

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 148
2009, č. 1, s. 1-52
CLC EAL 148 (1)
1-52 (2009)

INDEXED IN:
EMBASE/Excerpta Medica
MEDLINE/Index Medicus
INIS Atomindex
CHEMICAL ABSTRACTS
Excerptováno v Bibliographia
Medica Českoslovacca, Scopus

ROČNÍK 148/2009, č. 1

VEDOUcí REDAKTOR

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

REDAKČNÍ RADA

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

Prof. MUDr. Jaroslav Blabos, DrSc.
ČLS JEP
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

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

MUDr. Petr Čáp, PhD.
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
Nemocnice Na Homolce
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

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

Doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc.
Národné referenčné centrum pre manažment
a liečbu chronických hepatitíd
Limbová 12, 833 03 Bratislava, Slovenská republika

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
Chirurgická klinika UVN
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

Prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.
Ústav patologickej fyziológie LF UK
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovenská republika

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

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

Doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.
II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91/7, 181 02 Praha-Bohnice

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

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

Prof. PhDr. Milada Řihová, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 120 00 Praha 2

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

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

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 Klener, DrSc.
I. interní 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

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

OBSAH

Úvodník	3	Dějiny lékařství	
Aktuální téma		<i>Tomíček D.</i> Historicko-medicínská výročí v roce 2009	43
<i>Holčák J.</i> Nespravedlnost, která zabíjí. Zpráva o sociálních determinantách zdraví	4	Diskuzní příspěvek	
<i>Brdička R.</i> Klinická validita a užitečnost molekulárně genetických laboratorních zkoušek	10	<i>Hájek M.</i> Začínáme diskuzi o postgraduálním vzdělání. Pište nám své názory!	47
Přehledové články		Osobní zprávy	48
<i>Trvrzická E., Staňková B., Vecka M., Žák A.</i> Mastné kyseliny. 1. Výskyt a biologický význam	16	Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	II. strana obálky
<i>Štěpán J.</i> Osteoporóza: koho, kdy a jak léčit?	25	Laureáti Nobelovy ceny	
<i>Hodis J., Gaier N., Farghali H.</i> Oxid dusnatý u obezity a metabolického syndromu	34	<i>Čech P.:</i> Axel Hugo Theodor Theorell	51
Speciální sdělení			
<i>Tesfaye H., Blahoš J., Doupovcová J.</i> Káva, její legenda, historie a vliv na lidské zdraví	39		

CONTENTS

(No. 1, 15th Januar 2009) Journal of Czech Physicians

Editorial	3	History of Medicine	
Topic		<i>Tomíček D.:</i> Anniversaries in the history of medicine for the year 2009	43
<i>Holčák J.</i> Killing inequity: final report of the Commission on social determinants of health	4	Discussion	
<i>Brdička R.</i> Clinical validity and clinical utility of molecular-genetic laboratory testing	10	<i>Hájek M.</i> Beginning of discussion on postgraduate education. Send us your opinion!	47
Review Articles		Personal News	48
<i>Trvrzická E., Staňková B., Vecka M., Žák A.</i> Fatty acids – 1. Occurrence and biological significance	16	Instruction to the Authors	II. strana obálky
<i>Štěpán J.</i> Osteoporosis: Whom, when and how to treat?	25	Nobel Prize Laureates	
<i>Hodis J., Gaier N., Farghali H.</i> Nitric oxide in obesity and metabolic syndrome	34	<i>Čech P.</i> Axel Hugo Theodor Theorell	51
Special Article			
<i>Tesfaye H., Blahoš J., Doupovcová J.</i> Coffee, its legend, history, and influence on human health	39		

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2009

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2. Vedoucí redaktor prof. MUDr. Jiří Horák, 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 Pressegrasso, 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@abompka.sk.

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1224 Kč (55,32 €), jednotlivé číslo 102 Kč (4,61 €). 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 Spalová, e-mail: spalova@cls.cz. Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, 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 23. 12. 2008. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otiskované 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 jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým, či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

EDITORIAL

Vážení a milí čtenáři,

Časopis lékařů českých vstupuje lednovým číslem roku 2009 do svého 148. ročníku. Ten začíná velkolepě – náklad prvních dvou čísel ročníku 148 je zdaleka nejvyšší v celé historii časopisu, neboť činí více než 30 000 výtisků. Předsednictvo České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně totiž rozhodlo, že lednové a únorové číslo časopisu bude bezplatně rozesláno všem členům České lékařské společnosti jako připomenutí výjimečné úlohy, kterou v českém lékařském písemnictví Časopis lékařů českých v minulosti sehrál a nepochybně stále hraje. Výši nákladu odpovídá i kvalita obsahu – většinu prvních dvou čísel tvoří vyžádané přehledové práce na aktuální téma od předních domácích odborníků. Bohužel trvalé zasilání časopisu všem členům České lékařské společnosti přesahuje její ekonomické možnosti, takže od březnového čísla se vracíme k předcházejícímu stavu. Doufáme však, že naše akce oživí zájem lékařské veřejnosti nejen časopis číst, ale také v něm publikovat výsledky vlastního výzkumu i články přehledné a také reagovat na současné problémy českého zdravotnictví formou diskuzních příspěvků.

Jak si všichni autoři a jistě i řada čtenářů povšimla, vyžadujeme v současnosti každou původní práci v češtině i v angličtině. Anglická verze bude vystavena na internetu tak, aby byla dostupná zahraničním čtenářům. Ostatně také domácí webové stránky časopisu procházejí v současné době zásadními změnami, které zvýší jeho dostupnost pro zahraniční i domácí čtenáře. Dlouhodobým cílem těchto opatření je snaha získat v budoucnosti pro Časopis lékařů českých faktor impaktu, což je závislé na citačním ohlasu.

Posléze je na místě zmínit i skutečnost, že se nemění pouze obsah, nýbrž od čísla dvě i grafická úprava časopisu. Redakční rada věří, že všechny uvedené změny budou přijaty našimi čtenáři příznivě.

Závěrem mi dovoluji, abych jménem redakční rady popřál všem našim čtenářům úspěšný začátek nového roku a mnoho radosti a poučení při četbě Časopisu lékařů českých.

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
vedoucí redaktor Časopisu lékařů českých

V Praze dne 15. 12. 2008

Vážení čtenáři,

prezidiální časopisy ČLS JEP, a to Časopis lékařů českých (ČLČ) a Praktický lékař (PL) jsou více jak stoleté symboly ČLS JEP.

Založení ČLČ v roce 1862, u jehož zrodu stáli J. E. Purkyně, B. Eiselt a jejich spolupracovníci, mělo za cíl poskytnout českým lékařům odborně i ideově vysocehodnotný tiskový orgán, který by se stal „osou, kolem které se točí hlavně umění řádu lékařského“ (JEP).

ČLČ vždy ctěl toto posvátné poslání svých zakladatelů i jejich následovníků a přežil i zásahy patologických politických systémů. Oproštěn od ideologických deformací se po roce 1989 mohl opět rozvíjet skutečně svobodně a stát se obecně ctěným a uznávaným tiskovým reprezentantem ČLS JEP i spolupracujících zdravotnických organizací. I přes nepřízeň aktuálních ekonomických podmínek se redakční radě ČLČ za podpory ČLS JEP podařilo vrátit časopisu purkyňovské zásady a jeho vysokou vědeckou, praktickou i etickou úroveň.

Imunolog a básník Miroslav Holub napsal u příležitosti 100. výročí založení ČLČ článek, v němž vyzdvihuje jeho význam pro lékařskou vědu, umění a etiku: „Lékařství má ze všech oborů aplikované vědy nejsilnější a nejbezprostřednější aspekt morální. Lékařství nemá hodnotu jen jako postup poznání a postup zručnosti, postup od méně dokonalého k dokonalejšímu, od menší pravdy, nepravdy a pověry k pravdě stále úplnější, ale má hodnotu definitivního činu, případ od případu. Neboť každý zachráněný život nebo zlepšený život má hodnotu definitivní, hodnotu sám v sobě. Lékařství spojuje v sobě sílu naděje v objektivní pokrok lidského druhu se silou zadostiučinění z každého jednotlivého kroku a z každého jedince, na němž byl úkol splněn. Jakýkoli systém, který by připravoval lékaře o vědomí závaznosti vůči historii vědy a poznání a vědomí závaznosti vůči každému konkrétnímu člověku, je protilekářský a připravuje lékařskou činnost o její podstatu. A je takový rozměr lékařství: Od výzkumu nejjemnějších struktury buňky, od výzkumu epidemii a statistického přehledu nemocnosti v tomto státě, od operace na oční rohovce, kterou provádí akademik před zvědavými očima kamer, po venkovského doktora, který šlape na bicyklu šumavským černým deštěm do opuštěného hnízda s penicilinem v brašně, vědou v hlavě a s něčím v tom takzvaném srdci. S něčím, víte, s čím. S tím, co vás právě nutí šlapat na kole černým deštěm a nenechat to na ráno. A je tedy lékařství jako věda o člověku a věcech člověka měřítkem intelektuální úrovně národa. A je lékařství jako služba měřítkem morálních kvalit národa. Proto si myslím, že být lékařem je dost velká věc“.

Naše krásné lékařské povolání si zaslouží i vaši přízeň k Časopisu lékařů českých.

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
předseda ČLS JEP

AKTUÁLNÍ TÉMA

Nespravedlnost, která zabíjí

Zpráva o sociálních determinantách zdraví

Holčík J.

Masarykova univerzita v Brně, Lékařská fakulta, Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví

SOUHRN

Sociální determinanty zdraví byly předmětem práce skupiny významných zdravotních politiků, pracovníků univerzit, dřívějších předsedů vlád a ministrů zdravotnictví. Dohromady vytvořili Komisi pro sociální determinanty zdraví, která byla ustavena při Světové zdravotnické organizaci. Komise předala 28. srpna 2008 svou závěrečnou zprávu „Closing the gap in a generation – health equity through action on the social determinants of health“ generální ředitelce Světové zdravotnické organizace Margaret Chan. Článek podává informaci o výsledcích práce komise, zejména o závěrečné zprávě a o některých doporučeních: zlepšit podmínky každodenního života, zvládnout nespravedlivé rozložení moci, peněz a dalších zdrojů, měřit i pochopit problém a hodnotit dopad navazujících aktivit. Komise prohlásila, že sociální nespravedlnost zabíjí spoustu lidí a že snížení zdravotní nespravedlnosti je etickým imperativem.

Klíčová slova: zdravotní politika, zdravotní ekvita, sociální determinanty zdraví, zdravotní rozdíly.

SUMMARY

Holčík J. Killing inequity: final report of the Commission on social determinants of health

Social determinants of health have been the focus of a three-year investigation by an eminent group of policy makers, academics, former heads of state, and former ministers of health.

They comprise the World Health Organization's Commission on the Social Determinants of Health. The Commission presented its Final report: „Closing the gap in a generation – health equity through action on the social determinants of health“, to the WHO Director-General Dr. Margaret Chan on 28 August 2008. The article gives information on the Commission's results, namely on the Final report and on some recommendations for reducing health inequities: improve daily living conditions, tackle the inequitable distribution of power, money and resources, and measure and understand the problem and assess the impact of action. Commission declared that social injustice is killing people in a large scale and reducing health inequities is an ethical imperative.

Key words: health policy, health equity, social determinants of health, health differences.

Ho.

Čas Lék čes 2009; 148: 4–9.

ÚVOD

„Děvčátko, které se narodí v Botswaně, může očekávat, že bude žít v průměru 43 let. Narozená Japonka může doufat v život trvající 86 let. Tak veliký rozdíl není biologicky odůvodněný. Lze jej snížit. Je zbytečný a nespravedlivý. Je rovněž nespravedlivé, když ve čtvrti města Glasgow – Calton je střední délka života mužů 54 let, což je o 28 let méně než ve čtvrti Lenzie, vzdálené jen 12 kilometrů.“ To jsou slova Sira Michaela Marmota, profesora epidemiologie a veřejného zdravotnictví na londýnské univerzitě a současně i předsedy Komise pro sociální determinanty zdraví (Commission on Social Determinants of Health) (dále komise) ustavené v roce 2005 Světovou zdravotnickou organizací (SZO) (1).

„Dítě, které v africké zemi umírá na střevní infekci, neumírá proto, že včas nedostalo vhodná antibiotika, ale

zejména proto, že v dosavadním životě nemělo šanci napít se nezávadné pitné vody,“ poznamenala v září 2008 dr. Margaret Chan, generální ředitelka SZO, ve svém projevu u příležitosti veřejné prezentace závěrečné zprávy komise (2).

Sociální determinanty zdraví jsou prvotní příčinou běžně uváděných příčin zdravotních problémů. Už dlouho se o tom ví, ale dosud byla tato skutečnost povětšinou jen tiše ignorována. „Je načase s tím něco udělat, a to nejen proto, že zlepšení zdraví lidí dává ekonomickému rozvoji smysl, ale zejména proto, že je to správné a spravedlivé“, připomíná předběžná zpráva zmíněné komise (3).

Neúčinné sociální programy, špatná politika a nespravedlivá organizace ekonomiky vytváří toxickou kombinaci, která zbytečně zahubí spoustu lidí, a to nejen v rozvojových zemích (1).

Značné a biologicky neodůvodněné rozdíly jsou diskrimi-

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.
Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví LF MU
Komenského náměstí 2, 662 43 Brno
e-mail: jholcik@med.muni.cz

nující. Pokud jsou alespoň částečně odstranitelné, pak jsou nespravedlivé a nepřijatelné. Jejich snížení je etickým imperativem (1).

Souhrnně se k této problematice komise vyjádřila ve své rozsáhlé závěrečné zprávě. Text zprávy se týká celého světa. Je velmi aktuální i pro Českou republiku, zejména pokud jde o koncepční úvahy o dalším směřování péče o zdraví i pokud jde o konkrétní opatření ve zdravotní i zdravotnické politice.

HISTORICKÉ POZNÁMKY

Dalo by se namítnout, že zdravotní rozdíly mezi chudými a bohatými tu byly odedávna. Mnozí lékaři, kteří dokázali překročit hranice péče o jednotlivé pacienty a o funkci jejich orgánů, si uvědomovali význam podmínek, ve kterých se lidé rodí, vyrůstají, pracují i stárnou.

Už J. P. Frank (1745–1821) napsal (4): „Nechť vládci, mohou-li, odvrátí od hranic proniknutí smrtelných nákaz, nechť ustanoví nad provinciemi muže vynikající ve vědách lékařských, nechť staví nemocnice a spravují je co nejlépe, jestliže přitom zanedbají jedinou věc – nezbytnost odstranit nebo alespoň učinit snesitelnější nejčastější příčinu nemoci, bezměrnou bídu lidí, stěží uvidí jaký prospěch ze svého zákonodárství.“ William Farr (5) napsal v roce 1839, že nemoc je železným indexem bídy. A podobně Rudolf Virchow (1821–1902) se zeptal (5): „Copak není zřejmé, že nemoci lidí mají své kořeny v defektech společnosti?“

Moderní epidemiologické studie přesvědčivě potvrdily rozhodující vliv sociálních faktorů na zdraví lidí. Práce McKeowna (6) ze 70. let minulého století doložily, že k výraznému poklesu úmrtnosti na infekční nemoci, např. na tuberkulózu, došlo dříve, než byla objevena účinná medicínská opatření.

Významným podnětem pro studium sociálních determinant zdraví a pro hledání účinných nástrojů řešení zdravotních problémů bylo založení SZO v roce 1948. Práci SZO předznamenala její ústava, která překročila tradiční biomedicínský přístup ke zdraví a zdravotní péči.

Zdraví bylo definováno jako stav úplné duševní, tělesné a sociální pohody, a nejen nepřítomnost nemoci nebo vady. Ze zmíněné definice vyplynul základní cíl SZO: usilovat o to, aby všichni lidé dosáhli co nejvyšší úrovně zdraví. S velkými nadějemi byl spojován nastupující sociální model zdraví beroucí v úvahu široce pojaté okolnosti života lidí, a to včetně lidských práv.

Mezinárodní situace poválečného období se však vyvíjela jinak (5). Studená válka oslabil mezinárodní spolupráci. Prioritní orientace na nové slibné léky a na rychlý rozvoj medicínské technologie vyvolala iluzi, že jde o klíč k vyřešení všech zdravotních problémů. Vakcinace, antibiotika a další nové léky vedly nejen k výraznému rozvoji farmaceutického průmyslu, ale i k posílení jeho vlivu na zdravotní politiku. Rostoucí dominance Spojených států amerických v mezinárodních organizacích koncem 40. let vedla k oslabení sociálního modelu zdraví a k rozvoji komerčních aktivit v péči o zdraví (5).

V rozvojových zemích se v 50. letech pozornost vlád (koloniálních nebo nově ustanovených) soustředila na provoz jedné nebo několika nemocnic. Péče o zdraví venkovského obyvatelstva prakticky neexistovala.

Náplní činnosti SZO byly zejména tzv. vertikální programy, úzce zaměřené na jednotlivé nemoci (tuberkulóza, malárie, neštovice). I když program směřující k eradikaci neštovic byl nakonec úspěšný, výsledky ostatních programů byly jen dílčí, neboť v dostatečné míře nebraly v úvahu sociální okolnosti života lidí, na které byly zaměřeny.

V 60. a 70. letech se obecně posiloval komunitní přístup ke zdraví, hledaly se metody, jak navázat užší kontakt s místním společenstvím a rozšířit dostupnost alespoň základní zdravotní péče. Uvádí se řada příkladů z Indie, Mexika, Nikaragui apod. (5). V rozvinutých zemích byla významným přínosem zejména tzv. Lalondova zpráva v Kanadě (5) a Blackova zpráva ve Velké Británii (7). Obě se staly východiskem pro stovky navazujících studií a předznamenaly důležité aktivity v mezinárodním měřítku, jako byla např. konference SZO v Alma-Atě o základní zdravotní péči a program SZO Zdraví pro všechny do roku 2000, který byl připravován od konce 70. let jako osnova dlouhodobé strategie zaměřené na zlepšení zdraví všech lidí. V 90. letech byl zmíněný program upraven a dále realizován jako program Zdraví 21 (8).

Snahy o sociální orientaci péče o zdraví však byly v průběhu 80. let narušeny rostoucím vlivem neoliberalismu. Zjednodušeně řečeno, podstata neoliberalismu je ve víře, že trh dovede nejlépe alokovat zdroje a usměrňovat výrobu i spotřebu, a tím vede k všeobecnému blahobytu. V tomto smyslu neoliberalismus považuje sociálně orientovaný stát za překážku plného uplatnění tržního mechanismu a rychlého ekonomického rozvoje.

Neoliberalní přístup byl uplatňován zejména v bohatších státech: ve Velké Británii Margaret Thatcherovou, ve Spojených státech amerických Ronaldem Reaganem a v Německu Helmutem Kohlem. Na mezinárodním poli narůstal vliv Světové banky a Mezinárodního měnového fondu.

Ortodoxní neoliberalní doktrína ovlivnila péči o zdraví ve dvou směrech. Jednak to byly tzv. reformy zdravotnictví v chudších a středně rozvinutých státech, a jednak šlo o rozsáhlé programy ekonomické restrukturalizace (5).

I když tvůrci reformy upozorňovali na nutnost respektovat při změnách zdravotnického systému jeho širší okolí (hodnoty, kultura, tradice, sociální kontext apod.), v praxi povětšinou docházelo k tomu, že se stavělo na víře v několik „univerzálních“ zjednodušených zásad (5): co nejvíce posílit privátní sektor, decentralizovat (bez adekvátních regulačních mechanismů a vyjasnění odpovědnosti nižších stupňů řízení), oddělit financování, nákup a poskytování zdravotnických služeb, orientovat se převážně na efektivitu (při podceňování slušnosti a spravedlnosti).

Některé zkušenosti z Latinské Ameriky, Afriky a Asie poukazují na velmi problematické negativní důsledky zdravotnických reform, jako je nespravedlnost, přetrvávající nízká efektivita při klesání nákladů na zdravotnické služby, nespokojenost zdravotníků i občanů a snížení kvality péče (5).

K významným milníkům na cestě k poznání a ovlivnění sociálních determinant zdraví patří zejména založení Komise pro sociální determinanty zdraví v roce 2005, Tallinnská konference ministrů zdravotnictví (25.–27. červen 2008), svolaná k tématu „Zdravotní systémy, zdraví a blahobyt“ (9), a zejména obsáhlé výsledky práce zmíněné komise (1, 3, 5).

DÍLČÍ MEZINÁRODNÍ ZKUŠENOSTI

Význam sociálních determinant zdraví byl v některých zemích pochopen již v minulém století a soustavně studován, např. ve Švédsku, Velké Británii a v Kanadě. Cenné zkušenosti byly získány i v dalších zemích, např. v Mexiku. Pověšně šlo o spojení kulturních tradic (zahrnujících respekt k základním lidským hodnotám i výzkumu) a zájmu veřejnosti o možnosti realizace navrhovaných opatření podmiňných konkrétní politickou situací.

Výzkumné týmy věnující se problematice sociálních determinant zdraví byly mnohdy mezinárodní a jejich návrhy a doporučení překračovaly hranice jednotlivých států. Jedním z takových doporučení bylo (5) omezovat sociální stratifikaci, snížit negativní zdravotní vliv těch faktorů, které jsou charakteristické pro deprivované sociální skupiny, snížit vnímavost a zranitelnost sociálně znevýhodněných skupin a účinně reagovat na zdravotní rozdíly prostřednictvím vhodné organizace zdravotního systému.

Souhrnná národní zdravotní strategie byla přijata koncem 90. let ve Švédsku. Byla založena na jedenácti cílech (5):

- zajistit účast občanů vedoucí ke konkrétním zdravotním výsledkům;
- ekonomické a sociální zabezpečení;
- vhodné podmínky během dětství a dospívání;
- zdravější pracovní podmínky;
- zdravé životní prostředí a bezpečné zboží;
- zdravotnické služby aktivně podporující zdraví;
- účinná ochrana proti přenosným nemocem;
- bezpečný sex a dobré reprodukční zdraví;
- růst tělesné aktivity;
- zdravá výživa a bezpečné potraviny;
- snížit spotřebu tabáku a alkoholu, zamezit drogové závislosti a omezit škodlivé dopady nadměrného používání hracích automatů.

Uvedené cíle byly konkretizovány pro jednotlivé stupně veřejné správy. Byla věnována pozornost i sociální izolaci, segregaci v bydlení, aktivitám ve volném čase, respektování potřeb škol, omezení nezaměstnanosti a vyloučení diskriminace při hledání zaměstnání. Základním záměrem všech opatření bylo zlepšit zdraví, zdravotní podmínky i péči o zdraví, a to zejména znevýhodněných skupin.

Ve Velké Británii má studium a respektování sociálních determinant zdraví již dlouhou tradici. Je možné zmínit známou Chadwickovu zprávu z roku 1842, na jejímž základě byl přijat první velký zdravotní zákon v roce 1848 (4). Ve 20. století nad jiné vyniká již zmíněná Blackova zpráva vydaná v roce 1980 a aktualizovaná v roce 1987 (7). Je příznačné, že její první vydání označila Margaret Thatcherová za úplnou utopii. Během působení konzervativní vlády v letech 1979–1997 se zdravotní rozdíly, na něž poukázal Sir Black ve své zprávě, podstatně zvětšily.

Tony Blair hned v prvním měsíci své vlády označil zvládnutí problémů, na něž upozorňovala Blackova zpráva, za důležitý úkol. Nezávislým vyšetřováním byla pověřena skupina vedená Sirem D. Achesonem (5), jejíž zpráva byla publikována v roce 1998. Byly shrnuty dosavadní poznatky a navrženo 36 opatření, z nichž tři byla označena za základní:

- U všech opatření, u nichž se dá předpokládat dopad na zdraví lidí, by měl být hodnocen jejich vliv na zdravotní rozdíly.

- Prioritní je péče o zdraví rodin s dětmi.
- Měla by být přijata další opatření, která by omezila rozdíly v příjmech a zlepšila by životní úroveň chudých domácností.

V roce 1999 byla publikována opatření, kterými vláda chtěla přispět ke zvládnutí velkých zdravotních rozdílů, zejména mezi manuálními a ostatními zaměstnanci i jednotlivými územními celky. Užitečným přínosem se staly „Zóny zdravotní akce“, do nichž se zapojili občané, místní orgány, nevládní organizace a další instituce a jejichž významným přínosem bylo zvýšení zájmu lidí o zdraví a jeho determinanty.

Významnou událostí, kterou Kanada přispěla k zájmu o zdraví a jeho sociální podmíněnost, byla již zmíněná Lalondova zpráva o zdraví Kanadánů z roku 1974, v níž byl souhrnně zpracován ekologicko-sociální model zdraví jako východisko úsilí o zlepšení zdraví v populačním měřítku. Důraz byl položen na snahu o snížení výrazných rozdílů v úrovni zdraví mezi jednotlivými sociálními skupinami. Lalondova zpráva poukázala na význam životního prostředí a životního stylu a na poměrně omezené možnosti rezortu zdravotnictví.

Z celosvětového hlediska měla rovněž zásadní význam Ottawská charta podpory zdraví, která byla přijata na konferenci SZO v roce 1986 a dodnes patří k významným pracovním dokumentům SZO. Zdravotní politika v Kanadě je rozvíjena na základě celonárodní diskuze a účasti. Dominantním úkolem je snížit expozici rizikovým faktorům a podle možností zvládat rozdíly v sociální stratifikaci.

NOVÉ SKUTEČNOSTI, PROBLÉMY I PŘÍLEŽITOSTI V 21. STOLETÍ

Cenným podnětem pro zvýšení zájmu o zdraví lidí na celém světě byl dokument „Rozvojové cíle tisíciletí“ (Millennium Development Goals), který byl přijat 189 zeměmi (10). Z osmi cílů jsou tři orientovány na zdraví: v intervalu 1990–2015 snížit úmrtnost dětí do pěti let věku na jednu třetinu výchozího stavu, mateřskou úmrtnost snížit na jednu čtvrtinu, zastavit nárůst nových případů HIV/AIDS a dosáhnout poklesu celkového počtu nemocných na tuto nemoc. Dokument přispěl k vědomí sounáležitosti a spolupráce na celosvětové úrovni.

V roce 2003 byl generálním ředitelem SZO zvolen Lee Jong-wook, který při svém nástupu zdůraznil platnost dosavadních principů práce SZO: spravedlivé životní podmínky, všeobecná dostupnost základní zdravotní péče, účast lidí na péči o zdraví a mezirezortní spolupráce směřující ke zlepšení zdraví. Ve svém vystoupení na 57. světovém zdravotnickém shromáždění oznámil záměr vytvořit komisi SZO pro sociální determinanty zdraví.

USTAVENÍ KOMISE PRO SOCIÁLNÍ DETERMINANTY ZDRAVÍ, JEJÍ ZAMĚŘENÍ A DÍLČÍ VÝSLEDKY

Komise pro sociální determinanty zdraví byla založena na konferenci v Santiagu de Chile 18. března 2005. Lee Jong-wook, tehdejší generální ředitel SZO, na ustavující schůzi

komise mimo jiné řekl (11): „Medicína a její technologie může být jakkoliv skvělá, selže, pokud zdravotnické služby nebudou všeobecně dostupné. Jestliže se zdravotničtí pracovníci nenaučí vhodně reagovat na sociální determinanty zdraví, bude jejich práce mnohdy neúčinná.“ Za dva hlavní úkoly SZO označil zdravotní bezpečnost planety a lepší zdraví v jednotlivých zemích. Oba zmíněné úkoly jsou vzájemně provázané a jejich zvládnutí je úzce podmíněno sociálními okolnostmi.

„Základním východiskem práce komise je přesvědčení, že společnost, která dokáže vytvářet své sociální podmínky tak, aby vedly k lepšímu zdraví lidí, je lepší společnost. Zdraví je mírou úspěšnosti úsilí, kterým společnost přispívá k dobrému životu svých občanů,“ poznamenal na prvním zasedání komise Sir Michael Marmot, předseda komise a ředitel Mezinárodního institutu pro společnost a zdraví, profesor na londýnské univerzitě (University College London – UCL) a vedoucí Oddělení epidemiologie a Public Health (12).

Sir Michael Marmot spolu s R. G. Wilkinsonem napsali rozsáhlou monografii o sociálních determinantech zdraví (13). Na požádání SZO publikovali relativně stručný text shrnující dosavadní poznatky (14), uvedli deset základních sociálních determinant zdraví i opatření, kterými lze omezit nepříznivý vliv sociálních podmínek. Text byl přeložen do češtiny a aplikován na problematiku programu Zdravá města (15).

Východním úkolem komise bylo shromáždit dosavadní poznatky, analyzovat je, poskytnout vhodná praktická doporučení a výsledky zveřejnit do konce roku 2008.

Od samého začátku se komise stala iniciátorem i tvůrcem mnoha materiálů, organizátorem konferencí i konzultací. Významnou roli sehrál internet (16), jehož prostřednictvím se formují a koordinují aktivity mnoha dalších navazujících organizací. Na webových stránkách jsou prezentovány nejnovější dokumenty komise, nové a nejčtenější publikace.

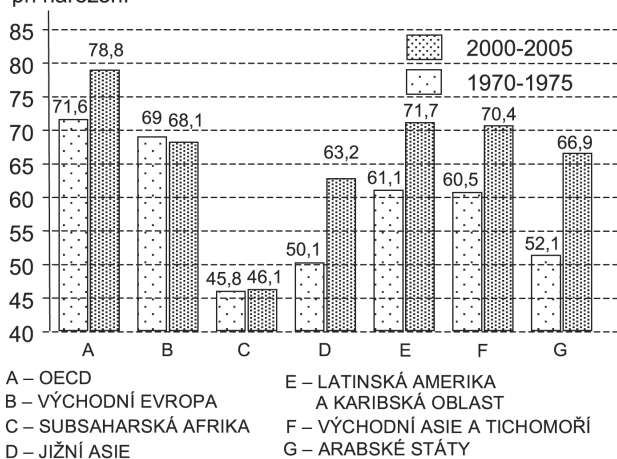
V již zmíněné předběžné zprávě (3) komise vymezila hlavní oblasti své práce a shrnula rozsáhlou literaturu týkající se sociálních determinant zdraví. Poukázala rovněž na dílčí zlepšení zdraví v celosvětovém měřítku a na přetrvávající zdravotní rozdíly mezi jednotlivými oblastmi.

Na obrázku 1 jsou zachyceny změny ve střední délce života mezi obdobím 1970–1975 a 2000–2005. V nejbohatších zemích sdružených v Organizaci pro ekonomickou spolupráci a rozvoj se poměrně dobrá situace ještě zlepšila. V zemích východní Evropy a v zemích bývalého Sovětského svazu došlo ke stagnaci, ne-li ke zhoršení. Nejhorší situace byla a zůstává v subsaharské Africe. V dalších oblastech uvedených na obrázku 1 se střední délka života výrazně prodloužila.

Výrazné rozdíly ve zdravotních ukazatelích jsou i mezi jednotlivými zeměmi. V mnoha chudých zemích je například mateřská úmrtnost více než 500 na 100 000, naproti tomu ve Švédsku je to jen 2 na 100 000.

Obdobné rozdíly jako mezi zeměmi jsou i uvnitř zemí. Ve Spojených státech amerických muži v nejnižší sociální skupině mají kratší střední délku života než je průměr v Pákistánu. Lidé vzdělanější a výše postavení žijí v průměru déle než lidé méně vzdělaní. V rozpětí let 1991–2000 by bylo možné ve Spojených státech amerických odvrátit 886 202 úmrtí, kdyby se úmrtnost Afro-Američanů snížila na úroveň bílé populace (1).

střední délka života
při narození



Obr. 1. Střední délka života v jednotlivých oblastech v letech 1970–1975 a 2000–2005 (3)

Mnohé z těchto rozdílů se nepovažují za nespravedlivé. Například ženy všeobecně žijí déle než muži. Je to zřejmě biologicky podmíněno a nedá se to změnit. V zemích, kde ženy pozbyly tuto „přirozenou“ dlouhověkost a umírají dříve, je to známka výrazné nespravedlnosti.

Právo na co nejvyšší dosažitelný stupeň zdraví uvedené v ústavě SZO nelze jednostranně naplnit jen poskytováním zdravotnických služeb, ale širokou škálou činností, které by měli vykonávat politikové, orgány veřejné správy, organizace i instituce, rodiny i jednotliví občané.

Jedním ze základních pojmů v této oblasti je tzv. *empowerment*, což lze přeložit jako posílení nebo zplnomocnění. Mělo by být rozvíjeno prostřednictvím podpory materiální, psychosociální a politické. Je žádoucí, aby společenské struktury pomáhaly lidem posilovat kontrolu nad životem a hledat i nacházet cestu ke zdraví. V mnohých zemích však dochází k opaku, kdy se některé skupiny dostávají na okraj společnosti a jejich schopnosti příznivě ovlivnit svůj život a zdraví jsou velmi omezeny. Takový problém nejde zvládnout jen medicínskými metodami, např. očkováním nebo preventivními prohlídkami.

Za jedny z nejdůležitějších příčin nemocí se udávají: podvýživa a obezita, kouření, nadměrná spotřeba alkoholu, hypertenze a nebezpečné sexuální chování. Když si však položíme otázku, jaké jsou prvotní příčiny výše uvedených příčin, přirozeně dojdeme k sociálním determinantům zdraví.

Velmi důležitá je situace rodiny v dětství, výchova a dospívání, vzdělání, životní způsob, práce, zdravotní systém, struktura i vývoj společnosti a další široká škála sociálních okolností. Pokud se aktivity v těchto oblastech podcení, je velmi nákladné napravovat sociálně-zdravotní problémy ve zdravotnických zařízeních pomocí poměrně nákladných medicínských metod.

EKVITA VE ZDRAVÍ

V posledních 20 letech se s pojmem ekvity seznámil již poměrně velký počet lidí. Přesto mnohdy dochází k nedorozuměním. Někdy se pojem ekvita chybně zaměňuje s rov-

ností. Pro rovnost má angličtina slovo *equality*. Anglické slovo *equity* znamená spravedlnost, která se opírá více o lidskou slušnost než o literu zákona. Může být chápána i jako poctivost a nestrannost. Spravedlnost opírající se o zákon se anglicky nazývá *justice*. Každá společnost potřebuje obě spravedlnosti. Už Cicero napsal, že co zákon nezakazuje, zakazují mravy. V češtině se slovo ekvita často nepoužívá. Je stále dost „hráčů“, kteří své nemorální jednání obhajují tvrzením, že není protizákonné. Výrok: „Co v zákoně není zakázáno, je povoleno“, je projevem pokleslého barbarství. Společnost, která podceňuje ekvitu, postupně degraduje.

V materiálech SZO je ekvita definována takto (17): „Ekvita ve zdraví znamená, že v ideálních podmínkách by měl mít každý stejnou příležitost dosáhnout svého plného zdravotního potenciálu – řečeno pragmatičtěji – nikdo by neměl být znevýhodněn při jeho dosahování, lze-li se ovšem takovému znevýhodnění vyhnout.“

Ekvita připouští malé rozdíly ve zdraví, a dokonce i ty velké, pokud jsou neodstranitelné (např. vyšší úmrtnost ve vyšších věkových skupinách než u mladších lidí). Pokud jsou však rozdíly značné a jsou odstranitelné, stává se jejich snížení etickým problémem, který je žádoucí řešit.

Význam ekvity zdůraznila mimo jiné generální ředitelka SZO dr. Margaret Chan (2): „Nikomu by neměla být odepřena zdravotnická služba z důvodů tak nespravedlivých, jako jsou ekonomické nebo sociální okolnosti. Takovými problémy by se měla zabývat komise pro sociální determinanty zdraví ... Pokud jde o zdraví, je ekvita záležitostí života a smrti.“

ZÁVĚREČNÁ ZPRÁVA KOMISE

Vyvrcholením práce komise byla prezentace závěrečné zprávy komise (1), která byla zveřejněna 28. srpna 2008. Celá zpráva je výrazně orientována na opatření, která by měla být využita pro zmenšení dosavadních rozdílů. Jde o věrohodné podklady pro akce, ke kterým zpráva vybízí.

Zpráva je úspěšným pokusem předložit odborné veřejnosti souhrnný pohled na zdraví lidí ve světě, na rozdíly mezi zeměmi i uvnitř zemí, na příčiny a další okolnosti existujících rozdílů a na možnosti jejich odstranění.

Zpráva je rozdělena do tří hlavních oblastí:

Zlepšit podmínky každodenního života. Zlepšit podmínky děvčat, žen a jejich dětí. Klást důraz na vývoj dětí, na vzdělání děvčat i chlapců, zlepšit životní a pracovní podmínky, vytvořit sociální politiku pro všechny a zajistit podmínky pro uspokojivý život ve stáří. Tato opatření by měla být realizována prostřednictvím občanské společnosti, vlád a celosvětových organizací.

Zvládnout nespravedlivé rozložení moci, peněz a dalších zdrojů. Je nezbytné se zaměřit na rozdíly mezi muži a ženami a vytvořit silný veřejný sektor. Nestačí jen posílit vládu, ale celkové řízení společnosti, podporu rozvoje občanské společnosti a naplňování veřejných zájmů. Místní vlády i celosvětové organizace musí společně dbát na sociální spravedlnost.

Měřit i pochopit problém a hodnotit dopad navazujících aktivit. Měření nerovností je základním východiskem jejich zvládnutí. Zdravotní nerovnosti a sociální determinanty zdraví by měly být průběžně sledovány a hodnoceny jak

na úrovni jednotlivých zemí, tak v celosvětovém měřítku. Je rovněž nezbytné odborně připravit politiky i zdravotníky a v potřebném rozsahu informovat občanskou veřejnost o významu sociálních determinantů zdraví. V tomto smyslu je žádoucí soustavně rozvíjet výzkum v oblasti Public Health.

Text zprávy je však členěn mnohem podrobněji, a to na 17 kapitol, 5 příloh a index. První tři kapitoly jsou věnovány úvodnímu výkladu a pojetí zdravotní ekvity v celosvětovém měřítku. Čtvrtá kapitola shrnuje důkazy, možná opatření, a specifikuje orgány a organizace, kterých se týká realizace uvedených doporučení.

V 5.–9. kapitole je vyložena problematika podmínek každodenního života, 5. kapitola se týká dětí, jejich výchovy a vzdělání, 6. kapitola pojednává o zdravém bydlení, 7. o zaměstnání, 8. o systému sociální ochrany a péče a 9. kapitola zdůvodňuje potřebu všeobecně dostupné zdravotní péče.

Desátá až 15. kapitola je orientována na možnosti politiky, financování a na využití dalších zdrojů. V 10. kapitole je zdůrazněna odpovědnost vlády za ekvitu ve zdravotní péči, 11. pojednává o spravedlivém financování, ve 12. kapitole se připomíná odpovědnost privátní a tržní sféry, 13. kapitola je věnována zdraví a právům žen, 14. kapitola se týká participace občanů v politice a 15. kapitola navrhuje nástroje pro řešení sociální nespravedlnosti na celosvětové úrovni. Šestnáctá kapitola zdůrazňuje význam výzkumu sociálních determinantů zdraví a 17. kapitola je orientována na budoucí úkoly a uvádí rovněž rámcový harmonogram dalších kroků směřujících k posílení ekvity ve zdraví.

NĚKTERÁ DOPORUČENÍ KOMISE

Komise formulovala celkem 56 doporučení, jsou shrnuta v dodatku A (1). Jsou určena mezinárodními organizacím, parlamentům, vládám, lokálním orgánům veřejné správy, městům, občanským iniciativám, sponzorům i všem jednotlivým občanům. Důraz je kladen na správnou orientaci a činnost nejen centrálních orgánů a institucí. Významné místo zaujímají doporučení týkající se občanské společnosti, místních sdružení a občanů, kteří dokáží pochopit význam zdravotní ekvity a odhodlají se na to vynaložit svůj čas i úsilí.

Je zřejmé, že některé vlády asi nebudou ochotné věnovat se sociálním determinantům a zdravotní ekvite. Dá se předpokládat, že budou tíhnout k jiným prioritám v souladu se svými volebními, koaličními a dalšími programy, vlivy a zájmy. Komise však předpokládá, že motivace ze strany mezinárodních organizací a zájem i aktivita ze strany občanů mohou situaci zlepšit.

Komise se obrací i na vzdělávací instituce. Správná orientace výchovy je slibným východiskem změn v delším časovém horizontu. Jde konkrétně o tato doporučení (1):

- Výchovné instituce a příslušná ministerstva by měla zajistit, aby se problematika sociálních determinantů zdraví stala povinnou součástí vzdělání a odborné přípravy lékařů i ostatních zdravotnických pracovníků.
- Výchovné instituce a příslušná ministerstva by měla svou činností přispět k tomu, aby široká občanská veřejnost pochopila význam sociálních determinantů zdraví.
- Vlády by v této souvislosti měly usilovat o zvýšení schopností pracovníků veřejné správy hodnotit dopad

sociálních determinant zdraví, a to jak při plánování, tak při realizaci politických a organizačních opatření. SZO jim k tomu poskytne technickou pomoc.

- Pokud jde o výzkum, vlády by měly vytvořit dobrý statistický systém, který by umožnil sbírat a analyzovat relevantní data o sociálních determinantách zdraví a o zdravotní ekvítě.
- Zjištěné informace by měly být využívány ve všech oblastech činnosti vlád. Zdravotnický sektor by měl na základě získaných dat posílit podporu zdraví, prevenci nemocí a poskytování takových zdravotnických služeb, které reagují na sociální determinanty zdraví a na posílení zdravotní ekvity.

Zpráva upozorňuje, že významná role v uvedeném úsilí připadá ministru zdravotnictví. Rozhodující je jeho schopnost pochopit význam sociálních determinant zdraví, získat ostatní politiky i občany, přesvědčit je, aby mu pomohli přijmout odpovědnost za řešení dosavadních problémů a posílit zdravotní ekvitu.

ZÁVĚR

Pokud by mělo vůbec smysl srovnávat současnou zdravotní politiku v České republice s orientací a úrovní závěrečné zprávy Komise pro sociální determinanty zdraví, pak se dá snadno dojít k závěru, že zdravotní politika ČR se s uvedenou zprávou poněkud míjí.

Ze zprávy jasně vyplývá, že řešit zdravotní problémy jen poskytováním zdravotnických služeb je neúčinné, neekonomické a neetické. Sociální determinanty zdraví hrají výraznou roli nejen v rozvojovém světě, ale ve všech zemích. Široce chápaný systém péče o zdraví můžeme pojímat jako důležitou sociální determinantu zdraví.

To, jaké bude zdraví lidí v ČR za 5, 20 nebo 50 let, není výlučnou záležitostí ministerstva zdravotnictví. Lze ostatně vyslovit domněnku, že tam mají jiné starosti. Jaké bude zdraví lidí, to záleží na lidech, a to nejen na jednotlivcích více nebo méně pečujících o své vlastní zdraví, ale i na rodinách, dalších formálních i neformálních skupinách, na organizacích i institucích, na veřejném i privátním sektoru, na všech orgánech a úrovních veřejné správy a v neposlední řadě i na mnoha mezinárodních organizacích.

Snížení příkrých zdravotních rozdílů označila Komise pro sociální determinanty zdraví za etický imperativ. Je zbytečné a nespravedlivé, aby sociální nespravedlnost vraždila takovou spoustu lidí (1).

Společná cesta ke zdraví se nedá nalinkovat ani přikázat. Bude vytvářena i prožívána všemi, kteří po ní vykoučí. Jde o to, aby co nejvíce lidí pochopilo, že je to cesta zvládnutí zdravotních i sociálních problémů, že zdraví stojí za soustavné úsilí a tvůrčí aktivitu, že soustavná péče o zdraví je přirozenou prioritou jedince i společnosti, která své směřování ke spravedlnosti, sociálnímu rozvoji a demokracii bere vážně.

Text byl zpracován v souvislosti s řešením výzkumného záměru MŠMT č. MSM0021622421.

LITERATURA

1. WHO: Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health: final report of the commission on social determinants of health. Geneva: WHO 2008; 246. (http://www.who.int/social_determinants/final_report/en/index.html) [23. 10. 2008].
2. WHO: Press conference. Palais des Nations, Geneva 2008, 28 August. ([whqlibdoc.who.int/publications/2007/interim_statement_eng.pdf](http://www.who.int/publications/2007/interim_statement_eng.pdf)) [23. 10. 2008].
3. WHO: Achieving health equity: from root causes to fair outcomes: interim statement of the Commission on social determinants of health. Geneva: WHO 2007; 72. ([whqlibdoc.who.int/publications/2007/interim_statement_eng.pdf](http://www.who.int/publications/2007/interim_statement_eng.pdf)) [23. 10. 2008].
4. Kolektiv: Sociální lékařství. Praha: Avicenum, 1970; 472.
5. WHO: Action on the social determinants of health: Learning from previous experiences (http://www.who.int/social_determinants/strategy/en/CSDH_socialdet_backgrounder.pdf) [23. 10. 2008].
6. **McKeown T.** The role of medicine. London: Nuffield Provincial Trust 1976; 180.
7. **Black D, Morris JN, Smith C, Townsend P.** The Black Report. In Townsend P, Davidson N. (eds) Inequalities in health. London: Penguin books Ltd. 1992; 450.
8. WHO: Health 21 – health for all in the 21st century. The health for all policy framework for the WHO European Region, European Health for All Series No 6. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen 1999; 224.
9. WHO: WHO European Ministerial Conference on Health Systems: “Health Systems, Health and Wealth” (<http://www.euro.who.int/healthsystems2008>) [30. 10. 2008].
10. United Nations: United Nations development programme: Millennium Development Goals (<http://www.undp.org/mdg/>) [23. 10. 2008].
11. **Lee Jong-wook.** Official Commission Launch. Santiago, Chile, 18. 3. 2005 (<http://www.who.int/dg/lee/speeches/2005/socialdeterminantsofhealth/en/index.html>) [23. 10. 2008].
12. WHO: Commission launch: 18 March 2005 (http://www.who.int/social_determinants/links/events/launch/en/index.html) [23. 10. 2008].
13. **Marmot M, Wilkinson G.** (eds). Social determinants of health. Second edition. Oxford: Oxford University Press 2006; 366.
14. **Marmot M, Wilkinson G.** Social determinants of health – Solid Facts. Second edition. Copenhagen: WHO 1998; 31. (www.euro.who.int/document/e81384.pdf) [23. 10. 2008].
15. **Holčík J, Koupilová I.** Sociální determinanty zdraví. Základní fakta a doporučení pro praxi v kontextu programu Zdravá města. Čas Lék čes 2001; 140: 3–7.
16. http://www.who.int/social_determinants/en/ [23. 10. 2008].
17. **Whitehead M.** Spravedlnost ve zdraví. Praha: MZ ČR 1994; 49.

AKTUÁLNÍ TÉMA

Klinická validita a užitečnost molekulárně genetických laboratorních zkoušek

Brdička R.

Ústav hematologie a krevní transfuze a Ústav experimentální medicíny AV ČR, Praha

SOUHRN

Míra genetické determinace našich fenotypů je variabilní, z kvantitativního hlediska se liší intenzitou, s jakou ovládá jednotlivé znaky ať fyziologické, nebo patologické. Východiskem pro diagnostiku jsou stále častěji nálezy laboratorních vyšetření, která by měla mít z klinického hlediska dostatečnou výpovědní a užitnou hodnotu (klinickou validitu a klinickou užitečnost). Pro medicínu je znalost genetické determinace zásadní, a proto byly ustaveny různé způsoby jejího hodnocení, z nichž se věnujeme dvěma pohledům kvantifikujícím její míru: tzv. dědivosti a genetickému riziku opakování. Je přiblížen způsob jejich určování a diskutován význam uváděných hodnot, neboť porozumění těmto parametrům je velice užitečné pro lékařskou praxi, zvláště v případech jejich použití při konzultaci s pacientem.

Klíčová slova: míra genetická determinace, dědivost (heritabilita), genetické riziko, monogenní choroby, komplexní choroby.

SUMMARY

Brdička R. Clinical validity and clinical utility of molecular-genetic laboratory testing

Intensity of genetic determination of our phenotypes differs both quantitatively and qualitatively and concerns not only physiological, but also pathological features. Clinical diagnoses are more and more dependent on laboratory findings, whose quality and utility have to be objectively estimated and assessed. For medical practice the knowledge of genetic determination is substantial and for this reason several approaches have been adopted.

Genetic determination can be measured and expressed by several parameters, of which heritability and genetic risk are discussed in this paper to elucidate their properties, importance, significance, and limitations.

Key words: heritability, genetic risk, clinical validity, clinical utility.

Br.

Čas Lék čes 2009; 148: 10–15.

ÚVOD

Klinická validita a klinická užitečnost jsou dalšími parametry genetického laboratorního vyšetřování navazující na analytickou validaci, o které již byla řeč (1), stejně jako první zmínka o validaci klinické (2).

Klinická validita je zcela závislá na kvalitě výsledků získaných laboratorními analýzami a přímo souvisí s jejich interpretací. Závěry klinické validace mohou být jednoznačné a odpovídat na otázku, zda jsou výsledky laboratorních vyšetření pro klinickou praxi použitelné, tedy mohou být použité v rámci diagnostiky, v péči a léčení pacienta, případně prognózy vývoje jeho onemocnění, nebo nikoliv. Pochopitelně odpověď na tyto otázky má kvantitativní charakter a vyjadřuje také, **do jaké míry** jsou

laboratorní výsledky použitelné pro klinickou praxi. K lepšímu pochopení může přispět vzpomínka na rannější období laboratorního vyšetřování, kterému dominovala nepřímá metoda DNA testování. V té době jsme rozdělovali situace (rodiny) na informativní a neinformativní. V případě informativní situace jsme mohli s **určitou mírou pravděpodobnosti** odhadovat riziko přenosu postižení do další generace, tedy laboratorní výsledek byl schopen klinikovi při rozhodování pomoci. V případě neinformativnosti to nebylo možné a laboratorní vyšetření nebylo z tohoto hlediska klinicky validní, stejně jako užitečné, i když bylo v rámci laboratorních analýz provedeno bezchybně a správně (*lege artis*).

Zcela zásadní otázkou klinické validity je vztah mezi genotypem a fenotypem. Relativně jednodušší je situace

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
fax: +420 221 977 196, e-mail: molgen@uhkt.cz

u tak zvaných monogenních chorob, kdy mezi genotypem a fenotypem je dobře definovatelný vztah. Taková ideální situace je však vzácná a nenašli bychom mnoho příkladů, kterým by nebylo možné vytknout být jen malou míru zjednodušení. Klasická formální genetika překonala nesoulad mezi teorií a praxí zavedením pojmů penetrance a expresivity, které jsou používány dodnes. Těmito pojmy vyjadřujeme, jak se skutečnost liší od stavu, kdy bychom u všech osob s daným genotypem našli stejný fenotyp. Padesátiprocentní penetrance znamená, že jen u poloviny nositelů daného genotypu najdeme i odpovídající fenotyp, a protože fenotyp bývá vícesložkový, expresivitou vyjadřujeme, jak je zřetelná ta která jeho složka.

Klinická užitečnost (užitná hodnota) s klinickou validitou těsně souvisí. Tam, kde je klinická validita nízká, nebo dokonce chybí, je i klinická užitečnost minimální nebo nulová. Přesto může klinická validita být zřejmá, ale užitečnost malá. Je třeba si uvědomit, že medicína ovládaná hipokratovskou přísahou, nechce-li se jí zpronevěřit, má v případě genetiky, s jejím dodržováním jisté problémy. Vyplývají z toho, že **genetický pohled není omezen na pacienta a jeho osobní prospěch** (v genetice raději mluvíme o vyšetřované osobě nebo o probandovi), **ale všímá si a bere ohled na příbuzné dotyčné osoby včetně dětí – i ještě nenarozených. Ke genetickému uvažování také nesporně patří také pohled populační, který byl v souvislosti s eugenickými představami často chybně interpretován.** Proto je posuzování klinické užitečnosti, v případě genetického testování, složité až záladné.

Situace by byla o něco jednodušší, kdybychom se mohli omezit na posuzování klinické užitečnosti jen vzhledem k vyšetřované osobě a nemuseli brát v potaz význam našich zjištění pro jeho příbuzné a potomky. Stejně nemůžeme nechat bez povšimnutí etické problémy, které jsou zatím spojeny hlavně s omezenými možnostmi terapie. Omezíme-li se na strukturální analýzu genomu – tedy na stanovení genotypu – ať v jakékoliv šíři (počínaje mutacemi na úrovni jednoho nukleotidu až po celogenomovou analýzu), můžeme a měli bychom zvážit pravděpodobnost výskytu obdobné situace u ostatních členů rodiny včetně dětí a případného přenosu do dalších generací. To je právě specifický úkol genetiky, kterým se odlišuje od ostatní medicínské diagnostiky. Zdrojem poznatků, se kterými je třeba zacházet podobným způsobem, mohou být i jiné druhy vyšetření, především cytogenetická a pochopitelně i vyšetření fenotypu. Nicméně právě proto, že existuje různá míra penetrance a expresivity a mnoho podobných fenotypů může mít různý genetický základ a obráceně, je třeba považovat za úplně pouze takové vyšetření, které obsahuje i nálezy získané analýzou genomu. Dalším specifickým genetických vyšetření, zvláště takových, která vedou k určení zárodečného genotypu, je doba jejich platnosti. Na rozdíl od většiny ostatních laboratorních oborů, např. klinické biochemie, je jejich platnost celoživotní, a pokud jsou bezchybná, není je třeba opakovat. Stačí jednou za život. **Klinická užitečnost je ovšem také závislá na dostupnosti takové informace.** Všem srozumitelným příkladem mohou být krevní skupiny. S jakou se kdo z nás narodí, takovou má celý život (výjimkou mohou být osoby po alogenní transplantaci krvetvorných buněk).

Protože bychom však na klinickou užitečnost genetic-

kých vyšetření měli pohlížet nejen z hlediska vyšetřované osoby, ale i její rodiny a potomků, měli bychom při každém vyšetření zvážit, jaký význam bude získaný nálezy mít pro každého člena této „skupiny“. Jiný význam bude mít farmakogenetické vyšetření předoperační nebo před zahájením léčby pro vyšetřovaného a jiný pro ostatní členy rodiny. Rozdíl je nejen v akutnosti potřeby získat potřebné informace, ale i v tom, že analogická situace u ostatních členů rodiny nemusí nikdy nastat. Úplně jiný význam má nálezy dědičné dispozice k nějaké chorobě, kdy nejen vzhledem k možnosti anticipace, tedy dřívějšího propuknutí choroby u potomků postiženého, je informace pro ostatní členy rodiny stejně důležitá, ne-li ještě důležitější, zvláště z hlediska jejich potencionálního rodičovství.

STATĚ

Ze zákonitostí nebo pravidel formální genetiky můžeme odvodit i dva ze základních parametrů, které budou mít při hodnocení míry klinické užitečnosti genetických testů důležitý význam. Jsou to: heritabilita (dědivost) a riziko opakování.

Heritabilita – dědivost

Než si jich všimneme podrobněji, připomeneme si několik faktů. Genetické informace, které každý z nás získal od svých předků a které přeneseme do svých potomků, jsou zakódovány v nukleových kyselinách. Jejich replikace (kopírování) je velice složitý proces s vysokou mírou zajištění identity kopie s originálem. Aby nedocházelo k neúnosnému množení genetických informací, dochází při tvorbě gamet k jejich redukci tak, že nový jedinec získá od každého rodiče polovinu. Protože většina genetických informací je přítomna v každém z nás (v každé tělní buňce) ve dvojím vydání, přechází do nového jedince jen jedna z každých dvou. Při oplození vajíčka tak vzniknou nové dvojice, z nichž jedna polovina každé pochází od matky a druhá od otce.

Tato zdvojená genetická informace je naším genotypem a můžeme mít na mysli jednu – o jednom genu – jeho částí, nebo všechny genetické informace. Taková dvojice může sestávat ze dvou identických nebo navzájem většinou jen nepatrně odlišných „polovin“. V odborném vyjadřování budeme nazývat tyto informace alelami a v případě jejich identity budeme mluvit o homozygotním genotypu, v případě rozdílnosti o heterozygotním. Výskyt těchto základních genotypů v populaci popisují Hardy-Weinbergovy zákony (někdy bývá připomínán ještě Castle), podle nichž můžeme usuzovat, zda distribuce genotypů v populaci je „normální“, tj., odpovídá pravidlům nahodné kombinace alel, nebo nikoliv. Odchylky od náhodné distribuce mohou být medicínsky významné a diagnosticky využitelné (3).

Popsat vztah mezi genotypem a fenotypem, tj. vnějším projevem genotypu, není jednoduché, neboť fenotyp je genotypem určován jen z části. Proces realizace genotypu ve fenotypu je většinou víceřadový a podléhá mnoha dalším vlivům, a to jak opět ostatním genetickým informacím a jejich produktům, tak i vnějším vlivům působícím na celý organismus. Vzácné situace, kdy cesta od genotypu k fenotypu je krátká a poměrně jednoznačná, může připo-

menout například zmíněnou dědičnost krevních skupin ABO.

V rámci lidské patologie jsou relativně dobře prozkoumány vztahy mezi genotypem a fenotypem u tzv. monogenních chorob. Vedle alel „normálních“ (u ostatních organismů používáme termín „divokých“) nacházíme alely patogenní, z nichž genotyp může ovlivnit i jen jedna (z alelního páru) – jde o tzv. dominanci. Nebo v genotypu musí být přítomny obě patogenní alely, a pak mluvíme o tzv. recesivitě. Ještě je třeba připomenout, že účinek různých alel na genotyp může být tak výrazný, že pro přítomnost různých alel v genotypu byly i jimi ovládané fenotypy zařazovány jako samostatné choroby (Beckerova a Duchenneova svalová dystrofie). Jinými slovy na úrovni jednoho genu – jedné genetické informace rozhoduje o fenotypu každá alela – genotyp (u genů, jichž lokusy se nacházejí na autozómech obě – alelní pár, u pohlavních chromozomů alela funkčního chromozómu). A protože geny disponují často větším počtem alel, existuje i velká variabilita ve fenotypovém projevu. Příkladem nám může být dnes již historický nález H. Harrise, který měřil aktivitu kyselé krvinčkové fosfatázy a zjistil, že distribuce hodnot v populaci, která se podobala klasickému Gausovu rozložení, je ve skutečnosti tvořena skupinou distribucí odpovídajících jednotlivým fenotypům/genotypům (4). Variabilita fenotypu není ovšem dána pouze variabilitou genotypu, ale je výsledkem procesu jeho realizace v daných podmínkách, které někdy souhrnně označujeme jako vnější vlivy. Podíl genetické variability na variabilitě fenotypové právě vyjadřujeme heritabilitou daného znaku. V češtině máme pro heritabilitu termín dědivost. Rozeznáváme dědivost v širším smyslu slova i v užším smyslu slova a označujeme je jako H^2 a h^2 . Při dědivosti v širším slova smyslu nerozlišujeme vliv jednotlivých složek genetické variability, ale hodnotíme je jako celek (genom, genofond) na rozdíl od dědivosti v užším slova smyslu, kdy se zaměřujeme pouze na aditivní (alelickou) složku genetické variability. U člověka, kde nemáme možnost volit experimentální podmínky, používáme k odhadu dědivosti dvojčecí studie (5–8) nebo studie rodokmenové a populační. Předpokládáme, že jednovaječná dvojčata mají identickou genovou výbavu, a lze tedy rozdíly mezi nimi poměrně dobře připisat vnějším vlivům. Proto jsou zvláště vhodné takové páry, u nichž na každého člena z páru působily odlišné podmínky. Populační studie (9) vyžadují vysoké počty jedinců v porovnávaných skupinách (10). Heslo „čím více, tím lépe“ uplatňované při tzv. metaanalýzách může být ošidné, protože by neměly být při sběru materiálu překročeny hranice oblastí s charakteristickými rozdíly ve výskytu alel (rasové, etnické a dokonce někdy i regionální) (11, 12). Číselné hodnoty dědivosti se pohybují mezi 0–100 %, nebo 0,00–1,00. Při úplném ovládní projevu znaku genetickými informacemi by byla hodnota dědivosti rovna 100 % a fenotyp, který je zcela dán vnějšími podmínkami by odpovídal 0 % dědivosti. Obě tyto extrémní hodnoty jsou spíše teoretické. Z medicínského hlediska se minimální hodnotě dědivosti blíží například úrazy a na druhé straně bychom mohli jmenovat již zmíněnou přítomnost určitých antigenních substancí na krvinkách v podobě krevních skupin. Většina fenotypových znaků se pohybuje mezi oběma extrémy – monogenní dědičné choroby se blí-

ží spíše vyšším hodnotám dědivosti, jednotlivé znaky komplexních chorob spíše nižším a hodnoty dědivosti jsou k dispozici pro velké množství situací snad v každém medicínském oboru, z nichž uvedeme pro zajímavost jen několik příkladů: U vnitřního tlaku jsou uváděny hodnoty H^2 závislé na technice měření v rozmezí mezi 60 až 75 % (7), pro sklerózu věnčitých tepen uvádí Cassidy-Bushrow (13) podíl dědičných faktorů 14 %, H^2 pro fobie 36–50 % (6), pro závislost na nikotinu (kouření) zjistil Hamdami (14), že genetické faktory se podílejí 55 % (11–84%), přičemž na vstupu do kuřácké komunity o něco více 61 % (52–71%), ale na vytrvání přibližně 50 % a výsledky se lišily vzhledem k pohlaví a věku. Závislost struktury kosti na věku a dědičnosti řešil Malkin (15). Vlivem aditivních genetických faktorů (h^2) bylo možné vysvětlit 81 % variability v tělesné výšce, 59 % v BMI indexu (body mass index) a 50–60 % svalové síly (10). Vlastnosti semene a hladiny hormonů ovládajících funkci Sertliho buněk z hlediska heritability hodnotil Stoorgaard (5), H^2 pro astma a alergie určil Willemsen (8) na 75 % a 66 %, pochopitelně s tím, že mnoho genetických faktorů je společných, dědivostí u schizofrenie se zabýval Porteous (16).

Rozptyly uváděných hodnot bývají značné!

O dědivosti viz též:

<http://en.wikipedia.org/wiki/Heritability>

Riziko

Druhým údajem, kterému se v tomto příspěvku věnujeme, je tzv. genetické riziko, riziko opakování nebo také genotypově-specifické riziko. Odhad tohoto parametru je stejně jako výše zmíněná dědivost záležitostí statistiky, která porovnává výskyt daného znaku s určitou genetickou konstelací (17). Podobně hodnotíme míru rizika, hraničícího s jistotou hodnotou 100 % nebo 1,00. V některých publikacích však najdeme vyjádření relativního rizika v podobě násobku, kolikrát častěji se daný fenotyp vyskytuje u nositele určitého genotypu ve srovnání s osobami jiného „normálního“ genotypu. Odhlédneme-li od jistoty, že všichni zemřeme, nachází se v pásmu blízkém jistotě celkem slušná řádka vztahů genotyp-fenotyp. Nejnápadnější je to u dominantního typu dědičnosti monogenních chorob (znaků), kdy přítomnost i jen jedné alely může znamenat i rozvoj onemocnění. Parametrem, který vyjadřuje rozvoj onemocnění, lze ovlivnit další vlivy, jako je míra penetrance vyjádřená buď dobou latence, během níž se přítomný genotyp ještě ve fenotypu neprosadí, nebo poměrem mezi počtem osob, které příslušný genotyp mají, a počtem osob, které mají odpovídající fenotyp. Úplnou penetranci by byl stav, kdyby všichni nositelé příslušného genotypu měli i odpovídající fenotyp a jeho projevy by byly přítomné již v době našeho pozorování, např. od narození. Údaje o vztahu mezi genotypem a fenotypem jsou poměrně dobře prozkoumány u jednoduše dědičných chorob, a lze je proto použít i k hodnocení klinické užitečnosti. U komplexních chorob, kde je vztah mezi genotypem a fenotypem složitý a kde platí, že různé stavy genomu mohou vést k podobnému fenotypu, je i jakékoliv vyjádření o klinické užitečnosti genetického testování problematické přesto, že se o to řada autorů již pokouší (18–21). Je problematické

hlavně proto, že procesům, které v genomu probíhají jak v rámci jeho základní funkce, tak pod vlivem vnějšího prostředí, zatím ještě nedostatečně rozumíme. A to nejen v individuálním genomu každého z nás, který rozhodně není totožný s genomy ostatních osob (existuje strukturní i funkční variabilita), ale i na úrovni populační a evoluční. Dnes je sice již možné vyšetřit celý genom, i když zatím jen z hlediska určitých míst, např. SNP (jednonukleotidových polymorfismů), ale díky pokroku v sekvenčních technikách je možné, že v budoucnosti budeme moci získat při přijatelných nákladech i kompletní nukleotidovou sekvenci. Pak při znalosti všech eventualit mezigenových vztahů (22) budeme moci popsat genetický podklad našeho fenotypu (23, 24). Potřeba zvládnout i druhou a neméně důležitou část našeho problému, tj. zhodnocení významu všech ostatních vlivů, současných i minulých, je nepochybná, ale zatím také jen obtížně naplňovaná (25–29). Za tím účelem vznikají různé databáze, z nichž toxikologické problematice se věnovali Waters a Jackson (30).

Z hlediska výpočetního se pohybujeme v oblasti statistiky a počtu pravděpodobnosti. I zde stejně jako u dědivosti vycházejí výsledná čísla z různých velikých a často i různě definovaných souborů, a závěry se proto vyskytují v určitém, někdy značně širokém rozmezí (např. 7, 14, 31).

I když nepředpokládám, že by některý ze čtenářů chtěl proniknout hlouběji do podstaty a způsobu, jak k hodnotám rizika dospíváme, alespoň pro ty „výjimečně zvědavé“ poslouží odkaz na příručku statistiky v genetice „Handbook of Statistical Genetics“, kde se problematikou stanovení rizika zabývá A. Chakraborty (32). Najdeme v ní i zmínku o dalším, hojně užívaném parametru, jakým je tzv. PIC (polymorphism information content). Nehledě na jednoduchou mendelovskou dědičnost, u níž jsou odhady rizik zcela elementární – např. pro dominantní znak s plnou penetrancí, který nese jeden z rodičů, je pravděpodobnost narození dítěte se stejným znakem 50% neboli 0,5, pro situace se složitější genetickou determinací vycházíme z populačních údajů. Především zjišťujeme, jak často se uvedený znak vyskytuje v populaci, jak často se vyskytuje u dětí postižených rodičů (17), a hodnotíme tzv. empirické riziko. **U něho opět platí, že získané hodnoty mají svůj rozptyl a nemusí se hodit pro všechny posuzované případy.**

Vhodným příkladem nám mohou být nádorová onemocnění, která se obvykle vyskytují sporadicky (nahodile), někdy však v rodinném nakupení. V případě rodinného nakupení často zjistíme nějakého společného jmenovatele v podobě genotypu charakteristického pro všechny postižené – identifikujeme vrozenou (dědičnou) dispozici, která může být specifická pro určitý typ nádoru, nebo naopak ji nalézáme jako příčinu nádorových onemocnění nejrůznějšího typu. Toto platí jak pro zděděné dispozice, tak pro získané. Abychom byli konkrétnější, použijeme jako příklad nádory prostaty, jehož problematikou se pochopitelně zabývá velké množství prací. Empirické populační riziko je dáno výskytem v té které populaci.

Pro Českou republiku podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR bylo například v roce 2005 pro karcinom prostaty jako příčinu smrti uváděno < 100/100 000 (27,7 na 100 000), přičemž výskyt nemocných dosahoval téměř 100/100 000 (tab. 1) (viz Zdravot-

Tab. 1. Úmrtnost na zhoubné novotvary v ČR (= empirické populační riziko úmrtí) – výňatek z údajů zdravotnické ročenky za rok 2005

Diagnóza	na 100 000 mužů
C34 ZN průdušek a plic	28,3
C61 ZN prostaty	27,7
C25 ZN slinivky břišní	18,7
C16 ZN žaludku	15,1
C64 ZN ledviny	14,4
C20 ZN konečníku	14,3
C67 ZN močového měchýře	9,4

nická ročenka <http://www.uzis.cz>). Různé další pohledy na význam dědičných faktorů tohoto onemocnění pak najdeme v následujících pracích, z nichž většina se zabývá jednotlivými konkrétními geny (9, 12, 33–40).

Studie založené na celogenomových analýzách ať strukturních (jednonukleotidové polymorfismy – SNP) (41) nebo funkčních (transkripční profilování) (42–44) se snaží odhalit vztahy panující uvnitř genomu, mezi genomem, transkriptomem a fenotypem. Jejich nástrojů (počítačových programů – Polymorphism Interaction Analysis – PIA) se snaží využít některé laboratoře v rámci tzv. DTC (Direct-to-Customer) genetického testování. U obou přístupů však zůstává k řešení ještě řada problémů (45). Aby jimi generované výsledky byly dostatečně validní, je pro strukturní analýzy zapotřebí dostatečně velkých počtů analyzovaných vzorků. Nabízejí je již zmíněné metaanalýzy, které však často zanedbávají otázky populační struktury a mezipopulační rozdíly. Ty ale mohou mít podstatný vliv na jejich použitelnost, a proto je vždy zapotřebí platnost jejich závěrů ověřit na populaci, v níž mají být používány a jejíž strukturu známe (dnes se při zkoumání struktury populace již neomezujeme na fenotypové charakteristiky, ale hodnotíme i strukturu genotypovou). Podobným nedostatkem trpí i analýzy funkční a kromě toho se ukazuje, že funkční variabilita je zřejmě ještě mnohem vyšší než variabilita strukturní. Nehledě na technické problémy funkčních analýz (biočipové techniky) spojené se získáváním validních výsledků (analytická validita), je funkční variabilita na rozdíl od strukturní rovněž i dynamická, tj. mění se v čase. Zatím se zdají výsledky celogenomových studií v souvislosti s možnostmi jejich interpretace nepřilíš přesvědčivé, ačkoliv postupy jsou neustále „vylepšovány“ (21, 46, 47). I názory některých podnikatelů v této oblasti diagnostických služeb jsou opatrné a upozorňují na interpretační problémy (48).

Ze všech výše uvedených důvodů je zatím použití celogenomových analýz funkčních i strukturních (SNP) v rámci DTC považováno za neodpovědné (20). Tyto přístupy budou vyžadovat ještě mnoho výzkumného úsilí a kritického zhodnocení. Prudký rozvoj technických možností a nebývalé vysoký příliv informací nám nedopřává dost času potřebného k tomu, abychom stačili zhodnotit jejich význam a optimální způsob jejich využití. Ještě jsme se často ani nedokázali dohodnout na tom, jaká opatření jsou

úměrná jakému riziku, kdy poskytovat a jaká doporučení, v jaké míře aplikovat prevenci, léčebná či jiná opatření. Na prvním místě však chybí potřebná a odpovídající míra vzdělání.

ZÁVĚR

Obecně platí, že čím je podíl genotypu na vytvářeném znaku menší, tím významnější jsou vnější vlivy, a proto je i klinická užitečnost stanovení genotypu nízká tam, kde je genetický podíl malý, a pochopitelně nepřináší mnoho tam, kde již známe empirické riziko. Pokud se nepodaří stanovit nějakou hierarchii jednotlivých součástí genetické determinace, bude klinická užitečnost genetického testování u komplexních chorob tak, jak vypadá v současnosti, velice nízká. I v případě vnějších vlivů se již přistoupilo k jejich hodnocení, jenže to je ještě mnohem obtížnější než hledání odpovědných genů. Je to dáno tím, že vnější vlivy působí nejen na náš fenotyp, ale i na náš genotyp – nejen zprostředkovaně, ale i přímo. Navíc může být jejich působení kladné i záporné – některé vlivy nás chrání, jiné podporují vznik nemoci či urychlují její průběh. Kromě toho je třeba chápat vzájemné působení jednotlivých faktorů dynamicky, tj. v časové proměnlivosti, a samozřejmě nezapomínat na tzv. „kulturní“ dědičnost – přenášení určitých typů chování z generace na generaci (27, 28, 49–54). Po formální stránce řeší otázky používání genetického testování v medicíně doplňkový protokol k Úmluvě o lidských právech.

Vedle zdravotníků a dalších profesí, které například pečují o životní prostředí, o kvalitu potravin, sociální zabezpečení atd., se zdravotním rizikem zabývají pojišťovny, zvláště ty, které nabízejí tzv. životní pojistky. Jejich hodnocení může vycházet z údajů o populačním výskytu daných onemocnění (úrazů) a nemělo by zohledňovat tzv. **genetickou zátěž** pojišťovaných osob. Zatím v tomto směru převažuje tendence omezovat zdroje informací a jejich dostupnost, ale smysluplnější by bylo soustředit se na sankční obranu proti zneužívání takových informací.

LITERATURA

1. **Brdička R, et al.** Analytic Validation of Molecular Genetic Methods for Human Genom Analysis (Recommendation of SLG). *Klin Biochem Metabol* 2007; 1: 58–62.
2. **Brdička R, et al.** Clinical Validation of Genetic testing. *Klin Biochem Metabol* 2007; 1: 63.
3. **Wang J, Shete S.** A test for genetic association that incorporates information about deviation from Hardy-Weinberg proportions in cases. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 53–63.
4. **Harris H.** Enzyme polymorphisms in man. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1966; 164 (sv 995): 298–310.
5. **Storgaard L, et al.** Genetic and environmental correlates of semen quality a twin study *Epidemiology* 2006; 17: 674–681.
6. **Distel MA, et al.** Heritability of self-reported phobic fear. Broad-sense heritability estimates ranged from 36 to 51% and were similar for men and women. *Behav Genet* 2008; 38: 24–33.
7. **Carbonaro F, et al.** Heritability of intraocular pressure a classical twin study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1125–1128.
8. **Willemssen G, et al.** Heritability of self-reported asthma and allergy a study in adult. Dutch twins, siblings and parents. *Twin Res Hum Genet* 2008; 1: 132–142.
9. **Sun J, et al.** Cumulative effect of five genetic variants on prostate cancer risk in multiple study populations. *Prostate* 2008; 68: 1257–1262.
10. **Silventoinen K, et al.** Heritability of body size and muscle strength in young adulthood a study of one million. *Swedish men Genet Epidemiol* 2008; 32: 341–349.
11. **Marchini J, et al.** The effects of human population structure on large genetic association studies. *Nat Genet* 2004; 36: 1129–1130.
12. **Drake BF, et al.** Racial differences in prostate cancer screening by family history. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 579–583.
13. **Cassidy-Bushrow AE, et al.** Coronary artery calcification progression is heritable. *Circulation* 2007; 116: 25–31.
14. **Hamdani N, et al.** Heritability and candidate genes in tobacco use *Encephale* 2006; 32: 966–975.
15. **Malkin I, et al.** Heritability of a skeletal biomarker of biological aging. *Biogerontology* 2007; 8: 627–637.
16. **Porteous D.** Genetic causality in schizophrenia and bipolar disorder out with the old and in with the new. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18: 1–6.
17. **Rybacki BA, Elston RC.** The relationship between the sibling recurrence-risk ratio and genotype relative risk. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 593–604.
18. **Marchini J, et al.** Genome-wide strategies for detecting multiple loci that influence complex diseases. *Nat Genet* 2005; 37: 413–417.
19. **Wray NR, et al.** Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies. *Genome Res* 2007; 17: 1520–1528.
20. **Offit K.** Genomic profiles for disease risk. *JAMA* 2008; 299: 1353–1355.
21. **Iles MM.** What can genome-wide association studies tell us about the genetics of common disease. *PLoS Genet* 2008; e33.
22. **Tan Q, et al.** Retrospective analysis of main and interaction effects in genetic association studies of human complex traits. *BMC Genet* 2007; 870.
23. **Chung Y, et al.** Odds ratio based multifactor-dimensionality reduction method for detecting gene-gene interactions *Bioinformatics* 2007; 23: 71–76.
24. **Chen SH, et al.** A support vector machine approach for detecting gene-gene interaction *Genet Epidemiol* 2008; 32: 152–167.
25. **Ambrosini GL, et al.** Dietary patterns identified using factor analysis and prostate cancer risk a case control study in Western Australia. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 364–370.
26. **Mink PJ, et al.** Pesticides and prostate cancer a review of epidemiologic studies with specific agricultural exposure information. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17: 97–110.
27. **Chávez A, Muñoz de Chávez M.** Nutrigenomics in public health nutrition short-term perspectives. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (Suppl 1): S97–S100.
28. **Ullah MF, Khan MW.** Food as medicine potential therapeutic tendencies of plant derived polyphenolic compounds. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9: 187–196.
29. **Ørstavik RE, et al.** Genetic and environmental contributions to depressive personality disorder in a population-based sample of Norwegian twins. *J Affect Disord* 2007; 99: 181–189.

30. **Waters M, Jackson M.** Databases applicable to quantitative hazard/risk assessment-Towards a predictive systems toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 233: 34–44.
31. **Rigby AS, et al.** HLA haplotype sharing in rheumatoid arthritis sibships risk estimates subdivided by proband genotype. *Genet Epidemiol* 1998; 15: 403–418.
32. **Chakraborty R.** Statistical Basis of Risk Calculations in Handbook of Statistical Genetics. Balding DJ, Bishop M, Cannings C. (eds). New York: John Wiley & Sons Ltd 2001.
33. **Beuten J, et al.** CYP1B1 variants are associated with Prostate Cancer in non-Hispanic and Hispanic Caucasians *Carcinogenesis* 2008; 29: 1751–1757.
34. **Holt SK, et al.** Association of megalin genetic polymorphisms with prostate cancer risk and prognosis. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3823–3831.
35. **Huse K, et al.** Genetic variants of the copy number polymorphic beta-defensin locus are associated with sporadic prostate cancer. *Tumour Biol* 2008; 29: 83–92.
36. **Narod SA, et al.** Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *Br J Cancer* 2008; 99: 371–374.
37. **Ostrander EA, Johannesson B.** Prostate cancer susceptibility loci finding the genes. *Adv Exp Med Biol* 2008; 617: 179–190.
38. **Wakefield CE, et al.** Issues faced by unaffected men with a family history of prostate cancer a multidisciplinary overview *J Urol* 2008; 180: 38–46.
39. **Hemminki K, et al.** New cancer susceptibility loci: Population and familial risks. *Int J Cancer* 2008; 123: 1726–1729.
40. **Arsova-Sarafinovska Z, et al.** Manganese superoxide dismutase (MnSOD) genetic polymorphism is associated with risk of early-onset prostate cancer. *Cell Biochem Funct* 2008 26: 771–777.
41. **Mechanic, LE.** Polymorphism Interaction Analysis (PIA) a method for investigating complex gene-gene interactions. *BMC Bioinformatics* 2008; 9: 146.
42. **Clarke J, West, M.** Bayesian Weibull tree models for survival analysis of clinico-genomic data. *Stat Methodol* 2008; 5: 238–246.
43. **Schliekelman P, Slatkin M.** Multiplex relative risk and estimation of the number of loci underlying an inherited disease. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1369–1385.
44. **Schliekelman P.** Statistical power of expression quantitative trait loci for mapping of complex trait loci in natural populations. *Genetics* 2008; 178: 2201–2216.
45. **Lasky-Su J, et al.** On the replication of genetic associations timing can be everything! *Am J Hum Genet* 2008; 82: 849–858.
46. **Slatkin M.** Genotype-specific recurrence risks as indicators of the genetic architecture of complex diseases. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 120–126.
47. **Li J.** A novel strategy for detecting multiple loci in Genome-Wide Association Studies of complex diseases. *Int J Bioinform Res Appl* 2008; 4: 150–163.
48. **Dodsworth S.** SNP genotyping aids diagnostic development. *GEN* 2008; 28: 50–52.
49. **Herceg Z.** Epigenetics and cancer towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors. *Mutagenesis* 2007; 22: 91–103.
50. **Olden K, White SL.** Health-related disparities influence of environmental factors. *Med Clin North Am* 2005; 89: 721–738.
51. **Olden K.** Toxicogenomics – a new systems toxicology approach to understanding of gene-environment interactions. *Ann NY Acad Sci* 2006; 107: 6703–6706.
52. **Ishikawa H, et al.** A polymorphism of the methionine synthase reductase gene increases chromosomal damage in peripheral lymphocytes in smokers. *Mutat Res* 2006; sv 599: 135–143.
53. **Ishikawa H, et al.** Genotoxic effects of alcohol in human peripheral lymphocytes modulated by ADH1B and ALDH2 gene polymorphisms. *Mutat Res* 2007; sv 615: 134–142.
54. **Fontaine-Bisson B, et al.** Genetic polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha modify the association between dietary polyunsaturated fatty acids and fasting HDL-cholesterol and apo A-I concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 768–774.

Přívazek:

adresy programů genetického vyhodnocování:
<http://linkage.rockefeller.edu/soft/list.html>

Stres v nukleárních proteinech

Stresová granula (Sgs) a procesní tělíska (PB) jsou mikroskopem viditelná ribonukleínová granula, která regulují translaci a rozklad RNA. Bylo identifikováno 101 lidských genů, nutných pro Sg a 39 pro PB a 31 pro jejich koordinaci. Některé složky hexosamin-biosyntetické cesty reverzibilně modifikují proteiny s O-N-acetyl-

glukosaminem (O-GlcNAc) v odpovědi na stres. Ukazuje se, že právě modifikace O-GlcNAc v translačním mechanismu je nutná pro ageraci nepřeložených messengerových ribonukleínových proteinů do Sgs. Nedostatek enzymů hexosaminové biosyntetické cesty v bujících kvasinkách může přispívat k rozdílu mezi savčími Sgs a příbuznými kvasinkovými tělisky EGP.

Literatura:

Takbum Ohn et al. A functional RNAi screen links O-GlcNAc modification of ribosomal proteins to stress granule and processing body assembly *Nature Cell Biology* 2008; 10: 1224–1231.

P. Barták

Funkce dyneinu v buňce

Axony a dendrity se liší jak v organizaci mikrotubulů, tak organel a proteinů, které obsahují. Klíčovým je dynein v polarizovaném transportu a v kontrole polarizovaného transportu a orientace axonálních mikrotubulů dendritických arborizovaných neuronů u *Drosophila megalogaster*. Dy-

nein je také nezbytný pro dendrit-specifickou lokalizaci výběžků Golgiho a iontového kanálu Pickpocket. Axonální mikrotubuly jsou normálně orientovány uniformně plus-end-distal, nicméně dynein je třeba pro rozlišení vlastností axonů a dendritů: Bez dyneinu dendritické organely a proteiny vstupují do axonu a axonální mikrotubuly přestávají mít unifikovanou polaritu.

Literatura:

Yi Zheng et al. Dynein is required for polarized dendritic transport and uniform microtubule orientation in axons. *Nature Cell Biology* 2008; 10: 1172–1180.

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Mastné kyseliny

1. Výskyt a biologický význam

Tvrzická E, Staňková B, Vecka M, Žák A.
Univerzita Karlova v Praze, I. lékařská fakulta, IV. interní klinika

SOUHRN

Mastné kyseliny jsou monokarboxylové kyseliny s uhlíkovým řetězcem od 2 do 36 atomů a 0–6 dvojnými vazbami. Jejich fyzikálně-chemické vlastnosti se promítají do sloučenin, kde představují podstatnou složku (lipidy), stejně tak jako do vyšších organizovaných struktur (plazmatické membrány, lipoproteiny). Mastné kyseliny jsou syntetizovány z dvouuhlíkatých nebo tříuhlíkatých prekurzorů; jejich odbourávání β -oxidací je doprovázeno uvolněním energie. Mastné kyseliny rozdělujeme podle počtu dvojných vazeb na nasycené, mononenasycené a vícenenasycené. Jednoduché lipidy jsou estery mastných kyselin a alkoholů – cholesterolu, glycerolu, sfingosinu a jejich derivátů. Endogenní kyseliny mohou být desaturovány až do $\Delta 9$ polohy, desaturace do vzdálenějších pozic je možná pouze u exogenních (esenciálních) kyselin (linolové (řada n-6) a α -linolenové (řada n-3)). Cirkulující lipidy ve formě lipoproteinů se skládají z esterů cholesterolu a triglyceridů v nepolárním jádru a z fosfatidylcholinu, sfingomyelinu a volného cholesterolu v polárním obalu. Neesterifikované mastné kyseliny (produkt lipolýzy a zdroj pro syntézu lipidů) jsou vázány na plazmatický albumin. Membránové lipidy, které zajišťují fluiditu i další funkce membrán, zahrnují fosfatidylcholin, fosfatidyletanolamin, sfingomyelin a další (minoritní) fosfolipidy.

Klíčová slova: mastné kyseliny, lipidy, lipoproteiny, metabolismus.

SUMMARY

Tvrzická E, Staňková B, Vecka M, Žák A. Fatty acids – 1. Occurrence and biological significance
 Fatty acids are monocarboxylic acids with chain-length 2–36 carbon atoms and 0–6 double bonds. Their physico-chemical properties are reflected also in the compounds, where fatty acids represent an important component (phospholipids, triglycerides), as well as in higher organized structures (plasma membranes, lipoproteins). Fatty acids are synthesized from two-carbon precursors; their degradation by β -oxidation is accompanied by energy-release. Fatty acids are classified with respect to double bonds into saturated, monounsaturated and polyunsaturated. Simple lipids are esters of fatty acids and organic alcohols – cholesterol, glycerol and sphingosine and their derivatives. Endogenous acids can be desaturated up to $\Delta 9$ position; desaturation to other position is possible only from exogenous (essential) acids [(linoleic (n-6 series) and α -linolenic (n-3 series)]. Circulating lipids (in form of lipoproteins) consist of cholesterol esters and triglycerides in nonpolar core and phosphatidylcholin and sphingomyelin in the polar envelope of lipoproteins. Nonesterified fatty acids (product of lipolysis and source for lipid synthesis) are bound to plasma albumin. Membrane lipids, which ensure membrane fluidity and other functions, consist of phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, sphingomyelin and some other (minor) phospholipids.

Key words: fatty acids, lipids, lipoproteins, metabolism.

Tv.

Čas Lék čes 2009; 148: 16–24.

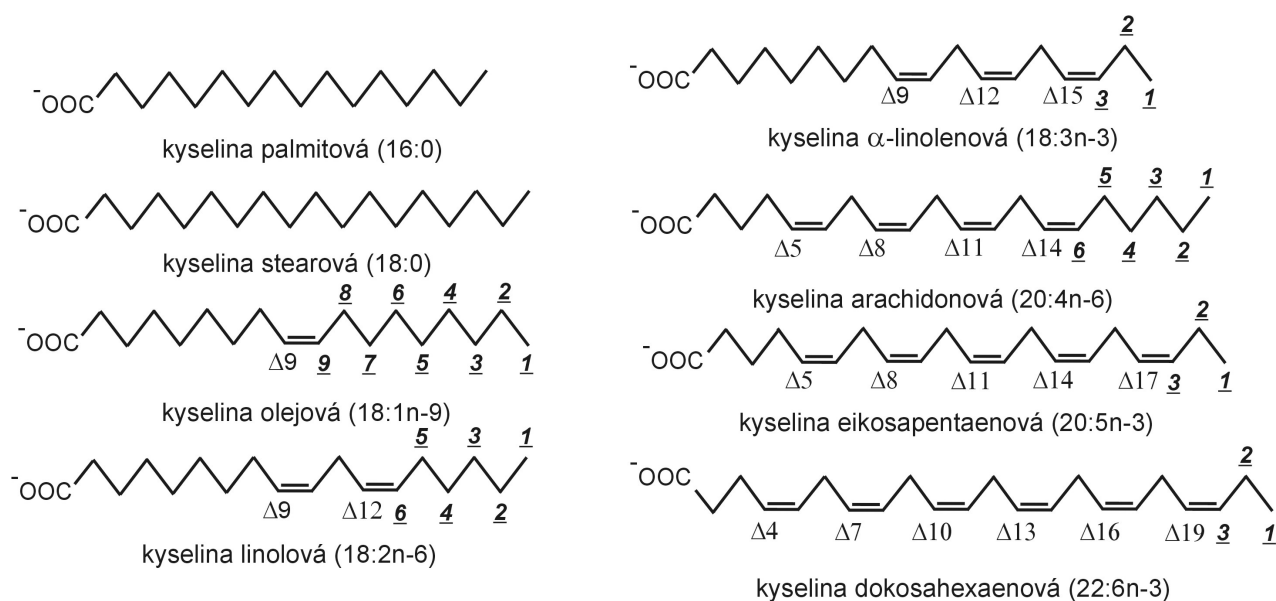
ÚVOD

Mastné kyseliny (FA) jsou strukturální součástí lipidů, které spolu s bílkovinami a sacharidy představují základní stavební kameny živé hmoty (1). Jsou to buď nasycené, nebo nenasycené karboxylové kyseliny s uhlíkovým řetězcem od

2 do 36 atomů. U vyšších živočichů a rostlin dominují FA se 16 a 18 uhlíkovými atomy, tj. kyseliny palmitová, stearová, olejová a linolová. Kyseliny s řetězcem kratším než 14 a delším než 22 uhlíkových atomů představují minoritní část. Většina FA má sudý počet atomů uhlíku, vzhledem k syntéze z dvouuhlíkatých jednotek. Přibližně polovina FA je nenasy-

Adresa pro korespondenci:

RNDr. Eva Tvrzická, CSc.
 IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
 U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
 fax: +420 224 923 524, e-mail: eva.tvrzicka@vfn.cz



Obr. 1. Strukturální vzorce mastných kyselin.

Při elongaci a desaturaci zůstává zachováno značení omega (n-), zatímco značení delta se mění; elongace i beta-oxidace probíhají na karboxylovém konci řetězce.

cených, s 1–6 dvojnými vazbami. Vícenenasycené FA (PUFA) jsou charakterizovány pentadienovým uspořádáním dvojných vazeb.

Mastné kyseliny jsou velmi často vyjadřovány schematickým vzorcem $CN:p n-x$, kde CN (uhlíkové číslo) představuje celkový počet atomů uhlíku, p – počet dvojných vazeb, x – polohu první dvojné vazby od metylové skupiny (n). Strukturální vzorce a značení vybraných FA jsou uvedeny na obrázku 1.

FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ VLASTNOSTI

Bod tání mastných kyselin se zvyšuje s rostoucí délkou řetězce a klesá s rostoucím počtem dvojných vazeb. Tyto vlastnosti se promítají i do sloučenin, kde FA představují podstatnou složku (lipidy), stejně tak jako do vyšších organizovaných struktur (plazmatické membrány, lipoproteiny). Dvojně vazby mají za fyziologických podmínek převážně *cis*-konfiguraci, která způsobuje ohyb uhlíkového řetězce pod úhlem 60° . Tato vlastnost určuje sterické uspořádání řetězce, snižuje van der Waalsovy interakce, a tím i bod tání (2).

Stupeň nenasyčenosti (počet dvojných vazeb v *cis*-konfiguraci) ovlivňuje významně mikroviskozitu buněčných membrán, jejich tloušťku a následně také funkce proteinů asociovaných s membránami (enzymy, buněčné receptory, membránové transportéry a iontové kanály).

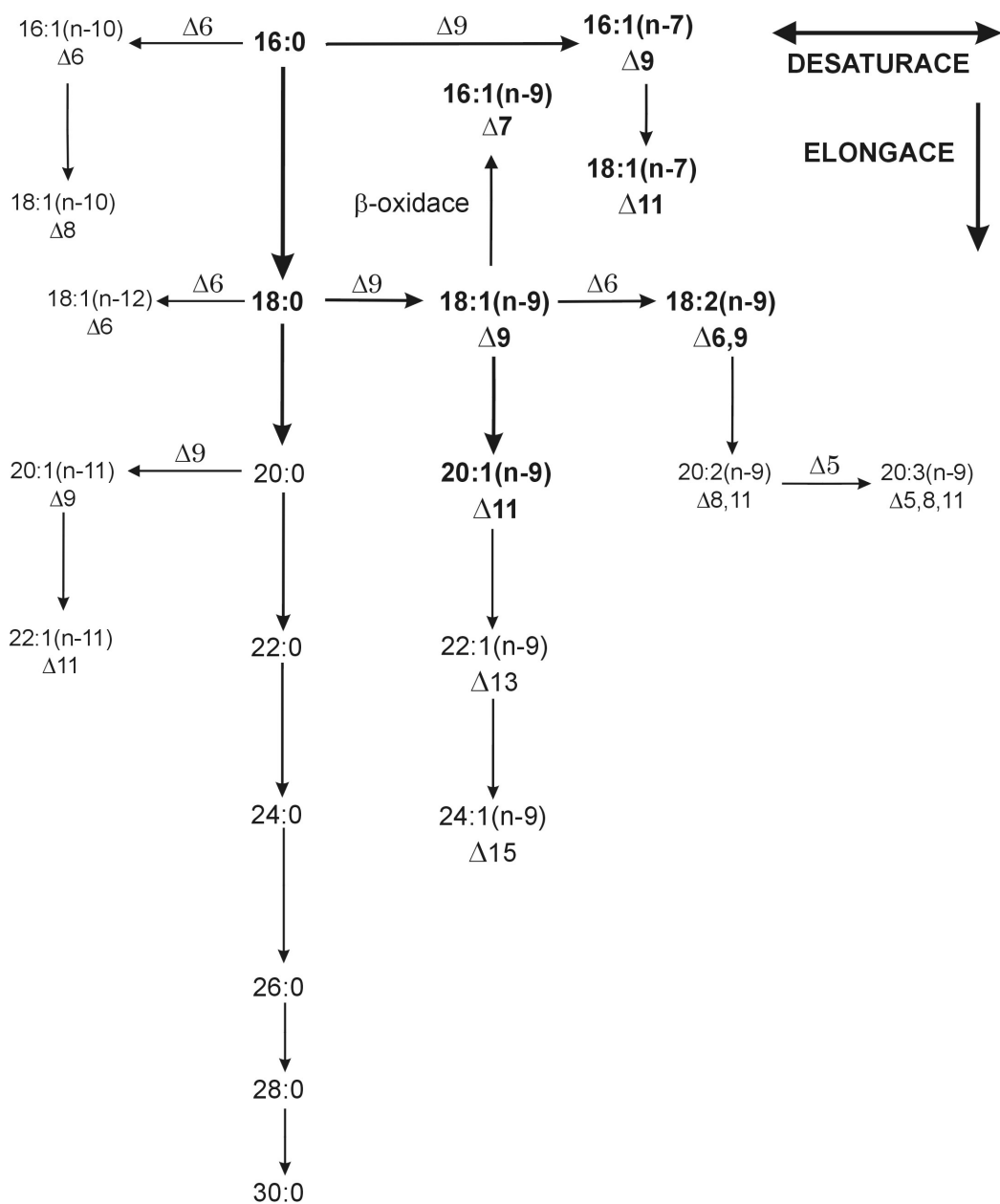
Rozpustnost FA ve vodě s rostoucí délkou řetězce klesá. Ve zředěných roztocích jsou FA přítomny jako monomery, ve vyšších koncentracích (nad hodnotou tzv. kritické micelární koncentrace) pak tvoří micely. V micelách jsou karboxylové skupiny orientovány směrem do vodné fáze, zatímco hydrofobní alifatická část je orientována dovnitř micely (3). Amfifilní charakter fosfolipidů (PL) se uplatňuje i v lipozómech, které nacházejí stále širší využití v medicíně (4) i dalších oborech (kosmetika).

BIOSYNTÉZA MASTNÝCH KYSELIN

Mastné kyseliny jsou syntetizovány v cytoplazmě z dvouuhlíkatých nebo tříuhlíkatých prekurzorů za účasti přenašeče acylových skupin, NADPH a acetyl-CoA-karboxylázy (1). V mikrozomálním systému se účastní elongace malonyl-CoA, v mitochondriálním systému acetyl-CoA. Odbourávání FA β -oxidací v mitochondriích je doprovázeno uvolněním energie. V lidské krevní plazmě a tkáních bylo identifikováno asi 60 FA, z biologického hlediska jsou relevantní pouze některé z nich. Složení FA je charakteristické jak pro jednotlivé živočišné druhy, tak i pro jednotlivé tkáně.

Lidské (obecně savčí) tkáně jsou schopny syntetizovat nasycené FA (SFA) převážně se sudým počtem atomů uhlíku. Mononenasyčené FA (MFA) vznikají zavedením dvojně vazby do polohy $\Delta 9$ od uhlíkového atomu karboxylové skupiny. Reakce je katalyzována enzymem $\Delta 9$ desaturázou (1). Výsledkem desaturace kyseliny stearové (18:0) je kyselina olejová (18:1 n-9), u kyseliny palmitové (16:0) je to kyselina palmitolejová (16:1 n-7). Mononenasyčené FA řady n-9 s CN 20–24 jsou elongačními produkty kyseliny olejové, FA řady n-11 jsou desaturačními a elongačními produkty kyseliny arachidové (20:0), jak schematicky ukazuje obrázek 2. Další desaturací ($\Delta 6$, $\Delta 5$) a elongací kyseliny olejové vzniká Meadova kyselina (20:3 n-9), kterou lidský organismus produkuje pouze při nedostatku esenciálních FA (EFA) jako substrátu pro desaturaci, ve snaze zachovat fluiditu buněčných membrán (5).

Vícenenasycené FA obsahují 2–6 dvojných vazeb v pentadienovém uspořádání. Za EFA jsou považovány PUFA s první dvojnou vazbou lokalizovanou na třetím (řada n-3) nebo šestém (řada n-6) uhlíkovém atomu od metylové skupiny. Tyto kyseliny není schopen organismus syntetizovat a je zcela závislý na jejich dietním přísunu. Základními prekurzory EFA jsou kyselina linolová (LA, 18:2 n-6) pro řadu n-6



Obr. 2. Elongace a desaturace endogenních mastných kyselin

Postupnou desaturací a elongací kyseliny stearové vzniká endogenní vícenenasycená kyselina 20:3n-9 (Meadova); tuto kyselinu vytváří organismus při nedostatku esenciálních mastných kyselin ve snaze zachovat fluiditu membrán a získat substrát pro tvorbu eikosanoidů.

a kyselina α -linolenová (ALA, 18:3 n-3) pro řadu n-3, zvané též mateřské FA. Obě kyseliny vznikají postupnou desaturací kyseliny olejové v endoplazmatickém retikulu a chloroplastu rostlin (1). Metabolickou přeměnu EFA ukazuje přehledně obrázek 3.

Mastné kyseliny v jednotlivých metabolických řadách mají odlišnou afinitu k enzymům i schopnost inhibovat desaturázy (v poměru FA n-3 : FA n-6 : FA n-9 ~ 10 : 3 : 1).

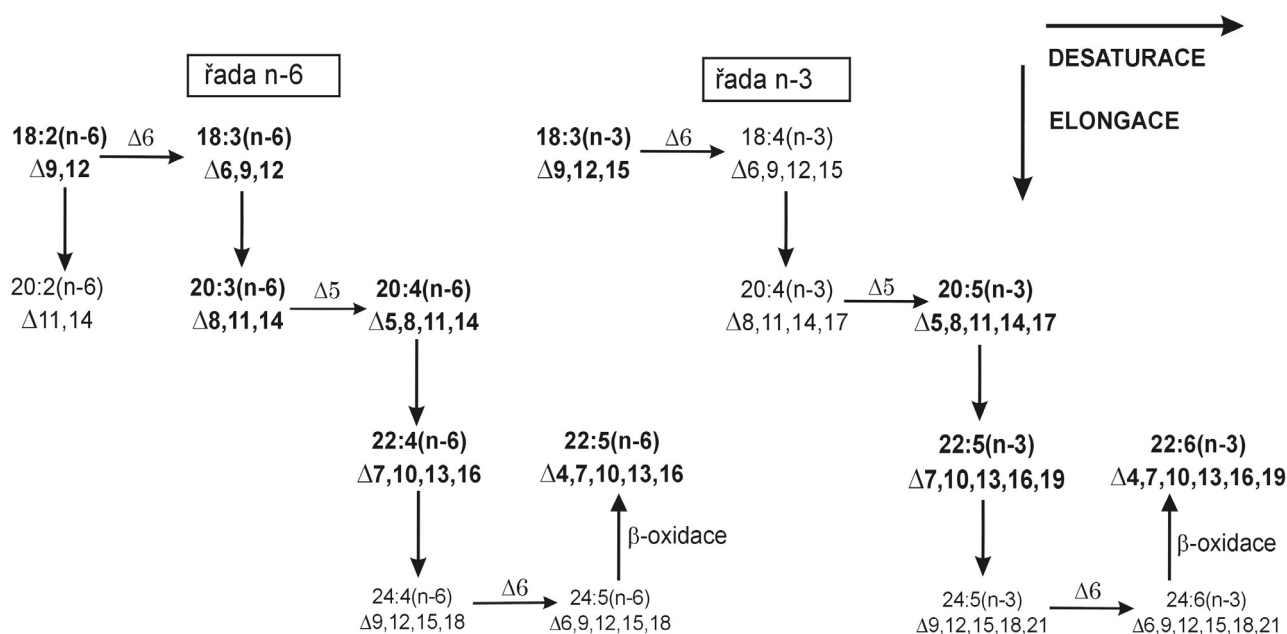
KLASIFIKACE A BIOLOGICKÉ FUNKCE

Mastné kyseliny rozdělujeme do několika skupin na základě jejich struktury, fyziologické úlohy a biologických účinků.

Nasycené mastné kyseliny

Nasycené mastné kyseliny dělíme do podskupin podle délky uhlíkového řetězce.

Mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA) zahrnují kyselinu octovou (2:0), propionovou (3:0) a máselnou (4:0); tyto kyseliny vznikají během fermentace vlákniny v proximální části tlustého střeva. Jsou rychle absorbovány, octová a částečně i propionová kyselina jsou resorbovány portální cirkulací, transportovány do jater a zde metabolizovány na glukózu (kyselina propionová) a mastné kyseliny (kyselina octová). Tento proces pokrývá 10–20 % klidového energetického výdeje organismu. Kyselina máselná a částečně i propionová jsou využívány v metabolismu kolonocytů (množení a obnova buněk).



Obr. 3. Elongace a desaturace esenciálních mastných kyselin

Kyseliny dokosapentaenová (22:5n-6) a dokosahexaenová (22:6n-3) nevznikají $\Delta 4$ desaturací svých teoretických prekurzorů; nejprve proběhne elongace na 24-uhlíkatý analog, poté jeho desaturace, a následnou β -oxidací teprve vznikají zmíněné produkty.

Kyseliny s krátkým řetězcem stimulují ve střevě:

- absorbují sodíku, chloridů, bikarbonátů a vody,
- zvyšují krevní průtok tlustým střevem,
- stimulují proliferaci kolonocytů a produkci hlenu,
- stimulují autonomní nervový systém ve střevě a produkci gastrointestinálních hormonů (gastrin, enteroglu-kagon),
- sníží aciditu obsahu tlustého střeva, a tím omezují růst saprofytických bakterií i hnilobný rozklad (6).

Mastné kyseliny se středním řetězcem (MCFA) zahrnují kyselinu kapronovou (6:0), kaprylovou (8:0) a kaprinovou (10:0). Ty jsou přímo resorbovány a transportovány portální žílou, na rozdíl od ostatních FA, které jsou zabudovány do triglyceridů (TG) a PL chylomikronů (CM) a resorbují se *via ductus thoracicus*. K intramitochondriálnímu přenosu těchto kyselin není nutná přítomnost karnitinu ani karnitin-palmitoyl transferázy. Tukové emulze obsahující TG s MCFA (MCT) jsou využívány jako nutriční podpora, vzhledem k jejich kratšímu biologickému poločasů a vyšší stabilitě vůči lipoperoxidaci. Tyto emulze rovněž potlačují pokles klidového energetického výdeje během kalorické restrikce a používají se v redukčních dietních režimech při léčbě obezity (7).

Mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (LCFA) zahrnují kyselinu laurovou (12:0), myristovou (14:0), palmitovou (16:0) a stearovou (18:0), které mají významný aterogenní a trombogenní potenciál. Tyto kyseliny představují 80–90 % celkových SFA přijímaných potravou. Jejich rostlinným zdrojem je především olej z kokosového ořechu (*Cocos nucifera*), olej z palmového jádra (*Elaeis guineensis*), kakaové máslo (*Theobroma cacao*), bambucký tuk z ořechů Shea (*Butyrospermum parkii*) a illipové máslo z ořechů Illipe (*Bassia latifolia*). Poslední tři produkty, které jsou významnou složkou čokolád, obsahují také asi 35 % kyseliny olejové. Potravním zdrojem LCFA z živočišné říše je máslo, vepřové sádlo a hovězí lůj (8).

Pravidelná konzumace LCFA zvyšuje hladinu cholesterolu, především cholesterolu v lipoproteinu o nízké hustotě (LDL-C), který má významný aterogenní potenciál a je dáván do souvislosti se zvýšenou úmrtností na ischemickou chorobu srdeční. Účinek jednotlivých FA na vzrůst koncentrací LDL-C klesá v řadě 12:0 > 14:0 > 16:0, účinek na pokles koncentrací cholesterolu v lipoproteinu o vysoké hustotě (HDL-C), v řadě 14:0 > 12:0 > 16:0. Kyselina stearová má neutrální účinek na koncentrace LDL-C a zvyšuje koncentrace HDL-C, jehož účinek je považován za antiaterogenní. Její trombogenní účinek je naopak považován za nejvyšší. Význam zvýšeného obsahu SFA v membránových raftech nebyl dosud zcela objasněn (9).

Aterogenní a trombogenní potenciál lze vyjádřit jako aterogenní index (AI) a trombogenní index (TI) (10):

$$AI = (12:0 + 4 \times 14:0 + 16:0) \times (PUFA \text{ n-6} + PUFA \text{ n-3} + MFA)^{-1}$$

$$TI = (14:0 + 16:0 + 18:0) \times (0,5 \times MFA + 0,5 \times PUFA \text{ n-6} + 3 \times PUFA \text{ n-3} + PUFA \text{ n-3} / PUFA \text{ n-6})^{-1}$$

Mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem (VLCFA) zahrnují kyselinu arachovou (20:0), behenovou (22:0), lignocerovou (24:0), cerotovou (26:0), montanovou (28:0) a melissovou (30:0), které jsou obsaženy v měřitelných koncentracích v krevním séru osob s vrozenými metabolickými poruchami, jako např. Zellwegerův syndrom, adrenoleukodystrofie vázaná na X-chromozóm, Refsumova choroba, Menkesova choroba (11). K léčbě těchto poruch mohou být využity PUFA n-3.

Mononenasyčené mastné kyseliny

Mononenasyčené mastné kyseliny rozlišujeme podle konfigurace dvojné vazby. Hlavními představiteli FA v *cis con-*

figuraci jsou kyselina olejová (18:1 n-9), vakcenová (18:1 n-7) a palmitolejová (16:1 n-7). Endogenní původ mají dále kyseliny myristolejová (14:1 n-5), gondoová (20:1 n-9), eruková (22:1 n-9) a nervonová (24:1 n-9c), které jsou přítomny pouze v minoritním zastoupení. Exogenního původu jsou kyseliny gadolová (20:1 n-11), eruková a cetolová (22:1 n-11). Kyselina eruková, která je hojně zastoupena v oleji nekultivované řepky olejné (*Brassica campestris*), je považována za kardiotoxickou. Experimenty s laboratorními zvířaty ukázaly depozita tuku následované lézemi myokardu (12). Tyto nálezy daly podnět k vypěstování tzv. bezerukové řepky, kde je obsah kyseliny erukové minimální. Konzumace oleje s vyšším obsahem kyseliny erukové měla u pacientů s adrenoleukodystrofií pozitivní účinky na fluiditu membrán krevních destiček, ale negativní účinky na myokard je třeba mít rovněž na zřeteli (13).

Kyselina olejová v dietě má antiaterogenní i antitrombotické účinky (zvyšuje poměr HDL-C/LDL-C, snižuje agregabilitu destiček). Inkorporace kyseliny olejové do plazmatických lipidů (esterů cholesterolu (CE), TG a PL lipoproteinových částic) zvyšuje jejich odolnost vůči lipoperoxidaci. Náhrada SFA za kyselinu olejovou (v množství zhruba 7 energetických %) snižuje koncentrace TG, LDL-C a zvyšuje koncentrace HDL-C spolu s úpravou inzulínové rezistence. Podmínkou je příjem tuků, který nepřesahuje 30 energetických % (14). Kyselina olejová je majoritní kyselinou olivového oleje (*Olea europaea*), saflorového oleje ze semínek světlice barvířské (*Carthamus tinctorius*), kultivaného řepkového oleje (*Brassica campestris*), kanolového oleje z geneticky modifikované řepky (*Canola*), oleje z buršských ořechů (*Arachis hypogaea*), z lískových ořechů (*Corylus americana*), sladkých mandlí (*Prunus amygdalus dulcis*) a avokáda (*Persea gratissima*). Nižší obsah kyseliny olejové (40–50 %) je v oleji z ovoce palmy olejné (*Elaeis guineensis*), v oleji z rýžových otrub (*Oryza sativa*), kukuřičném (*Zea mays*) a sezamovém oleji (*Sesamum indicum*). Řada olejnatých plodin je geneticky modifikována za účelem zvýšení obsahu kyseliny olejové, která nepodléhá snadno lipoperoxidaci a působí příznivě na obsah krevních lipidů (8).

Šlechtěním kanoly, která za normálních podmínek obsahuje asi 1 % kyseliny stearové, lze získat produkt s vysokým obsahem (až 40 %) této kyseliny, což je výhodné pro výrobu margarínů. Kyselina stearová je známa tím, že nezvyšuje obsah cholesterolu v krvi (na rozdíl od kyselin palmitové a myristové).

Hlavními představiteli FA s *trans* konfigurací dvojné vazby jsou kyselina elaidová (18:1 n-9t) a *trans*-vakcenová (18:1 n-7t). Pro lidský organismus jsou *trans*-FA exogenními kyselinami, jejichž atherogenní účinek je vyšší než u SFA. Hlavním zdrojem kyseliny elaidové v potravě jsou margaríny a ztužené pokrmové tuky (rostlinné oleje hydrogenované za použití nekvalitního katalyzátoru), kyselina *trans*-vakcenová se nachází v másle a dalších mléčných výrobcích (vzniká působením bakterií v zažívacím traktu přežvýkavců). Hydrogenované tuky se používají při přípravě cukrářských výrobků a rychlého občerstvení (tzv. "fast food"). Sterická konfigurace *trans*-FA je podobná jako u SFA, což se projevuje v obdobném účinku na rigiditu, a tím i vlastnosti buněčných membrán. *Trans* MFA jsou asi dvakrát účinnější pro vzrůst LDL-C a snížení HDL-C než SFA a je diskutován jejich vliv na vzrůst koncentrace Lp(a). Působení obou zmíněných

kyselin na lidský organismus není identické a rozdíly jsou stále předmětem studia (15, 16).

Vícenenasycené mastné kyseliny

Vícenenasycené mastné kyseliny obsahují dvě a více dvojných vazeb v molekule. Endogenní PUFA jsou řady n-9 a organismus je syntetizuje při nedostatku esenciálních PUFA. Tyto PUFA, které jsou výhradně exogenního původu, rozdělujeme do dvou skupin: řady n-3 a řady n-6. Mají výrazný antiaterogenní i antitrombotický účinek, který je dán jejich komplexním působením na koncentrace lipoproteinů, fluiditu membrán, funkci membránových enzymů a receptorů, modulaci produkce eikosanoidů, regulaci krevního tlaku a metabolismus minerálů. Přítomnost většího počtu dvojných vazeb v molekule FA však zvyšuje možnost lipoperoxidace.

Vícenenasycené FA řady n-6: Mateřskou kyselinou je LA, jejími hlavními metabolickými produkty jsou kyselina γ -linolenová (18:3 n-6), dihomogamma-linolenová (20:3 n-6) a arachidonová (20:4 n-6); minoritními složkami této řady jsou kyselina adrenová (22:4 n-6) a dokosapentaenová (22:5 n-6). Vysoký obsah PUFA n-6 (> 60 %) má olej sojový (*Glycine soja*), slunečnicový (*Helianthus annuus*), pupalkový (*Oenothera biennis*), saflorový olej z genetické variety světlice barvířské (*Carthamus tinctorius*), olej z hroznových jaderek (*Vitis vinifera*), z máku setého (*Papaver somniferum*), semínek brutnáku (*Borago officinalis*) a černého rybízu (*Ribes nigrum*). Nižší obsah (40–50 %) má olej z pšeničných klíčků (*Triticum vulgare*), kukuřice (*Zea mays*), vlašských ořechů (*Juglans regia*), semen bavlníku (*Gossypium*) a sezamu (*Sesamum indicum*) (8).

Vícenenasycené FA n-6 jsou aktivátory receptorů aktivovaných peroxizomovými proliferátory (PPAR $\gamma > \alpha$). Jejich metabolický účinek zahrnuje zvýšenou syntézu cholesterolu, zvýšenou aktivitu LDL-receptorů (která je důsledkem jejich zvýšené mRNA), zvýšenou aktivitu cholesterol 7 α -hydroxylázy (Cyp 7A1) a sníženou konverzi VLDL na LDL. Supplementace PUFA n-6 vede k poklesu celkového cholesterolu, LDL-C a HDL-C a ke zvýšené oxidaci a oxidabilitě částic LDL. Konečným efektem je „up-regulace“ LDL-receptorů a aktivity Cyp 7A1. Jako ligandy PPAR- γ zvyšují PUFA n-6 inzulínovou senzitivitu, mění distribuci tuku a velikost adipocytů (17, 18). Kyselina arachidonová je hlavním prekurzorem eikosanoidů (prostaglandinů a tromboxanů 2. série a leukotrienů 4. série), účinných signálních molekul uvnitř i vně buňky (19).

Vícenenasycené FA řady n-3: Mateřskou kyselinou je ALA, hlavními metabolickými produkty jsou kyseliny timnodonová (eikosapentaenová, EPA, 20:5 n-3) a klupadonová (dokosahexaenová, DHA, 22:6 n-3), v menší míře pak kyselina dokosapentaenová (22:5 n-3). Zdrojem kyseliny α -linolenové jsou semena a listy některých rostlin: sojové boby (*Glycine max*), lněné semeno (*Linum usitatissimum*), semena černého rybízu (*Ribes nigrum*) a listy brutnáku (8). Konverze ALA na její metabolity s 20–22 CN je podstatně efektivnější u mořských živočichů než u člověka, a proto jsou EPA a DHA v lidském organismu také převážně exogenního původu (20). Tyto kyseliny, především pak DHA, jsou ve vysoké míře obsaženy v nervové tkáni a v retině, kde zajišťují správnou funkci těchto orgánů; dále hrají důležitou roli

v signálové transdukcii, pravděpodobně regulací signalizace G-proteinu (21).

Jako ligandy PPAR- α mají PUFA n-3 řadu pleiotropních metabolických účinků. Předpokládá se, že aktivace PPAR- α má za následek pokles lipogeneze a sekrece VLDL potlačení vazebné bílkoviny pro sterol regulující elementy (SREBP-1), dále vzrůst aktivity lipoproteinové lipázy, pokles koncentrace apolipoproteinu C-III a zvýšený reversní transport cholesterolu. Jako výživový doplněk indukuje PUFA n-3 expresi odpráhujících proteinů a denzitu mitochondrií pomocí β -oxidace FA ve svalectech (22).

Imunomodulační aktivita PUFA n-3 souvisí s jejich schopností potlačovat aktivaci T-lymfocytů. Tato aktivace vyžaduje acylované proteiny, které jsou lokalizovány převážně v membránových raftech, z nichž se uvolňují zvýšeným působením PUFA n-3 (23).

Konjugované mastné kyseliny: Nejhojnějšími FA s konjugovaným systémem dvojných vazeb jsou izomery LA (CLA). FA se vyskytují v červeném mase a mléčných produktech. Krávy volně se pasoucí v přírodě mají několikanásobně vyšší obsah CLA ve svalovině i mléce než krávy živené uměle. Nejčastěji se vyskytuje kyselina rumenová, izomer *c*9, *t*11 CLA (RA), v menším množství pak izomery *t*7, *c*9 > *c*11, *t*13 > *c*8, *t*10 > *t*10, *c*12 (24). Kyselina rumenová vzniká desaturací kyseliny trans-vakcenové (18:1 *t*11), která je produktem bakteriálního působení v zažívacím traktu přežvýkavců a je také dominující trans FA v mléčných produktech. Konjugované FA mají tedy obdobný původ jako trans FA, jejich biologické účinky jsou však většinou příznivé. V experimentálních studiích *in vitro* i *in vivo* bylo zjištěno jak antioxidační působení konjugovaných FA (pravděpodobně v důsledku tvorby FA s furanovou strukturou), tak i antikancerogenní účinky. Ty byly paradoxně zjištěny ve studii zabývající se účinky přepáleného tuku (25). Izomer 18:2 *t*10, *c*12 inhiboval akumulaci tuku *in vivo*, izomer 18:2 *c*9, *t*11 zlepšoval parametry lipidového metabolismu ovlivněním exprese SREBP-1c a LXR α v játrech (26). Optimismus daný výsledky experimentálních studií se bohužel nepotvrdil jednoznačně ve studiích humánních; jako hlavní důvod lze předpokládat výrazně nižší dávkování pro člověka než pro experimentální zvířata (27). Tyto rozdíly a také rozdíly v účincích jednotlivých izomerů budou zřejmě ještě delší dobu středem pozornosti pro základní výzkum.

MASTNÉ KYSELINY JAKO STRUKTURÁLNÍ KOMPONENTY LIPIDŮ

Jednoduché lipidy jsou estery mastných kyselin a alkoholů – cholesterolu, glycerolu, sfingosinu a jejich derivátů. Podle typu báze rozlišujeme následující lipidové třídy (28):

- mastný alkohol – vosky
- cholesterol – cholesterol estery
- glycerol – triglyceridy, diglyceridy, monoglyceridy
- alkenylglycerol – eter-lipidy, plazmalogeny
- fosfoglycerol – glycerofosfolipidy
- glycerylhexosid – glyceroglycolipidy
- sfingosin – ceramidy
- fosfosfingosin – sfingofosfolipidy
- glykosfingosin – glykosfingolipidy

Strukturální vzorce jsou uvedeny na obrázku 4. Patofyziologické působení FA přímo souvisí s úlohou jednotlivých lipidů.

Cirkulující lipidy ve formě lipoproteinů se skládají z CE (60–70 % celkového cholesterolu) a TG v nepolárním jádru a z fosfatidylcholinu, sfingomyelinu a volného cholesterolu v polárním obalu. Neesterifikované FA (NEFA), produkty lipolýzy a zdroj pro syntézu lipidů, jsou v plazmě vázány na albumin (29).

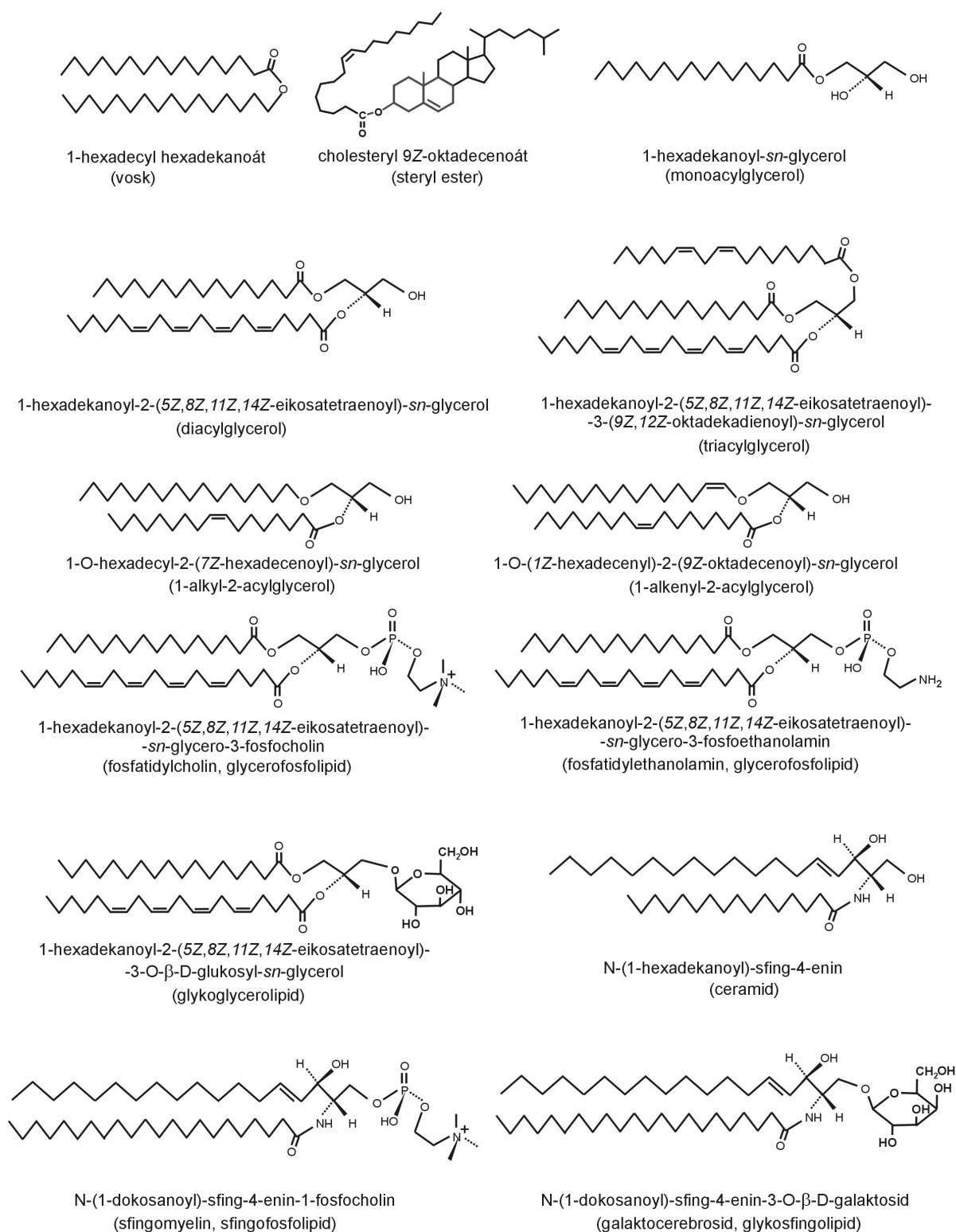
Estery cholesterolu představují transportní a zásobní formu cholesterolu v organismu; při teplotě vnitřního prostředí tvoří tekuté krystaly. Majoritní kyselinou transportních CE je LA (cca 50 %), následovaná kyselinou olejovou (18 %), palmitovou (15 %) a arachidonovou (7 %) (30). Intracelulární CE obsahují převážně kyselinu olejovou a palmitolejovou. U savců jsou CE syntetizovány intravaskulárně v reakci katalyzované enzymem lecitin : cholesterol acyl transferázou (LCAT). Tento enzym přenáší FA z prostředního uhlíkového atomu lecitinu na 3- β -OH skupinu cholesterolu za vzniku CE a lyzolecitinu. Estery cholesterolu tvoří podstatnou část jádra lipoproteinů LDL a HDL; jsou také hlavní komponentou lipidových inkluzí makrofágů a pěnových buněk v aterosklerotických lézích.

Triglyceridy jsou hlavní složkou jádra lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL), chylomikronů a lipidových inkluzí adipocytů. Nejhojnější FA v TG je kyselina olejová (40 %), dále pak kyseliny palmitová (22 %) a linolová (20 %) (31). Podobné zastoupení FA má také tuková tkáň: kyselina olejová 50 %, palmitová 22 % a linolová 12 %.

Fosfolipidy jsou spolu s neesterifikovaným cholesterolem hlavními lipidovými složkami polárního (hydrofilního) obalu lipoproteinů. Molekuly PL se volně zaměňují jak mezi jednotlivými lipoproteiny, tak mezi obaly lipoproteinů a plazmatickými membránami. Tento proces je realizován pomocí specifických bílkovinných přenašečů. Složení a obsah jednotlivých PL v obalu lipoproteinů je s výjimkou chylomikronů podobné u všech hlavních lipoproteinových tříd. Nejhojnějším PL je fosfatidylcholin (lecitin, PC), jehož obsah v plazmě dosahuje 60–70 %, následován sfingomyelinem (SM) (10–20 %), lyzofosfatidylcholinem (LPC) (3–5 %) a fosfatidylethanolaminem (PE) (2–6 %). Minoritními PL v plazmě jsou fosfatidylserin (PS) (1–2 %) a fosfatidylinozitol (PI) (1–2 %). V plazmatickém PC jsou nejhojnějšími FA kyseliny palmitová (30 %), linolová (25 %), stearová (14 %), olejová (11 %) a arachidonová (11 %) (30).

Některé parciální estery – monoglyceridy, diglyceridy, LPC a ceramidy – jsou intermediárními produkty syntézy či degradace dalších lipidů (jednoduchých i složených); jejich koncentrace v plazmě jsou velmi nízké, některé z nich ve funkci druhých posílů regulují řadu buněčných aktivit. Složení FA v těchto minoritních lipidech reflektuje složení FA v mateřských lipidových třídách.

Neesterifikované FA jsou v plazmě za fyziologických podmínek přítomny pouze ve velmi nízkých koncentracích (0,5–1,0 mmol/l), jejich profil je podobný jako u TG (32). Neesterifikované FA mohou být oxidovány, reesterifikovány nebo metabolizovány (elongovány či desaturovány). Při fyzické aktivitě jsou oxidovány ve svalectech, v klidovém režimu v játrech a myokardu. Většina NEFA je reesterifikována v játrech na TG a PL. Limitujícím krokem pro mobilizaci NEFA z tukové tkáně je aktivita hormon-senzitivní lipázy.



Obr. 4. Strukturální vzorce lipidových tříd

Zvýšené koncentrace NEFA působí toxicky na plazmatické membrány, což může mít za následek arytmie, protrombenní účinky ap. V kombinaci se zvýšenou koncentrací glukózy urychlují vznik reaktivních kyslíkatých a dusíkatých sloučenin i iniciaci a rozvoj endoteliální dysfunkce.

Membránové lipidy, které zajišťují fluiditu i další funkce membrán, zahrnují jako hlavní PL třídy PC, PE, SM

a jako minoritní PL třídy PS, PI, LPC a lyzofosfatidylethanolamin. Složení FA jednotlivých lipidových tříd výrazně ovlivňuje fluiditu membrán (33). Nejhojnějšími PL v buněčných membránách jsou PC a PE, s dominující kyselinou palmitovou a vysokým obsahem PUFA. Vyšší obsah PUFA má obvykle PE. Hlavní PL třídy výrazně ovlivňují biochemii membrán; orgány mají obvykle

mnohem více PE než buněčné membrány, které mají větší obsah SM. Zastoupení jednotlivých PL v membránách a složení jejich FA jsou charakteristické jak pro živočišné druhy, tak i pro jednotlivé tkáně; např. membrány jaterních buněk mají vysoký obsah PC, membrány mozkových buněk jsou bohaté na gangliosidy; buněčné membrány bakterií mají naopak nejvíce zastoupený PE.

ZÁVĚR

Struktura mastných kyselin a s ní související fyzikální a chemické vlastnosti předurčují tyto sloučeniny jako významné součásti živých organismů. V lipoproteinech se uplatňuje možnost atero- či antiaterogenního působení, v membránách jsou důležitým faktorem pro jejich fluiditu. V triglyceridech tukové tkáně slouží jako zdroj energie a izolátory, vícenenasycené mastné kyseliny odštěpené z fosfolipidů jsou zdrojem pro tvorbu eikosanoidů, hrají roli v přenosu signálů, modulují transkripci genů a jsou důležitými ligandy receptorů. V neposlední řadě jsou využívány i v léčbě a prevenci některých onemocnění. O těchto vlastnostech bude pojednávat 2. díl této práce.

Zkratky

AI	– aterogenní index
ALA	– kyselina α -linolenová (α -linolenic acid)
CE	– cholesterol ester
CLA	– konjugovaná kyselina linolová (conjugated linoleic acid)
CN	– uhlíkové číslo (carbon number)
CoA	– koenzym A
Cyp 7A1	– cholesterol 7 α -hydroxyláza
DHA	– kyselina dokosaheptaenová (docosahexaenoic acid)
DPA	– kyselina dokosapentaenová (docosapentaenoic acid)
EFA	– esenciální mastné kyseliny (essential fatty acids)
EPA	– kyselina eikosapentaenová (eicosapentaenoic acid)
FA	– mastné kyseliny (fatty acids)
HDL-C	– cholesterol v lipoproteinu o vysoké hustotě (high density lipoprotein cholesterol)
LA	– kyselina linolová (linoleic acid)
LCAT	– lecitin : cholesterol acyl transferáza
LCFA	– mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (long chain fatty acids)
LDL-C	– cholesterol v lipoproteinu o nízké hustotě (low density lipoprotein cholesterol)
LPC	– lyzofosfatidylcholin
LXR	– jaterní receptor X (liver X receptor)
MCFA	– mastné kyseliny se středním řetězcem (medium chain fatty acids)
MCT	– triglyceridy se středním řetězcem (medium chain triglycerides)
MFA	– mononenasycené mastné kyseliny (monounsaturated fatty acids)
mRNA	– messenger ribonukleová kyselina
NADPH	– nikotinamid adenosin fosfát – redukována forma
NEFA	– neesterifikované mastné kyseliny (nonesterified fatty acids)
PC	– fosfatidylcholin
PE	– fosfatidyletanolamin
PI	– fosfatidylinositol
PL	– fosfolipidy

PPAR	– receptory aktivované peroxizomovými proliferátory (peroxisome proliferator activated receptor)
PS	– fosfatidylserin
PUFA	– vícenenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)
RA	– kyselina rumenová (ruminic acid)
SCFA	– mastné kyseliny s krátkým řetězcem (short chain fatty acids)
SFA	– nasycené mastné kyseliny (saturated fatty acids)
SM	– sfingomyelin
SREBP	– vazebná bílkovina pro sterol regulující elementy (sterol regulatory element binding protein)
TG	– triglycerid
TI	– trombogenní index
VLCFA	– mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem (very long chain fatty acids)
VLDL	– lipoprotein o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein)

LITERATURA

1. **Nelson DL, Cox MM.** Lipid Biosynthesis. In: Principles of Biochemistry. New York: W.H. Freeman and Comp. 2005; 787–815.
2. **Gunstone FD.** Fatty Acid Structure. In The Lipid Handbook. London: Chapman and Hall 1994; 1–19.
3. **Larsson K, Quinn PJ.** Physical Properties: Structural and Physical Characteristics. In The Lipid Handbook. London: Chapman and Hall 1994; 401–465.
4. **De Jong WH, Borm PJ.** Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. Int J Nanomedicine 2008; 3: 133–149.
5. **Mead JF.** The metabolism of polyunsaturated fatty acids. In Holman RT. Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids. Oxford: Pergamon Press 1971; 161–189.
6. **Compher C, Setto RW, Lew JI, et al.** Dietary fiber and its Clinical Applications to Enteral Nutrition. In Rombeau JL, Rolandelli RH. Clinical Nutrition: Enteral and Tube Feeding. Philadelphia: W.B. Saunders Comp. 1997; 81–95.
7. **Hainer V, Kunešová M, Štich V, et al.** Úloha olejů s obsahem triglyceridů s mastnými kyselinami o středním řetězci v dietní léčbě otylosti. Vliv na klidový energetický výdej a sérové lipidy. Čas Lék čes 1994; 133: 373–375.
8. **Larsson K, Quinn PJ.** Occurrence and Characteristics of Oils and Fats. In The Lipid Handbook. London: Chapman and Hall 1994; 47–223.
9. **Vemuri M, Kelley DS.** The Effects of Dietary Fatty Acids on Lipid Metabolism. In Chow CK. Fatty Acids in Foods and Their Health Implications. Boca Raton: CRC Press 2007; 591–630.
10. **Ulbricht TLV, Southgate DAT.** Coronary heart disease: seven dietary factors. Lancet 1991; 338: 985–992.
11. **Gotto AM.** Contemporary diagnosis and management of lipid disorders. Newtown, Pa.: Handbooks in Health Care Co. 2004.
12. **Beare-Rogers JL, Nera EA.** Cardiac fatty acids and histopathology of rats, pigs, monkeys and gerbils fed rapeseed oil. Comp Biochem Physiol B 1972; 41: 793–800.
13. **Stöckler S, Opper C, Greinacher A, et al.** Decreased platelet membrane anisotropy in patients with adrenoleukodystrophy treated with erucic acid (22:1)-rich triglycerides. J Inherit Metab Dis 1997; 20: 54–58.
14. **Richard G, Giacco R, Rivellese AA.** Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. Clin Nutr 2004; 23: 447–456.

15. **Oso FS, Moreira AS, Teixeira MT, et al.** Trans fatty acids in maternal milk lead to cardiac insulin resistance in adult offspring. *Nutrition* 2008; 24: 727–732.
16. **Booker CS, Mann JL.** Trans fatty acids and cardiovascular health: translation of the evidence base. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 448–456.
17. **Staels B.** The PPAR System and Regulation of Lipoprotein Metabolism. In Betteridge DJ. *Lipids and vascular disease*. London: Martin Dunitz Publ 2000; 27–37.
18. **Schoonjans K, Martin G, Staels B, et al.** Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 159–166.
19. **Vergroesen AJ.** Essential fatty Acids, Biomembranes and Eicosanoid Metabolism. In Vergroesen AJ, Crawford M. *The role of fats in human nutrition*. London: Academic Press 1989; 17–29.
20. **Brenna TJ.** Efficiency of conversion of [alpha]-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 127–132.
21. **Simopoulos AP.** Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 438–463.
22. **Burdge G.** Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implication. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 137–144.
23. **Calder PC.** N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003; 38: 343–352.
24. **Lawson RE, Moss AR, Ian Givens D.** The role of dairy products in supplying conjugated linoleic acid to man's diet: A review. *Nutr Res Rev* 2001; 14: 153–172.
25. **Pariza MW, Hargraves WA.** A beef-derived mutagenesis modulator inhibits initiation of mouse epidermal tumors by 7,12 dimethylbenz[a]anthracene. *Carcinogenesis* 1985; 6: 591–593.
26. **Pineda Torra I, Gervois P, Staels B.** Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 151–159.
27. **Tvrzická E, Vecka M, Žák A.** Konjugovaná kyselina linoleová – dietní suplement v prevenci kardiovaskulárních onemocnění? *Čas Lék čes* 2007; 146: 459–465.
28. **Harwood JL.** Lipid Structure. In *The Lipid Handbook*. London: Chapman and Hall 1994; 21–46.
29. **Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH.** The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 1955; 34: 1345–1353.
30. **Zuijdggeest-van Leeuwen SD, van der Heijden MS, Veld TR, et al.** Fatty acid composition of plasma lipids in patients with pancreatic, lung and oesophageal cancer in comparison with healthy subjects. *Clin Nutr* 2002; 21: 225–230.
31. **Tvrzická E, Vecka M, Staňková B, et al.** Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography-flame ionization detection Quantitative aspects. *Anal Chim Acta* 2002; 465: 337–350.
32. **de Almeida IT, Cortez-Pinto H, Hidalgo G, et al.** Plasma total and free fatty acids composition in human non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Nutr* 2002; 21: 219–223.
33. **Nelson DL, Cox MM.** *Biological Membranes and Transport*. In: *Principles of Biochemistry*. New York: W.H. Freeman and Comp. 2005; 369–420.

Práce byla podporována výzkumným záměrem MSM 0021620820 a MSM 0021620807.

Hledání dlouhověkosti

Ztráta genomové údržby může někdy přispět ke stárnutí, jak lze vidět na celé řadě předčasných projevů stáří, jež jsou součástí syndromů. V poslední době se objevily podobnosti předčasně zestárlých mutantů a u dlouhověkých myši s mutacemi v signálních cestách růstu. Zdá se to být

paradox, když oba extrémní stárnutí vykazují stejnou odpověď přežití, která je schopna oddálit patologické změny spojené se stářím a prodlužující dobu života. Pochopení mechanické podstaty takové odpovědi a spojení s genomovou údržbou by mohlo otevřít vzrušující možnosti v boji proti rakovině i proti nemocem stáří, současně s perspektivou dlouhověkosti.

Literatura:

Garinis GA, et al. DNA damage and ageing: new-age ideas for an age-old problem *Nature Cell Biology* 2008; 10: 1241–1247.

P. Barták

Vznik savčích chlupů–folikulu

Savčí chlupy jsou uspořádány podle osy přední–zadní a jsou spojeny s velice přesnou, ale jen málo pochopenou polarizací globálních buněk, tedy fenomenon známý jako PCP (planar cell polarity). Během embryogeneze probíhají změny ve tvaru buněk a jejich polarizaci, směrem anteriorním se naklání, morfologicky jsou polarizovány a oddíly jsou

uspořádány podle osy A-P, čili rodí se folikul. S jeho iniciací koinciduje asymetrická redistribuce Vangl2, Celsr1 a Fzd6 v bazální vrstvě. Nulové mutace Vangl2 a Celsr1 jsou zapotřebí pro jejich planární lokalizaci *in vivo* a fyzicky se spojují do komplexu *in vitro*. Nakonec je podán důkaz, že homotypické intracelulární interakce of Celsr1 jsou nezbytné pro získání Vangl2 a Fzd6 pro cell-cell kontakty.

Literatura:

Devenport D, Fuchs E. Planar polarization in embryonic epidermis orchestrates global asymmetric morphogenesis of hair follicles. *Nature Cell Biology* 2008; 10: 1257–1268.

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Osteoporóza: koho, kdy a jak léčit?

Štěpán J.

Revmatologický ústav, Praha a I. LF UK, Praha

SOUHRN

Osteoporóza je chronickým onemocněním masového výskytu a osteoporotické zlomeniny jsou závažným zdravotně-ekonomickým problémem. Měření množství kostního minerálu (BMD), které se osvědčilo při osteodenzitometrické diagnostice onemocnění podle doporučení WHO z roku 1994, nepostačuje pro klinické rozhodování koho a jak léčit. Přesnější posouzení individuálního rizika zlomeniny by bylo možné na základě hodnocení nejen množství, ale také kvality kostní hmoty a jejího uspořádání. Předpokladem toho jsou však nákladná, technicky náročná a často invazivní vyšetření. V praxi výhodnějším kompromisem je rozhodování o vhodnosti léčby podle absolutního rizika zlomeniny u daného pacienta na základě změněné hodnoty BMD a klinicky dostupných faktorů, nezávislých na BMD (pohlaví, věk, prodělaná zlomenina, zlomenina kyčle u rodičů, užívání glukokortikoidů, revmatoidní artritida, sekundární příčiny osteoporózy, kouření, abúzus alkoholu, případně zrychlený úbytek kostní hmoty). Moderní režimy antikatabolické (antiresorpční) léčby umožňují zachovat nejenom mikroarchitekturu, ale u většiny pacientů také přiměřenou obnovu kostní hmoty. Avšak i při účinné antiresorpční léčbě se riziko zlomenin s věkem dále zvyšuje, byť pomaleji. S věkem totiž klesá novotvorba organické kostní hmoty. Potřebnou aktivitu osteoblastů mohou obnovit osteoanabolické léky, které zvyšují objem nové zdravé kostní hmoty. Tím se zlepšuje kvalita a architektura kosti, klesá riziko nových obratlových i neobratlových zlomenin, ubývá bolesti zad a zlepšuje se v mnoha ohledech kvalita života nemocných. Trvání osteoanabolické léčby je časově omezeno. Aby se předešlo zvyšování rizika zlomenin po vysazení léčby, je nejvýhodnějším kompromisem anabolická a antikatabolická léčba v sekvenčním režimu. Při volbě léku je vhodné individuálně zvažovat příčiny úbytku kostní hmoty a očekávaný přínos léčby (mechanismus, jakým ovlivňuje stav kostní hmoty, její bezpečnost a účinnost). Antikatabolické léky jsou vhodné zejména při zvýšené osteoresorpci. Stimulace novotvorby kosti osteoanabolickou terapií je výhodná při involuční a glukokortikoidy indukované osteoporóze a pokud uchování kostní hmoty a její architektury antikatabolickými léky nepostačuje k účinnému snížení vysokého absolutního rizika zlomenin.

Klíčová slova: aminobisfosfonáty, osteoporóza, riziko, teriparatid, zlomeniny.

SUMMARY

Štěpán J.: Osteoporosis: Whom, when and how to treat?

Osteoporosis is a chronic disease of mass appearance and should be defined as a disease of decreased bone strength rather than a disease of decreased bone mass. Osteoporosis related fractures are of particular interest due to their high burden on the individual and society and also their importance as a target of pharmacological intervention. Bone mineral measurement (BMD), which is an established tool to diagnose osteoporosis (W.H.O., 1994) is not sufficient as a tool for treatment decisions. Currently, assessment of quality of bone is costly, technically demanding and/or invasive. In clinical practice, the W.H.O. recommendation (2007) enables a more advantageous assessment of individual absolute risk of fracture based on BMD and clinical risk factors independent of BMD (sex, age, prevalent fracture, parent fractured hip, use of glucocorticoids, rheumatoid arthritis, secondary osteoporosis, smoking, and excessive alcohol intake). Modern regimens of anticatabolic (antiresorption) therapies not only maintain bone microarchitecture but enable a sufficient bone renewal in majority of patients. However, even with anticatabolic treatments, aging is associated with decrease in new bone formation and mechanical competence of bone. Performance of bone osteoblasts and osteocytes, bone volume and quality and architecture of bone is improved in patients treated with bone anabolic agents. Teriparatide treatment considerably reduces risk of vertebral and nonvertebral fracture, back pain and different aspects of quality of life. However, use of the bone anabolic drugs is limited to 18-24 months. To prevent subsequent increase in risk of fracture, sequential treatments with anabolic and anti-catabolic drugs offer benefits needed for the long-term compliance. In conclusion, selection of drugs with the highest antifracture efficacy should be guided by the underlying mechanisms of osteoporosis, and by expectations of the treatment (safety and efficacy). Anti-catabolic drugs are most appropriate in patients with high bone turnover. Anabolic

Adresa pro korespondenci:
prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.
Revmatologický ústav
Na Slupi 4, 128 00 Praha 2
e-mail: stepan@revma.cz

treatment is indicated in patients with low bone formation in the elderly, in glucocorticoid induced osteoporosis, and where preservation of bone mass and bone architecture by anti-catabolic drugs is not sufficient to efficiently reduce high absolute risk of fracture.

Key words: aminobisphosphonate, fracture, osteoporosis, risk assessment, teriparatide.

Šr.

Čas Lék čes 2009; 148: 25–33.

ÚVOD

Osteoporóza je systémovým metabolickým onemocněním skeletu charakterizovaným poruchou mechanické odolnosti kosti a v důsledku toho zvýšeným rizikem zlomenin. Mechanická odolnost kosti je podmíněna jednak množstvím a kvalitou kostního minerálu a organické matrix, jednak prostorovým uspořádáním kostní hmoty, tedy zejména mikroarchitekturou a makroarchitekturou kosti (1). Onemocnění postihuje zpravidla celý skelet, ale nemá výraznější charakteristické klinické symptomy. Osteoporotické zlomeniny vznikají spontánně nebo při nepřiměřeně malém úrazu. I když je diagnóza onemocnění osteoporózou založena na kvantitativním měření denzity kostního minerálu (BMD), která nejlépe vypovídá o mechanické síle kostní hmoty, klinický význam osteoporózy je dán zlomeninami, podmíněnými tímto chronickým onemocněním. Osteoporóza (hodnocená měřením BMD) je tedy rizikovým faktorem zlomenin podobně, jako je hypertenze (hodnocená měřením krevního tlaku) rizikovým faktorem iktu.

ROZSAH PROBLÉMU OSTEOPORÓZY

Osteoporóza je u lidí nejčastějším kostním onemocněním. V Evropě trpí osteoporózou 6 % mužů a 21 % žen ve věku 50–84 let. V České republice je osteoporózou postiženo kolem 400 000 žen a 200 000 mužů (2), tedy podobně jako v jiných evropských zemích (5–6 % obyvatel). Ve věku 50–59 let trpí onemocněním 4 % žen, ve věku 60–69 let 8 % žen, ve věku 70–79 let 25 % žen a mezi 80–89 lety 48 % žen. Zrychlený úbytek kostní hmoty po menopauze spolu s menším objemem kostí a delší střední délkou života vysvětluje třikrát vyšší prevalenci osteoporózy a zlomenin u žen než u mužů. Je však třeba zdůraznit, že údaje o prevalenci one-

mocnění závisejí na definici (při jakém množství kostní hmoty je osteoporóza diagnostikována), na metodě měření množství kostního minerálu a jaká je referenční skupina, na měřeném místě skeletu, na počtu měřených míst skeletu a vyšetřované populaci.

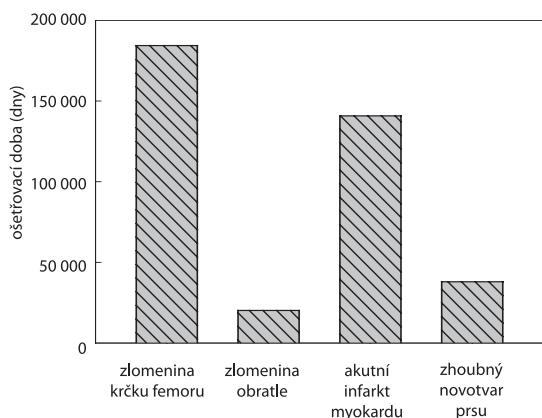
Nejvýznamnějšími osteoporotickými frakturami jsou zlomeniny obratlů, distálního předloktí, proximálního humeru a zlomeniny v oblasti kyčle, dále zlomeniny pánve, žeber, tibie a distálního femoru. Pravděpodobnost prodělat během dalšího života zlomeninu v oblasti **kyčle** je u padesátiletých českých žen 17 %, u mužů 4 %. Do jednoho roku od zlomeniny kyčle utrpí 2,5 % pacientů kontralaterální zlomeninu, do 5 let je to 8,2 % pacientů. Pravděpodobnost prodělat během dalšího života zlomeninu distálního **předloktí** je v Evropě u padesátiletých žen 20,8 % a u mužů 4,6 %. Pro klinickou zlomeninu obratle je tato pravděpodobnost 15,1 %, resp. 8,3 %, pro zlomeninu proximálního **humeru** 12,9 %, resp. 4,9 %, pro **kte-roukoliv** z těchto **fraktur** 46,4 %, resp. 22,4 % (3).

Podle údajů ÚZIS utrpělo v roce 2007 v České republice pertrochanterickou zlomeninu a zlomeninu krčku femoru 11 375 osob (3898 mužů a 8888 žen). **Počet hospitalizací pro tyto diagnózy (20 020) byl obdobný jak v předchozích letech.** Pro klinicky dokumentovanou zlomeninu obratle bylo hospitalizováno přes 9 000 osob. Počet morfometricky zjištěných zlomenin obratlů lze odhadnout na více než 50 000 (2). **Průměrná ošetrovací doba byla po zlomenině krčku femoru (16,2 dne) dvojnásobná v porovnání s dobou po zlomenině obratle, akutním infarktu myokardu nebo při zhoubném nádorovém onemocnění prsu (9,6, 6,3 a 8,2 dne). V porovnání s těmito diagnózami byla celková ošetrovací doba po zlomenině krčku femoru výrazně delší** (graf 1). Osteoporotických zlomenin v populaci přibývá s prodlužující se střední délkou života a zvyšujícím se počtem osob starších 75 let. Podobná incidence fraktur jako v České republice je uváděna pro většinu evropských zemí, vyšší je ve Skandinávii.

Po **zlomenině v oblasti kyčle** je třetina postižených osob je trvale invalidizována, 40 % pacientů potřebuje dopomoc při chůzi a 80 % při obstarávání běžných denních potřeb. Čtvrtina pacientů potřebuje dlouhodobou ústavní péči. V západoevropských zemích se na léčení této zlomeniny u jednoho pacienta vynaloží 8346 až 9907 Euro. K tomu přistupuje odhad hodnoty kvality života za rok (v 70 letech v přepočtu kolem 500 000 Kč). V České republice nejsou v současné době údaje o nákladech známy.

Osteoporotické **zlomeniny obratlů** vedou k výraznému zhoršení kvality života, zejména během prvního roku po zlomenině. Náklady na léčení zlomeniny obratle byly ve Velké Británii vyčísleny u pacientů ve věku 70–80 let na 451 až 550 liber. Pro srovnání, léčení karcinomu prsu stálo ve Velké Británii ročně 8541 liber, léčení koronární příhody v prvním roce 2058 liber.

Uvedené osteoporotické fraktury (kromě zlomenin distálního předloktí) jsou spojeny se zvýšenou mortalitou (4). Po zlomenině v oblasti kyčle je mortalita nejvyšší během prvních 3–6 měsíců, po 2 letech od zlomeniny přežívá pouze 37 %



Graf 1. Ošetrovací doba v České republice v roce 2007 u nemocných se zlomeninou krčku femoru a obratle, akutním infarktem myokardu a zhoubným nádorovým onemocněním prsu (podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR)

mužů ve srovnání s 88 % stejně starých mužů bez zlomeniny. Podle švédských údajů je zlomenina v oblasti kyčle příčinou 1,6 % úmrtí – podobně jako karcinom prsu, diabetes mellitus a chronická obstrukční choroba bronchopulmonální. Riziko úmrtí po klinické zlomenině obratle, která vyžaduje lékařské vyšetření, je obdobné jako po zlomenině proximálního femoru. Riziko dalších zlomenin obratlů, ale také riziko úmrtí stoupají s počtem a závažností prodělaných zlomenin (5).

Zlomeniny a osteoporóza jsou tedy závažným zdravotním, sociálním a ekonomickým problémem, protože jejich důsledkem jsou bolesti, hospitalizace, zhoršení kvality života, sociální závislost, invalidizace nebo úmrtí pacienta. Osteoporóza se ve 21. století řadí mezi deset ekonomicky nejzávažnějších onemocnění. Důsledky zlomenin se vyjadřují v nákladech na léčení zlomenin a jejich komplikací a v ekvivalentu kvality života. V Evropě se přímé náklady na léčení zlomenin odhadují na 36 miliard Euro.

Nejčastější příčinou zlomenin jsou řídnutí kostí (osteoporóza) a pády. O osteoporóze se dnes s ohledem na zmíněný sekulární trend mluví také jako o civilizačním onemocnění. Epidemiologie však dala jasný signál, že zvyšování incidence osteoporotických zlomenin je v první řadě problémem a důsledkem stárnutí a jen z menší části je dáno změnami životního stylu.

PATOFYZIOLOGIE OSTEOPORÓZY

Kvalita a množství kostní hmoty v dospělosti závisí jednak na vlivech nemodifikovatelných (zejména na věku a genetických faktorech), jednak na vlivech modifikovatelných (zejména fyzická aktivita, výživa a hormonální stav). Uvedené vlivy se podílejí i na dosažení kvality a množství kostní hmoty (maxima kostní hmoty, peak bone mass), vytvořené během dospívání. Aby kost plnila své mechanické a metabolické funkce, musí se její hmota pravidelně obnovovat činností kostních buněk (osteoblastů, osteoklastů a osteocytů), v dospělosti průměrně každých 10 let. Díky tomu zůstávají kosti nejenom tvrdé, ale také dostatečně pružné a mechanicky odolné. Také účinky léků osteoporózy se uplatňují změnami metabolické aktivity kostních buněk.

Nejčastějším důsledkem nedostatečné obnovy kosti a také nejčastější formou onemocnění je **involuční osteoporóza**. Tu lze chápat jako jeden z degenerativních projevů stárnutí organismu. Histomorfometrické studie již dříve upozornily, že s věkem klesá množství kostní hmoty, vytvářené v jednom remodelačním cyklu. Ve studii lidských osteoblastů *in vitro* bylo prokázáno zkracování telomer a zhoršování funkce osteoblastů po 10–15 replikacích. Mezi dalšími uvažovanými příčinami poklesu funkce osteoblastů se věkem se uvádí porucha metabolické signalizace oxidativním stresem, kterou dále zhoršuje zvyšování endogenní produkce glukokortikoidů s věkem.

Ještě výrazněji než při zvyšujícím se věku je apoptóza osteoblastů vystupňována při nízkoobratové **osteoporóze indukované glukokortikoidy** a při **osteoporóze navozené inaktivitou** (6). Stárnutí i nadbytek glukokortikoidů zhoršují mechanickou sílu kosti daleko více, než může být vysvětleno snížením BMD (7).

Osteoporóza indukovaná glukokortikoidy je nejčastější formou sekundární osteoporózy, zejména při respiračních onemocněních (40 %), zánětlivých onemocněních střev, revmatoidní artritidě a systémovém lupus erythematosus. Perorální

glukokortikoidy užívá v České republice 0,9 % celé populace, ve věku nad 70 let 2,5–5,2% osob. Osteoporózou indukovanou glukokortikoidy je ohroženo 30–50 % pacientů, kteří jsou léčeni orálními glukokortikoidy déle než půl roku. Relativní riziko zlomenin, spojené s užíváním glukokortikoidy, je ve věku 50 let 2,63 pro nízkotraumatické zlomeniny a 2,44 pro zlomeninu proximálního femoru (1,76 a 4,42 ve věku 70 let) (7).

V prvních měsících léčby glukokortikoidy se zvyšuje osteoresorpce a rychlost úbytku kostní hmoty (8). Dlouhodobě však podávání glukokortikoidů tlumí expresi klíčových transkripčních faktorů nutných pro diferenciaci mezenchymálních buněk kostní dřene ve zralé osteoblasty a navozuje apoptózu osteoblastů a osteocytů (9). V osteoblastech se zvyšuje exprese transkripčních faktorů, které podporují adipocytogenezi a brzdí osteoblastogenezi. Významným pokrokem je zjištění, že po odstranění receptorů pro glukokortikoidy na osteoklastech se upravuje fenotyp osteoklastů, spřažení osteoklastů s osteoblasty a osteoblastogeneze (6). Dlouhodobě nedostatečná novotvorba a obnova organické kostní matrix vede ke zhoršení elasticity kosti, ke kumulaci mikropoškození v kostní hmotě, ke ztenčování kostních trámců a k jejich zvýšené fragilitě. Proto je riziko zlomenin při involuční osteoporóze a při léčbě glukokortikoidy zvýšené i při nezrychlené osteoresorpci.

K uvedeným projevům útlumu novotvorby kostí mohou v kterémkoliv věku přistupovat poškození některého z dalších čtyř pilířů zdravé kosti (genetika, výživa, fyzická aktivita, hormony), která ohrožují kvalitu kostí a mohou být příčinou vysokoobratové osteoporózy (**idiopatické, postmenopauzální nebo sekundární**). Vysokoobratová osteoporóza je důsledkem nadměrné osteoresorpce, kterou nestačí ani zdravé osteoblasty plně kompenzovat. Nejčastěji ji navozuje nedostatek estrogenů u žen po menopauze. U žen jsou nejčastějšími příčinami sekundární osteoporózy nadměrná funkce štítné žlázy a léčba antikoncepcí, u mužů je to alkoholismus a hypogonadismus (1).

U žen ve fertilním věku estrogeny brání nadměrné osteoresorpci (10), po menopauze tento ochranný vliv chybí. K tomu přistupuje zvýšená produkce FSH, který se vazbou na svůj receptor na osteoklastech přímo stimuluje osteoresorpci (11). V prvních letech po menopauze klesá BMD u třetiny žen až o několik procent za rok. Kostní trámce se nejenom ztenčují, ale také perforují a snižuje se jejich konektivita. Zvýšenou endokortikální osteoresorpcí se ztenčuje kortikální kost a zvyšuje se její porozita. Pokles mechanické odolnosti kosti při vysokoobratové osteoporóze je způsoben také zhoršením materiálových vlastností kostní hmoty, jako je nedostatečná tvorba příčných vazeb kolagenu a snížení množství minerálu v objemové jednotce kosti. Pokud takto zrychlené zhoršování kvality kosti navodí pokles BMD o 10 %, klesne mechanická odolnost kosti až o 70 %. Zrychlený úbytek kostní hmoty lze dokumentovat opakovaným měřením BMD v intervalu jednoho roku nebo jednorázovým stanovením markeru osteoresorpce v séru nebo v moči (např. produktu degradace kolagenu typu I, C-terminálního telopeptidu, CTX).

U mužů BMD klesá při náhlém poklesu koncentrace biologicky dostupného testosteronu. U starších mužů se sníženou koncentrací biologicky dostupného estradiolu a testosteronu je však úbytek kostní hmoty především důsledkem zpomalené periostální apozice a ztenčování kostních trámců (12).

Významnou příčinou vysokoobratové osteoporózy jsou kouření a chronická zánětlivá onemocnění, tedy faktory, které zvyšují produkci některých interleukinů a cytokinů z rodi-

ny TNF α (13), a zvyšují tak osteoklastogenezi. Cytokin TNF α při revmatoidní artritidě indukuje tvorbu ko-stimulačního receptoru pro cytokin, významný pro tvorbu a funkci osteoklastů. Vysokoobratovou osteoporózu konečně navozuje zvýšená sekrece hormonů, které stimulují osteoresorpci (parathormon, hormony štítné žlázy, kalcitriol) (14).

Oba fenomény – zvýšená osteoresorpce a involučně nebo jinými příčinami zhoršená novotvorba kosti – se zpravidla kombinují. U starších osob se proto kostní trámce nejen ztenčují, ale také desintegrují při deficitu sexagenů a při trvale lehce zvýšené koncentraci parathormonu, kterou způsobuje nedostatečné zásobení vitamínem D a vápníkem.

DENZITA KOSTNÍHO MINERÁLU JAKO NÁSTROJ PŘI DIAGNOSTICE OSTEOPORÓZY

Denzita kostního minerálu (BMD) se měří v bederní páteři nebo v kyčli a vyjadřuje se jako množství kostního minerálu buď v krychlovém centimetru kosti (volumetrická BMD, g/cm³, měřená pomocí kvantitativní výpočetní tomografie, QCT) nebo na čtvereční centimetr (plošná BMD, g/cm², měřená dvouenergií rentgenovou absorpciometrií, DXA) (15). Kromě DXA, ostatní způsoby vyšetření kostní hmoty (kvantitativní ultrazvuková denzitometrie, digitální rentgenová radiogrammetrie, radiografická absorpciometrie a periferní DXA a QCT) nejsou validovány pro diagnostiku osteoporózy, ale mohou být užity pro odhad rizika zlomenin. Využívané a ověřované metody využívající QCT nebo MRI budou v budoucnosti klinicky využívány pro hodnocení mikro- a makroarchitektury trámčité a kortikální kosti jako dalších významných ukazatelů kvality kostní hmoty a rizika zlomenin. Pro vynikající rozlišovací schopnost se některé tyto nové metody označují jako kostní biopsie *in vivo*, protože v mnoha ohledech skutečně vypovídají o mikroarchitektuře kosti podobně jako histomorfometrie. Boční projekci páteře v rozsahu T4 až L4 pomocí DXA lze také užít pro hodnocení deformit obratlových těl. Touto metodou (vertebral fracture assessment, VFA) lze při velmi nízké radiační expozici a nízkých nákladech přispět k posouzení rizika nové zlomeniny, zejména u pacientů s hodnotami BMD v rozmezí osteopenie. VFA má senzitivitu a specifitu pro zjištění obratlových zlomenin druhého a třetího stupně semikvantitativním hodnocením (16).

Hodnota BMD v bederní páteři nebo v kyčli u daného pacienta se vyjadřuje počtem směrodatných odchylek (SD) od průměru BMD u referenční populace mladých dospělých zdravých osob. Osteoporóza se diagnostikuje při snížení BMD v bederní páteři nebo v proximálním femoru o více než 2,5 SD (BMD \leq -2,5 T-skóre) oproti průměru BMD u zdravých dospělých žen ve věku 20–29 let. Pokud je současně ověřena zlomenina, jde o těžkou osteoporózu (17). Snížení BMD o 1–2,5 SD se označuje jako osteopenie. Takováto BMD se zjišťuje u 15 % zdravých žen před menopauzou, nejde tedy o nemoc. Nicméně bez preventivních opatření je u většiny starších osob s osteopenií vysoká pravděpodobnost, že během dalších 10 let jim BMD klesne do pásma osteoporózy.

Podle definice osteoporózy v klinickém kontextu je snížení BMD jen významným rizikovým faktorem, který spolu s rizikem pádů a klinickými faktory nezávisle přispívá ke klinické-

mu hodnocení rizika zlomenin. To se vyjadřuje jako relativní riziko zlomeniny spojené s poklesem BMD o jednu směrodatnou odchylku (gradient rizika). V tomto ohledu se však jednotlivé vyšetřovací metody liší. Záleží na vyšetřovaném místě skeletu (páteř, kyčel, předloktí) a typu predikované zlomeniny (18). Průměrný gradient rizika bez ohledu na metodu je 1,5. Výhodnější je však odhadovat riziko zlomeniny na základě měření BMD v místě skeletu, kde se zlomenina předpokládá. Doporučenou referenční databází, kterou má osteodenzitometr používat při výpočtu T-skóre a Z-skóre v proximálním femoru, je NHANES III (19). Pro odhad relativního rizika zlomeniny lze použít i jiných výše zmíněných vyšetřovacích metod, pokud je ověřen příslušný gradient rizika.

Diferenciálně diagnosticky je třeba při zjištění sníženého množství kostní hmoty odlišit primární osteoporózu, různé typy sekundární osteoporózy a další metabolická a nádorová kostní onemocnění (primární hyperparatyreózu, osteomalacii nebo mnohočetný myelom), která jsou zpravidla také provázena snížením BMD. Zejména u starších pacientů po zlomenině je třeba vždy vyloučit jiná kostní onemocnění než osteoporózu, protože vyžadují specifické způsoby léčby. Vychází se přitom z anamnézy a z výsledků klinického, osteodenzitometrického, radiologického, laboratorního a scintigrafického vyšetření, případně také histologického a histomorfometrického vyšetření vzorku kosti, získaného biopsií z lopaty kyčelní kosti.

Biochemická vyšetření (tab. 1) upřesní stav homeostázy vápníku a fosforu a úroveň kostní remodelace a přispívají k diferenciální diagnostice osteopatií. Biochemických markerů kostní remodelace nelze užít k diagnostice osteoporózy, ale jsou vhodné k monitorování efektu léčby. Koncentrace markerů osteoresorpce vyšší než horní mez referenčních hodnot svědčí pro nadměrnou remodelaci skeletu a zvýšené riziko zlomenin; přetrvávání zvýšených hodnot při léčbě je důvodem pro přehodnocení léčby. Úprava zvýšených koncentrací markerů při antiresorpční léčbě do referenčního rozmezí svědčí pro efekt terapie. Průkazné zvýšení koncentrace proteinů vznikajících při syntéze kolagenu (S-PINP) při osteoanabolické léčbě potvrzuje její dlouhodobou účinnost. Koncentrace těchto markerů pod dolní hranici referenčních hodnot svědčí pro nadměrně utlumenou aktivitu kostních buněk, např. při hyperkortizolismu. Nemocní s koncentracemi sérového kalcia a fosfátů mimo normální hodnoty, s celkovou aktivitou sérové ALP vyšší než 1,2násobek horní hranice normy, koncentrací osteokalcinu nebo PINP pod dolní hranici normy, s hodnotami TSH pod normální hodnoty a nemocní s nálezem paraproteinu nemají být bez dalšího vyšetření a případně konzultace se specialistou léčení pro osteoporózu. K laboratorním vyšetřením patří rovněž sérologická vyšetření na celiakii.

MEDIKAMENTÓZNÍ PREVENTIVNÍ A LÉČEBNÁ OPATŘENÍ

Mechanismus účinků antiresorpčních i osteoanabolicky působících léků je velmi rozdílný. Zajištění celkového denního příjmu 1–1,5 g vápníku ať už v potravě, nebo suplementací vápníkem a zajištění doporučené koncentrace 25 hydroxyvitaminu D v krvi (nad 75 nmol/l, např. **suplementací** 800–2000 IU cholekalciferolu denně) jsou jedním z účinných opatření v prevenci poruch homeostázy vápníku

Tab. 1. Základní laboratorní diferenciálně diagnostická vyšetření

Základní vyšetření krve: krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů; sedimentace erytrocytů; fS: ionty, kreatinin, močovina, kyselina močová, glykémie, albumín, AST, ALT, GMT, ALP, TSH, u mužů testosteron, SHBG, LH a prostatický sérový antigen, u žen po menopauze FSH, fS-elektroforéza bílkovin. **Z kostních markerů:** fS-OC a fS-CTX-I (nebo jiný marker osteoresorpce, jako fS-NTX-I, fU-CTX-I, fU-NTX-I, fU-DPD, nebo fP-ACP 5b). Koncentrace markerů se porovnávají s referenčními hodnotami dané laboratoře u reprezentativního souboru žen před menopauzou.

Základní vyšetření moči: chemické vyšetření, sediment, dU-Ca

Doplňující vyšetření:

hyperkalcemický a hypokalcemický syndrom, Pagetova kostní choroba

mnohočetný myelom, nádory
hyperkortizolismus
hypertyreóza
hypogonadismus

S-Ca²⁺, fS-PINP, fS-PTH, fS-25-hydroxyvitamin D; v indikovaných situacích fS-1,25dihydroxyvitamin D, kostní izoenzym ALP, dU-Ca, dU-PO₄, renální tubulární práh pro fosfáty
difer. diagnostika paraproteinémie, nádorové markery, fS-CTX-MMP
dU-volný kortisol
fS-T₃, T₄
fS-estradiol (supersensitivní), SHBG, fS-volný testosteron, fS-albumin

f – nalačno, S – sérum, U – moč, d – za 24 hod., ALP – celková alkalická fosfatáza, OC – osteokalcin, PINP – aminoterminální propeptid pro kolagenu typu I, CTX – karboxyl-terminální telopeptid kolagenu typu I (beta forma), NTX – amino-terminální telopeptid kolagenu typu I, DPD – deoxypyridinolin, ACP 5b – kyselá fosfatáza typ 5b (osteoklastická)

a sekundární hyperparatyreózy. Trvale zrychlený úbytek kostní hmoty při sekundární hyperparatyreóze se prokazuje u čtvrtiny osob nad 75 let. U většiny žen se tedy při úbytku kostní hmoty a zvyšování rizika zlomenin uplatňuje věk. Opatření k úpravě sekundární hyperparatyreózy a zpomalení úbytku kostní hmoty (zajištění doporučeného přívodu vápníku a vitamínu D při jejich nedostatku zejména u starších institucionalizovaných osob) se uplatní snížením rizika zlomenin (20). Některé studie prokazují snížení rizika zlomenin obratlů při léčbě osteoporózy kalcitriolem nebo 1alfa vitamínem D, zejména u starších osob se sníženou tvorbou kalcitriolu s podstatnější poruchou funkcí ledvin.

Pokud nelze zpomalit úbytek kostní hmoty odstraněním jeho primární příčiny, jsou léčbou první volby u nemocných se zvýšenou osteoresorpcí antiresorpční přípravky. Všechny léky z této kategorie spolehlivě brání dalšímu zhoršování mikroarchitektury kosti (21).

Estrogeny snižují riziko obratlových i neobratlových zlomenin (včetně zlomenin v oblasti kyčle) o třetinu, bez ohledu na počáteční hodnotu BMD. S ohledem na možné nežádoucí účinky není substituční léčba estrogeny doporučena při postmenopauzální osteoporóze jako léčba první volby (22). Pokud nejsou kontraindikace, je léčba nízkou denní dávkou estradiolu nebo tibolonem vhodným medikamentózním opatřením v prevenci zrychleného úbytku kostní hmoty obvykle v prvních pěti letech po menopauze (23). Po vysazení hormonální substituční terapie je vhodné u žen s osteopenií opakovaně v ročních intervalech ověřit koncentrace sérového markeru osteoresorpce (S-CTX). Pokud se marker zvýší nad horní hranici referenčního rozmezí a BMD poklesne v páteři o více než 3 %, je vhodné zvážit antiresorpční terapii.

Selektivní modulatory estrogenních receptorů (raloxifen) působí na kost fyziologickým mechanismem agonistů estrogenů a snižují tak riziko zlomenin obratlů až na polovinu u žen s osteopenií i u žen s osteoporózou, ať už bez prevalentní zlomeniny, nebo s prevalentní zlomeninou (24). Při dlouhodobé léčbě snižuje raloxifen u žen s prodělanou zlomeninou také riziko neobratlových zlomenin (25). Raloxifen současně jako antagonist estradiolu v prsní žláze podobně jako tamoxifen snižuje riziko nádorového onemocnění prsu, ale na rozdíl od tamoxifenu nezvyšuje riziko karcinomu endometria. Léčba raloxifenem je doporučována u žen ve

věku do 70 let a měla by být první volbou z žen s osteoporózou a zvýšeným rizikem nádorového onemocnění prsu.

Léčba **kalcitoninem** zabránila v prospektivní randomizované studii zhoršování mikroarchitektury kostní hmoty. Dosavadní způsob podávání kalcitoninu nazálním sprejem ale neumožňuje plné terapeutické využití mimořádné účinnosti a bezpečnosti léku (26).

Aminobisfosfonáty inhibují přichycení osteoklastů na kostní povrch, acidifikaci a sekreci hydroláz a navozují apoptózu osteoklastů (27). Aminobisfosfonáty proto působí snížením aktivní frekvence (pravděpodobnosti, že daná kostní jednotka vstoupí do nemodelačního cyklu). Při prodlouženém klidovém období mezi remodelačními cykly se může plně uplatnit sekundární mineralizace a kost je pak homogenněji mineralizovaná (28). Aminobisfosfonáty však v závislosti na dávce a způsobu podávání přímo tlumí novotvorbu kosti. Zatím stále dobře neznáme důsledky dlouhodobé léčby aminobisfosfonáty na kvalitu kosti, pokud se při jejich podávání kost dostatečně neobnovuje (29). V tomto směru je inovativní léčba kyselinou zoledronovou, která se podává jednou za rok a jejíž tlumivé účinky na obnovu kostní hmoty během ročního období zčásti odeznívají (30). Navíc je při intravenózním podání zajištěna compliance a odpadají komplikace spojené s perorálním podáváním. Také proto je prokázána účinnost této léčby na snížení rizika zlomenin obratlových, neobratlových i kyčle (31). Jiné aminobisfosfonáty jsou podávány buď jako tablety (alendronát a risedronát jednou týdně, ibandronát jednou měsíčně), nebo i. v. (ibandronát jednou za 3 měsíce) (32).

Stroncium ranelát ve velkých studiích u žen s postmenopauzální osteoporózou snižoval riziko zlomenin (33). Stroncium se může podobně jako vápník uplatňovat vazbou na receptor pro vápník, tlumit tvorbu parathormonu a osteoresorpci během noci. Kontrolní skupina pacientek však ve studiích nedostávala večer vápník. Mechanismus snížení rizika zlomenin při léčbě stronciem vyžaduje další studie.

Osteoanabolická léčba je vzhledem k mechanismu účinků stárnutí nebo glukokortikoidů na kost logickým postupem ke snížení rizika zlomenin navozeného nedostatečnou obnovou a novotvorbou kostní hmoty. Teriparatid, biologicky účinný rekombinantní N-terminální fragment 1–34 lidského parathormonu, případně intaktní parathormon 1–84 stimuluje proliferaci a diferenciaci buněk osteoblastické řady a tlumí apoptózu osteo-

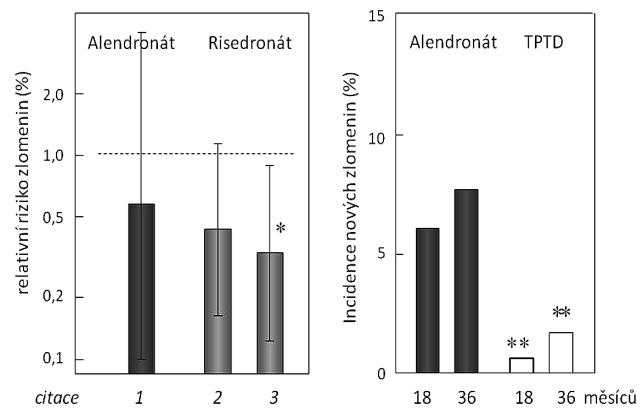
blastů, a zvyšují tak novotvorbu zdravé trámčité i kortikální kostní hmoty. Lék se podává denně subkutánně injekčním perem. U žen s postmenopauzální osteoporózou se při denní aplikaci 20 µg teriparatidu po dobu 18 měsíců proti kontrolám statisticky významně snížilo riziko radiologicky ověřených zlomenin obratlů (o 65 %) i klinických zlomenin obratlů (o 90 %). Neméně významný byl průkaz snížení rizika neobratlových zlomenin (o 35 %), resp. o 53 % u žen s vysokým rizikem fraktury při dříve prodělané zlomenině (34). Takto výrazné osteoanabolické účinky lze očekávat, pokud je suprafyziologické zvýšení koncentrace parathormonu (PTH) v krvi po podání léku kratší než 4 hodiny. Pokud však zvýšení koncentrace PTH v krvi (i jen o 50 %) trvá déle než 4 hodiny, je stimulována osteoresorpce (35). Právě farmakokinetikou se vysvětluje, proč je při léčbě generickým parathormonem zvýšené riziko hyperkalcémie a neklesá riziko neobratlových zlomenin (36, 37). Naproti tomu při léčbě teriparatidem je hyperkalcémie popisována ve věku pod 75 let jen u 3 % léčených a 0,5 % neléčených žen, ve věku nad 75 let dokonce nebyla hyperkalcémie mezi oběma skupinami významná (38). Režim podávání teriparatidu u lidí eliminuje rizika nekontrolovaného bujení kostní tkáně. Při léčbě teriparatidem klesá riziko nových obratlových i neobratlových zlomenin, výrazně ubývá bolesti zad a zlepšuje se v mnoha ohledech kvalita života nemocných (39). Léčba teriparatidem a intaktním parathormonem je kontraindikována u rostoucích dětí a u dospívajících, u těhotných a kojících žen, a při nádorových onemocněních. Léčba teriparatidem je omezena na 18 měsíců a v České republice ji povoluje indikační komise.

Teriparatid je jediným anabolickým lékem pro léčbu osteoporózy indukované glukokortikoidy. Účinky teriparatidu v porovnání s anti-resorpční léčbou (40) potvrdily jednak kauzálnost osteoanabolické léčby osteoporózy indukované glukokortikoidy, jednak účinnost této léčby v porovnání s léčbou anti-resorpční (graf 2). U nemocných s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou by teriparatid měl být léčbou první volby. Pokud totiž jeho podávání navazuje na vynechanou léčbu aminobisfosfonáty (zejména alendronátem), je účinnost nižší než u dříve neléčených pacientů. Navíc jde většinou o mladší pacienty, u kterých zabránění zlomenině má významný ekonomický efekt.

ABSOLUTNÍ RIZIKO ZLOMENIN JAKO NÁSTROJ PŘI ROZHODOVÁNÍ KOHO LÉČIT

Cílem léčby osteoporózy je zlepšit nebo alespoň udržet množství a kvalitu kostní hmoty, a zabránit tak zlomeninám a zachovat nebo zlepšit kvalitu života. Vyhledání a včas léčeni mají být nemocní s významným absolutním rizikem osteoporotické zlomeniny. Zdravotní pojišťovny v současné době hradí léčbu osteoporózy, pokud se prokáže snížení BMD v bederní páteři nebo v proximálním femoru o více než 2,5 SD. Většina zlomenin však vzniká u lidí s hodnotami BMD v rozmezí osteopenie (-1 až -2,5 SD) (41). Používání diagnostického kritéria osteoporózy (BMD -2,5 T-skóre měřené DXA) jako prahu pro rozhodování o léčbě umožňuje léčit jen třetinu ze všech osob, které jinak utrpí zlomeninu.

WHO doporučuje hodnotit individuální pravděpodobnost prodělat během dalších 10 let života některou z hlavních nízkotraumatických zlomenin (distálního předloktí, obratle,



Graf 2. Účinnost léčby aminobisfosfonáty a teriparatidem na snížení rizika zlomenin obratlů u nemocných s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou při léčbě aminobisfosfonáty a nebo teriparatidem

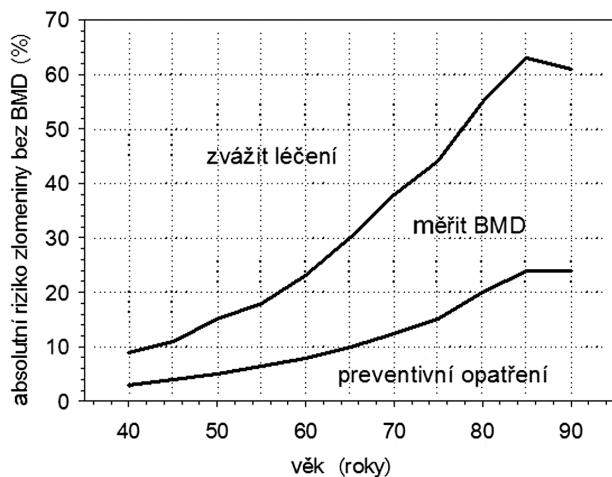
Vlevo podle 1 (47) (léčeno 477 pacientů 1 rok), 2 (48) (léčeno 244 pacientů 1 rok), 3 (49) (léčeno 290 pacientů 1 rok); vpravo podle (40) (léčeno 428 pacientů 3 roky)

* a ** snížení rizika zlomeniny (p < 0,05 a p < 0,005).

humeru a proximálního femoru), případně zlomeninu kyčle (42). Algoritmus odhadu tohoto rizika (FRAX) vychází z rizika daného typu zlomeniny u žen nebo mužů v závislosti na věku a riziku zlomeniny v dané zemi nebo geografické oblasti (populační riziko). Věk je vedle BMD nejvýznamnějším faktorem rizika zlomenin. Pokud má 70letá žena již prokázanou osteoporózu, má v průměru 7,9% riziko prodělat během dalších 10 let zlomeninu kyčle. Toto riziko se zdvojnásobuje po 10,1 roku. Dále se využívá ověřených individuálních klinických faktorů rizika, tedy údaje o zlomenině v oblasti kyčle u rodičů a údajů z osobní anamnézy vyšetřované osoby (o zlomenině prodělané po 50 roce věku, léčbě glukokortikoidy, o sekundárních příčinách osteoporózy, jako jsou nekorigovaná hypertyreóza, hyperparatyreóza, revmatoidní artritida, kouření, abúzus alkoholu). Každému z těchto faktorů je na základě klinických studií přiřazena váha, kterou se koriguje populační riziko zlomeniny. Váha jednotlivých klinických rizikových faktorů byla zjištěna metaanalýzou těchto faktorů u 59 644 pacientů (75 % ženy, 252 034 osob-roků) ve 12 velkých centrech, kdy bylo zjištěno 5321 zlomenin (1141 kyčel) (42). K faktorům s nejvyšší vahou patří užívání glukokortikoidů a prodělaná zlomenina. Hodnotu FRAX u jednotlivých pacientů lze získat pomocí kalkulátoru na webové adrese <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Výpověď FRAX byla ověřena na prospektivně sledované a nezávisle hodnocené skupině nemocných osteoporózou (43).

Pomocí FRAX se tedy individuální absolutní riziko zlomeniny nehodnotí podle kvantitativně měřitelných ukazatelů kvality kosti, ale hodnotí se individuální pravděpodobnost v dané zemi, že pacient prodělá během dalších 10 let zlomeninu a zvažuje se pravděpodobnost, že pacient bude dalších 10 let žít. Současná podoba odhadu absolutního rizika zlomenin se bude dále vyvíjet validováním dalších parametrů kvality kosti, ať už jde o biochemické markery kostní remodelace jako ukazatele rychlosti úbytku kostní hmoty, o nové zobrazovací metody mikroarchitektury kostí, nebo riziko pádů.

Uvedený model umožňuje měřit BMD jen u osob s nerozhodnou výpovědí FRAX. Stanovisko britské odborné společnosti k tomuto problému je uvedeno v grafu 3 (44). Pokud je



Graf 3. Hodnoty FRAX založené na klinických rizikových faktorech (bez BMD) při rozhodování o nutnosti doplnit výpočet FRAX osteodenzitometrickým vyšetřením, anebo bez tohoto vyšetření hned doporučit nebo nedoporučit medikamentózní léčebná opatření (44)

hodnota FRAX po korekci na věk nízká, není třeba dalších opatření. Pacienti s vysokou hodnotou FRAX by naopak pacienti mohli být léčeni bez dalšího vyšetřování. Při středních hodnotách FRAX by se mělo rozhodnutí o léčbě osteoporózy odvíjet od výsledků osteodenzitometrického vyšetření. Hodnota FRAX je pak znovu vypočtena se znalostí T-skóre v krčku femoru (u žen lze užít také hodnot BMD v celkovém proximálním femoru). Odhad rizika zlomenin je mimořádně vhodným způsobem screeningu v ambulanci praktického lékaře, protože identifikace a včasná léčba lidí s vyšším rizikem osteoporózy před vznikem zlomeniny nemusí být pro plátce zdravotní péče nepřijatelná (např. již registrované selektivní modulátory estrogenních receptorů snižují riziko zlomenin i nádorového onemocnění prsu, a splňují tak farmakoekonomická kritéria pro preventivní strategii). Osoby s nízkým rizikem lze upozornit na možnou úpravu životního stylu a doporučit opakování testu po vhodné době. Model umožňuje léčit ženy s prodělanou nízkotraumatickou frakturou bez dalšího vyšetřování BMD. Znalost absolutního rizika zlomeniny může nemocné motivovat při rozhodování podstoupit dlouhodobou léčbu a umožňuje odhadnout počet žen, které je při daném riziku třeba léčit přípravkem se známou účinností, aby se předešlo jedné nové zlomenině (NNT – number needed to treat). Pro plátce zdravotní péče přináší hodnocení individuálního absolutního rizika zlomenin jednak možnost rozhodnutí, od jakého stupně absolutního rizika bude svým klientům ten který léčebný přípravek hradit, jednak zlepšení kontroly léčby osteoporózy.

Pro interpretaci hodnot FRAX jsou nezbytná farmakoekonomická rozhodnutí při úhradě léčby. Zmíníme dva modely. Pro ženy i muže byl v USA validován model, kdy je z hlediska získané kvality života (60 000 USD) ekonomicky výhodné podávat ženám i mužům ve všech věkových skupinách po dobu 5 let účinný lék v ceně 600 USD/rok (za předpokladu snížení rizika zlomenin o 35 %), pokud je hodnota FRAX pro zlomeninu v oblasti kyčle 3 % nebo vyšší (45). Tento model umožňuje přístup k léčbě všem nemocným s vyšším rizikem zlomenin, předpokládá však bohatou ekonomiku státu. Model neuvažuje progresivní zvyšování

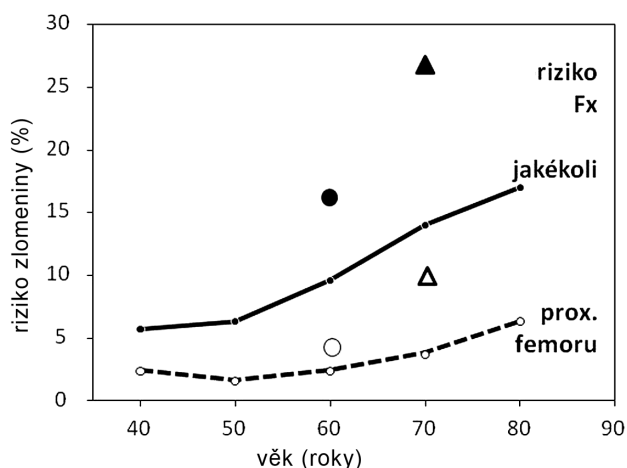
rizika zlomenin s věkem, což je faktor nezávislý na BMD a neovlivnitelný uvažovanou antiresorpční léčbou (býť ovlivnitelný osteoanabolickou léčbou). V britském modelu se ekonomicky přijatelný práh absolutního rizika koriguje na věk a hodnotí se ekonomické aspekty snížení pravděpodobnosti všech nízkotraumatických zlomenin. Model vychází ze zjištění, že léčba osteoporózy je ekonomicky výhodná ve věku 50 při absolutním riziku jakékoli zlomeniny 7,5 %. Tato hodnota se progresivně zvyšuje s věkem až na 30 % v 80 letech (44). Předpokládá se, že uvažovaný lék snižuje riziko zlomeniny v oblasti kyčle o 38 %, obratle o 44 %, distálního předloktí o 33 % a jiné osteoporotické zlomeniny o 19 %, že roční náklady na léčbu nepřevyšují 95 liber (cena generického alendronátu) plus náklady na vyšetření DXA a lékařem (35 plus 25 liber), že pravděpodobnost zlomenin po vynechání léčby stoupá během 5 let na původní hodnoty a že kvalita života získaná díky léčbě je 20 000 liber (44). Uvedený model je navržen pro ženy i pro muže a umožňuje léčení 24–47 % osob v populaci.

Uplatnění tohoto modelu v praxi však přináší řadu otázek. Velmi problematické by bylo rozhodování o léčbě pouze na základě prahové hodnoty FRAX u starších nemocných s osteoporózou. Více než třetina našich pacientů, kteří právě utrpěli zlomeninu v oblasti kyčle, by na základě prahové hodnoty uvedeného britského modelu nebyla léčena dříve, než by utrpěli zlomeninu v oblasti kyčle. Riziko této zlomeniny také mj. významně závisí na riziku pádů, které není při výpočtu FRAX zohledněno a ostatně ani není léčbou osteoporózy výrazněji ovlivnitelné (s výjimkou léčby vitamínem D u pacientů se sarkopenií). Podobně je problematické rozhodování podle britského modelu o léčbě žen v prvních 10 letech po menopauze. Tyto ženy zpravidla nemají další významné klinické faktory rizika zlomenin. Při výpočtu jejich rizika se však nezohledňuje rychlost a mechanismus úbytku kostní hmoty při nedostatku estradiolu. Hodnoty rizika kalkulované z BMD pak nepřesáhnou práh 7,5 % a neumožnily by použití medikamentózních opatření ke včasnému zastavení úbytku kostí hmoty. V obou případech by bylo chybou takovým pacientkám odmítat léčbu jen na základě hodnoty absolutního rizika zlomeniny. Specifické doporučené postupy jsou třeba také u pacientů léčených glukokortikoidy.

U KOHO, KDY A JAK LÉČIT OSTEOPORÓZU?

Rozhodování o způsobu léčby se odvíjí nejenom od stupně rizika zlomeniny, ale také od mechanismu vzniku zjištěné osteoporózy (mj. od hodnocení metabolické aktivity skeletu podle biochemických markerů remodelace), od mechanismu působení a dokumentované bezpečnosti a účinnosti uvažovaného léku a konečně od preferencí pacienta a od informací o jeho dalších onemocněních a užívaných lécích. Individuálně je třeba posoudit, v jakém stupni a které rizikové faktory může uvažovaná léčba v daném případě ovlivnit. Antikatabolické léky (zejména aminobisfosfonáty) účinně snižují osteoklastickou osteoresorpci, brání dalšímu zhoršování mikroarchitektury kosti a uplatní se v prevenci budoucí zlomeniny, pokud její absolutní riziko není příliš vysoké. Ve věku 70–80 let je průměrné riziko nové nízkotraumatické zlomeniny u žen s osteoporózou bez prodělané zlomeniny

nejvýše 18 %. Z grafu 4 je zřejmé, že pokud je vystupňovaná osteoresorpce hlavním modifikovatelným faktorem rizika zlomeniny u 60leté ženy s absolutním rizikem 16 % (BMD -2,5 T, už prodělaná zlomenina), pak může anti-resorpční léčba výrazně zpomalit úbytek kostní hmoty a dlouhodobě bránit zlomenině. U 70leté ženy s absolutním rizikem 27 % (BMD v krčku femoru -3,0, už prodělaná zlomenina) je vhodnější zvýšit množství kvalitní kostní hmoty osteoanabolickým lékem, podstatně tím snížit absolutní riziko, a teprve pak se snažit o zachování dosaženého lepšího stavu skeletu.



Graf 4. Závislost rizika nízkotraumatické zlomeniny (plná čára) a zlomeniny proximálního femoru (čárkovaně) na věku u žen s osteoporózou (BMD v krčku femoru -2,5), ale dosud bez zlomeniny

Jako příklad pro rozhodování o léčbě je uvedeno riziko zlomeniny jednak u ženy ve věku 60 let (kroužky) s BMD krčku femoru -2,5 T a již s prodělanou zlomeninou a jednak u ženy ve věku 70 let (trojúhelníky), s BMD krčku femoru -3 T a již s prodělanou zlomeninou.

plné symboly: riziko zlomeniny distálního předloktí, obratle, humeru nebo proximálního femoru
prázdné symboly: riziko zlomeniny v oblasti kyčle

Osteoporóza je chronické onemocnění, které vyžaduje dlouhodobou léčbu a sledování. Anti-resorpční léčba by měla dlouhodobě udržovat osteoresorpci pod průměrem referenčních hodnot vhodného biochemického markeru, ale neměla by dlouhodobě osteoresorpci nadměrně tlumit (snížovat marker pod dolní mez referenčních hodnot). Po vynechání léku se zpravidla úbytek kostní hmoty opět zrychluje. Logicky se proto uvažuje o sekvenčním užívání anabolických a anti-resorpčních léků, jak to bylo Frostem koncipováno už v roce 1964.

Zkratky

BMD	– denzita kostního minerálu
CTX	– karboxyl-terminální telopeptid kolagenu typu I (beta forma)
CTX-MMP	– CTX vznikající činností metaloproteináz
DPD	– deoxyypyridinolin
DXA	– dvouenergiová rentgenová absorpciometrie
FRAX	– algoritmus odhadu rizika zlomeniny
FSH	– folikuly stimulující hormon
NTX	– amino-terminální telopeptid kolagenu typu I

PTH	– parathormon
QCT	– kvantitativní výpočetní tomografie
SD	– směrodatná odchylka
SHBG	– sex hormone binding globulin
S-PINP	– sérový amino-terminální propeptid prokolagenu typu I
TSH	– thyreotropní hormon
VFA	– vertebral fracture assessment

LITERATURA

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–795.
2. Štěpán JJ, Havelka S, Kamberská Z, Bernátová M. Epidemiologie der Osteoporose in der Tschechischen Republik. *J Mineralstoffwechsel* 2002; 9: 7–13.
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000; 11: 669–674.
4. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int* 2006; 17: 1726–1733.
5. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721–739.
6. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H, et al. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast. *J Clin Invest* 2006; 116: 2152–2160.
7. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 893–899.
8. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1383–1389.
9. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest*, 1998; 102: 274–282.
10. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111: 1221–1230.
11. Sun L, Peng Y, Sharrow AC, et al. FSH directly regulates bone mass. *Cell* 2006; 125: 247–260.
12. Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3555–3561.
13. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM, et al. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the health aging and body composition study. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1088–1095.
14. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 177–184.
15. Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom* 2007; 10: 102–110.
16. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner. Res*, 1993; 8: 1137–1148.
17. World Health Organisation: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva: WHO 1994.

18. **Marshall D, Johnell O, Wedel H.** Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254–1259.
19. **Kanis JA, Gluer CC.** An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos. Int* 2000; 11: 192–202.
20. **Chapuy MC, Meunier PJ.** Prevention of secondary hyperparathyroidism and hip fracture in elderly women with calcium and vitamin D3 supplements. *Osteoporos. Int* 1996; 6 (Suppl 3): 60–63.
21. **Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, et al.** Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Bone*, 2004; 34: 736–746.
22. Writing Group for the Women's Health Initiative I: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
23. **Richman S, Edusa V, Fadiel A, Naftolin, F.** Low-dose estrogen therapy for prevention of osteoporosis: working our way back to monotherapy. *Menopause* 2006; 13: 148–155.
24. **Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al.** Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637–645.
25. **Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al.** Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1514–1524.
26. **Chesnut, Ch. 3rd, Azria M, Silverman S, et al.** Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications. *Osteoporos. Int* 2008; 19: 479–491.
27. **Russell RG, Watts NB, Ebtino FH, Rogers MJ.** Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos. Int* 2008; 19: 733–759.
28. **Boivin G, Chavassieux P, Meunier P.** Histomorphometry of bone. Effects of different treatments on bone remodeling and mineralization. *Osteologicky Bull* 2002; 7: 5–9.
29. **Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al.** Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294–1301.
30. **McClung M, Recker R, Miller P, et al.** Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007; 41: 122–128.
31. **Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al.** Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
32. **Rosa J.** Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II. *Osteologický Bull* 2007; 12: 74–81.
33. **Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al.** Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1687–1695.
34. **Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al.** Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–1441.
35. **Dobnig H, Turner RT.** The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1–34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology* 1997; 138: 4607–4612.
36. **Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al.** Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 326–339.
37. **Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al.** Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1–84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5212–5220.
38. **Boonen S, Marin F, Mellstrom D, et al.** Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 782–789.
39. **Lindsay R, Miller P, Pohl G, et al.** Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20, v tisku (Epub 2008/10/17).
40. **Saag KG, Shane E, Boonen S, et al.** Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–2039.
41. **Siris ES, Miller PD, Barrett Connor E, et al.** Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286: 2815–2822.
42. WHO: Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Report of a WHO Study Group. Sheffield: University of Sheffield Medical School UK 2007.
43. **Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al.** The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1033–1046.
44. **Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al.** Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1395–1408.
45. **Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Dawson-Hughes B, et al.** Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008; 19: 437–447.
46. **Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, et al.** Incidence of vertebral fractures in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17: 716–724.
47. **Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al.** Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 292–299.
48. **Cohen S, Levy RM, Keller M, et al.** Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309–2318.
49. **Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al.** Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1006–1013.

Práce byla podpořena záměrem MZD ČR 000 237280.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Oxid dusnatý u obezity a metabolického syndromu

Hodis J, Gaier N, Farghali H.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Farmakologický ústav

SOUHRN

Oxid dusnatý (NO) ve své pleiotropní roli ovlivňuje mnohé systémy. Mimo jiné se účastní v patofyziologii metabolického syndromu a obezity. Článek podává přehled základních publikací, které poukazují na efekt NO na mitochondriální respiraci, inzulínovou rezistenci zvláště v jaterní buňce a další faktory glukózového metabolismu, stejně jako hledá příčinu zhoršení biologické dostupnosti NO u diabetu a obezity.

Klíčová slova: oxid dusnatý, mitochondriální respirace, inzulínová rezistence.

SUMMARY

Hodis J, Gaier N, Farghali H. Nitric oxide in patients with obesity and metabolic syndrome

Nitric oxide in its pleiotropic role interacts with many diverse systems and beside others acts in pathophysiology of obesity and metabolic syndrome. Our review tends to summarize available basic publications aimed at the impact of NO on mitochondrial respiration, insulin resistance mainly in hepatocyte and the impact of NO on other factors of glucose metabolism. In this review, the authors try to shed light to pathophysiology of impaired NO bioavailability during diabetes and obesity too.

Key words: nitric oxide, mitochondrial respiration, insulin resistance.

Ho.

Čas Lék čes 2009; 148: 34–38.

OXID DUSNATÝ (NO)

NO jako volný radikálový plyn vzniká během enzymatické reakce mezi L-argininem, O₂ a NADPH za tvorby citrulinu a vzniku NADP⁺ pomocí syntázy oxidu dusnatého (NOS; EC 1.14.13.39). Známý **mechanismus účinku** hlavně zahrnuje relaxaci cév. Nezávisle na relaxačním efektu na cévy bylo zjištěno, že NO (hlavně vzniklé z nNOS a eNOS) je endogenní aktivátor rozpustné guanylátcyklázy, tvořící cGMP. NOS je rodina enzymů, která se skládá ze dvou kalcium-calmodulin-dependentních, konstitutivních izoform, neuronální NOS (nNOS, NOS-I) a endoteliální NOS (eNOS, NOS-III), a kalcium-independentní, inducibilní NOS (iNOS, NOS-II) (1, 2). Část izoformy eNOS se nachází hlavně v membránové frakci, kdežto izoforma iNOS jak v rozpustné, tak v membránové frakci (3).

Rozklad a přenos

Oxid dusnatý reaguje s kyslíkem za tvorby N₂O₄, který se dále spojuje s vodou za tvorby směsi dusitanových a dusičnanových anionů. Dusitanové aniony jsou oxidovány na dusičnanové oxyhemoglobinem. Oxid dusnatý je inaktivován hemem a volným radikálem – superoxidem. Zhášeči – scavengery superoxidu – jako například superoxid dismutá-

za, chrání NO, zvyšují intenzitu jeho účinku a prodlužují jeho trvání. Naopak interakce oxidu dusnatého se superoxidem vede k tvorbě peroxynitritu a následnému poškození tkání. Účinek peroxynitritu je regulován obsahem glutathionu v buňce. Za fyziologických podmínek reaguje glutathion s NO za vzniku S-nitrosoglutathionu (GSNO), mnohem stabilnější formy NO. Nitrosoglutathion může sloužit jako přenašeč NO s dlouhodobou životností (4).

OBEZITA

V současnosti je obezita definována jako BMI (body mass index = váha v kg/výška v m²) přes 30, nadváha pak BMI mezi 25 a 30 (definici dle obvodu pasu viz níže). Optimální životní prognóza je v pásmu BMI 20 mezi 22. V USA stoupala prevalence obezity a nadváhy u dospělých nad 20 let na 54,9 % za posledních 10 let. Přitom životní prognóza se u lidí obézních v jejich 20 letech věku snižuje až o 20 let. Vysoká prevalence (15%) obezity a nadváhy amerických dětí ve věku 6–19 let ukazuje na špatný trend do budoucna (5). Obezita s sebou nese hlavně několikanásobné zvýšení morbidit na další onemocnění, a to již od BMI 27 (hypertenze 2,9×, infarkt myokardu 1,9×, cévní mozkové příhody 3,1×, diabetes mellitus 2,9×, dna 2,5, hyperlipidémie 1,5×, kolo-

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Mgr. Jiří Hodis

Farmakologický ústav 1. LF UK

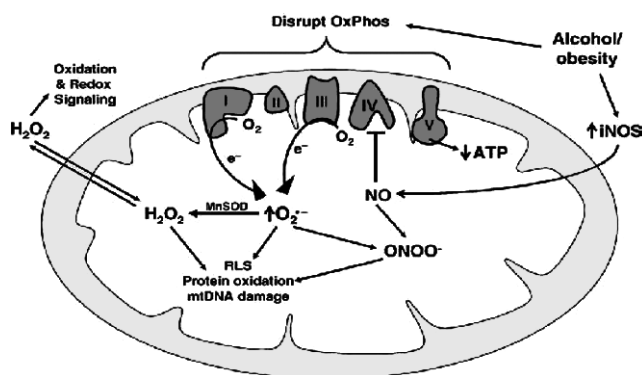
Albertov 4, 120 00 Praha 2

fax: +420 266 038 218, e-mail: hodis@atlas.cz

rektální karcinom 1,3×, rakovinu krčku nebo těla dělohy 1,6×, rakovinu prsu 1,2×) (6).

ROLE NO U OBEZITY

Mnoho výzkumných týmů předpokládá, že NO hraje významnou roli v regulaci energetické rovnováhy, neboť například podání nespecifického inhibitoru NO syntázy – N-nitro-L-arginin-metyl esteru (L-NAME) vede k poklesu váhy a sníží příjem potravy u myši (7). Tento efekt je vyšší u myši na tučné dietě. Tam dochází i ke snížení velikosti adipocytů po L-NAME stejně jako snížení akumulace mastných kyselin v adipocytu. V souvislosti s tím L-NAME blokuje efekt vysokotučné diety na obsah triglyceridů (TAG) v játrech, zvyšuje glukózovou toleranci a *in vivo* inzulínovou senzitivitu. Autoři předpokládají, že tento efekt je díky zvýšené ztrátě energie, neboť L-NAME zvyšuje hladinu mRNA uncoupling proteinů 1 a 3 (UCP1,3), a to jak ve sva-



Obr. 1. Vliv NO na mitochondrii (upraveno dle 19)

lu, tak v hnědé tukové tkáni. Zajímavé je, že L-NAME zároveň zvyšuje expresi peroxisome proliferator-activated receptoru γ (PPAR- γ) ve svalu (8). Navíc tvorba NO v mitochondrii pomocí mitochondriální syntázy redukuje vnitřní dýchání, a tím i spotřebu kyslíku (9). To se nejspíše děje inhibicí mitochondriální respirace skrze přímou vazbu NO na cytochrom C-oxidázu (cGMP-independentní dráhou) (10). Vazba NO na cytochrom C-oxidázu je reverzibilní a kompetitivní s kyslíkovou molekulou. Stechiometrický poměr inhibice mezi O_2 a NO je 1 : 2000, tedy na inhibici 30 pM O_2 je třeba 60 nM NO, jak prokazuje práce v *in vitro* pokusech. Autoři však použili fyziologické hladiny NO a O_2 a považují tuto stochiometrii za možnou i v podmínkách *in vivo* (11). Pozdější práce však ukazují na jinou stochiometrii O_2 /NO = 1 : 30, stejně jako se změnila původní představa vazby NO na Fea₃²⁺ a3 podjednotky cytochrom C-oxidázy (CcO) na novější představu o vazbě na Cu_B²⁺ část CcO (12). Zůstává platné, že NO je asi 200× silnějším inhibitorem CcO než CO (13). V těchto pokusech problematický je i fakt, že NO je de-facto scavengerem volného O[•], dále že NO samotné je u nNOS a eNOS zpětnovazebným inhibitorem další produkce NO a naposled, že NOS enzym i v nedimerizované formě, a tedy ve formě neschopné tvořit NO je schopen přesto oxidovat NADPH na NADP⁺, což

dohromady značně komplikuje měření stochiometrie oxido-redukčních dějů a spotřebu O_2 .

Zdá se, že roli hraje i substrát, který používá mitochondrie na tvorbu ATP. (Například Schweizer a Richter popsali blok CcO navozený NO u pyruvátu a malátu jako substrátu tvorby ATP (14), zatímco jinde můžeme najít záznam, že u substrátu s vazbou na FADH₂ (succinát nebo palmitoyl-l-carnitin) vede přidání NO k zefektivnění oxidativní fosforylace zvýšení ATP produkce za snížení úniku protonů a zachování nebo snížení spotřeby O_2 , a tím přibližuje stochiometrii reakce spalování substrátu vázaného na NADH, jako je malát a glutamát (15). Mnozí autoři pak poukazují na fakt, že při NO navozené blokadě CcO dochází ke zvýšenému vstupu Ca²⁺ do mitochondrií, což může být i podkladem buněčné smrti navozené velkým excesem NO vytvořeného iNOS například při sepsi.

Na druhé straně někteří autoři zjistili fakt, že NO vede k zvýšení mitochondriální biogeneze v hnědých tukových buňkách, a to zprostředkovaně přes aktivaci cGMP. Lze tedy předpokládat, že množství mitochondrií se zvyšuje, i když jejich oxidační schopnost je nízká, a toto všechno vede ke zvýšení spotřeby potravy *in vivo* (16). V jiných publikacích lze nalézt i pozitivní roli NO na snižování zásob tuku – u eNOS knock-outovaných myši se nachází nižší počet mitochondrií v hnědé tukové tkáni (BAT), snížení exprese UCP-1 a PPAR- γ . Nalézáme zde i defektní výdej energie, zvýšení hmotnosti, inzulínovou rezistenci a hypertenzi (17). Ovlivnění jednotlivých složek není vázáno na sebe v řetězci, ale je nezávislé, neboť jiní autoři popsali, že hnědé tukové buňky s poruchou PPAR- γ normálně exprimují UCP1 (18, 19).

Existují i spekulace o centrálním efektu NO na chuť k jídlu. NO samotný uvolněný z eNOS a iNOS údajně nepřímě stimuluje transport inzulínu skrze hematoencefalickou bariéru. A bylo prokázáno, že podávání inzulínu do CNS indukce hyperglykémii, hypoinsulinémií a anorexií, snižuje v hypothalamu expresi neuropeptidu Y a snižuje tělesnou váhu. Tedy NO by tak nepřímě zvýšeným transportem inzulínu do mozku mohl vést ke snížení váhy. Naopak NO uvolněný z nNOS v buňkách endotelu mozkových cév inhiboval transport inzulínu do mozku a měl ve svém důsledku efekt opačný (20).

METABOLICKÝ SYNDROM

Definice metabolického syndromu podle Mezinárodní federace pro diabetes obsahuje: pozitivní anamnézu obezity centrálního typu (definované jako obvod pasu ≥ 94 cm u evropských mužů a ≥ 80 cm u evropských žen s určitou odlišností u jiných národů) a navíc některé další 2 znaky z následujících 4:

A. zvýšená hladina TAG (triglyceridů) $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) nebo již zavedená specifická terapie této hyperlipidémie a/nebo

B. snížený HDL- cholesterol $< 1,03$ mmol/l (40 mg/dl) u mužů a $< 1,29$ mmol/l (50 mg/dl) u žen nebo specifická terapie této dyslipidémie a/nebo

C. zvýšení krevního tlaku: systolického ≥ 130 nebo diastolického ≥ 85 a nebo léčba hypertenze v anamnéze a/nebo

D. zvýšená glykemie nalačno (FPG) $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) nebo předchozí anamnéza diabetes mellitus 2. typu.

Nebezpečí metabolického syndromu netkví pouze ve zvýšení kardiovaskulární morbidity (nadváha více než 20 kg vede k více jak šestinásobnému zvýšení prevalence ischemické choroby srdeční), ale zároveň v riziku vzniku diabetes mellitus 2. typu. Míru tohoto rizika popisuje pro prognózu 10 let dotazník FINDRISC bez obtíží dostupný na http://www.diabetes.fi/tiedoston_katsominen.php?dok_id=567 (21).

Jestliže je metabolický syndrom založen, mimo jiné, hlavně na inzulínové rezistenci, můžeme se ptát, kde v těle je rozhodující tkáň pro její vznik. Dominantní roli u inzulínorezistence dle některých autorů hrají játra; sval a tuk nejsou pro vznik inzulínorezistence rozhodující (22).

OXID DUSNATÝ U METABOLICKÉHO SYNDROMU – VLIV NO NA INZULÍNOREZISTENCI

Bylo publikováno několik prací, které spojovaly vznik inzulínorezistence s indukci iNOS stejně jako s hladinou volných mastných kyselin, prozánětlivých cytokinů, oxidativním stresem. NO je schopen ovlivňovat inzulínovou signalizaci v několika krocích: snižovat Akt aktivitu přes s-nitrosylaci specifických cysteinových zbytků, vést k degradaci Irs1 v buňkách příčně pruhovaného svalu. NOS 2 knock-outované myši jsou chráněny proti inzulínové rezistenci příčně pruhovaného svalstva, což je spojeno se zvýšením PI3K-Akt aktivity. Během zánětu pak právě NOS2 zprostředkovává inzulínovou rezistenci kosterního svalstva například při sepsi s předpokládaným mechanismem založeným na s-nitrosylaci inzulínového receptoru, Irs1 a Akt (23). Během zánětu s indukovaným iNOS a až 1000× vyšší produkcí NO spolu s výskytem oxidativních radikálů dochází, dle některých autorů, k posttranslačním změnám proteinů (S-nitrosylaci cysteinových zbytků a tyrosinovou nitrací) i působením peroxynitritu. Tyto změny jsou samozřejmě nezávislé jak na cGMP, tak na hladině kalcia. Oxidativní stres výrazně zvyšuje S-nitrosylaci a inaktivaci nebo rozklad signálních proteinů inzulínové dráhy. V játrech obézních, leptin-deficentních myši je 2,5× zvýšena exprese iNOS ve srovnání s kontrolou a zvyšuje se i hladina nitrotyrosinu – markeru nitračního stresu. Při podání iNOS inhibitoru L-N⁶-(1-Iminoethyl)lysinu(L-NIL) dochází jak ke zvýšení transkripce a translace Irs-1, tak bylo zaznamenáno i zvýšení transkripce Irs2. Toto následně vede ke zlepšení inzulínové signální dráhy přes IRS – PI3K a současně ke zlepšení kontroly glykémie a inzulínosenzitivity (nižší hladině glykémie nalačno a hladině lačného inzulínu). Tyto změny však nejsou spojeny se změnami cGMP, což vypadá, jakoby endotelální a neuronální NOS nehrály v inzulínorezistenci roli. Podobný efekt na Irs-1 v příčně pruhovaném svalu u obézní, diabetické (leptin-deficientní) myši, jako je po blokátoru L-NIL, lze však dosáhnout i genetickým poškozením genu pro iNOS. I u pacientů s diabetem typu 2 se setkáváme se zvýšenou expresí iNOS stejně jako S-nitrosylovanými proteiny a tyrosinovou nitrací (24). Jak naznačují další práce, ovlivnění glukozového metabolismu pomocí NO nemusí být jen na základě ovlivnění inzulínové dráhy samotné. V nedávno publikované vlastní studii jsme zjistili, že blokátory NOS jako aminoguanidine (silněji) a L-NAME (méně) jsou schopné snížit výrazně glykogenolýzu indukovanou adrenalinem

spolu se snížením produkce NO (25). V jiné práci Albuszies et al. zjišťuje inaktivaci phosphoenolpyruvát karboxykinázy – hlavního enzymu glukoneogeneze u iNOS+/+ myši za septického šoku, zatímco iNOS knock-outované myši mají tento enzym plně aktivní (26).

Na rozdíl od předchozích prací jiní autoři poukazují na opačný trend, kdy zvýšení NO se zdá ve vztahu k metabolickému syndromu výhodné a to zvláště jeho produkt peroxynitrit a označují naopak L-NAME (blokátor NOS) jako induktor inzulínorezistence: Například ve studii Guarina et al. různé donory NO byly schopny snížit inzulínorezistenci vyvolanou L-NAME. Zajímavý je závěr, že zatímco NO donor SIN-1(3-morpholinosydonimine) snižuje jaterní inzulínorezistenci po podání do portální žíly, působí neenzymatický vzestup NO a superoxidu (O₂⁻) (je donorem NO/O₂⁻ napodobujíc tak lépe aktivitu iNOS), jiný NO donor – SNP, uvolňuje sice rychle a spontánně NO, ale bez O₂⁻. V prvním případě tak dochází k tvorbě GSNO v játrech. Ve druhém případě není inzulínorezistence ovlivněna. Zajímavý je i fakt, že inzulínorezistence pomocí SIN-1 je ovlivněna pouze podáním tohoto donoru do portální žíly, zatímco intravenózní systémové podání obou nebo jednoho každého donoru nevede k žádnému efektu na inzulínorezistenci (27). Podobný efekt intraportálně podaného L-NAME a SIN-1 popsal ve své práci Moore a kol., kde je popsán i vazodilatační efekt na portální žílu u dávky SIN-1 3 mg/ml, zatímco dávka 10× nižší vazodilataci portální žíly nezpůsobuje (28).

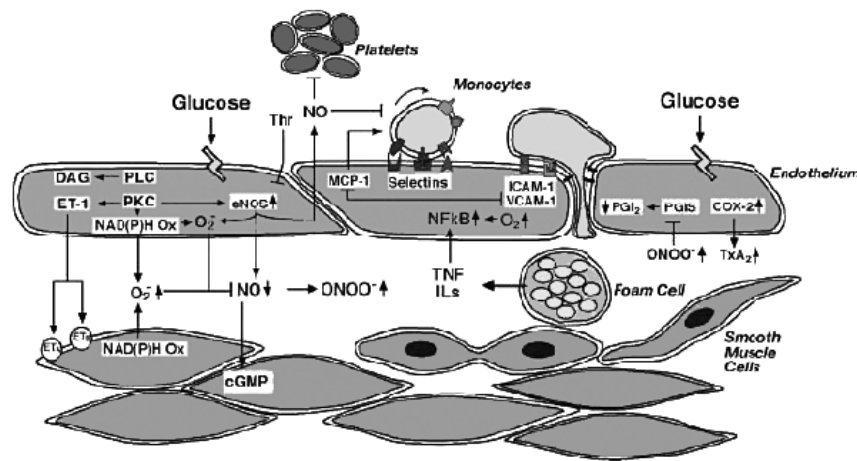
VLIV METABOLICKÉHO SYNDROMU A OBEZITY NA NO

Možné mechanismy ovlivnění NO produkce a biodostupnosti

Je známo, že mnohé cytokiny jsou spojovány s metabolickým syndromem a obezitou. Například TNF α je spojován v pozitivní korelaci s centrální obezitou i metabolickým syndromem (29) a je dokázáno, že je schopen indukovat iNOS (30). Naopak negativní korelace je prokázána u adiponektinu (31) a jeho vliv na NOS byl taktéž prokázán (32).

Změna v transkripci

Zvýšení transkripce iNOS jak v humánních, tak potkaních hepatocytech na základě cytokinové signalizace se děje prostřednictvím transkripčních faktorů zvláště nuclear factor- κ B (NF- κ B). Aby byl nuclear factor- κ B (NF- κ B) aktivován, vyžaduje však translokaci z cytoplazmy do jádra a tato translokace je silně závislá na redoxním stavu buňky. To je možná důvodem, proč je odlišná odpověď na LPS v Kupfferových buňkách jater, kde je nezávislá na hladině intracelulárního glutathionu a naopak v hepatocytech a buněčných liniích makrogágů, kde je na hladině glutathionu silně závislá. Jednotlivé druhy buněk se liší i odpovědí na dexametazon, kde v hepatocytech dexametazon tlumí LPS indukovanou produkci NO, kdežto v Kupfferových buňkách nikoliv. Podle některých posledních výsledků se zdá, že v Kupfferových buňkách je produkce nuclear factor- κ B (NF- κ B) konstitutivní, kdežto v hepatocytech je až následně indukovaná LPS (33).



Obr. 2. Možný mechanismus snížení (na endotelu závislé) vazodilatace při diabetes mellitus (upraveno dle 36)

Potranslační změny

Zdá se, že efekt cytokinů je založen nejen na ovlivnění transkripce NOS, ale i na fosforylaci enzymu. Autoři Nishimura et al. popsali efekt deficitu adiponektinu u adiponektin knock-out myši na fosforylaci eNOS se zvýšením produkce NO (34). Autoři Ellger et al. zkoumali efekt modelu diabetu u dlouhodobě kriticky nemocných zvířat na dostupnost volného NO. Zjistili, že dostupnost NO byla přímo závislá na glykémii, nespojivá s inzulinémií. Inzulin nehrál ani roli v indukcii exprese iNOS nebo eNOS, což si lze vysvětlit inhibicí PI3K dráhy inzulinové signalizace jak zánětem, tak hyperglykemií. Zdá se, že snížení produkce NO při hyperglykémii není ovlivněno ve fázi transkripce NOS, protože NOS exprese byla naopak zvýšená a jedná se spíše o posttranslační změny. Autoři předpokládají, že se jedná spíše o zpětnou negativní vazbu, kdy NO tlumí další aktivitu eNOS (vyšší oxidací hemového železa uvnitř NOS molekuly) než změnu kofaktorů (BH4, NADPH nebo glutathionu), kterou nezaznamenali. Jiným mechanismem snížení biodostupnosti NO u diabetu je i možné snížení substrátu-argininu, kde byla nalezena slabá, ale pozitivní korelace mezi NOS-aktivitou a hladinou argininu (35). O ovlivnění dostupnosti NO v endotelu při diabetu referuje přehledně článek Creagera a Lushera. Hyperglykémie snižuje biodostupnost oxidu dusnatého (NO) a prostacyklinu (PGI₂) a zvyšuje se syntéza vazokonstrikčních prostanoidů a endothelinu (ET-1), a to rozličnými mechanismy:

Možný mechanismus snížení (na endotelu závislé) vazodilatace při diabetes mellitus (36):

Snížená syntéza NO/senzitivita vůči NO

- snížená dostupnost L-argininu
- poškozená signalizace v endotelialních buňkách G_i protein závislých signálů
- snížená dostupnost kofaktorů pro syntézu NO (Ca²⁺, calmodulin, tetrahydrobiopterin, NADPH)

Endogenní inhibice NO syntázy (asymetrický dimethylarginin (ADMA))

Zvýšená inaktivace NO a/nebo jeho odbourávání

- vzestup neenzymatických glykačních molekul (AGE)
- aktivace polylové dráhy

- aktivace na diacylglycerolu (DAG) závislé protein kinázy C (PKC)
- uncoupling eNOS

Zvýšená tvorba endotelem tvořených kontrakčních faktorů a vazokonstrikčních prostanoidů

ZÁVĚR

Dle přehledu literatury, který zde předkládáme, se zdá nyní již jasné, že NO hraje důležitou roli v metabolických dějích spojených s obezitou a metabolickým syndromem. I když jeho efekt není dosud zcela jasný, zdá se, že kromě vazodilatačního efektu ovlivnění NOS vede k mnoha dalším dějům zahrnujícím změny redox potenciálu a změnu oxidativní fosforylace v mitochondrii. Zbývá nám ještě dlouhá cesta k odhalení všech funkcí NO v obezitě a metabolickém syndromu, přestože již hodně práce na tomto poli, jak ukazuje tento článek, bylo vykonáno.

Zkratky

ATP	– adenosin trifosfát
BAT	– hnědá tuková tkáň
BH4	– tetrahydro-biopterin
BMI	– body mass index
CcO	– cytochrom C-oxidáza
cGMP	– cyklický guanosin monofosfát
CNS	– centrální nervový systém
COX-2	– cyclooxygenáza 2
FADH ₂	– redukováný flavin-adenosin-dinukleotid
HDL	– high density lipoprotein
IRS-1	– insulin receptor-substrate-1
LPS	– lipopolysacharid
L-NAME	– L-arginine-metyl ester
NADPH/NADP ⁺	– redukováná/oxidovaná forma nikotin-adenosin-dinukleotid-fosfátu
NO	– oxid dusnatý
PI3K-Akt	– fosfo-inositol-trifosfát-Akt
PPAR α	– peroxisome proliferator-activated receptor α
SNP	– nitroprussid sodný
TNF α	– tumor necrosis faktor alfa
TxA ₂	– tromboxan A ₂
UCP	– uncoupling protein

Ostatní zkratky jsou vysvětleny v textu.

LITERATURA

1. **Knowles RG, Moncada S.** Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994; 298: 249–258.
2. **Alderton WK, Cooper CC, Knowles RG.** Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001; 357: 593–615.
3. **Ribiere C, Jaubert AM, Gaudiot N, et al.** White Adipose Tissue Nitric Oxide Synthase: A Potential Source for NO Production. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1996; 222: 706–712.
4. **Farghali HA, Kameníková L.** Oxid dusnatý-NO. In Lincová D, Farghali H, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha: Galen et Karolinum 2005; 301–307.
5. **Hunsaker DM, Hunsaker JC.** Obesity Epidemic in the United States (A Cause of Morbidity and Premature Death); in *Forensic Pathology Reviews*, Vol. 2. Humana Press Inc., DOI10.1385/1592598722 ISBN 978-1-59259-872-4 (Online) 2007.
6. **Hainer V.** *Základy klinické obezitologie*. Praha: Grada Publishing a.s. 2004; 36.
7. **Morley JE, Flood JF.** Effect of competitive antagonism of NO synthetase on weight and food intake in obese and diabetic mice. *Am J Physiol* 1994; 266 (1Pt2): R164–R168.
8. **Tsuchiya K, Sakai H, Suzuki N, et al.** Chronic blockade of nitric oxide synthesis reduces adiposity and improves insulin resistance in high-fat-induced obese mice. *Endocrinology* 2007; 21: doi:10.1210/en.2006-1371.
9. **Giulivi C, Kato K, Cooper CE.** Nitric oxide regulation for oxygen consumption I: cellular physiology. Review. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291(6): C1225-31. Epub 2006 Aug 2.
10. **Cleeter MW, Cooper JM, Darley-Usmar VM, et al.** Reversible inhibition of cytochrome c oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain, by nitric oxide. Implications for neurodegenerative diseases. *FEBS Lett* 1994; 345: 50–54.
11. **Brown GC, Cooper CE.** Nanomolar concentrations of nitric oxide reversibly inhibit synaptosomal respiration by competing with oxygen at cytochrome oxidase. *FEBS Letters* 1994; 356: 295–298.
12. **Torres J, Cooper CE, Sharpe M, Wilson MT.** Reactivity of Nitric Oxide with Cytochrome c Oxidase: Interactions with the Binuclear Centre and Mechanism of Inhibition. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 1998; 30.
13. **Davies N, Trikkas C, Cooper CE.** Does carbon monoxide inhibit cytochrome oxidase in vivo? *Biochem Soc Trans* 1997; 25: 406S.
14. **Schweizer M, Richter C.** Nitric oxide potently and reversibly deenergizes mitochondria at low oxygen tension. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1994; 204(1): 169–175.
15. **Clerc P, Rigoulet M, Leverve X, Fontaine E.** Nitric oxide increases oxidative phosphorylation efficiency. *J Bioenerg Biomembr* 2007; 39: 158–166 DOI 10.1007/s10863-007-9074-1.
16. **Nisoli E, Clementi E, Carruba MO, Moncada, S.** Defective Mitochondrial Biogenesis: A Hallmark of the High Cardiovascular Risk in the Metabolic Syndrome? *Circ Res* 2007; 100: 795–806.
17. **Bossy-Wetzell E, Lipton SA.** Nitric oxide signaling regulates mitochondrial number and function. *Cell Death and Differentiation* 2003; 10: 757–760. doi:10.1038/sj.cdd.4401244.
18. **Nedergaard J, Ricquier D, Kozak LP.** Uncoupling proteins: current status and therapeutic prospects – Meeting on Uncoupling Proteins. *EMBO reports* 2005; 6: No 10.
19. **Mantena SK, King AL, Andringa KK, et al.** Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of alcohol – and obesity-induced fatty liver diseases. *Free Radic Res* 2008; doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.029.
20. **Banks WA.** The blood-brain barrier as a cause of obesity. Review. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1606–1614.
21. **ESC guidelines on Diabetes**, Pre-diabetes and Cardiovascular Diseases. *European Heart Journal* 2007; 9(Suppl C): 1–74.
22. **Leclercq IA, Morais ADS, Schroyen B, et al.** Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: Mechanisms and consequences – Review. *Journal of Hepatology* 2007; 47: 142–156.
23. **de Luca C, Olefsky JM.** Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters* 2008; 582: 97–105.
24. **Martyn JAJ, Kaneki M, Yasuhara S.** Obesity-induced Insulin Resistance and Hyperglycemia – Etiologic Factors and Molecular Mechanisms. *Anesthesiology* 2008; 109: 37–48.
25. **Hodis J, Kutinová-Canová N, Potmesil P, et al.** The role of adrenergic agonists on glycogenolysis in rat hepatocyte cultures and possible involvement of NO. *Physiol Res* 2007; 56: 419–425. Epub 2006 Aug 22.
26. **Albuszies G, Vogt J, Wachter U, Thiemermann C, et al.** The effect of iNOS deletion on hepatic gluconeogenesis in hyperdynamic murine septic shock. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1094–1101. DOI 10.1007/s00134-007-0638-7.
27. **Guarino MP, Afonso RA, Raimundo N, et al.** Hepatic glutathione and nitric oxide are critical for hepatic insulin-sensitizing substance action *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G588–G594. First published December 2002; 4: 10.1152/ajpgi.00423.2002.
28. **Moore MC, DiCOSTANZO CA, Smith MS, et al.** Hepatic portal venous delivery of a nitric oxide synthase inhibitor enhances net hepatic glucose uptake *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E768–E777. First published January 2008; 22: doi:10.1152/ajpendo.00184.2007.
29. **Kahn BB, Flier JS.** Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473–481.
30. **Thomas MS, Zhang WR, Jordan PM, et al.** Signaling pathways mediating a selective induction of nitric oxide synthase II by tumor necrosis factor alpha in nerve growth factor-responsive cells. *Journal of Neuroinflammation* 2005; 19: doi:10.1186/1742-2094-2-19.
31. **Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al.** Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3815–3819.
32. **Chen H, Montagnani M, Funahashi T, et al.** Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 45021–45026.
33. **Vos TA, Van Goor H, Tuyt L, et al.** Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase in Endotoxemic Rat Hepatocytes Is Dependent on the Cellular Glutathione Status. *Hepatology* 1999; 29: 421–426.
34. **Nishimura M, Izumiya Y, Higuchi A, et al.** Adiponectin Prevents Cerebral Ischemic Injury Through Endothelial Nitric Oxide Synthase-Dependent Mechanisms. *Circulation* 2008; 117: 216–223.
35. **Ellger B, Langouche L, Richir M, et al.** Modulation of regional nitric oxide metabolism: Blood glucose control or insulin? *Intensive Care Med* 2008; 34: 1525–1533 DOI 10.1007/s00134-008-1118-4.
36. **Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA.** Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1527–1532 DOI: 10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32.

Práce vznikla za podpory IGA MZ NR/9379-3/2007, VZ MSM 0021620807.

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Káva, její legenda, historie a vliv na lidské zdraví

Tesfaye H.¹, Blahoš J.², Janatová J.¹¹Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Ústav klinické biochemie a patobiochemie, oddělení klinické farmakologie FN Motol²ÚVN Praha, Oddělení klinické endokrinologie a osteocentrum

SOUHRN

V úvodu je zmínka o historii a legendě kávy a jejím rozšíření do různých zemí světa včetně Evropy. Otázka vlivu kávy na vznik a průběh některých chorob není dosud jednoznačná. Z literárních údajů nevyplývají jednoznačné závěry o vztahu konzumace kávy s mnoha chorobami, včetně diabetu 2. typu, kardiovaskulárních chorob, dny, osteoporózy, neurologických onemocněních a kolorektálního karcinomu. Ve většině publikací je uváděn příznivý (protektivní) vliv pití kávy na vznik hepatocelulárního karcinomu. Autoři poukazují na vlastní zkušenosti týkající se pití kávy v Etiopii, na vlastní studie vztahu mezi cholesterolem a kyselinou močovou u tří skupin obyvatelstva, žijícího ve východoetiopském Hararu, kde konzumace kávy je denním rituálem tamních obyvatel.

Klíčová slova: káva, historie kávy, vliv kávy na zdraví, káva v Etiopii.

SUMMARY

Tesfaye H, Blahoš J, Janatová J. Coffee, its legend, history, and influence on human health

In the introductory part of this article the history /legend of coffee as well as its spread to different parts of the world including Europe is discussed. Data so far available in literature do not give any convincing evidence regarding clear relationship between coffee and the etiopathogenesis of several diseases including diabetes mellitus type 2, cardiovascular diseases, gout, osteoporosis, neurologic disorders and colorectal cancer. Favorable (protective) effects of coffee consumption against hepatocellular cancer have been repeatedly described. The authors discuss on todate findings about relationship between blood cholesterol and uric acid in literature and remind their own experience with different population groups in Harar, Ethiopia, where consumption of coffee is habitual in daily life of the inhabitants.

Key words: coffee, history, effect on health, coffee in Ethiopia.

Te.

Čas Lék čes 2009; 148: 39–42.

UVOD

Káva je běžným nápojem v celém světě. Je symbolem lidské družby, přátelských setkání, při kávě se rodí vědecké objevy, umělecká díla, káva bystří intelekt. Je neodmyslitelná při nejrůznějších jednáních – dobrých i špatných.

Historie kávy není bez zajímavostí. Podle legendy si všiml pastevec koz – jakýsi Kaldi – žijící v provincii Kaffa v dnešní jihozápadní Etiopii kolem roku 850, že jeho kozy, které žvýkaly a požíraly načervenalé boby, začaly být náramně živé, až „tančící“. Kaldi zkusil boby sám a pocítoval **nápadnou aktivitu**. Takto líčí příběh kávy v roce 1671 syrský mnich Faustus Naironus Bonesius. Sám popíjel extrakt z bobů, aby byl čilejší a mohl se modlit déle do noci. Aby se o těchto zázračných účincích nikdo nedozvěděl, začal zásoby bobů pálit. Vůně se ale rychle rozšířila po kraji a pražená káva byla prozrazena.

Již na počátku 11. století se lékař a filozof Abuallat Ibn Sina (Avicenna) zmiňuje o léčebných účincích plodů, nazývaných

„bunkhum“. Slovem buna se označovaly **kávové boby, kávovník, hotová káva, což je podle některých legend spojováno s okresem Buno-Bedele, kde dodnes najdeme naturální kávovník (wild coffee), který se nachází v provincii Kaffa a je nejpravděpodobnějším místem první objevené kávy**. Někteří historikové z toho usuzují, že Avicenna již znal kávu snad i jako lék.

Obyvatelé jižních arabských zemí, zejména Jemenu pak užívali kávu, která vešla ve známost jako „arabská káva“. Jemen hrál nepochybně důležitou roli v expedici kávy, a to z mytického přístavu Moka. Název káva, mohl vzniknout buď podle etiopské provincie Kaffa, nebo z tureckého kahve. Do Evropy ji snad přivezli Turci („turecká káva“, která pak byla v různých zemích různě upravovaná).

Káva vyvolala i vážně spory. Jako droga byla v některých zemích dokonce zakázána. Turkové sami ji však považovali za „ducha zušlechťující“. Z otomanské říše se dostala na starý evropský kontinent. Do našich zemí se rozšířila asi na konci 16. století.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Hundie Tesfaye, PhD.

Ústav klinické biochemie a patobiochemie, oddělení klinické farmakologie 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

e-mail: hundie.tesfaye@fnmotol.cz

První kavárna byla založena v Damašku mezi roky 1530 až 1532. O sto let později byly zakládány kavárny ve Francii. Postupně se kavárny stávaly oblíbeným místem na světě. Světově známé se staly kavárny v Rakousku (ve Vídni), v Paříži (Chez deux magots), u nás Slavia. Kavárny byly vybaveny typickým nábytkem. Pamatujeme si i kavárenské noviny v dřevěných rámech, obrazy hostů hrajících karty, tiché diskuze o politice pokušujících mudrců při kávě. V kavárnách lákala a lákají hosty typická kavárenská vybavení od poniklovaných perkolátorů 30. let minulého století až k sofistikovaným syčícím přístrojům kavárenského blyštivého designu. Kávové ruční mlýnky se stávají žádanou relikvií. Šálky kávy a talířky jsou chloubou porcelánových firem stejně jako džezvy z mědi.

Pití kávy motivovalo malíře. Známy je například obraz Degase-šálek kávy po ranní koupeli nebo obrazy Toulouse-Lautreka a dalších.

Káva se pije v beduínských stanech, v domorodých tukulech a tržističích v Etiopii, v palácích aristokracie i v prostých domácnostech a kancelářích. Pije se káva čistá, s mlékem, solí, přeslazená, káva moka, káva bez kofeinu. Pijí se i náhražky, které alespoň vzhledem, někdy i vůní, kávu připomínají.

Pražení kávy se v podstatě nezměnilo za posledních 500 let. Pouze způsoby se zdokonalují. V přítomné době se využívají elektronicky řízené aparatury, zabezpečující rovnoměrné pražení a umožňující získat kávu požadované kvality. Kávové boby se při pražení zahřívají na 180–230 °C. Ztrácejí přitom vodu, ale při pražení nabývají na velikosti. Požadavky zákazníků ve světě se různí. Američané dávají přednost slabému zbarvení, u nás je zvykem zhnědnutí, v Itálii boby téměř zčernají.

Od 30. let minulého století byla snaha nalézt co nejlépejší technologické postupy k získávání rozpustné kávy. Ta dnes představuje asi jednu třetinu konzumované kávy.

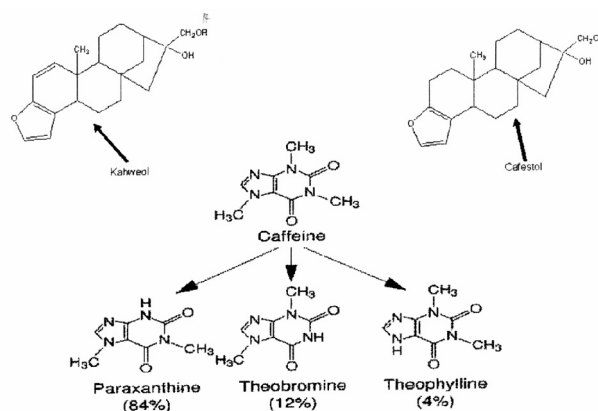
Největším producentem kávy jsou dnes Brazílie, Kolumbie, Venezuela, Kostarika a jihozápadní Asie. Největším konzumentem jsou USA, Kanada, severní a střední Evropa, Švýcarsko, Velká Británie, Japonsko a arabské státy.

Káva je obecně považována za populární stimulant (1). Obsah kofeinu v kávě je různý, závisí na geografickém původu, typu kávovníků a způsobu zpracování. Tyto rozdíly také znesnadňují odhadnout množství kofeinu v šálku kávy a v dalších požívatinách, a tím i srovnávat farmakologické účinky. Přibližná množství kofeinu v živinách ukazuje tabulka 1. Kromě kofeinu obsahuje káva množství dalších aktivních látek, z nichž nejvýznamnější jsou kafestol a kahweol, jejichž samostatné účinky jsou zatím málo známy (2, 3) (obr. 1).

Otázka, zda konzumace kávy prospívá či škodí zdraví, se řeší odedávna. V posledních letech se zájem soustředí zejména na její vztah k diabetu 2. typu, kardiovaskulárním chorobám, dně, osteoporóze, neurologickým onemocněním, zejména Parkinsonově chorobě a Alzheimerově chorobě, kolorektálnímu a hepatocelulárnímu karcinomu.

KÁVA A DIABETES MELLITUS 2. TYPU

Bidel et al. (4) a Campos et al. (5) zjišťovali protektivní vliv kávy na vznik a průběh cukrovky 2. typu. Rovněž v řecké studii MEDIS (6) zjišťovali autoři u starších pacientů, že mírná konzumace kávy je spojena s menší pravděpodobností výskytu cukrovky 2. typu. Jiná studie však tento protektivní účinek nepotvrzuje (7). Kofein naopak u pozorovaných osob snižoval



Obr. 1. Struktura významných složek kávy – kofein a jeho metabolity a diterpeny považované za podporující dislipidémii (kafestol a kahweol)

citlivost na inzulín (zvyšoval inzulínovou rezistenci) a konzumace kávy byla doprovázena zvýšením glykémie. Du et al. (8) zjistili, že akutní podávání kofeinu může zhoršovat glukózovou toleranci, zatímco chronická konzumace kávy má jen malý účinek.

Van Dam et al. (9) pozorovali, že jak káva s kofeinem, tak i bez kofeinu mohou snížit riziko vzniku diabetu 2. typu u žen v mladším a středním věku, což by svědčilo pro to, že zodpovědný není samotný kofein, nýbrž spíše další složky. Jane et al. (10) však tuto domněnku nepotvrdili.

Výsledky klinických studií nejsou jednotné. Rozdíly ovšem mohou vyplývat z různé metodiky sledování účinků kávy a ani z pokusů na zvířeti nevyplývalo, že by kofein měl protektivní účinek na vznik diabetu. Protektivně snad působí další komponenty obsažené v kávě (11). Ale ani zde není shoda.

KÁVA A KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

Ve velké prospektivní studii zjistili Bidel et al. (12), že pití kávy je spojeno se sníženou mortalitou na kardiovaskulární onemocnění. Autoři nedávných prací jsou však opačného názoru (13–15). Vysoká konzumace kávy zvyšovala výskyt akutního infarktu myokardu bez ohledu na způsob pražení a bez ohledu na přítomnost dalších rizikových faktorů ischemické choroby srdeční (16). Také Bonita et al. (17) zjistili, že konzumace více než 6 šálků denně nefiltrované kávy je pro srdce škodlivé jako důsledek zvýšené cholesterolemie a zvýšené frakce LDL. Příčinou těchto biochemických změn je podle Cavina et al. (18) zvýšený obsah diterpenových olejů jako součástí kafestolu a kahweolu. Tedy ani vztah konzumace kávy a kardiovaskulární patologie není jasný. Z mnoha prací vyplývá, že účinek kofeinu na cévy záleží především na jeho množství, na způsobu podání a konečně i na individuální citlivosti pacienta. V malých dávkách působí vazodilataci, jež v mozku vede ke zvýšené aktivitě. Je ovšem známo, že někteří využívají tohoto účinku ke zvýšení duševní činnosti, jiní po kávě klidně usnou. Vliv kofeinu, resp. dalších metabolitů na zvýšení koncentrace cholesterolu v krvi není podle Vyskočila klinicky významný (19). **Podle dřívější metaanalýzy (20) není významná ani dlouho spekulovaná souvislost mezi konzumací kávy a vývojem hypertenze. Přesto recentní studie poukázala na to, že abstinence kávy by mohlo snižovat riziko hypertenze (21).**

KÁVA A DNA

Kyselina močová (trioxypurin), jejíž nadměrná koncentrace v krvi působí dnu, má podobnou chemickou skladbu jako kofein (trimetylpurin). Nicméně vztahy mezi konzumací kávy a dnou nejsou s největší pravděpodobností kauzální. Z biochemického hlediska může kofein inhibovat aktivitu xantinoxidázy, enzymu nezbytného k přeměně xantinu na kyselinu

Tab. 1. Obsah kofeinu (podle různých zdrojů)

velký šálek kávy (2 dl)	60–100 mg
espresso (2 dl)	60–100 mg
dekafeinovaná káva (2 dl)	1–4 mg
šálek čaje (cca 2 dl)	20–50 mg
šálek horké čokolády (100 g)	10–40 mg
malé balení nápojů s kolou (3 dl)	40–80 mg
kakao (100 g)	10–15 mg

močovou. Má tedy podobný účinek jako allopurinol, lék hyperurikémie. Choi et al. (22) považují dlouhodobou konzumaci kávy za protektivní faktor proti dně. Z klinického hlediska je pozoruhodné pozorování amerických badatelů, kteří srovnávali urikémii u vysokoškolských profesorů a u studentů. Vysokoškolská profesora měli vyšší průměrné koncentrace urikémie, což se přičítalo podobnému vazodilatačnímu účinku kyseliny močové, jako má kofein (23). O tom, že existují vztahy mezi koncentrací cholesterolu a urikémií jsme se přesvědčili ve vlastní studii (24). V Etiopii (v Hararu) jsme studovali urikémii a cholesterolemii u tří skupin obyvatel, a to u domorodců, dále u úředníků, vojáků, policistů a ve třetí skupině u cizinců, kteří tam pracovali. Domorodci měli koncentrace obou látek nejnižší, domorodí úředníci a příslušníci ozbrojených sil měli obě hodnoty vyšší. Nejvyšší hodnoty měli cizinci. Množství vypité kávy jsme nesledovali, ale odhadem bylo podobné. Pití kávy jako pravděpodobné příčiny urátové urolitiázy je popsáno jen ojediněle.

KÁVA A OSTEOPORÓZA

Kofeinismus je považován za slabý rizikový faktor při vzniku a rozvoji osteoporózy. Předpokládá se, že patogenetický mechanismus tkví ve snížení střevní absorpce kalcia, vyšších ztrátách kalcia močí a ve snížené expresi receptorů vitamínu D u žen, jejichž konzumace kávy je vyšší než 300 mg denně. Podobně byla snížena i aktivita alkalické fosfatázy projevující se sníženou funkcí osteoblastů (25). U švédských žen prokázali Halstrom et al. (26) mírné zvýšení rizika osteoporotických zlomenin při nadměrné spotřebě kávy a při současném nedostatečném příjmu kalcia.

KÁVA A NEUROLOGICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Práce o vlivu kávy na vznik a rozvoj Parkinsonovy choroby jsou rozporuplné. Uvádí se jak protektivní, tak i opačný účinek kávy. Pokud jde o Alzheimerovu chorobu z nedávno publikovaných prací (27) by se dalo soudit na možný příznivý účinek

mírného pití kávy. Vysoká konzumace kávy je u nemocných epilepsií podle Bonilha a Li (28) spojena s vyšším výskytem záchvatů, kde ke zlepšení došlo po vynechání kávy.

KÁVA A KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Z dosavadních studií nelze soudit ani na nepříznivý vliv konzumace kávy na vznik kolorektálního karcinomu (29, 30). Naopak převažuje názor, že je možný snížený výskyt tohoto karcinomu u chronických konzumentů kávy ve srovnání s nekonzumenty (31).

KÁVA A HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM

Většina klinických i experimentálních prací poukazuje na protektivní účinek pití kávy na rozvoj cirhózy a karcinomu jater. Jednotný závěr lze však těžko formulovat vzhledem k různorodosti metodik. Velké epidemiologické studie v Japonsku, v Evropě a metaanalýzy poukazují na protektivní vliv pití kávy na vznik hepatocelulárního karcinomu (32). Je přitom zřejmé, že průkaz příznivého účinku kávy by zasloužil mimořádné pozornosti již vzhledem k častosti karcinomu jater. Zůstává však otázka, která složka kávy má protektivní účinek a jaká je účinnost v krajích s pravděpodobným vysokým výskytem tohoto karcinomu (např. subsaharské Afriky, v Etiopii).

OTRAVA KOFEINEM

Byla popsána Kerreganem et al. (33) po předávkování kofeinem. Běžné pití kávy je z toxikologického hlediska zanedbatelné. Přesto podle Vyskočila (19): „Na místě je umírněnost“. Nakonec Paracelsus již na počátku farmakologické éry zdůraznil, že všechno je jed a záleží jen na dávce a na způsobu podávání.

KONZUMACE KÁVY V ETIOPII

K tomuto dovětku nás přimělo přesvědčení, že účinek pití kávy by bylo zajímavé sledovat zejména tam, kde káva patří ke každodenní konzumaci. Takovou zemí je nepochybně Etiopie, s níž mají autoři vlastní zkušenosti, jak pokud jde o pití kávy, tak i o výskyt chorob a jejich častosti.

V Etiopii, mateřské zemi kávy, je káva neodmyslitelnou součástí života. Káva se pije několikrát denně, a to jak ve městech, tak i na venkově. Zahání hlad a tento účinek je obzvlášť žádoucí v oblastech, kde je nedostatek potravy. Není zanedbatelný ani kalorický účinek kávy, zejména kávy s máslem a dále účinek složek, tj. kafestolu a kahweolu (34). Káva patří ke všem společenským shromážděním. Je považována za uklidňující nápoj například při pohřbech i jako nápoj ulehčující klidnou diskuzi (na rozdíl od alkoholu, který může působit iritačně). **Příprava kávy je u domorodních obyvatel Etiopie odlišná od našich zvyklostí v tom, že se káva nesladí, nýbrž solí, což by teoreticky mohlo mít negativní vliv na hypertenzi. Káva se podle bohatých etiopských tradic pije v každé domácnosti ceremoniálně na 1–3 etapy (abol = 1, huleteňa = 2, baraka = 3).**

Z našich vlastních zkušeností z průzkumu více než 11 000 pacientů, kteří byli během dvou let vyšetřeni na ambulanci nemocnice v Hararu, nebylo možno zjistit závislost chorob na pití kávy (35). Kardiovaskulární choroby typu ischemické choroby byly relativně vzácné, avšak roli mohl hrát nižší průměrný věk pacientů, než jaký je průměrný věk a styl života u nás. Jaterní cirhóza byla častým onemocněním, způsobená většinou parazity (zejména *Schistosoma mansoni*) a možná aflatoxiny po konzumaci podomácku připraveného lokálního piva „tella“). Rovněž diabetes mellitus 2. typu byl vzácný, ať již samotný, nebo jako součást metabolického syndromu (při vzácné obezitě pacientů). Ani u dalších patologických stavů nebylo možno nabýt dojmu o jasnějším vztahu k pití kávy, neboť bylo univerzální.

LITERATURA

- Nehlig A, Daval JL, Debry G.** Caffeine and the central nervous system: Mechanism of action, biochemical, metabolic, and psychostimulant effects. *Brain Res Rev* 1992; 17: 139–170.
- Gross G, Jaccoud E, Nuggety AC.** Analysis of the content of the diterpenes cafestol and kahweol in coffee brews. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 547–554.
- Perlík F, Pučelíková T, Slanař O.** Použití poměru paraxantinokofeinu ve slinách nemocných jaterní cirhózou. *Čas Lék čes* 2001; 140: 51–53.
- Bidel S, Hu G, Sundvall J, Tuomilehto L.** Effects of coffee consumption on glucose tolerance, serum glucose, and insulin levels: a cross-sectional analysis. *Horm Metab Res* 2006; 38: 38–43.
- Campos H, Baylin A.** Coffee consumption and risk of type 2 diabetes and heart disease. *Nutr Rev* 2007; 65: 173–179.
- Panagiotakos DB, Lionis C, Zeimbekis A, Makri K, et al.** Long-term moderate coffee consumption is associated with lower prevalence of diabetes mellitus among elderly non-tea drinkers from the mediterranean islands (MEDIS Study). *Rev Diabet Stud* 2007; 4: 105–111.
- MacKenzie T, Comi R, Sluss P, Keisari R, et al.** Metabolic and hormonal effects of caffeine: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007; 56: 1694–1698.
- Du Y, Melchert HU, Knopf H, Braemer-Hauth M, Pabel E.** Association of serum caffeine concentrations with serum glucose levels in caffeine-drug users and non-users –results of German National Health Surveys. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 756–758.
- Van Dam RB, Willett WC, Mansson JE, Hu FB.** Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 398–403.
- Jane JD, Hwang AL, Feinglos MN, Surwit RS.** Exaggeration of postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes by administration of caffeine in coffee. *Endocr Pract* 2007; 13: 239–243.
- Shearer J, Sellars EA, Farah A, Graham TE, and Wasserman DH.** Effects of chronic coffee consumption on glucose kinetics in conscious rat. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 823–830.
- Bidel S, Hu G, Quiao Q, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J.** Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 2618–2626.
- Sofi F, Conti AA, Gori AM, et al.** Coffee consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 209–223.
- Lopez-Garcia E, van Dam RM, Willett WC, et al.** Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation* 2006; 113: 2045–2053.
- Karatzis E, Papaioannou TG, Aznaouridis K, et al.** Acute effects of caffeine on blood pressure and wave reflections in healthy subjects: Should we consider monitoring central blood pressure? *Int J Cardiol* 2005; 98: 425–430.
- Happonen P, Voutilainen S, Salonen JT.** Coffee drinking is dose-dependently related to risk of acute coronary events in middle-aged men. *J Nutr* 2004; 134: 2381–2386.
- Bonita JS, Mandarano M, Shuta D, Vinson J.** Coffee and cardiovascular disease: In vitro, cellular, animal, and human studies. *Pharmacological research* 2007; 55: 187–198.
- Cavin C, Holzhaeuser D, Scharf G, Constable A, Hubert WW, Shilter B.** Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1155–1163.
- Vyskočil F.** Káva vcelku blahodárná. *Vesmír* 2007; 86: 92–97.
- Sun Ha Jee, Jiang He, Paul K, et al.** The effect of chronic coffee drinking on blood pressure: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension* 1999; 33: 647–652.
- Uiterwaal Cuno SPM, Verschuren WMM, Bueno de-Mesquita HBS, et al.** Coffee intake and incidence of hypertension. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 718–723.
- Choi HK, Willett W, Curhan G.** Coffee, Tea, and caffeine Consumption and risk of incident gout in men: A prospective Study. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56: 2049–2055.
- Blahoš J.** Kyselina močová, její metabolismus a patogenetický význam. Thomayerova sbírka č. 466 Praha: SZDN 1968; 91–93.
- Blahoš J, Reisenauer R.** Levels of serum uric acid and serum cholesterol in various groups in Ethiopia. *Amer. J Med Sci* 1965; 250: 308–314.
- Rapuri PB, Gallagher JC, Navaz Z.** Caffeine decreases vitamin D receptor protein expression and 1,25(OH)₂D₃ stimulated alkaline phosphatase activity in human osteoblast cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 368–371.
- Halstrom H, Wolk A, Glynn A, Michaelson K.** Coffee, Tea, and Caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1055–1064.
- Barranco Quintana JL, Allam MF, Serrano Del Castillo A, Fernández-Crehuet Navajasi R.** Alzheimer's disease and coffee: a quantitative review. *Neurol Res.* 2007; 29: 91–95.
- Bonilha L, Li ML.** Heavy coffee drinking and epilepsy. *Seizure* 2004; 13: 284–285.
- Larsson SC, Bergkvist L, Giovannucci E, Wolk A.** Coffee consumption and incidence of colorectal cancer in two prospective cohort studies of Swedish women and men. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 638–644.
- Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasaki S, Tsugane S, JPHC Study Group.** Coffee consumption and risk of colorectal cancer in a population-based prospective cohort of Japanese men and women. *Int J Cancer* 2007; 121: 1312–1318.
- Giovannucci F.** Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *Am J Epidemiol.* 1998; 147: 1043–1052.
- Larsson SC, Wolk A.** Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1740–1745.
- Kerrigan S, Lindsey T.** Fatal caffeine overdose: Two case reports. *Forensic Science International* 2005; 153: 67–69.
- De Roos B, van der Weg G, Urgent R, van de Bovenkamp P, Charrier A, Katan MB.** Levels of cafestol, kahweol, and related diterpenoids in wild species of the coffee plant *Coffea*. *J Agric Food Chem* 1997; 45: 3065–3069.
- Blahoš J, Kubašová B.** The survey of 11,170 patients treated in the Ras Makonnen Hospital in Harar. *Etiop Med J* 1963; 1: 190–196.

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Historicko-medicínská výročí v roce 2009

Tomíček D.

Univerzita Karlova v Praze, I. lékařská fakulta, Ústav dějin lékařství a cizích jazyků

OSOBNOSTI

25 let (1984)

Charvát Josef (6. 8. 1897 – 31. 1. 1984) – profesor vnitřního lékařství. Svou vědeckou prací zasáhl téměř do všech oborů vnitřního lékařství a je řazen mezi naše nejvýznamnější internisty 20. století. Věnoval se především endokrinologii, je spoluautorem první učebnice endokrinologie v ČSR (*Choroby žláz s vnitřní sekrecí*) a několika odborných monografií. Jako první u nás propagoval lékařskou kybernetiku a moderní genetiku. Podílel se mj. i na dalším vzdělávání lékařů, především redakcí *Repetitoria praktického lékaře* a *Lékařského repetitoria*.

Mucha Vojtěch (31. 7. 1902 – 9. 8. 1984) – profesor hygieny. Nejprve se soustředil na klinickou mikrobiologii. V rámci všeobecné hygieny se zabýval otázkou zásobování pitnou vodou, do praxe zavedl její bakteriologickou kontrolu. Po válce se věnoval mj. protiepidemiologické službě, školní hygieně a zdravotnické službě na velkých stavbách. V závěru své aktivní vědecké dráhy prováděl limnologický výzkum Dunaje. Je spoluautorem řady učebních textů z hygieny.

50 let (1959)

Diviš Jiří (4. 5. 1886 – 2. 7. 1959) – profesor chirurgie. Je označován jako nejvýznamnější žák R. Jedličky a pokračovatel v tradicích jeho chirurgické školy. Těžištěm Divišovy vědecké činnosti byla hrudní chirurgie, jíž je u nás zakladatelem a průkopníkem. Velkou pozornost věnoval plicním nádorům, je autorem monografie *Chirurgické nádory mezihrudí* a řady dalších odborných i učebních textů. Vyjádřil se rovněž k tématu lékařské etiky (přednáška *O etice v chirurgii*).

Kohn Alfred (22. 2. 1867 – 15. 1. 1959) – profesor histologie na NLF. Autor přibližně padesáti odborných prací. Věnoval se mj. endokrinologii, sympatetickému nervovému systému, zárodečným žlázám. Je autorem spisu *Morphologische Grundlagen d. Organotherapie*.

Krákora Stanislav (18. 10. 1892 – 6. 7. 1959) – profesor psychiatrie. Zabýval se histopatologií centrálního nervstva, pandemií epidemické encefalitidy, dětskými obrnami cerebrálními a soudní psychiatrií. Jako první popsal amyloidní tělíska u myoklonické epilepsie. Publikoval učebnice forenzní a všeobecné psychiatrie.

Lédl František (21. 12. 1890 – 10. 10. 1959) – profesor otolaryngologie. Tématy jeho vědecké činnosti byla ozaena, alergické nemoci horních cest dýchacích, problém tonzil, vztah tonzily nosohltanové k TBC aj. Autor metody intrakarotidálních injekcí rivanolu při meningitidách.

Šebek Jan (11. 7. 1895 – 20. 10. 1959) – profesor neurologie. Vědecky se věnoval především vyšší nervové činnosti, funkcím neurovegetativním a humorálním, otázkám terapie a prevence nervových nemocí. Je autorem koncepce dětské neuropsychiatrie. Vyjasnil problémy vztahu neurovegetativního systému a alergií a přispěl mj. k toxické etiologii Landryho obrny.

Šmelhaus Stanislav (17. 11. 1887 – 20. 9. 1959) – profesor zubního lékařství. Je autorem více než šedesáti odborných prací, zejména z oboru zubní chirurgie. Věnoval se také dějinám zubního lékařství a orientálním jazykům.

75 let (1934)

Horák Josef (6. 4. 1884 – 20. 8. 1934) – docent chirurgie. Zručný chirurg a operátor (zvláště žlučníku a žlučových cest; Dupuytrenova kontraktura; abdominosakrální amputace konečnicku) s vlastními modifikacemi operací. Autor monografií *První pomoc a Ošetřování nemocných*.

Osipov Nikolaj Jevgrafovič (25. 10. 1877 – 19. 2. 1934) – docent psychiatrie. První ruský psychoanalytik a popularizátor freudismu v Rusku. Od roku 1921 působil v Praze. V průběhu tohoto plodného období se zabýval filozofií a dějinami lékařství, psychoneurózami a psychologií slavných ruských spisovatelů a jejich hrdinů.

Procházka František (18. 3. 1864 – 15. 4. 1934) – profesor sociálního lékařství. Zakladatel a průkopník českého sociálního lékařství. Věnoval pozornost širší profilaci tohoto oboru, který mj. rozšířil o obor hygieny práce a chorob z povolání. Své pojetí se neúspěšně pokusil promítnout i do zákonodárství. Autor učebních textů *Sociální lékařství I, II*. Angažoval se v lékařském stavovském hnutí.

Růžička Vladislav (2. 7. 1870 – 18. 3. 1934) – profesor všeobecné biologie a experimentální morfologie. Nositel osobitého pojetí dědičnosti a vyhrazeného názoru na biologické vědy. V Praze založil a vybudoval biologický ústav při UK, který je považován za první svého druhu na světě. Podílel se též na zavádění lékařské biologie jako učebního oboru na LF v cizině.

Rybák Otakar (12. 10. 1886 – 19. 8. 1934) – profesor farmakologie a farmakognosie. Věnoval se výzkumu toxikologie plynů, dezinfekci, problémům narkózy a farmakologie kůže (studie o protizánětlivém účinku kalcia).

Salus Gottlieb (29. 10. 1862 – 21. 8. 1934) – profesor hygieny na NLF. Zabýval se mj. bakteriologií, epidemiologií a sérologií. Za jeho nejdůležitější spis je považována učebnice *Lehrbuch d. Epidemiologie*.

Sigmund Adolf (10. 4. 1892 – 12. 7. 1934) – docent rentgenologie. Z jeho prací vzbudila mezinárodní ohlas studie o RTG

Adresa pro korespondenci:

Mgr. David Tomíček, PhD.

Ústav dějin lékařství a cizích jazyků I. LF UK

128 00 Praha 2, Kateřinská 32

e-mail: david.tomicek@centrum.cz

močových cest. Věnoval se především RTG gastrointestinálního traktu a vedle toho také RTG kostní, plicní a žlučnickové.

100 let (1909)

Bláha Karel (14. 9. 1909 – 29. 4. 1985) – profesor ušního, nosního a krčního lékařství. Těžištěm jeho vědeckého zájmu byla onkologie, studoval teorii a biologii hojení ran v ozářeném terénu a věnoval se imunologickým otázkám nemocných se zhoubnými nádory. Podílel se na opracování soustavy postgraduální výchovy v oboru ORL, pro dětskou otolaryngologii a foniatrii.

Blážek Zdeněk (10. 5. 1909 – 20. 3. 1970) – docent farmakognosie. V roce 1945 založil a v následujících letech vedl Ústav farmakognosie na MU v Brně, od roku 1952 působil jako ředitel Výzkumného ústavu léčivých rostlin. Od roku 1956 pracoval jako vědecký pracovník farmakognostické laboratoře Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii.

Bobek Karel (4. 1. 1909 – 24. 11. 1964) – profesor vnitřního lékařství. Autor a spoluautor několika odborných publikací, mj. *Farmakoterapie vnitřních chorob* a *Základy diferenciální diagnostiky vnitřních nemocí*.

Černáček Jozef (11. 4. 1909 – 6. 5. 2006) – profesor neurologie. Zakladatel slovenské neurologie a autor řady prací z klinické neurologie specializovaných na interhemisferální vztahy, neuroinfekce, problémy roztroušené sklerózy a posturografie. Napsal rovněž učebnici *Neurologická propedeutika*.

Černík František (28. 7. 1909 – 17. 2. 1972) – profesor vnitřního lékařství. Autor více než sedmdesáti vědeckých prací zejména o kardiologii, hepatologii a tuberkulóze. Spoluautor textu *Úvod do vyšetřování vnitřních nemocí*.

Čumpelík Benjamin (31. 5. 1845 – 11. 7. 1909) – suplující profesor psychiatrie. Jako první český profesor přednášel psychiatrii na české LF. Zasloužil se o zřízení ústavů v Horních Bečkovících, v Kosmonosích a v Praze-Bohnicích. Od roku 1889 působil jako ředitel Zemského ústavu pro choromyslné v Praze.

Hromada Jan (18. 6. 1909 – 8. 4. 1970) – profesor anatomie. Publikoval odborné práce z oborů osteologie, artrologie, splanchnologie, angiologie, endokrinologie, neurologie a teratologie. Je autorem učebních textů a prací o dějinách anatomie.

Chvojka Jan (22. 7. 1909 – 28. 7. 1969) – profesor ušního, nosního a krčního lékařství. Věnoval se především operativní léčbě otosklerózy a léčbě pseudootosklerózy. Zabýval se rovněž tympanoplastikami, operačním řešením karcinomu hrtanu a dětskou ORL. Je autorem skript ORL pro studující zubního lékařství.

Málek Ivan (28. 9. 1909 – 18. 11. 1994) – profesor mikrobiologie a imunologie. Svou prací položil základy studia fyziologie mikroorganismů (bakteriální disociace). Nejvíce ceněné jsou studie týkající se průtokové kultivační metody. Stál u počátků výzkumu a výroby čs. antibiotik, věnoval se také bakteriologické diagnostice, sérologii a epidemiologii. Je autorem nebo spoluautorem několika monografií a významně se podílel na organizaci vědeckého života v Československu.

Novotný Jaromír (30. 8. 1909 – 24. 2. 1993) – profesor zubního lékařství. V kontextu jeho odborné tvorby vynikají především publikace o čelistních anomáliích a učební texty pro stomatologickou propedeutiku.

Pavrovský Josef (5. 6. 1909 – 28. 6. 1974) – profesor chirurgie. Autor více než 300 publikací zaměřených na chirurgii, traumatologii a urologii, především monografie *Meningeální fibroblastomy*.

Raška Karel (17. 11. 1909 – 21. 11. 1987) – profesor epidemiologie. Jeho rozsáhlé vědecké dílo pokrývá oblasti mikrobiologie, epidemiologie, bakteriologie a hygieny. V 60. letech 20. století jeho vědecká práce dosáhla celosvětového rozměru

(mj. vybudování sérové banky WHO v USA, Japonsku a ČSR; vypracování koncepce vymýcení neštovic ve světě). Vypracoval metodu epidemiologické surveillance jako základu moderní epidemiologie v celosvětovém měřítku, jež byla přijata valným shromážděním WHO roku 1969. Od dubna 1945 organizoval pomocné akce pro koncentrační tábor a věznic gestapa v Terezíně.

Rosthorn Alfons (19. 9. 1857 – 9. 8. 1909) – profesor gynekologie a porodnictví na NLF. Autor přibližně 140 odborných publikací. Zabýval se mj. anatomii pánevní oblasti a mimoděložním těhotenstvím. Spoluautor dvousvazkové práce *Die Erkrankungen d. weiblichen Geschlechtsorgane*.

Zrzavý Josef (7. 3. 1909 – 4. 8. 1990) – profesor anatomie. Mezi jeho odbornými publikacemi jsou zmiňována především anatomická skripta a učebnice. Je rovněž autorem monografie *Latinsko-české anatomické názvosloví*.

Žucha Josef (14. 3. 1909 – 10. 2. 1964) – docent chirurgie. Podílel se na rozvoji řady pracovišť, v poválečném období se zasloužil o zabezpečení neurochirurgické péče na Slovensku a v tomto oboru založil vlastní slovenskou školu. Mezi jeho nejvýznamnější vědecké počiny je řazeno operační řešení některých forem epilepsie.

150 let (1859)

Dittrich Franz (16. 10. 1815 – 29. 8. 1859) – profesor vnitřního lékařství. Publikoval z patologické anatomie a vnitřního lékařství, některé jeho studie pozitivně hodnotil i R. Virchow. Za jeho hlavní dílo je považován habilitační spis *Über den Laennec'schen Lungeninfarkt*. Ceněn jako dobrý klinický učitel.

Dittrich Paul (28. 9. 1859 – 21. 1. 1936) – profesor soudního lékařství na NLF. Za jeho hlavní dílo je pokládána *Lehrbuch d. gerichtlichen Medizin*. Věnoval se rovněž sociálním problémům a své poznatky publikoval ve spise *Praktische Anleitung zur Begutachtung d. häufigsten Unfallschäden d. Arbeiter*.

Pečírka Ferdinand (27. 5. 1859 – 18. 1. 1922) – profesor sexuální patologie. Autor ceněných prací o psoriase a papilomoch kůže. Působil jako reglementační policejní lékař. Po 1. světové válce zamýšlel napsat třídílnou učebnici *Choroby pohlavní*, nicméně vyšel pouze první díl o kapavce a nemocech paravenerických. Smrt mu nedovolila vybudovat sexuologický ústav.

Ramisch Franz Xavier (6. 7. 1798 – 3. 6. 1859) – profesor dietetiky. Publikoval statě v časopisech *Beiträge zur Gesamten Natur und Heilwissenschaft* a *Vierteljahrsschrift für die praktische Heilkunde*. Je autorem knihy pro děti *Naturgeschichte des Tierreiches für Kinder und den ersten Unterricht überhaupt*. Zasloužil se o založení čítárny PLF zvané Lesemuseum.

Winternitz Rudolf (21. 3. 1859 – 14. 6. 1942) – profesor dermatovenerologie na univerzitě v Grazu. Autor přibližně 40 odborných publikací. Zabýval se především rtuťovou terapií a nejnovějšími možnostmi farmakoterapie. Za hlavní dílo jsou považovány spisy *Die syphilis d. Urogenitalsystems* a *Die allgemeine Therapie d. Haut*.

Walter Václav (1859–1929) – okresní lékař na Kladně a v Mladé Boleslavi. Pod pseudonymem Emil Tréval napsal několik románů a divadelních her. Autor populárně-vědeckých spisů *Manželství a jeho vliv na přítomné a budoucí pokolení* a *Tabák*.

200 let (1809)

Löschner Josef Wilhelm (7. 5. 1809 – 19. 4. 1888) – profesor dějin lékařství, balneologie a pediatrie. Významný představitel tzv. pražské lékařské školy. Autor mnoha publikací z vnitřního lékařství, balneologie a pediatrie. Je autorem popisu většiny láz-

ni v Čechách a řady pojednání o dětských infekčních chorobách. Zasloužil se o zlepšení ústavní péče dětí i dospělých. Spolužakladatel fakultního časopisu *Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde*.

Quadrát Josef (23. 12. 1809 – 20. 11. 1868) – profesor dětského lékařství. Vedl ambulanci kliniku pro dětské nemoci připojenou ke gynekologickému oddělení, hodnocenou jako předchůdce dětské kliniky. Publikoval nevelký počet časopiseckých studií z porodnictví. Od studijního roku 1863/64 ohlašoval české přednášky z porodnictví – část fyziologickou.

Tichý Josef Václav (1750 – 1809) – praktik v Poličce a zároveň starosta tohoto města. Autor spisu *De arenulis in lotio adparentibus*.

Verbek Leonard Antonín Bedřich de Chateau (10. 7. 1731 – 5. 5. 1809) – pražský lékař a rektor pražské univerzity. Jeho rukopis *Beobachtungen über die schädlichen Wirkungen der Quecksilberdünste und besonders das Zittern der Gliedmassen, welchen die mit jenem Metalle umgehenden Arbeiter unterworfen sind* byl posmrtně připraven k tisku fyziologem J. Procháskou.

400 let (1609)

Forberger Jakub (1609 (?) – 1682) – profesor lékařské praxe. Osobní lékař hraběte Heřmana Černína, císařského vyslance v Cařihradě, lékař ve Slezsku, na Plzeňsku, v Praze. V letech 1649–1682 působil jako zemský lékař. Během morové epidemie v Praze roku 1644 se mu údajně podařilo vyléčit 50 osob.

UDÁLOSTI

(25 let) 1984

V USA byla vyvinuta první lidská **očkovací látka** vyrobená genovou technologií.

V Melbourne se narodilo děvčátko **Zoe**, první „dítě z mrazničky“ (pocházející z hluboce zmrazeného embrya) na světě.

Prudké spory vyvolala **transplantace srdce** paviána na kojence, kterou provedl americký chirurg Leonard Bailey.

V NSR byla ustanovena pracovní skupinu s cílem vypracovat doporučení pro právní základy provádění **in vitro fertilizace** a **genové technologie**.

V Traunsteinu byl vyšetřován pro **podezření ze zabití** chirurg Julius Hackethal, který pacientce s nádorem poskytl cyankali k sebevraždě.

(50 let) 1959

J. Lejeune, M. Gautier a R. Turpin z Francie vysvětlili **příčinu tzv. mongolismu** (Downovy choroby) pomocí chromozomové analýzy. Chromozóm 21 je u této nemoci ztrojený místo zdvojený.

Byly úspěšně **transplantovány ledviny**. Poprvé tento zákrok provedl bostonský chirurg John Putnam Merrill.

Američtí biochemikové Solomon Berson a Rosalyn Sussman Yalowová provedli první **kvantitativní určení inzulínu radioimunologickou metodou**. Autoři rozvinuli techniku radioimunoeseje (RIA).

Jaroslav Heyrovský získal Nobelovu cenu za chemii za objev a rozpracování analytické polarografické metody.

Arnold Jirásek vydal v Praze knihu **Chirurgie bolestí**, ve které představil historii a současnost oboru. Zmínil rovněž vlastní přínos k jeho vývoji.

(75 let) 1934

Americký chirurg William Jason Mixter rentgenologicky prokázal příčinný **vztah mezi výřezem meziobratlové ploténky a ischiadickým syndromem**.

Německý patolog Gerhard Domagk zkoumal **cílené působení Prontosilu na streptokoky**, později zavedl sulfonamidovou léčbu.

Německý biochemik Adolf Butenandt izoloval **hormon žlutého tělíska progesteron** v krystalické formě. Byl tak učiněn krok k vývoji hormonálních antikoncepčních pilulek.

Josef Charvát zpracoval návrh hormonální léčby chorobné otýlosti dospívajících dětí.

V Německu byl uveden v platnost **zákon zabráňující plození dědičně zatíženého potomstva**.

(100 let) 1909

Archibald Edward Garrod, britský genetik a biochemik, vypracoval **teorii vrozené metabolické chyby**.

Dánský botanik Wilhelm Ludvig Johannsen zavedl pojmy **gen, genotyp, fenotyp** a definoval zásady dědičnosti.

Americký patolog David Marine začal sledovat **účinek jodových preparátů na štítnou žlázu** a možnost léčby strumy za pomoci těchto preparátů.

Německý neuroanatom a neurolog Korbinian Brodman zdůvodnil tzv. **srovnávací cytoarchitektoniku**, která se zabývá strukturou nervových buněk.

(150 let) 1859

Vychází základní dílo britského přírodovědce Charlese R. Darwina **„O původu druhů cestou přirozeného vývoje“**. Darwinismus proniká do medicíny.

Švýcarský bankéř Henri Dunant byl svědkem **bitvy u Solferina** a organizoval zde pomoc zraněným vojákům. Otrěsný zážitek jej motivoval k založení Červeného kříže.

(200 let) 1809

Za dramatických podmínek provedl Ephraim McDowell **ovariotomii**. Pacientka se po pěti dnech zcela uzdravila a žila ještě 32 let.

(250 let) 1759

Kaspar Friedrich Wolff, německý embryolog a anatom, ve své dizertaci vyslovil poprvé **teorii epigeneze embryologického vývoje**.

(300 let) 1709

V Čechách a na Moravě se po velmi mírné zimě šířil **dýmějový mor**, nákaza postihla prakticky celou střední, východní a severní Evropu.

(350 let) 1659

William Ramsey, londýnský lékař a člen Royal College of Physicians, vynalezl **zařízení k výplachu žaludku**.

(400 let) 1609

Patrně v tomto roce nizozemský optik Zacharias Jansen objevil **princip dalekohledu** a složeného drobnohledu.

(450 let) 1559

Italský anatom Renaldo Colombo popsal nezávisle na Michelu Servetovi **malý krevní oběh**.

(500 let) 1509

Lucas Cranach Starší navrhl jedno z prvních známých **ex libris s lékařskou tematikou**, určené lékaři Dietrichu Blockovi.

(600 let) 1409

Páter řádu mercedariů Gilabert Jofré založil ve španělské Valencii první **ústav pro choromyslné** (špaň. manicomio) na světě.

V refektáři kostela sv. Tomáše v Lipsku proběhlo **slavnostní zasvěcení nově založené univerzity**. Výuka na artistické fakultě byla zahájena ještě téhož roku, na dalších fakultách později.

Zkratky

čs. – československý

ČSAV – Československá akademie věd

LF – lékařská fakulta

FVL – fakulta všeobecného lékařství

MU – Masarykova univerzita v Brně

NLF – německá lékařská fakulta v Praze

PLF – pražská lékařská fakulta

PU – Palackého univerzita v Olomouci

UK – Univerzita Karlova

WHO – World Health Organization

LITERATURA

1. **Hlaváčková L., Svobodný P.** Biografický slovník pražské lékařské fakulty 1348–1939, I–II. Praha: Karolinum 1988, 1993.
2. **Hlaváčková L., Svobodný P.** Biographisches Lexikon der Deutschen Medizinischen Fakultät in Prag 1883–1945. Praha: Karolinum 1998.
3. **Matoušek M.** Malý biografický slovník československých lékařů. Praha: SPN 1964.
4. **Nyklíček L., Štein K.** Dějiny medicíny v datech a faktech. Praha: Avicenum 1985.
5. **Schott H.** Kronika medicíny. Praha: Fortuna Print 1994.

Slavnostní večer Fyziologického ústavu 1. LF UK

ve spolupráci se Spolkem lékařů českých v Praze a Českou lékařskou společností J. E. Purkyně ke

140. výročí úmrtí J. E. Purkyně

11. května 2009 od 17.00 hodin,
přednáškový sál Lékařského domu,
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Zdravotní rizika ve výzkumném programu Fyziologického ústavu

Koordinátor: prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.

Odborný program:

- Otomar Kittnar: *Úvodní slovo*
- Vladimír Riljak, Kateřina Jandová, Dana Marešová, Miloš Langmeier, Jaroslav Pokorný: *Nikotin a centrální nervový systém: historie, současnost, možná rizika*
- Dana Marešová, Jana Bortelová, Stanislav Trojan: *Vliv etanolu na činnost korových neuronů za vývoje*
- Kateřina Jandová, Vladimír Riljak, Dana Marešová, Miloš Langmeier, Jaroslav Pokorný: *Magnézium a jeho možný protektivní účinek v CNS*
- Martina Nedbalová, Anna Jandová, Aleš Čoček, Jiří Pokorný: *Účinek magnetického pole na inhibici adherence leukocytů u nádorových pacientů*
- Eva Medová, Otomar Kittnar, Mikuláš Mlček, Jaroslav Slaviček, Jiří Charvát, Marcela Szabo: *Změny elektrického pole srdečního u pacientů diabetiků (typ 2) po převedení z inzulínu na PAD*
- Elena Filatová, Otomar Kittnar, Mikuláš Mlček, Jaroslav Slaviček, Jiří Charvát, Jaromír Chlumský, Přemysl Šváb: *Konfigurace elektrického pole srdce u asymptomatických diabetiků 2. typu s diastolickou dysfunkcí levé komory*

Krátká vystoupení:

- prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc. – předseda SLČ v Praze
- prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. – předseda ČLS JEP

DISKUZNÍ PŘÍSPĚVEK

ZAČÍNÁME DISKUZÍ O POSTGRADUÁLNÍM VZDĚLÁVÁNÍ PIŠTE NÁM SVÉ NÁZORY!

Mladší kolegové, kteří ještě nejsou specialisty, se nás starších často ptají, co mají dělat, aby se řídili novým zákonem o předatestační výchově lékařů (zákon 95/2004 Sb.) a aby si správně zvolili svůj obor a směr. Je jisté, že po léta v naší zemi zavedený systém postgraduální výchovy, který měl jistě určité chyby, ale byl většinou oborů vcelku akceptován, musel být v zájmu evropského sjednocení pozměněn. Nový systém, platný od roku 2005 není ale ještě zcela vžitý a nebyl dobře zdůvodněn ani vysvětlen. Nově uzákoněný předpis o výchově mladých lékařů je pouze rámcovou normou, která sice určuje zbytečně mnoho oborů, ale nedává návod na způsob absolvování celé výchovy, neurčuje přesně podmínky koordinace oborů a nestanoví ani počty školenců na tzv. akreditovaných pracovištích, ani přesný čas, který tam mají školenci strávit. Není také stále dořešena odměna za školení pro školitele a jaksi ze setrvačnosti se předpokládá spolupráce odborníků z lékařských fakult i z ILF. Není počítáno se školiteli z řad primářů a jiných specialistů z mimofakultních pracovišť.

Kde jsou tedy největší problémy a jaké by mohlo být jejich řešení? Pokusím se na tyto otázky odpovědět a podat nějaké návrhy.

Je známo, že jsou zčásti již vyhlášena akreditovaná pracoviště, na nichž má školení probíhat. Bohužel se to netýká všech pracovišť, která by o školení měla zájem a ta ostatní se buď o akreditaci nepřihlásila, nebo nebyla zatím školením pověřena.

Není jednotný názor na náplň látky, kterou je třeba školencům ke studiu předložit a není ve všech oborech stanovena odborně zdůvodněná doba, kterou musí školencem v dané specializaci a v jejich doplňkových

směrech absolvovat, aby vyhověl náplni stanovené pro zvolenou specializaci.

Nejsou uzavřeny dohody se školiteli a jejich počet a rozmístění není přesně známo.

Není vyřešen způsob přechodu školenců na specializovaná pracoviště, což znamená, že není přesně řečeno, kdy je mohou či musí jejich přednostové uvolnit pro studium odborné problematiky, kdo je bude po dobu nepřítomnosti na pracovišti zastupovat, kdo je bude platit a zda jim bude garantováno jejich místo. Zatím se ani neví, jak bude postupováno v případech, kdy bude muset školencem opustit své místo na dobu několika let, aby získal specializaci.

Lékařské veřejnosti nejsou dostatečně známy ani další pokyny vydávané dodatečně ve Věstníku MZD, které detailněji upravují nové předpisy. Ty je třeba mladým lékařům i jejich školitelům více vysvětlovat a nespolehat se jen na to, že kdo nezná zákon a příslušné vyhlášky, má prostě smůlu.

Jako jeden z učitelů medicíny na všech etapách specializační výchovy si dovoluji podat návrh na další postup. Smyslem mého návrhu je poradit zdravotnické veřejnosti, co má kdo již brzy udělat, aby se odstranila nejistota z myslí všech, jichž se nové úpravy týkají.

Úředníci ministerstva zdravotnictví a školství a pracovníci krajských zdravotnických úřadů musí o změnách daleko více mluvit ve sdělovacích prostředcích, psát o nich ve všeobecném i odborném tisku a probírat je ze všech možných pohledů. Rozhodně nestačí vydat jen zákon a k němu prováděcí pokyny a uveřejňovat je v ministerském Věstníku, který většina lékařů běžně nečte. Není zde namístě rčení, že neznalost zákona nikoho neomlouvá! Jde o natolik důležitou přestavbu, kterou je třeba všem zainteresovaným vysvětlovat, a to nejednou, ale po delší čas a opakovaně vždy znovu a znovu, až vejde veřejnosti v naprostou známost. Zajímat se o ní budou nejen zdravotníci, ale jistě i mnozí laici,

neboť i je bude interesovat, jak lékaři, kteří je léčí, přicházejí ke svému vzdělání, kdo jim v tom pomáhá a co jim ještě brání.

Dále bude třeba na úrovni lékařských fakult, ILF, ČLK, ČSK a ČLS JEP pořádat odborné semináře a na nich vysvětlovat závislosti, které zatím nejsou známy ani mnohým členům a funkcionářům odborných lékařských společností.

A konečně i samotní lékaři nesmí zůstat pozadu a musí se domáhat získání čerstvých informací. Musí to dělat cestou ČLK, ČSK a kateder ILF. Nejsou-li spokojeni s vydanými předpisy a zákonnými normami, musí to dát najevo tak, aby to pochopili i poslanci a ministerští úředníci, kteří si tento systém vymysleli. Není pravdou, že vše, co bylo uzákoněno, bylo již před zveřejněním se širokou lékařskou veřejností prodiskutováno a víceméně akceptováno. Jako bývalý člen představenstva ČLK (1992–1995) a později předsednictva ČLS JEP mohu potvrdit, že již 15 let připomínkuji ze své funkce v těchto vrcholných lékařských organizacích navržené normy o postgraduálním lékařském školení a že naše připomínky patrně poslanci nečtou, s námi jako s fakultními učiteli se o nich nikdo neradí a vydávají se normy, proti nimž odborníci protestují, ale zatím marně.

Vyzývám proto všechny kolegy, kteří mají o věc zájem, aby se na stránkách našeho nejstaršího a nejprestižnějšího lékařského časopisu zúčastnili diskuze, a slibuji jim, že se pokusím jako člen redakční rady ČLČ jejich připomínky pročitat, třídit a připravovat ke zveřejnění, aby vešly ve všeobecné povědomí a mohly posloužit těm, kteří za nás jako zvolení zástupci lidu rozhodují a tyto předpisy nám včetně zákona č. 95/2004 Sb. připravili. Chtěli jsme sice změny, ale nepřáli jsme si jejich dopad takový, jaký bohužel nyní je.

prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
místopředseda ČLS JEP

OSOBNÍ ZPRÁVY

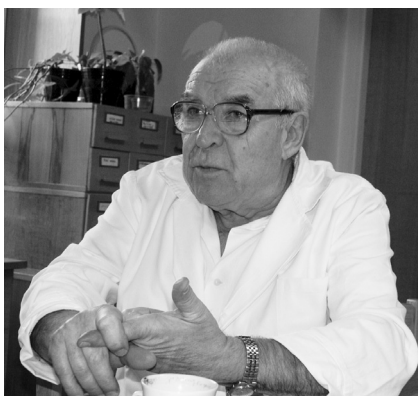
**PROFESOR MUDr.
ANTONÍN DOLEŽAL DrSc.,
PORODNÍK A ANTROPOLOG
OSMDESÁTILETÝ**

Profesor MUDr. Antonín Doležal, DrSc. (*20. ledna 1929) se narodil a vyrůstal v Praze. Jeho matka byla sochařka, otec překladatel slovanských jazyků. Pro povolání lékaře se rozhodl jako student gymnázia, inspirován mikrobiologem profesorem RNDr. J. Kořínkem a dalšími pedagogy zavřené přírodovědecké fakulty. Studium na lékařské fakultě začal v roce 1948, na níž jej myšlenkově ovlivnil vývojovým pojetím anatom profesor L. Borovanský. Od prvního semestru se stal demonstrátorem ve fyziologickém ústavu, kde v té době působil vynikající pedagog profesor F. Karásek a famózní vědec profesor V. Laufberger. Ještě jako studenti tam pracovali – pozdější významný endokrinolog prof. V. Schreiber, neurofyziologové prof. J. Bureš a doc. Š. Figar. Pod vedením profesorky D. Benešové působil Antonín Doležal také jako volontér na I. patologii v dětské pitevně.

Jako student od roku 1951 vedl v pražském ÚPMD v Podolí fyziologickou laboratoř. Na morčatech vypracoval subserózní reliéfovou hysterografii (1953), která dovoľovala na rentgenu sledovat děložní motilitu u nenarkotizovaného zvířete. Po aplikaci pituitrinu popsal při kontrakci ascensus partis indivisae, při nociceptním dráždění kontrakce směřovaly naopak směrem kaudálním, našel i inkoordinaci děložních rohů (1954). Montevidejská škola prokázala existenci ascendentního, descendentního gradientu a různě stupně inkoordinace děložní i u člověka. V té době zde také asistoval dr. D. Brucháčovi při experimentech o interoceptci na zvířeti.

Po promoci v roce 1953 získal na nově otevřeném gynekologicko-porodnickém oddělení v Kladně u doc. V. Chmelíka velmi dobrou průpravu v praktickém porodnictví a základní operativě. Od roku 1954 do 1958 pak pracoval po konkurzu jako vědecký aspirant na II. gynekologicko-porodnické klinice Fakulty všeobecného lékařství (FVL) UK v Praze. Věnoval se od té doby převážně porodnictví, kde ho v začátcích ovlivnil profesor J. Lukáš a asistent M. Blekta. Porodnickou problematiku spojuje s klinickou patofyziologií. Jeho přírodovědecké darwinistické zaměření se uplatňuje i v klinickém výzkumu. Je stoupcem těsné interdisciplinární spolupráce.

V roce 1958 se stal klinickým asistentem. Po vojenské službě působil i jako praktický lékař v Postoloprtech, v roce



1960 obhájil kandidátskou práci na téma „Etiologie samovolného předčasného přerušení těhotenství“ a tiskem pak vyšla v roce 1961 tato práce jako první česká monografie na toto téma. Popisuje premenstruální preabortivní syndrom, rází prekoncepční diagnostické i terapeutické postupy. V té době se Antonín Doležal zasadil o zřízení samostatného klinického centra pro léčbu nedonošených dětí.

V roce 1965 s doc. Š. Figarem pletysmograficky doložil existenci tzv. těhotenského vazodilatačního fenoménu: Po podnětech, jako je bolest, chlad, či psychické úsilí v prvním trimestru těhotenství nenastupuje na prstech ruky reaktivní vazokonstrikce, ale vazodilatace. Na konci gravidity se opět objevují reakce vazokonstrikční, ale v šestinedělí je znovu přítomna reaktivní vazodilatace (1967). Reakce jsou ovlivnitelné atropinem a skopolaminem (1968).

V roce 1970 se Z. Onyskowovou a profesorem V. Jedličkou zpracovali z 250 000 porodů vrozené vady u vícečetných těhotenství „The frequency and the character of malformations in multiple births“.

Ve spolupráci s doc. S. Tittelbachovou založil Antonín Doležal nový obor „antropologie mateřství“ sledující somatické změny v průběhu a důsledku těhotenství. Zavádějí také reprodukční somatické normy a na podkladě klustrové analýzy vytyčují somatické typy. Na katedře antropologie Přírodovědecké fakulty UK se prof. Doležal účastnil vedení 28 dizertačních prací, které se antropologií mateřství zabývaly. Po konferenci vyšla v roce 1977 monografie „Anthropology of maternity“. Po výstavě v Brně a v pražském Karolinu, uspořádal v Berlíně na toto téma výstavu „Entwicklungsstufen der Mutterschaft – Antropologia Maternitatis“ a v roce 1978 publikoval na toto téma monografii. V další monografii „Phylogenetic problems of human reproduction“ (1992) za spolupráce s S. Dvořákovou a D. Hellerovou zpracoval fylogenetické aspekty specifík lidské

reprodukce, hominizační proces a také byly provedeny výpočty alometrických rovnic savců pro délku života, gestace, laktace a hmotnosti mláďat. V roce 1989 antropologii mateřství přednášel v letních kurzech španělsky na univerzitě Alcalá Henares ve Španělsku.

Společně s doc. V. Hlavatým z Biofyziologického ústavu FVL UK měřili izotopovou placentografií průtok mateřské krve placentou v průběhu kontrakce, kde zjistili fenomén retardace minima děložního průtoku a zvýšení průtoku při abdominální dekompresi (1970). Shora jmenované práce byly publikovány v prestižních časopisech USA, německých a francouzských. Souběžně publikoval množství prací z klinické každodennosti. Sepsal dílčí kapitoly do učebnic a tehdejších učebních archů.

V roce 1975 byl jmenován docentem, doktorskou dizertační práci „Adaptace organismu a těhotenství“ obhájil v roce 1978, v roce 1983 byl jmenován profesorem. Po řadu let byl zástupcem přednosty II. gynekologicko-porodnické kliniky FVL UK. Profesor MUDr. Antonín Doležal bytostně tíhne k porodnictví, které je jeho láskou až do současnosti: terapie infertilit, hypotrofie plodu, technika cerclage, porodnické operace, při technice tzv. kývavého forcepsu dosahuje redukce klidové i dynamické komprese hlavičky, jako první v Čechách provedl s týmem úspěšnou intra-abdominální transfuzi u Rh negativního plodu s hydropsem. V problematice bezbolestného porodu je to: použití lytických směsí, psychosomatická příprava, abdominální dekompresie, metoda relaxační – sugestivně hypnotická. V závěru své aktivní činnosti na porodním sále podporoval snahy docenta A. Pařížka, který zavedl na klinice užívání epidurální analgezie a zasloužil se o rozšíření metody celostátně.

Složitá problematika a komplexní přístupy, neomezené na úzký pohled, jej přiměly zabývat se také otázkami hematologie, endokrinologie, histochemie děložní sliznice, andrologie, sexuologie, psychosomatickými problémy, podstatou etiky a historií oboru.

Jeho žák a přítel K. Řežábek napsal, že A. Doležal se zaujetím a specifickým osobním přístupem se vždy věnoval výuce nově přichozích lékařů. Jeho přednášky medicům jistě mnozí pamatují – při nich se neusínalo, naopak! Na fyziologii padesát let (dodnes) přednáší a demonstruje hypnózu, kde uspává cíleně.

Po listopadu 1989 řadu let přednášel „Biologie a politika“ na filozofické fakultě UK na katedře politologie. V současnosti

působí jako profesor při výuce bakalářek na Univerzitě J. E. Purkyně v Ústí nad Labem. Doposud přednáší i na doškolovacích kurzech.

Po řadu let pracoval ve výboru československé společnosti JEP jako tiskový referent. Prof. A. Doležal obdržel také řadu vyznamenání, od stříbrné medaile Přírodovědecké fakulty UK, 1. lékařské fakulty UK, Karlovy univerzity, přes Traplovu a Hrdličkovu medaili, po medaili Ministerstva zdravotnictví České lidové republiky.

Po odchodu do důchodu, kdy většina už rezignuje, prof. Doležal přichází s těmi nejpozoruhodnějšími pracemi, především na hranicích gynekologie a porodnictví, kam si jen málokdo troufá. V roce 2001 vyšla monografie z historie „Od babictví k porodnictví“. Profesor Doležal je polyglot, byl označen za jazykového fajnšmekra. V roce 1996 mu vyšla populárně vědecká kniha o původu vulgárních slov v indoevropských jazycích „(Ne)pikantní jazykověda“, v rozšířené podobě „Zakázaná slova“ (2004) a publikace „Lékařský slang a úsloví“ (1999, 2007). Jako soudní znalec spolu se Z. Zemanem sepsali „Právní odpovědnost a právní vztahy v porodnictví“ (2000).

Své celoživotní klinické zkušenosti vložil do monografie „Technika porodnických operací“ (1998) a později rozšířené „Porodnické operace“ (2007). Mimo monografie publikoval 130 vědeckých prací, je spoluautorem řady učebnic a studijních archů. V posledních letech pro kolektivní učebnici Porodnictví (2004) sepisuje kapitoly „Samovolný porod a jeho vedení“, „Porod koncem pánevním“, s J. Tošnerem „Fyziologické těhotenství“, „Prenatální péče“ a „Vyšetřovací metody, pro monografii A. Roztočila „Moderní porodnictví“ (2008) připravil obsáhlou kapitolu o dějinách porodnictví.

Letitý zájem o fyziku jej přivedl jako konzultanta na katedru anatomie a biomechaniky

FTVS, kde pod vedením doc. K. Jelena vznikla řada prací zaměřených na biomechaniku těhotenství a porodu: entero-hysteroseismie za těhotenství, metodiky exaktně popisující klenbu nožní. Má několik patentů, mj. na bezdotykový měřič chvění.

V roce 2003 po mnohaletém studiu vychází jeho historický román „Pierre de la Ravel – pařížský porodník“, který líčí revoluci v medicíně v 18. století a zároveň Velkou francouzskou revoluci. Křest této knihy se konal ve Faustově domě za účasti mnoha lékařů, vědců, umělců, politiků i rodiček. Během života shromáždil a stále doplňuje velkou sbírku starých lékařských nástrojů. Historii porodnictví se zabývá od prvních klinických let – vím, že má do poloviny 19. století přečtené základní porodnické knihy francouzské, německé a anglické. Během stipendia v Paříži měl v rukou nejstarší anatomické knihy od Vesalia až po Huntera a Roederera. Se svojí manželkou Janou prošli většinu evropských lékařských muzeí.

Z jeho iniciativy vznikl realizační, přátelský, racionálně fungující tým: docent J. Zvěřina, RNDr. V. Kuželka, doc. M. Špála a doc. R. Linc. V Bruselském parlamentu v roce 2007 za spolupráce 1. LF UK, Národního muzea a dalších institucí byla po svízelné přípravě uspořádána reprezentační historická výstava „Europe as the Cradle of Scientific Obstetrics“, z níž vzešla stejnojmenná publikace (2007). Výstava dokládá, že pokrok v medicíně se děje převážně přeléváním poznatků z přírodních a technických věd. Po úspěchu v cizině proběhla výstava v Turnově a v Táboře a chystá se velká výstava v Národním muzeu.

Nestor českých porodníků profesor MUDr. Antonín Doležal, DrSc. se dožívá osmdesátin v plné pracovní i tvůrčí aktivitě. Je to lékařský darwinista, volnomyšlenkář, přírodovědecký materialista, milovník výtvarného umění, humanista nenávidějící

ušlechtilá žvanění, člověk bezmezně oddaný svému povolání. Je renesanční osobností. K. Řežábek o něm napsal, že šíří svých zájmů a práce vydá možná za dva životy. Je dobře, když se takoví lidé čas od času narodí a vydrží delší dobu na živu.

Tonika jsem poznal jako volontéra v pitevně Anatomického ústavu na samých začátcích jeho studia na lékařské fakultě. Později jsem sledoval především jeho antropologickou dráhu, v posledních desíletích jsme nejužšími spolupracovníky, patřím mezi jeho nejbližší kamarády. Tonda byl velmi vyhledávaným porodníkem. Profesorka H. Haškovcová vidí příčinu jeho obliby u rodiček ve spojení dokonalé porodnické techniky s empatií porodníka.

Toník osobně je vyloženě sociogenní; naše setkání probíhají v jeho „vzorně uklizené pracovně“ v přízemí na Gynekologicko-porodnické klinice 1. LF UK za vzájemného hecování, v atmosféře pohody a legrace – „ridendo dicere verum“. Každý pátek, kdy se zde projednávají obvykle přípravy na uskutečnění dalších výstav a realizace dalších projektů, se stal pro účastníky skutečným potěšením. Porodnické nástroje a knihy z jeho sbírky si můžeme přímo u něj ohmatat. Diskutuje se zde nejen o medicíně, porodnictví, antropologii, ale i o umění a politice. Je to místo, kde v optimistickém prostředí probíhá čilá výměna zpráv, informací a názorů. Jsem ve věku, kdy už nemusím lhát. Každým rokem někdo z naší generace odchází. Přejí si, abych u Tondy mohl vypít ještě mnoho kávy s čokoládou, kterou nás vždy při setkání pátečnicků hostí.

Proto se, milý Tondo, těšíme na další pátky – per ardua ad astra ... ad multos annos!

doc. MUDr. Rudolf Linc
Lounských 12, 140 00 Praha 4

PODĚKOVÁNÍ VÁŽENÉ PANÍ PROF. MUDr. JARMILE BOGUSZAKOVÉ, DrSc., ZA VEDENÍ ČASOPISU ČESKÁ A SLOVENSKÁ OFTALMOLOGIE

Paní profesorka MUDr. Jarmila Boguszaková, DrSc. předává vedení časopisu Česká a slovenská oftalmologie do rukou své nástupkyně.

Když je vše v pořádku, správné a dokonalé, zdá se, že je to samozřejmé. V okamžiku, kdy se část soukolí z nějakého důvodu odpojí, zjistíme, jak velikou práci udělala, jak byla pro všechny důležitá a vzácná, až nenahraditelná.



A proto dovolu, bychom přiblížili osobnost paní profesorky Boguszakové, rozené Malé, jejíž jméno je v naší oftalmologii pojmem.

Po ukončení studia Lékařské fakulty MU v Brně nastoupila jako sekundární lékařka na Oční oddělení v Jihlavě a odtud složila v roce 1963 atestaci I. stupně z oftalmologie. Velkou část své profesní kariéry věnovala nemocnici Na Bulovce v Praze 8, kde pracovala od roku 1965 až do roku 1991. Zde v roce 1969 složila atestaci II. stupně z oftalmologie, od roku 1969 do roku 1981 byla odbornou asistentkou katedry oftalmologie ILF.

V roce 1979 obhájila kandidátskou dizertační práci s názvem „Použití fluorescenční angiografie v hodnocení retinálních změn u diabetu“. V letech 1981–1991 byla paní profesorka Boguszaková přednostkou Oční kliniky ILF FN Na Bulovce a vedoucí katedry oftalmologie ILF. V roce 1983 byla habilitována a v roce 1989 obhájila doktorskou dizertační práci „Fluorescenční angiografie duhovky v hodnocení cévní patologie“.

Paní profesorka vždy usilovala o moderní výchovu mladých lékařů. Ve snaze poskytnout katedře oftalmologie široké zázemí klinické práce přemístila její sídlo na I. oční kliniku, jejíž přednostkou byla v letech 1991–1998. Od roku 2000 pracuje na katedře oftalmologie na Oční klinice FN Královské Vinohrady.

Paní profesorka Boguszaková je čestnou členkou České oftalmologické společ-

nosti J. E. Purkyně, členkou předsednictva České lékařské společnosti J. E. Purkyně, členkou akreditační komise pro obor oftalmologie, spolupracuje s Lionským mezinárodním vzdělávacím centrem oftalmologie v Praze. Od roku 2004 je prezidentkou občanského sdružení VISION 2020 Česká republika.

Většina oftalmologů však paní profesorku zná jako laskavou rádkyni při přípravě k atestaci a vědecké práci, která všem s porozuměním pomáhala a měla vždy pro každého pochopení. Nikdo nechtěl noblesní paní profesorku při atestaci zklamat.

Uměla rozpoznat vlohy svých lékařů a zaměstnanců, dovedla je nasměrovat, povzbudit, nadchnout pro práci. Toto vzácné umění způsobilo, že všichni vzpomínáme na práci vedle paní profesorky s láskou.

Paní profesorka dokonale splňuje

požadavky na vedoucího redaktora moderního časopisu, který informuje a vzdělává oftalmology. Svou práci vykonávala vždy s moudrým nadhledem, hlubokými vědomostmi a darem krásného českého jazyka.

Tato v pravém slova smyslu „dáma české oftalmologie“ kromě vědy věnuje svůj čas rodině, hudbě, umění a zvláště sportu. Nyní sice předává žezlo vedení oftalmologického časopisu, o to více času však bude mít na vše ostatní, na své záliby, pacienty, na své žáky a na všechny, kteří si jí tak váží a tolik ji obdivují.

Za vděčné čtenáře časopisu Česká a slovenská oftalmologie s upřímným poděkováním

Zorka Dubská
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2

MUDr. LADISLAV VYKLIČKÝ, DrSc. ZEMŘEL

Dne 22. listopadu 2008 zemřel ve věku 83 let MUDr. Ladislav Vyklický, DrSc., dlouholetý pracovník Fyziologického ústavu Akademie věd České republiky. V doktoru Vyklickém odchází zakladatel experimentální algeziologie v Československu a významný pracovník světové experimentální algeziologie.

Ladislav Vyklický se narodil v roce 1925, v roce 1950 promoval na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Mezi lety 1950–1959 pracoval jako neurolog v Karlových Varech, později jako neurolog Psychiatrické léčebny v Dobřanech a na Neurologické klinice Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Plzni. Tato jeho neurologická klinická erudice mu umožňovala velice klinický pohled na experimentální práci, kterou vždy směřoval s vizí praktické aplikace.

Do Fyziologického ústavu ČSAV přišel v roce 1960. Začínal jako vědecký pracovník v oddělení prof. Gutmanna. V letech 1970–1980 byl ředitelem FgÚ ČSAV. V této době pomáhal všem, kteří byli ohroženi existencí v době normalizace. V roce 1980 byl své funkce zbaven a stal se vedoucím Oddělení buněčné neurofyziologie do roku 1990. Do roku 1993 byl vědeckým pracovníkem tohoto oddělení a od roku 1993 až do své smrti pracoval jako emeritní vědecký pracovník. Je obdivuhodné, že MUDr. Vyklický pracoval velmi intenzivně až do své smrti.

MUDr. Vyklický byl vynikajícím neurofyziologem, prošel pobyty v renomovaných neurofyziologických pracovištích; především to byly opakované pobyty ve Fyziologickém ústavu v Göterborgu ve Švédsku u prof. Lundberga. Zde publikoval



svoje významné práce. Dále to byl Výzkumný ústav mozku v Zurichu u prof. Akerta. V roce 1968–1970 pracoval v NIH v Bethesda a v Pensylvánské Univerzitě v USA. Další jeho pobyty byly v Max Planck Institutu v Mnichově, v Polytechnickém ústavu v Mexiku, v Biocentru v Basileji; pracoval opakovaně v Neurobiologickém ústavu v San Juan a dlouholetou spoluprací měl s Fyziologickým ústavem v Erlangenu v Německu.

MUDr. Vyklický se dlouhodobě zabýval principy centrálního útlumu. Studoval úlohu draslíku při útlumových procesech. Postupně se propracovával ke studiu bolesti. Studoval percepci bolesti na úrovni míšni, ale i centrální (trigeminální percepci bolesti). Publikoval mnoho významných prací, které byly a jsou citovány. Byl členem redakčních rad časopisů *Neuroscience* a *Pain*. Pro nás bylo velkou ctí, že od začátku existence časopisu *Bolest* (v roce 1997) byl členem jeho redakční rady. Dvojnásobně byl zvolen do výboru Mezinárodní společnosti pro studium bolesti – IASP (International Association for the Study of Pain). Měl dvě plenární přednášky na světových kongresech IASP ve Florencii v roce 1976 a v Montrealu v roce 1979.

V roce 1975 byl zvolen členem korespondentem ČSAV a v roce 1987 řádným členem (akademikem). MUDr. Vyklický získal mnoho dalších čestných cen a ocenění. Nejdůležitější je, že vytvořil školu, ze které pochází mnoho významných vědců a lékařů, kteří zastávají špičkové funkce v klinické i experimentální medicíně. Jmenujme jen doc. Otakara Kellera, přednostu Neurologické kliniky IPVZ a předsedu České neurologické společnosti Jana Evangelisty Purkyně, prof. Evu Sykovou, ředitelku Ústavu experimentální medicíny, dr. Viktorii Vlachovou, jeho nástupkyni ve funkci vedoucího oddělení. Mezi jeho žáky můžeme počítat i jeho syna, který je významným světovým neurofyziologem a pracuje rovněž jako vedoucí oddělení Fyziologického ústavu AV ČR. K jeho žákům lze počítat i MUDr. Jiřího Palečka, CSc. dalšího vedoucího oddělení Fyziologického ústavu AV ČR. MUDr. Vyklický měl stipendisty i ze zahraničí.

Jeho vliv na českou algeziologii je nezapomenutelný, proto Společnost pro studium a léčbu bolesti (SSLB JEP) pojmenovala svoji cenu udělovanou společností Janssen-Cilag „Cenou Ladislava Vyklického“.

V osobě Ladislava Vyklického odešel nejen významný vědec, ale i přátelský člověk, který se snažil vždy lidem pomáhat a zejména pro mladší vědecké pracovníky byl velkým příkladem pracovitosti a velkého rozhledu ve svém oboru.

Česká algeziologie a česká fyziologie v něm ztrácí nezapomenutelného člověka, který po téměř půl století ovlivňoval československou a českou vědu.

prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc.
Ústav normální, patologické a klinické
fyziologie 3. LF UK
Ke Karlovu 4, 128 00 Praha 2

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

**AXEL HUGO
THEODOR THEORELL
(1903–1982)**

Syn (prostřední ze tří dětí) vojenského chirurga a nadšeného zpěváka Thure Theorella a vynikající pianistky Armidy rozené Billové se narodil v jihošvédském Linköpingu 6. července 1903. Ve věku tří let onemocněl poliomyelitidou s obrnou levé dolní končetiny; šest let nato mu transplantace svalu vrátila chůzi. Během rekonvalescence se naučil hrát na housle, později na státní střední škole v Linköpingu dirigoval studentský orchestr, byl ale také předsedou školního vědeckého spolku; přitom se chtěl stát stavebním inženýrem a na léto 1920 šel do učení ke Švédským drahám.

Po maturitě v roce 1921 však začal studovat medicínu v Královském karolinském lékařsko-chirurgickém institutu ve Stockholmu. V roce 1924 dosáhl bakalářského titulu; tři letní měsíce pak věnoval bakteriologické stáži u Alberta Léona Charlese Calmettea v pařížském Pasteurově ústavu a po návratu do Stockholmu se na podzim 1924 stal asistentem u Einara Hammarstena v Ústavu lékařské chemie Karolinského institutu.

Zde začal svou badatelskou dráhu výzkumem vlivu lipidů na sedimentaci erytrocytů (tu nedlouho předtím – v roce 1918 – v Uppsale objevil švédský fyziolog a patolog Robert Sanno Fahraeus a jiný Švéd, Alf Vilhelm Westergren, vynalezl roku 1924 standardní metodu jejího měření); nyní Theorell **prokázal, že lipidy sedimentaci erytrocytů zpomalují**. Zabýval se také oddělováním albuminové a globulinové složky krevní plazmy pomocí elektroforézy; získanou zkušenost zužitkoval při pozdějších výzkumech.

V roce 1928 byl jmenován dočasným mimořádným profesorem. V následujících dvou letech sepsal dizertaci o lipidech krevní plazmy, v roce 1930 ji obhájil, byl v Karolinském institutu promován na doktora medicíny, začal tam vyučovat fyziologickou chemii a zároveň pracoval jako lékař. V roce 1931 se oženil se spolužačkou jedné ze svých sester ze stockholmské hudební školy, pianistkou a cembalistkou Elin Margit Elisabeth Aleniusovou, pozdější matkou jeho tří synů a jedné dcery.

Od roku 1931 zkoumal fyzikální a chemické vlastnosti myoglobinu, který v Karolinském institutu objevil Karl Axel Hampus Möerner už v roce 1897; dosud však nebylo jasné, zda a v čem se liší molekula myoglobinu od molekuly hemoglobinu. Theorell extrahoval myoglobin z koň-

ského svalu; v roce 1932 jako první v historii **připravil myoglobin v krystalické podobě** a určil jeho fyzikální a chemické vlastnosti včetně rychlosti sedimentace, rychlosti difuze, afinity ke kyslíku a vlivu pH na tuto afinitu; posléze porovnáním těchto vlastností s vlastnostmi hemoglobinu **prokázal, že myoglobin s hemoglobinem není totožný**, a molekulovou hmotnost myoglobinu stanovil poloviční vůči hemoglobinu (později se ukázalo, že je pouze čtvrtinová).

V témže roce byl Theorell jmenován mimořádným profesorem lékařské a fyziologické chemie na Svedbergově ústavu univerzity v Uppsale. Pro následující roky 1933–1935 získal stipendium Rockefellerovy nadace ke studijnímu pobytu v Ústavu buněčné fyziologie Institutu císaře Viléma v Berlíně – Dahlemu. Přednosta ústavu Otto Heinrich Warburg byl nedlouho předtím (1931) poctěn Nobelovou cenou za medicínu, poté co při výzkumu buněčného dýchání objevil roku 1929 oxidoredukční enzym cytochrom. Tento „žlutý ferment“ či „Warburgův dýchací ferment“ se stal předmětem dalšího studia v řadě ústavů, tedy i předmětem badatelského soupeření a sporů o prvenství objevů mezi Warburgovou pracovní skupinou (do níž vstoupil i Theorell) a skupinami stockholmského Hanse von Euler-Chelpina, curyšského Paula Karrera a heidelberského Richarda Kuhna (všichni tři se dříve nebo později dočkali Nobelovy ceny za chemii: Euler-Chelpin 1929, Karrer 1937, Kuhn 1938). V pozadí rivalit stály i zájmy farmaceutických firem jako Hoffmann-La Roche, IG Farben, Knoll či Schering; výzkum tak zaměstnal i nejednoho právníka.

V oxidačních enzymech našel Theorell u Warburga, který ho nazval „mistrem výzkumu enzymů“, své celoživotní téma. V letech 1934–1935 v Berlíně i po návratu do Švédska zkoumal z kvasnic izolovaný „žlutý ferment“ cytochrom c; díky nestejně barvitelnosti v něm objevil dvě složky – nebarvitelný bílkovinný apoenzym a barvitelný nebílkovinný (porfyrinový) koenzym podobný riboflavinu a později určený jako flavinmononukleotid. Theorell **purifikoval, krystalizoval a reverzibilně rozštěpil cytochrom c v apoenzym a koenzym – bylo to vůbec první úspěšné rozštěpení enzymu v obě hlavní složky**. Úlohu koenzymu odhalil Theorell ve vazbě atomu vodíku při oxidaci glukózy.

Po roční práci v Karolinském institutu byl v roce 1936 jmenován profesorem a přednostou Biochemického ústavu Lékařského Nobelova institutu ve Stock-

holmu, právě zakládaného díky podpoře od Rockefellerovy nadace, a po otevření v roce 1937 jej vedl až do roku 1970; zároveň působil i na univerzitách ve Stockholmu a v Uppsale. Vždy ho zajímala především laboratorní práce, po účasti na výuce nepražil; přesto **vychoval mnoho vynikajících badatelů včetně Sune Karla Bergströma** (jen pár týdnů chybělo k tomu, aby se dožil udělení Nobelovy ceny tomuto svému žákovi).

V roce 1939 studoval Theorell po tři měsíce biochemii proteinů u Linuse Paulinga na Kalifornském technologickém institutu v americké Pasadeně. Vzápětí však přišla druhá světová válka, která mezinárodní vědeckou spolupráci na několik let ochromila; v podmínkách švédské neutrality ovšem svobodnému výzkumu nic nebránilo. Theorell se věnoval biochemii hemoproteinů, zvláště prostorovým vztahům mezi hemem a proteinovými složkami cytochromu c a submolekulárním mechanismům biologických oxidačně-redukčních reakcí. Zkoumal také peroxidáza-katalázovou skupinu hemoproteinových enzymů v jaterních buňkách.

V letech 1946–1947 pracoval v Theorellově stockholmském ústavu Christian de Duve, budoucí laureát Nobelovy ceny za medicínu (1974); v roce 1947 spolu purifikovali a krystalizovali myoglobin z myokardu a z moči dvou bratří zemřelých na paralytickou myoglobinurii. Pro studium hemoproteinů vyvinul Theorell se spolupracovníky experimentální postupy snižující nároky na množství biologického materiálu. Na sklonku 40. minulého století let ve spolupráci s Brittonem Chancem z Pennsylvánské univerzity **objasnili jednotlivé kroky alkoholdehydrogenázy katalyzovaného procesu oxidace etanolu v acetaldehyd v jaterních buňkách**; pro kinetiku této série reakcí se proto ujal název **Theorell-Chanceův mechanismus**. Praktickým výtěžkem studia byla i propracovaná metodika citlivých testů na obsah alkoholu v krvi.

Nobelova cena byla Theorellovi udělena v roce 1955 „za jeho objevy týkající se povahy a způsobu účinku oxidačních enzymů“. Uváděcí projev měl laureátův první představený z Karolinského institutu profesor Einar Hammarsten; poté jeho žák ve své přednášce vystihl konečný cíl enzymového výzkumu jako „**vyplňování zející propasti mezi biochemií a morfologií**“.

V 60. a 70. letech pracoval Theorell ve vysokých funkcích Wenner-Grenovy nadace a Wenner-Grenova střediska ve Stockholmu, spravujícího ubytovací a konfe-

renční zařízení pro hostující badatele. Když v roce 1970 odcházel z Lékařského Nobelova institutu na odpočinek, uspořádalo Wenner-Grenovo středisko na jeho počest sympozium o struktuře a funkci oxidačně-redukčních enzymů. Po mozkové cévní příhodě v roce 1974 se Theorellovo zdraví zhoršovalo; o dva roky později své funkce ve Wenner-Grenově nadaci i středisku složil.

Čestný člen a někdejší předseda Švédské společnosti lékařů a chirurgů, člen Královské švédské akademie věd, Švédské akademie technických věd, Asociace švédských chemiků, Švédské společnosti pro lékařský výzkum, Švédské hudební akademie, Mezinárodní biochemické unie, Královské společnosti v Londýně, dánské, norské a americké akademie umění a věd, Americké filozofické společnosti, Švédské královské hudební akademie, dlouholetý předseda Stockholmské filharmonické společnosti, nositel curyšské univerzitní medaile Paula Karrera za chemii, Scheeleho medaile Odborného sdružení německých farmaceutů, medaile Biochemické společnosti v Londýně a medaile ke 150. výročí

Karolinského institutu, čestný doktor pařížské Sorbonny, Svobodné univerzity v Bruselu, univerzity v Lovani, Kentucky, Pennsylvánské i Michiganské a nositel Nobelovy ceny za medicínu zemřel 15. srpna 1982 ve věku 79 let na ostrově Ljusterö u Stockholmu.

LITERATURA

1. **Daintith J, Mitchell S, Tootill E, Gjertsen D.** Biographical Encyclopedia of Scientists, 2. ed. Bristol and Philadelphia. Institute of Physics Publishing 1994; 2: 873.
2. Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 30th ed. Philadelphia: Saunders 2003; 1893.
3. **Folta J, Nový L.** Dějiny přírodních věd v datech. Praha: Mladá fronta 1979; 192, 219, 307.
4. **Karlson P.** Základy biochemie. Praha: Academia 1965; 113, 198, 417.
5. Lexikon der bedeutenden Naturwissenschaftler in drei Bänden. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag 2003–2004; 354–356.
6. **Nikliček L, Štein K.** Dějiny medicíny v datech a faktech. Praha: Avicenum 1985; 257, 282, 344.
7. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942–1962. Amsterdam: Elsevier Publishing Company 1964.
8. **Schott H.** Kronika medicíny. Praha: Fortuna Print 1994; 608.
9. **Sodomka L, Sodomková Magd, Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 241, 242, 245, 303–304.
10. The New Encyclopaedia Britannica, 15th ed. Chicago. Encyclopaedia Britannica Inc 1985; 11: 696.
11. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 1050–1053.
12. World Who's Who in Science from Antiquity to the Present. Chicago: Marquis Who's Who Inc 1968; 1662.

MUDr. Pavel Čech
Kabinet dějin lékařství 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz



*Ó, jak krásné je vědět jednu věc –
nebo dokonce dvě.*

JEAN-BAPTISTE MOLIÉRE