeními, které nazýval postranními řetězci nebo receptory. Normální funkcí těchto receptorů je vázat živné látky před jejich pohlcením. Vyslovil přesvědčení, že antigeny stimulují buňky rovněž prostřednictvím těchto receptorů. Poněvadž antigeny jsou v organizmu něčím mimořádným, nepatřičným, buňky mění svou činnost: Po vazbě antigenu začnou produkovat neobvyklé množství svých receptorů, ty se od buňky oddělují a dostávají do extracelulární tekutiny, kde se, jako specifické protilátky, váží s homologním antigenem. Podle Ehrlicha má každý takový receptor chemický motiv, tzv. haptoforní skupinu, prostřednictvím kterého se váže s antigenem. K vysvětlení schopnosti některých buněčných receptorů vázat nejen antigen, ale i komplement, navrhnul Ehrlich existenci dvou haptoforních skupin. Odtud dodnes v sérologii užívaný termín „amboceptor“. Ehrlichova „funkční“ představa o protilátce byla potvrzena objasněním konkrétní struktury imunoglobulinové molekuly, za což dostali G. Edelman a R. R. Porter v roce 1972 Nobelovu cenu.

Ehrlichova „teorie postranních řetězců“ byla první teorií tvorby protilátek. Teorií „selekční“, podle které je imunitní reakce normální buněčnou činností zvýšenou po antigenním podnětu. Jak napsal Ehrlich v roce 1897 – „protože protilátky nejsou nic jiného než postranní řetězce, výběžky protoplazmy odtrhávané od buňky antigenem, po uvolnění znovu vytvářené v nadbytku a uvolňované do krve, nemohou představovat nic jiného než látky přísně specificky reagující s antigenem“. Podle Ehrlichovy teorie každá buňka účastnící se tvorby protilátek by měla být schopna reagovat se všemi antigeny vyskytujícími se v přírodě. Toto však bylo slabé místo, které vedlo k jejímu zpochybnění. K. Landsteiner připravil v roce 1914 imunologicky aktivní, ale syntetické, umělé antigeny. Tehdy se zdálo nepředstavitelné, že by cytoplazma mohla být nadána „vrozenou moudrostí“, schopností vytvářet „postranní řetězce“ i proti antigenům, které v přírodě nejsou přítomny. A tak, zřeknuvše se Ehrlichovy selekční teorie, Breinl a Haurowitz, Mudd a později Pauling předložili své teorie instrukční, předpokládající přímý modelující účinek antigenu při tvorbě protilátek. K selekční teorii se vrátil v roce 1955 N. K. Jerne. Podle jeho hypotézy dochází k selekci na úrovni „přirozených“ protilátek. Antigen se s odpovídajícími přirozenými protilátkami váže, vytvořený imunokomplex je signálem pro tvorbu identických protilátkových molekul. Experimentálně však nebylo možno tuto teorii dokázat. V roce 1959 předložil svou „klonální selekční teorii“ F. M. Burnet. Selekční působení antigenu se uskutečňuje na buněčné úrovni. Předpokládá vývoj lymfocytů nesoucích ve své membráně imunoglobulinové receptory, a to různých, ale v konkrétní buňce pouze jedné vazebné specifity. Naváže-li se antigen s lymfocytem nesoucím odpovídající specifický receptor, je buňka aktivována, proliferuje a tvoří protilátku. Klony lymfocytů, které mají receptory proti antigenům vlastním, jsou při embryonálním vývoji eliminovány. I když je obtížné stanovit horní limit antigenních determinant, které mohou být imunitním systémem odlišeny, odhaduje se, že je to 10^7 –10^9. Předpokládá se, že kompletní repertoár protilátkových specifit obsáh-

CLC 5-07 24.4.2007 12:04 Str. 524

ne svou vazebnou kapacitou nejen známé, ale i v budoucnu se vyskytnuvší antigenní struktury. Klonální selekční teorie, s níž souvisí i teorie imunologické tolerance, je jedním ze základních paradigmat imunologie. F. M. Burnet a P. Medawar byli v souvislosti s ní v roce 1960 vyznamenáni Nobelovou cenou.

Paulu Ehrlichovi nelze upřít, kromě jeho vkladu do imunochemie a jeho vlivu na objasňování podstaty tvorby protilátek, jeho přínos ke koncepci imunity jako komplexního biologického fenoménu, který stojí za sebeudržováním organizmu nejen díky své reaktivitě antiinfekční. Ve svém článku v roce 1901 píše: „Jsem přesvědčen, že během vývoje i během buněčného růstu dochází k objevení nádorových procesů často, ale u většiny lidí zůstávají latentní díky obranné úloze hostitele. Jsem rovněž přesvědčen, že tato přirozená imunita se neuskutečňuje díky přítomnosti protilátek proti mikroorganizmům, ale je vyvolána buněčnými strukturami. Tato forma obrany může být zeslabena u starších věkových skupin, kde nádorový růst bývá častější."

Zatímco L. Pasteur akcentoval obranyschopnost organizmu proti škodlivému a nepatřičnému ze zevního prostředí, především proti mikroorganizmům, P. Ehrlich byl přesvědčen, že imunitní mechanizmy musí současně zajišťovat toleranci struktur vlastních. Ze svých experimentů na kozách imunizovaných jejich vlastními krvinkami, v nichž zjistil, že kozy netvoří autohemolyziny, formuloval koncepci „horror autotoxicus", děs z možné imunitní reakce proti sobě. Je však nutno dodat, že možnost autoimunitní reakce, jako odchylky, anomálie, vedoucí k chorobnému stavu, připouštěl. Jak uvádí – „při vysvětlování mnoha chorobných stavů bude nutné uvažovat o možné poruše vnitřní regulace stejně jako o přímém poškozujícím účinku exogenních a endogenních substancí". A na jiném místě uvádí, že organizmus má k dispozici „regulační zařízení", jejichž selhání pro něj představuje velké nebezpečí. Patrně komplikovaná společenská situace první světové války způsobila, že tyto Ehrlichovy názory byly přehlédnuty, že byl akceptován pouze jeho „horror autotoxicus" a navíc jako dogma. Nespravedlivé je tudíž obvinění, že nepřipouštěl, že by se autoimunitní reakce uplatňovaly v etiopatogenezi některých chorob, že zbrzdil uznání autoimunitních chorob až do 60. let minulého století. Přestože v té době byla popsána například paroxyzmální chladová hemoglobinurie, získaná hemolytická anémie, sympatická oftalmie, přední osobnosti klinické imunologie, Rose a Mackay udávají, že ještě v letech 1955–1965 byla brána vážně otázka, zda vůbec autoimunitní poškozující reakce existují. F. M. Burnet v souladu se svou klonální selekční teorií vyslovil názor, že potenciálně autoreaktivní lymfocyty jsou v průběhu embryonálního vývoje imunitního systému odstraněny a že k případné autoimunizaci může dojít jen tehdy, když vzniknou, například mutací, abnormální buněčné klony, které jsou za normálních podmínek zakázané („forbidden clones"). V současné době je všeobecně přijato, že autoreaktivita lymfocytů B i T je primárně fyziologická, že autoprotilátky jsou součástí normálního imunologického repertoáru, že k základním schopnostem organizmu patří i poznávaní sama sebe (Avrameasovo „gnothi seauton"). Imunitní systém není geneticky naprogramován tak, aby rozlišoval primárně mezi cizorodými a vlastními antigeny, stav útlumu vůči vlastním antigenům se nastavuje během vývoje nezralých lymfocytů v centrálních lymfoidních orgánech (centrální tolerance) a dále doplňuje i u lymfocytů zralých, které opustily centrální lymfoidní orgány a kolují v periferii (periferní tolerance).

Fyziologická funkce imunitního systému je závislá na její kontrole, možnostech jejího útlumu. Je třeba přiznat, že v centru zájmu imunologů byly dlouho především buněčné a molekulární mechanizmy indukce imunitní reakce, zatímco analýza negativní kontroly byla na okraji pozornosti. Jak bylo uvedeno výše, Ehrlich přišel s pojmem „regulační zařízení". V řadě svých prací se zabývá možností přípravy „protilátek proti protilátkám" a dokazuje, že *in vitro* lze takto utlumit sérologickou aktivitu (např. hemolytická aktivita králičích protilátek proti bovinním erytrocytům je utlumena kozím sérem proti králičímu antiséru). Ještě zřetelněji to vyjádřil jeho žák, A. Besredka, který již v roce 1901 tvrdil, že tvorba autoprotilátek je vyvážena tvorbou autoprotilátek proti nim. Ze zapomnění se vyšlo až za 50 let, kdy V. Najjar uveřejnil výsledky svého výzkumu, byť jen ve formě abstraktu, kde dokázal, že imunizací králíka králičím antisérem obsahujícím protilátky proti lecitináze *Cl. welchii* lze získat protilátky, které nejen strukturálně, ale i funkčně odpovídají lecitináze (v soudobé terminologii bychom řekli „vnitřní obraz antigenu"). Ale teprve v roce 1957 Milgrom, později Oudin a Kunkel prokázali a definovali tzv. antiidiotypové protilátky. N. K. Jerne v 70. letech 20. století formuloval svou „hypotézu sítě", podle které interakce mezi idiotypy a antiidiotypy umožňují homeostázu v imunitním systému. Nobelova cena mu byla udělena spolu s C. Milsteinem a F. Kohlerem v roce 1984. Pro praktickou medicínu je významné, že antiidiotypové protilátky jsou přítomny i v preparátech tzv. normálních gamaglobulinů a podílejí se na imunosupresivním účinku těchto preparátů u některých autoimunitních chorob.

Ehrlichovo „regulační zařízení" se vynořuje i v souvislosti s vlnou zájmu o tzv. „regulační lymfocyty". V 70. letech uveřejnil Gershon se spolupracovníky práci „Supresorové T-buňky". V té době se však nepodařilo ani tyto buňky, ani jejich produkty přesně charakterizovat. Celá koncepce byla kritizována a opuštěna. Až koncem 90. let byly sneseny přesvědčivé důkazy, že tlumivé lymfocyty T přece jen existují. Byly však nově označeny jako T-buňky regulační (Treg). Je to populace heterogenní. Tlumivý účinek realizují jak přímým kontaktem, tak prostřednictvím cytokinů, zejména IL-10 a TGFß. Patří k nim zejména lymfocyty T CD4+ CD25+, Tr1, Th3, supresivní účinek byl zjištěn i u lymfocytů CD8+Treg, popsány byly i regulační buňky NKT1. Jejich úloha spočívá nejen při útlumu autoreaktivity, ale i reaktivity imunitního systému u nádorových a infekčních procesů. Pokrok v technologii imunologických a molekulárně genetických metod, který umožňuje indukci i propagaci těchto buněk *in vitro*, otevírá nové způsoby terapie autoimunitních i zánětlivých chorob.

Nekrolog uveřejněný po smrti Paula Ehrlicha v londýnských Times byl zakončen slovy „celý svět je Vám zavázán vděčností". Chtěl bych vyjádřit přesvědčení, že vděčnost s upřímným obdivem cítíme i dnes.

prof. MUDr. Jindřich Lokaj, CSc.
Ústav klinické imunologie
a alergologie LF MU
Pekařská 53, 656 91 Brno

„Vždy se mi zdá,
že nejobtížnější fází na stavbě mostu
je začátek. "

R. BENCHLEY