

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 148
2009, č. 11, s. 533–580
CLC EAL 148 (11)
533–580 (2009)

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

ROČNÍK 148/2009, č. 11

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 Blahoš, 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

Doc. 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 ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/200, 169 02 Praha 6

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

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

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

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
Švýcarsko

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 kardiovaskulární 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 Říhová, 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 FN
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.
1. 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

Komentář	Abstrakta
<i>Límanová Z.</i> Komentář k článku „Subacute thyroiditis confused with dental problem“ autorů Tesfaye H, et al. publikovaného v Časopisu lékařů českých číslo 9/2009, s. 438–441 535	Ateroskleróza 2009 (Praha, 9.–11. září 2009) 561
Přehledové články	Sjezdy
<i>Žák A, Slabý A.</i> Ke koncepci metabolického syndromu 536	<i>Bláha P. V.</i> mezinárodní antropologický kongres dr. Aleše Hrdličky „Quo vadis homo ... societas humana?“ (Praha 2.–5. září 2009) 571
<i>Brůha R, Mareček Z, Martásek P, Nevšímalová S, Petráň J, Urbánek P, Kalistová H, Pospíšilová L.</i> Wilsonova choroba 544	<i>Mařík I.</i> 11. symposium Prague-Sydney-Lublin, téma: Ortopedická antropologie (Praha 2.–4. září) 572
Kazuistika	<i>Kučera D.</i> III. ostravské angiodny – komplexní problematika ischemické choroby dolních končetin (Praha, 7. a 8. září 2009) 573
<i>Holub M, Kořínková M, Chalupa P.</i> Případ akutní virové hepatitidy E získané v České republice 549	Zprávy 575
Speciální sdělení	Knihy 577
<i>Čevela R, Čeledová L, Bělohávková J.</i> Posuzování zdravotního stavu a pracovní schopnosti u onkologicky nemocných . . . 552	Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých 578
<i>Nešpor K.</i> „První pomoc“ pro lidi s návykovými nemocemi . . . 557	Laureáti Nobelovy ceny
Vybrané souhrny 560	<i>Čech P.</i> Peter Brian Medawar 579

CONTENTS

(No. 11, 3rd November 2009) Journal of Czech Physicians

Commentary	Abstracts
<i>Límanová Z.</i> Commentary to the article “Subacute thyroiditis confused with dental problem“ authors’ Tesfaye H, et al. published in Journal of Czech Physicians, No 9/2009, pp. 438–441 535	Atherosclerosis 2009 (Prague, September 9–11, 2009) 561
Review Articles	Congresses
<i>Žák A, Slabý A.</i> On the Concept of the Metabolic Syndrome . . . 536	<i>Bláha P.</i> Vth International Anthropological Congress of Aleš Hrdlička „Quo vadis homo ... societas humana?“ (Prague, September 2.–5., 2009) 571
<i>Brůha R, Mareček Z, Martásek P, Nevšímalová S, Petráň J, Urbánek P, Kalistová H, Pospíšilová L.</i> Wilson’s disease . . . 544	<i>Mařík I.</i> The 11th Prague-Sydney-Lublin Symposium, Topic: Orthopaedic Anthropology (Prague, September 2.–4., 2009) 572
Case report	<i>Kučera D.</i> IIIrd Ostravian Angiologic Days – complex problems of the ischemic disease of lower extremities (Prague, September 7 and 8, 2009) 573
<i>Holub M, Kořínková M, Chalupa P.</i> A case of acute hepatitis E acquired in the Czech Republic 549	News 575
Special Articles	Books 577
<i>Čevela R, Čeledová L, Bělohávková J.</i> Health state assessment and rate of working capacity in oncological patients 552	Instruction to the Authors 578
<i>Nešpor K.</i> “First aid“ for addictive diseases 557	Nobel Prize Laureates
Selected Abstracts 560	<i>Čech P.</i> Peter Brian Medawar 579

<http://www.cls.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 dvojitým 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@abompkapa.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 30. 10. 2009. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP.

Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučně nakladatelské

právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu,

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah

a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování

v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Komentář

Komentář k článku „Subacute thyroiditis confused with dental problem“ autorů Tesfaye H, et al. publikovaného v Časopisu lékařů českých číslo 9/2009, s. 438–441

Límanová Z.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika VFN

Autor správně v úvodu zdůrazňuje, že výskyt subakutní tyreoiditidy koinciduje s letním peakem virových infekcí coxackie a echovirů. Je nutné doplnit, že druhý peak je v období jara, takže v nejen pozdním létě, ale i v jarním období bychom na toto nepříliš časté onemocnění měli pomyslet. Subakutní tyreoiditida (de Quervainova, granulomatózní, migrující) se nazývá též migrující proto, že po odeznění obtíží v jednom laloku se může po 1–2 měsících objevit postižení žlázy kontralaterálně. Onemocnění de Quervainovou tyreoiditidou musí při bolestech na krku a v orofaciální oblasti patřit v diferenciální diagnóze na první místo, není-li původ bolesti jednoznačný. Proto je kazuistika zajímavá, seznamuje lékaře, neendokrinology, s úskalími diagnostiky. Vždyť pacient docházel na vyšetření několik týdnů, než byla určena správná diagnóza a terapie.

Dovolím si stručně popsat typický průběh de Quervainovy (subakutní) tyreoiditidy, onemocnění, které zkušený endokrinolog při znalosti příznaků a léčby snadno odhalí a rychle chorobu zklidní. V opačném případě lékaři nejen tápají, ale využívají zavádějící diagnostické postupy. Subakutní tyreoiditida se v typickém případě projeví více či méně intenzivní bolestí v oblasti štítné žlázy, většinou jen na jedné straně. Pacient mnohdy vnímá bolest v krku, obvykle je iradiace do ucha, do mandibulárního skloubení, do ústní dutiny, do ramenního kloubu, do sternu. Může být bolestivé až omezené polykání, zívání, žvýkání, palpáce žlázy či rezistence v ní bývá výrazně bolestivá. Teploty nepřevyšují 38,5 °C, mohou být příznaky celkové virózy (artralgie, myalgie), často je v předchorobí katar horních cest dýchacích. Mnohdy se připojí nápadná únava, při mírnějším průběhu může ale téměř chybět.

Typická je vysoká sedimentace, někdy až 100 za 1 hod., lehká leukopenie, za cca 14 dní od začátku mohou být laboratorní i klinické známky hyperfunkce (důsledek disrupce foliklů) s trváním 3–5 týdnů. Diagnostické je vyšetření ultrazvukem, při znalosti problematiky je i z tohoto vyšetření

možné udělat okamžitě diagnózu. U mírné formy jsou protrahované subfebrilie a zvýšená únava, bolesti v krku a bolest žlázy mohou být méně nápadné. Zvýšení protilátek TPOab do obrazu subakutní tyreoiditidy nepatří, jejich pozitivitu najdeme v případech přechodu do chronické tyreoiditidy – asi v 10 % případů, pozitivita protilátek proti tyreoglobulinu dokládá disrupci foliklů jako následek zánětu. *Diagnóza de Quervainova zánětu však na pozitivě protilátek založena není.*

Lékem volby jsou nesteroidní antiflogistika (acylpyrin, paralen, ibuprofen), při přetrvávání obtíží a v závažnějších případech závčas indikujeme kortikoidy – dávka 60 mg s poklesem po 3–5 dnech. Příznaky hyperfunkce korigujeme pouze betablokátory, tyreostatika nejsou indikována, po odeznění lze podat malou dávku levothyroxinu (50 µg denně). Tato eutyroxinemická léčba zklidňuje doznívání zánětu a patrně spíše zamezí relapsům choroby. Léčba se ukončuje zvolna a po ukončení je nezbytné vyšetřit, zda se nevyvinula hypotyreóza.

Většinou choroba při správné léčbě odezní do 2–6 týdnů, zvláště při podání kortikoidů. Sedimentace při správné reakci klesá rychle k normálu, fáze hyperfunkce odezní bez tyreostatické léčby. U části pacientů, zvláště při předčasném ukončení léčby kortikoidy, se objeví exacerbace – bolest ve druhém laloku (migrující tyreoiditida). Pokud nastane hypofunkce s rysy autoimunity, jsou většinou pozitivní TPOab a/nebo Tgab.

Pokud protilátky vyšetřujeme, postačí odběr 1–2×, rozhodně je zbytečné provádět odběr kve opakovaně po týdnu tak, jak je uvedeno v kazuistice. *Toto však platí i pro klasickou chronickou autoimunitní tyreoiditidu, v jejíž diagnostice není opakované vyšetřování již jednou pozitivních protilátek indikováno.* Pozitivita Tgab a/nebo TPOab potvrdí zánět: Tgab spíše subakutní, eventuálně pozitivita TPOab chronický. Zásadní laboratorní vyšetření ale je sedimentace, krevní obraz, eventuálně CRP, sonografie, TSH a FT4, které zhodnotí funkci, ne zánět.

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Zdenka Límanová, CSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: zdenka.limanova@vfn.cz

Přehledový článek

Ke koncepci metabolického syndromu

Žák A, Slabý A.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, IV. interní klinika VFN

SOUHRN

Během posledních dvaceti let se v preventivní medicíně soustředil zájem na soubor rizikových faktorů označovaný jako metabolický syndrom. Podle dnešní koncepce, která se vyvinula na podkladě klinických pozorování, patří k jeho základním komponentám viscerální obezita, porucha glycidového metabolismu, aterogenní dyslipidémie a arteriální hypertenze. Tyto rizikové faktory mají tendenci se sdružovat a předpokládá se jejich kauzální souvislost s inzulínovou rezistencí. Jednotlivé složky metabolického syndromu se různou měrou podílejí na vzniku chronického zánětu, prokoagulačního stavu, endoteliální dysfunkce a oxidačního stresu.

Zastánci koncepce metabolického syndromu jako patofyziologické a klinické jednotky očekávají, že systémový přístup umožní lépe porozumět etiologii a patogenezí, upřesní predikci kardiovaskulárního rizika a zvýší motivaci k prevenci a léčbě. Naproti tomu autoři, kteří zaujímají k syndromu kritický postoj, upozorňují na nedostatek experimentálních důkazů, nepřesnost diagnostických kritérií a především na sporný význam pro klinickou praxi. Z dosud pokračující odborné diskuze vyplynuly otázky, jejichž objasnění bude úkolem dalšího výzkumu.

Klíčová slova: (kardio)metabolický syndrom, rizikové faktory, patofyziologické mechanismy, diagnostická kritéria, predikční síla.

SUMMARY

Žák A, Slabý A. On the Concept of the Metabolic Syndrome

During the last twenty years, a cluster of risk factors called metabolic syndrome (MetS) attracts interest in preventive medicine. According to the prevailing notion, which evolved from clinical observations, the core of the MetS consists of visceral obesity, impaired metabolism of glucose, atherogenic dyslipidemia, and arterial hypertension. These risk factors tend to cluster and are believed to be causally associated with insulin resistance. Components of the MetS are to a various degree involved in chronic inflammation, prothrombotic state, endothelial dysfunction, and oxidative stress. Supporters of the concept of MetS as a physiological and clinical entity believe that systems approach can help in understanding pathogenesis, improve prediction of cardiovascular risk, and increase motivation for prevention and treatment. On the other hand, serious criticisms emerged, which concern insufficient experimental evidence, imprecise diagnostic criteria, and questionable justification in general practice. To clarify unresolved problems which evolved in the ongoing debate, further research is needed.

Key words: (cardio)metabolic syndrome, risk factors, pathophysiological mechanisms, diagnostic criteria, predictive power. Ža.

Čas Lék Čes 2009; 148: 536–543

ÚVOD

Metabolický syndrom (MetS) se stal jedním z nejčastěji diskutovaných pojmů preventivní medicíny. Často se užívá též termínu kardiometabolický syndrom – ke zdůraznění specifického zaměření na kardiovaskulární riziko. Podle původní koncepce zahrnuje MetS známé rizikové faktory, které se uplatňují v patogenezí ischemické choroby srdeční (ICHS) a diabetes mellitus (DM) 2. typu, a to viscerální obezitu, abnormality glukózové homeostázy, aterogenní dyslipidémii a arteriální hypertenzi. Tyto rizikové faktory se často vyskytují společně, významně častěji, než by odpovídalo náhodné koincidenci, a podle názoru většiny autorů mají kauzální souvislost s inzulínovou rezistencí, tj. porušenou odpovědí tkání na působení inzulínu. Postupně byly k MetS přidávány další komponenty jako mikroalbuminurie, hyperurikémie, chronický subklinický zánět, prokoagulační stav, elevace aktivit GMT či oxidační stres (1–5).

V současné době probíhají na celém světě odborné diskuze, které se týkají různých teoretických a praktických aspektů MetS. Kontroverzními otázkami je samostatnost MetS jako nozologické jednotky i otázka míry genetické a patofyziologické jedinečnosti MetS. Zastánci koncepce MetS (předně the American Heart Association (AHA) a the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)) jako patofyziologické a klinické jednotky očekávají, že systémový přístup přispěje k hlubšímu porozumění patogenetickým mechanismům, umožní přesnější predikci kardiovaskulárního rizika a zlepší motivaci k preventivním a terapeutickým opatřením (6). Na druhé straně existují ke koncepci MetS závažné kritické připomínky i zcela odmítavé postoje, jejichž představiteli jsou zejména odborné diabetologické společnosti (především the American Diabetes Association (ADA) a the European Association for the Study of Diabetes (EASD)). Výsledky některých epidemiologických studií bývají interpretovány v tom smyslu, že diagnóza MetS nemá pro daného jedince praktic-

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: azak@vfn.cz

ky větší význam než průkaz aktuálně přítomných rizikových faktorů (7, 8).

Předmětem diskuze stoupenců obou stanovisek jsou tyto okruhy otázek: 1. vztahy jednotlivých komponent MetS, otázky základních patofyziologických souvislostí a jejich souvislost k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění, 2. definiční, resp. diagnostická kritéria MetS a 3. vyjádření klinické užitečnosti koncepce MetS zvláště v jeho vztahu k predikci kardiovaskulárních onemocnění. Posledním diskutovaným bodem je 4. možnost terapeutického ovlivnění inzulinové rezistence a intraabdominální akumulace tukové tkáně jako základních patofyziologických mechanismů rozvoje MetS (9).

Cílem tohoto přehledového článku je shrnout argumenty obou stran a poukázat na otevřené otázky, které vyplynuly z jejich konfrontace.

HISTORICKÝ VÝVOJ

Dnešní koncepci MetS předcházela klinická pozorování, která svědčila o možné účasti některých metabolických poruch v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění. Ve dvacátých letech 20. století popsal švédský lékař Eskil Kylin syndrom charakterizovaný společným výskytem hyperglykémie, arteriální hypertenze, obezity a dny (10). Francouzský badatel Jean Vague studoval distribuci tukové tkáně u lidí a zjistil, že androidní obezita zvyšuje riziko diabetu, aterosklerózy, dny a urátové litiázy (11). V souvislosti s tímto významným objevem je třeba připomenout italského anatoma Morgagniho, který o dvě století dříve zaznamenal ve svém stěžejním díle *De sedibus et causis morborum per anatonem indagatis* pitevní nálezy, z nichž usoudil na vztah mezi tloušťkou abdominální tukové tkáně a patologickými změnami v cévách.

Ve druhé polovině 20. století bylo publikováno několik klinických studií, které připravily půdu pro ucelenou koncepci MetS. Albrink a Meigs prokázali u zdravých mužů statisticky významné korelace mezi tloušťkou kožní řasy, glykemií a koncentrací lipidů v séru (12). Avogaro et al. popsali klinický syndrom zahrnující hypertriglyceridémii (HTG), obezitu, arteriální hypertenzi a DM (13). V Německu upozornil na sdruzování kardiovaskulárních rizikových faktorů Haller (14). Modan et al. považovali hyperinzulinémii za spojovací článek mezi glukózovou intolerancí, arteriální hypertenzí a obezitou (15).

Zásadní význam pro vznik moderní koncepce MetS měly práce Geralda Reavena a jeho spolupracovníků, které se staly podkladem hypotézy, že v etiologii ICHS a DM 2. typu (DM2T) má klíčovou úlohu inzulinová rezistence. V často citované prestižní přednášce Banting Lecture 1988 označil Reaven soubor rizikových faktorů asociovaných s inzulinovou rezistencí jako syndrom X (16). V následujících několika letech byl publikován velký počet klinických a epidemiologických studií, které vesměs kardiovaskulární riziko spojené se syndromem X potvrdily. Užívalo se též jiných pojmenování, jako například dysmetabolický syndrom, plurimetabolický syndrom, syndrom inzulinové rezistence, syndrom dyslipidemické hypertenze či hypertriglyceridemický pas. Norman Kaplan zvolil emotivní označení „smrtící kvarteto“. Na doporučení Světové zdravotnické organizace byl koncem 20. století zaveden jednotný termín metabolický syndrom (MetS), který je v současné době všeobecně akceptován. Jak již bylo uvedeno, ke zdůraznění kardiovaskulárního rizika se stále častěji používá též termínu kardiometabolický syndrom.

PATOFYZIOLOGICKÉ MECHANISMY

Existuje všeobecná shoda, že MetS vzniká v interakci genetických a zevních faktorů. Genetická složka MetS je

významná. K častějšímu výskytu MetS dochází v určitých rodinách pravděpodobně v důsledku sdílení vyšší míry genů, které predisponují u nositele k manifestaci onemocnění. Rovněž některá etnika (např. Pima indiáni, Hispánci, Afroameričané, Polynésané) vykazují extrémně vysokou prevalenci MetS. Ta je v tomto případě vysvětlována selekcí „úsporného genotypu“ („thrifty genotype“), který zvýhodňuje přežívání jedinců odolných vůči střídajícím se období nedostatku a nadbytku potravy.

Prudký nárůst prevalence MetS není dán změnou genofondu, ale je zapříčiněn změnou životního stylu, která je způsobena především pozitivní energetickou bilancí při nadměrném přívodu živin, změnami složení stravy a nízkou fyzickou aktivitou. Experimentální, klinický a epidemiologický výzkum přináší stále nové poznatky o metabolických poruchách, které se v patogenezi MetS podílejí. I když znalost molekulárních mechanismů je dosud neúplná, většina autorů zastává názor, že klíčovou úlohu má jednak inzulinová rezistence, jednak viscerální obezita; oba tyto faktory se vzájemně ovlivňují a zdá se, že nemá smyslu uvažovat o tom, který z nich je v konkrétní situaci primární (17).

Inzulinová rezistence (IR), nedostatečná odpověď cílových tkání na působení inzulínu, je podmíněna převážně postreceptorovou poruchou inzulinové signalizační kaskády (18). Tato porucha se zpravidla manifestuje nejprve v tukové tkáni, později ji lze prokázat nejen v kosterním svalstvu a v játrech, ale též v centrálním nervovém systému, cévním endotelu a imunokompetentních buňkách. Morfologicky se IR projevuje v kosterním svalstvu zvýšenou intracelulární akumulací lipidů a sníženou densitou mitochondrií (18). Samotná IR závisí zhruba z 50 % na genetických faktorech, z 25 % na adipozitě a stejnou měrou na fyzické aktivitě (8).

Inzulinová rezistence je příčinou omezené kapacity tukové tkáně skladovat lipidy (resp. triglyceridy), což má spolu s nedostatečnou supresí lipolýzy za následek trvale zvýšený tok volných (neesterifikovaných) mastných kyselin (NEFA) do jater a jiných orgánových systémů. Proto se již v časném stadiu IR – ještě před manifestací abnormalit glukózové homeostázy – rozvíjí aterogenní dyslipidémie a dochází k ektopické akumulaci triglyceridů (TG) s projevy lipotoxicity (19). Na poruše glykoregulace se významně podílí IR kosterního svalstva, spojená s kvantitativně významným poklesem inzulin-dependentního přestupu glukózy z cirkulace do buněk. Zvýšené koncentrace NEFA, významně se podílející na dysfunkci mitochondrií, a oxidačním stresu, jsou spolu s reaktivními kyslíkovými a dusíkovými sloučeninami (RONS) schopny aktivovat nukleární faktor- κ B (NF- κ B), který aktivuje geny spojené s IR, zánětem a poruchou působení inzulínu. Trvalá stimulace jaterní glukoneogeneze je zčásti podmíněna dysregulací metabolismu glukokortikoidů (20).

U obézních jedinců, zejména při obezitě viscerálního typu, lze v tukové tkáni prokázat kvantitativní změny v sekreci adipocytokinů, ve prospěch prozánětlivých (TNF- α , interleukiny IL-6, IL-1, IL-9, rezistin, angiotenzinogen, retinol-vázající protein-4), kdežto tvorba adiponektinu klesá. Leptin, jehož koncentrace u obézních jedinců jsou až o řád vyšší, vykazuje pleiotropní účinky. Podílí se na regulaci příjmu potravy (inhibuje orexigenní neuropeptid Y a stimuluje anorexigenní POMC (propiomelanokortin) a CART (cocaine and amphetamine transcript); aktivuje sympatický nervový systém (zvyšuje TK a srdeční frekvenci); stimuluje β -3 adrenergní receptory (se zvýšením lipolýzy a produkce thermogeninu) a aktivuje AMPKinázy se zvýšením β -oxidace FA a poklesem TG) (21). Prozánětlivé adipocytokiny, stimuluji produkci RONS, potlačují expresi antioxidantních enzymů, čímž zvyšují oxidační stres a zhoršují endotelální dysfunkci, dále působí změny hemokoagulace a fibrinolýzy (5).

Spolu se zvýšeným tonem sympatického nervového systému a zvýšenou expresí všech složek lokálního systému renin-angiotenzin v tukové tkáni se prozánětlivé adipocytokiny podílejí na vzniku arteriální hypertenze. Stimulací receptorů AT₁ působením angiotenzinu II se inhibuje diferenciace prea-

dipocytů v „malé, inzulin senzitivní“ adipocyty a zhoršuje se IR tukové tkáně (22). Bylo prokázáno, že objem viscerální tukové tkáně (stanovený výpočetní tomografií) predikuje vznik MetS lépe než kvalifikované odhady celkového množství podkožního tuku. V patogenezi MetS má nejdůležitější vliv objem viscerální tukové tkáně, která nezávisle koreluje s hlavními komponentami MetS podle NCEP ATP3; současně je viscerální tuková tkáň nejsilnějším faktorem uplatňující se při shlukování rizikových faktorů (resp. komponent) MetS (23).

Na endokrinní funkce tukové tkáně mají vliv též psychosociální faktory, prostřednictvím hypotalamo-hypofyzo-adrenokortikální osy (24).

Dosavadní poznatky tedy jednoznačně svědčí o vzájemné funkční provázanosti jednotlivých komponent MetS. Tuto skutečnost lze považovat za silný argument ve prospěch koncepce MetS jako komplexní patofyziologické jednotky.

Tento předpoklad také podporují výsledky léčby MetS zahrnující změnu životního stylu (dietní opatření, zvýšení fyzické aktivity) a některých farmakologických přístupů (podávání thiazolidindionů, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátorů AT₁ receptorů pro angiotenzin II, metforminu), které ovlivní IR a současně další komponenty MetS, zpomalí přechod MetS do DM2T a současně vykazují preventivní účinky na manifestaci kardiovaskulárních onemocnění (9, 25).

Takový přístup k MetS představuje bezpochyby významný přínos též pro výzkum patogeneze ischemické choroby srdeční, diabetes mellitus 2. typu a některých dalších závažných onemocnění.

VZTAHY MEZI KOMPONENTAMI METABOLICKÉHO SYNDROMU

Vazbou mezi rizikovými faktory sdruženými v MetS se zabývaly četné studie, v nichž bylo použito vícerozměrných statistických metod faktorové nebo shlukové analýzy. Při explorativní faktorové analýze se velký počet korelovaných proměnných redukuje na několik hlavních faktorů (zpravidla tři nebo čtyři), z nichž lze do jisté míry usuzovat na strukturu a funkční hierarchii syndromu, popřípadě též na stupeň heritability. Existence čtyř hlavních faktorů byla ověřena metodou konfirmativní faktorové analýzy. Naproti tomu se autorům nedávno publikované práce podařilo stejnou metodou prokázat, že při testování vztahů mezi základními komponentami MetS lépe vyhovuje model jediného faktoru (26–28).

Shlukování antropometrických a biochemických příznaků MS potvrzují analýzy velkých souborů dat získaných v rámci studie IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) (29) a NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (30). Zajímavé výsledky osvětlující interkorelační strukturu klíčových proměnných MetS byly získány u obézních jedinců během redukční léčby (25) a u mladých hyperandrogenních žen (31). V populačním souboru s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění bylo možné již u dětí prokázat seskupování jednotlivých komponent MetS a jejich společný nárůst (32).

Všechny uvedené studie jednoznačně dokazují, že MetS nelze považovat za soubor libovolně k sobě přiřazených rizikových faktorů. Interpretace výsledků získaných různými metodami faktorové analýzy však není snadná. Bylo by předčasně uzavírat, že průkaz několika nezávislých hlavních faktorů svědčí proti existenci jednotného patofyziologického mechanismu, který by mohl vysvětlit všechny klinické projevy MetS.

HODNOCENÍ INZULÍNOVÉ REZISTENCE

Mnoho otázek současné diskuze se týká klinické diagnostiky MetS. Autoři, kteří jsou přesvědčeni o centrální úloze inzulinové rezistence, považují její přímý průkaz za rozhodující diagnostické kritérium.

K posouzení inzulinové senzitivity se zpravidla vyšetřuje inzulin-dependentní odsun glukózy z cirkulace (glucose disposal), a to metodou euglykemického hyperinzulinového clampu, která představuje zlatý standard nebo některou modifikací inzulinového supresního testu, popřípadě nitrožilním glukózovým testem vyhodnoceným podle Bergmanova minimálního modelu. Ve studiích provedených na velkých souborech zdravých osob bylo zjištěno, že hodnoty inzulin-dependentního odsunu glukózy jsou v populaci distribuovány kontinuálně, přičemž rozdíl mezi nejvíce senzitivními a nejvíce rezistentními jedinci činí více než 600 %. Podle autorů z Reavenovy skupiny se u třetiny populace vyskytují hodnoty, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem ICHS, diabetu a některých dalších onemocnění (8).

Bylo prokázáno, že nepřímé markery intraabdominální akumulace tuku (obvod pasu, WC) a adipozity (BMI) jsou prediktory IR u obou pohlaví, avšak vztahy BMI a citlivosti na inzulin nejsou totožné. Inzulinová senzitivita (resp. IR) byla prokázána u 70 % (resp. 15 %) probandů s normální hmotností, u 25 % (resp. 48 %) jedinců s nadváhou a pouze 5 % (resp. 36 %) obézních osob (8).

Metody k přímému stanovení inzulinové senzitivity však nejsou vhodné pro klinickou praxi, a proto byla věnována velká pozornost otázce, do jaké míry mohou být nahrazeny méně náročnými testy. Relativně nejvyšší stupeň korelace s hodnotami inzulin-dependentního odsunu glukózy ($r = 0,62$) byl zjištěn pro plazmatické koncentrace inzulinu nalačno a při orálním glukózovém tolerančním testu (oGTT) (33). Inzulinová senzitivita klesá lineárně se vzestupem tělesné hmotnosti, ale nízké hodnoty se vyskytují pouze u 34 % osob s BMI v rozmezí 30–35 kg/m² a u 60 % osob s BMI nad 35 kg/m² (34). Na základě analýzy dosud největšího souboru osob vyšetřených metodou euglykemického clampu ($n = 2321$) byly k identifikaci inzulinové rezistence doporučeny tři kombinace běžných laboratorních a antropometrických parametrů, které vykazovaly senzitivitu a specifitu kolem 80 % (35). Aplikace uvedených doporučení v primárně preventivní studii KORA Survey 2000 však jejich diagnostickou spolehlivost zpochybnila (36). Rovněž porovnání přímo stanovené inzulinové senzitivity s různými náhradními metodami ve shora zmíněné studii IRAS nepřineslo uspokojivé výsledky (37). Do budoucna bude třeba hledat další možnosti, z hlediska kombinace klinických, laboratorních a zobrazovacích metod, jak vyšetřovat a hodnotit klinicky relevantní inzulinovou rezistenci.

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA METABOLICKÉHO SYNDROMU

Klinická diagnostika vychází i v současné době z původní definice MetS jako souboru společně se vyskytujících rizikových faktorů. První diagnostická kritéria, která vypracovala skupina expertů WHO v roce 1998, měla za hlavní cíl upřesnit klasifikaci stavů predisponujících k DM (38). Proto definice MetS podle WHO vyžaduje přítomnost zvýšené glykémie nalačno nebo porušené glukózové tolerance, popřípadě průkaz inzulinové rezistence metodou euglykemického clampu. Za tohoto předpokladu stačí k diagnóze MetS další dva rizikové faktory ze skupiny čtyř, kterou tvoří dyslipidémie, arteriální hypertenze, obezita (zvýšený poměr pás/boky anebo BMI > 30) a mikroalbuminurie; v pozdějších modifikacích kritérií WHO byla mikroalbuminurie vypuštěna. Hraniční hodnoty rizikových faktorů jsou uvedeny v tabulce 1.

Ve Spojených státech amerických vznikla diagnostická kritéria pro MetS v rámci programu National Cholesterol Education Program v roce 2001 a jsou označována jako NCEP ATP III (39). Odlišnost od kritérií WHO vyplývá z primárního zaměření na osoby se zvýšeným rizikem ICHS, přičemž se vychází z předpokladu, že všechny zařazené rizikové faktory jsou stejně závažné. Podle NCEP ATP III splňuje definici MetS

Tab. 1. Definice metabolického syndromu podle WHO (1998) (38)

Přítomnost alespoň jednoho kritéria z abnormalit glukózové homeostázy:	
diabetes mellitus	glykémie nalačno $\geq 7,1$ nebo 2 hodiny glykémie (při OGTT) $\geq 11,1$ (mmol/l)
porušená glukózová tolerance	glykémie nalačno $< 7,0$ a 2 hodiny glykémie (při OGTT) $\geq 7,8$ a $< 11,1$ (mmol/l)
porušená glykémie nalačno	glykémie nalačno $\geq 6,1$ mmol/l a $< 7,0$, a pokud je proveden OGTT, tak 2 hodiny glykémie $< 7,8$ (mmol/l)
inzulínová rezistence	clearance glukózy v nejnižším kvartilu ve srovnání se základní populací při vyšetření euglykemických hyperinzulinemickým clampem
A alespoň dalších dvou kritérií z následujících čtyř:	
poměr pás/boky $> 0,9$ (M); $> 0,85$ (Ž); a/nebo BMI > 30 kg/m ²	
triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l; a/nebo HDL-C $< 0,9$ mmol/l (M); $< 1,0$ (Ž)	
krevní tlak $\geq 140/90$ mm Hg	
mikroalbuminurie (močová exkrece albuminu ≥ 20 μ g/min; nebo poměr albumin/kreatinin ≥ 30 mg/g)	

HDL-C – cholesterol lipoproteinů o vysoké hustotě, M – muži, Ž – ženy, OGTT – orální glukózový toleranční test

Tab. 2. Definice metabolického syndromu podle NCEP ATP III (2001) (39)

Přítomnost kterýchkoliv tří (nebo více) kritérií z následujících pěti:
obvod pasu ≥ 102 cm (M); ≥ 88 cm (Ž)
triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l
HDL-C $< 1,03$ mmol/l (M); $< 1,30$ mmol/l (Ž)
krevní tlak $\geq 130/85$ mm Hg
glykémie nalačno $\geq 6,1$ mmol/l (nebo diabetes mellitus)
v revidované verzi (2004) glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l

HDL-C – cholesterol lipoproteinů o vysoké hustotě, M – muži, Ž – ženy

přítomnost kterýchkoliv tří ze skupiny pěti faktorů, definovaných hraničními hodnotami obvodu pasu, plazmatické koncentrace triglyceridů (TG) a HDL-C, krevního tlaku a glykémie (tab. 2). V revidované verzi z roku 2004 byla hraniční hodnota glykémie snížena z 6,1 na 5,6 mmol/l. Diagnóza MetS podle kritérií NCEP má především sloužit k predikci rizika ICHS.

Nejnovější diagnostická kritéria MetS byla navržena a schválena v roce 2005 účastníky konference, kterou uspořádala odborná společnost International Diabetes Federation (40). Na rozdíl od obou předchozích kritérií je pro diagnózu MetS nezbytná přítomnost abdominální obezity (definované nižšími hraničními hodnotami obvodu pasu než v NCEP ATP III), spolu se dvěma rizikovými faktory ze skupiny čtyř (plazmatická koncentrace TG a HDL-C, krevní tlak a glykémie nalačno). Pro první tři faktory platí stejné hraniční hodnoty jako v NCEP, naproti tomu pro glykémii hodnota nižší (tab. 3).

Diagnostická kritéria WHO, NCEP ATP III a IDF tedy zahrnují známé rizikové faktory pro ICHS, jejichž predikční síla byla prokázána v četných epidemiologických studiích. Zatímco definice podle WHO klade zvláštní důraz na poruchu glycidového metabolismu a definice IDF na abdominální obezitu, se zřetelem na geografická či etnická kritéria pro posuzování obvodu pasu (jako kritéria intraabdominální akumulace tuku), v kritériích ATP III mají rizikové faktory stejnou váhu a pro diagnózu MetS není nutná přítomnost všech rizikových faktorů, nýbrž pouze tří z nich. Kritéria IDF jsou nejpřísnější, takže diagnostikují MetS u relativně největšího počtu vyšetřených osob.

Kromě uvedených tří souborů diagnostických kritérií existují ještě další, různě modifikované verze, například kritéria Americké endokrinologické společnosti (AAACE) z roku 2003. V těchto kritériích se používá termínu syndrom inzulinové rezistence a k jeho diagnóze je vyžadováno vyšetření glukózové tolerance, kromě plazmatické koncentrace TG, HDL-cholesterolu, krevního tlaku a indexu tělesné hmotnosti

Tab. 3. Definice metabolického syndromu podle IDF (2005) (40)

Obvod pasu ≥ 94 cm (M); ≥ 80 cm (Ž) plus alespoň dvě kritéria z následujících čtyř:
triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l
HDL-C $< 1,0$ mmol/l (M); $< 1,3$ mmol/l (Ž)
krevní tlak $\geq 130/85$ mm Hg
glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l

HDL-C – cholesterol lipoproteinů o vysoké hustotě, M – muži, Ž – ženy

nebo obvodu pasu. Podle autorů této verze by se termínu syndrom inzulinové rezistence nemělo užívat, jestliže se již manifestoval diabetes mellitus 2. typu.

Ve společném prohlášení kardiologické společnosti American Heart Association a výzkumného ústavu National Heart, Lung, and Blood Institute, které bylo publikováno v roce 2005 po uveřejnění diagnostických kritérií IDF, se doporučuje nadále používat revidovaných kritérií NCEP ATP III (s hraniční hodnotou glykémie 5,6 mmol/l), protože nekladou zvláštní důraz na jediný parametr, jsou již ověřena v četných studiích a v diagnostice MetS se plně osvědčila (6).

Součástí žádného z dosud navržených kritérií pro diagnózu MetS není zvýšená plazmatická koncentrace inzulinu. Kromě metodických důvodů totiž existují důkazy, že hyperinzulinémii nelze považovat za ekvivalent inzulinové rezistence. Například v souboru 1308 osob vyšetřených v rámci studie EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance) byla pouze u 60 % probandů přítomna hyperinzulinémie společně s inzulinovou rezistencí prokázanou glykemickým clampem. Hyperinzulinémie bez inzulinové rezistence byla spojena s potlačenou lipolýzou a glykogenolýzou, s vyššími hodnotami systolického tlaku a nižší plazmatickou koncentrací HDL-C. Naproti tomu jedinci s inzulinovou rezistencí a normální plazmatickou koncentrací inzulinu se vyznačovali vyšším stupněm

abdominální obezity, spolu s intenzivnější lipolýzou a glykogenolýzou (41). Klást rovnítko mezi hyperinzulinémií a inzulinovou rezistencí by podle autorů této studie bylo neoprávněným zjednodušením složitých, dosud nedostatečně objasněných vztahů.

Jak již bylo uvedeno, diagnostická kritéria MetS jsou stále předmětem diskuzí. Mezi přední kritiky patří sám Gerald Reaven, který dokonce doporučuje, aby se v lékařské praxi diagnózy MetS vůbec nepoužívalo (8). Jako hlavní důvod uvádí, že žádná dosud navržená kritéria nedovedou jednoznačně identifikovat osoby se syndromem inzulinové rezistence, a tím se zvýšeným rizikem aterosklerotických komplikací. Například jedno z kritérií WHO a NCEP, totiž glykémie nalačno v rozmezí 6,1–6,9 mmol/l má velmi nízkou senzitivitu; v souboru osob vyšetřených metodou euglykemického clampu se uvedené hodnoty vyskytovaly pouze u 5,5 % osob s inzulinovou rezistencí (42). Ani hraniční hodnoty dalších diagnostických kritérií nelze považovat za spolehlivé vodítko pro odhad kardiovaskulárního rizika. V recentních Reavenových publikacích jsou uvedeny příklady, kdy ze dvou osob s obdobným metabolickým rizikem jedna splňuje kritéria pro diagnózu MetS, kdežto druhá je nesplňuje, takže diagnóze MetS unikne.

Rovněž další autoři dokazují, že kritéria pro diagnózu MetS nejsou jednoznačná (9). Navíc je třeba brát v úvahu, že jejich výběr ani jejich hraniční hodnoty nebyly systematicky ověřeny klinicky ani epidemiologicky. Jak ukázala McNeill se spolupracovníky ve studii ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), změna hraniční hodnoty pro lačnou glykémii ze 6,1 na 5,6 mmol/l sice zvýší prevalenci MetS (podle kritérií NCEP) z 23 % na 32 %, ale predikce kardiovaskulárního rizika se tím nezlepší (43). Ve finské studii byly u mužů středního věku porovnány dvě hraniční hodnoty obvodu pasu 102 cm a 94 cm a zjistilo se, že vyšší predikuje kardiovaskulární mortalitu i mortalitu ze všech příčin lépe (44). V tomto směru chybějí informace o diagnostických kritériích, jejichž hraniční hodnoty byly stanoveny odlišně pro ženy.

Problémy spojené s diagnostikou MetS dokumentuje též porovnání definic NCEP a WHO v reprezentativním populačním souboru vyšetřeném v rámci studie NHANES III. Zjistilo se, že u 15 % osob byla kritéria pro diagnózu MetS splněna pouze podle jedné z obou definic, přičemž žádná neměla převahu (45). Ve dvou velkých epidemiologických studiích, San Antonio Heart Study a Framingham Offspring Study, se prevalence MetS (podle kritérií NCEP i WHO) značně lišila v závislosti na pohlaví a etnickém původu (46). Pokud jde o kritéria IDF, nelze podcenit skutečnost, že z diagnózy MetS je vyloučen značný počet jedinců, kteří jsou nositeli tří nebo více rizikových faktorů, ale nedosahují kritické hodnoty obvodu pasu (47).

Dosavadní diagnostická kritéria MetS tedy nelze považovat za optimální. Závažný nedostatek spočívá v tom, že neumožňují kvantitativní odstupňování rizika, a to nejen se zřetelem na absolutní hodnoty jednotlivých rizikových faktorů, ale též na jejich vzájemné vztahy.

METABOLICKÝ SYNDROM A KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO

Četné epidemiologické studie potvrdily, že jedinci, u nichž byl podle kterékoli definice diagnostikován MetS, mají vyšší riziko ICHS a jiných manifestací aterosklerózy, přičemž výskyt koronárních příhod i mortalita stoupají s počtem komponent (43, 44). Tato skutečnost není překvapující, uvážíme-li, že v rámci MetS je seskupeno několik rizikových faktorů, jejichž predikční schopnost byla již dříve dostatečně prokázána. Proto také riziko spojené s MetS zůstává významné i po adjustaci na tři klasické rizikové faktory, tj. zvýšenou plazmatickou koncentraci LDL-cholesterolu, hypertenzi a kouření. Toto reziduální riziko, na němž se do značné míry podílí a-

terogenní dyslipidémie, se v současné době dostává do centra pozornosti z hlediska nových možností intervence (48).

Při analýze velkého souboru respondentů studie NHANES III byla zjištěna významně vyšší prevalence ICHS ve skupině diabetiků, kteří splňovali kritéria MetS podle NCEP, ve srovnání s diabetiky bez takto diagnostikovaného MetS (49). Dosud však nebyl podán jednoznačný důkaz, že kardiovaskulární riziko vyplývající z diagnózy MetS je větší, než by odpovídalo aditivnímu účinku jeho komponent. Touto otázkou, která má pro koncepci MetS zvláštní význam, se zabývali autoři z několika pracovišť; zvláště fundovaná je statistická analýza dat získaných v shora zmíněné studii ARIC (50). Přítomnost jednotlivých komponent MetS a jejich seskupení v počtu dvou až šesti byla vztažena k tloušťce komplexu intimy a média (IMT) karotické tepny, jakožto ukazateli latentní (preklinické) aterosklerózy. U poloviny z možných kombinací rizikových faktorů byl zjištěn synergický účinek, a to zvláště tehdy, byla-li současně přítomna hypertriglyceridémie a arteriální hypertenze (50).

Predikční síla diagnózy MetS vzhledem k riziku ICHS byla v několika studiích porovnána s inovovaným framinghamským skóre, které kromě původních charakteristik (věk, pohlaví, celkový cholesterol, systolický krevní tlak a kouření) zahrnuje též HDL-C a přítomnost či nepřítomnost DM.

V souboru respondentů ze studií San Antonio Heart Study a Mexico City Diabetes Study sledovaných po dobu sedmi let měla predikce výskytu ICHS podle framinghamského skóre vyšší senzitivitu při srovnatelném počtu falešně pozitivních předpovědí (51). Wilson et al. zjistili, že po přidání některých rizikových faktorů specifických pro MetS (např. hypertriglyceridémie) ke kritériím framinghamské rovnice se predikce ICHS nezlepší. Naproti tomu analýza křivek ROC (receiver operating curves) pro MetS a pro framinghamské skóre, provedená ve studii ARIC, neprokázala mezi oběma predikčními metodami významný rozdíl (43). Ve dvou epidemiologických studiích (4S a AFCAPS/TextCAPS) bylo zjištěno, že přítomnost MetS zvyšuje incidenci koronárních příhod nezávisle na kategorii desetiletého rizika vypočteného podle framinghamského skóre (52). Nelze vyloučit, že se vliv metabolických rizikových faktorů na výskyt ICHS významněji projeví až v delším časovém horizontu, který obvyklá doba sledování nepostihuje.

VÝZNAM DIAGNOSTIKY METABOLICKÉHO SYNDROMU

Jak bylo opakovaně zdůrazněno, v původním pojetí představuje MetS soubor rizikových faktorů. Proto by se tento syndrom neměl označovat jako „onemocnění“, a to ani ve sděleních určených pro laickou veřejnost. Z pragmatického hlediska spočívá hlavní význam diagnózy MetS bezpochyby v tom, že upozorňuje na hrozící nebezpečí a na nezbytnost důsledné prevence. Přesto je užitečnost diagnózy MetS v lékařské praxi dosud předmětem sporů (53, 54). V oficiálním stanovisku kardiologické společnosti American Heart Association se uvádí, že průkaz MetS může zvýšit motivaci ke změně životního způsobu, především stravovacích a pohybových zvyklostí, popřípadě též zlepšit adherenci k farmakoterapii přidružených poruch. Další kladný argument vyplynul z epidemiologické zkušenosti, podle níž časná diagnóza MetS upozorní na kardiovaskulární riziko dříve než běžně užívané predikční metody (43). Naproti tomu se dosti často vyskytuje názor, a to nejen mezi diabetology, že diagnóza MetS nepřináší pro daného jedince žádnou výhodu ve srovnání se zjištěním a cílenou intervencí jednotlivých rizikových faktorů (8). Tento skeptický závěr se opírá o shora uvedené výsledky některých epidemiologických studií, které nepotvrdily předpoklad, že diagnóza MetS má při predikci ICHS převahu nad sumou aktuálně přítomných komponent (51).

Opakovaně byla též vyslovena obava, že těm jedincům,

kteří nesplňují diagnostická kritéria pro MetS, by lékaři mohli věnovat menší pozornost, než jakou by vyžadoval stupeň jejich kardiovaskulárního rizika. Taková obava nemá opodstatnění tam, kde kliničtí lékaři obeznámení s problematikou nepřístupují k diagnóze MetS dogmaticky, ale snaží se identifikovat ohrožené jedince, i když při vyšetření zjistí pouze jeden ze souboru rizikových faktorů.

Z praktického hlediska diagnostika MetS přináší výhody, ve srovnání s odhadem rizika pro kardiovaskulární choroby pomocí framinghamského skórovacího systému z hlediska dlouhodobého odhadu rizika KVO, dále u nemocných, kteří nemají klinicky vyjádřený DM2T, u osob s přítomností intra-abdominální akumulace tukové tkáně a dyslipidemií (přítomností hypertriglyceridémie a/nebo poklesu koncentrace HDL-C) a dále u nemocných, u kterých chybí údaje rodinné anamnézy ohledně přítomnosti kardiovaskulárních onemocnění. Konečně MetS identifikuje rizikové jedince, u kterých je potřebná změna životního stylu a dietních zvyklostí (9).

OTEVŘENÉ OTÁZKY

Z dosavadních úvah o koncepci MetS je zřejmé, že dosud existuje mnoho neobjasněných aspektů, jimž bude nutno věnovat pozornost v experimentálním a klinickém výzkumu. Jako zvláště naléhavá se jeví potřeba hlubšího porozumění etiopatogenezi MetS a podílu, jaký má MetS na vzniku diabetu, aterosklerózy a dalších onemocnění. V tomto směru se nabízí celá řada otázek. Jaký je vzájemný funkční vztah mezi jednotlivými komponentami MetS, zejména mezi IR a viscerální obezitou, mezi systémovým zánětem, oxidačním stresem a prokoagulačním stavem? Má inzulinová rezistence přímé aterogenní účinky nebo existuje dosud neznámý nadřazený patofyziologický mechanismus, který je společnou příčinou MetS a aterosklerózy? Nový vhled do složité problematiky lze očekávat od výzkumných úkolů zaměřených na funkční poruchy mitochondrií, na změny v expresi různých genů a na účinky transkripčních faktorů uvolňovaných z endoplazmatického retikula. K zajímavým otevřeným otázkám patří též vztah aldosteronu k MetS, úloha izoformy proteinu vázajícího retinol (RBP4), jehož plazmatická koncentrace koreluje se stupněm IR (21), a celá řada dalších perspektivních témat pro experimentální výzkum.

Z klinického hlediska stojí v popředí otázky, které se týkají diagnostiky MetS a možností preventivního, popřípadě léčebného ovlivnění. Bude třeba uskutečnit nové studie a na jejich podkladě revidovat dosavadní diagnostická kritéria, aby umožnila co nejpřesnější vyhodnocení rizika. Kritická analýza by se měla zaměřit na výběr rizikových faktorů, popřípadě takových kombinací rizikových faktorů, jejichž přítomnost je pro diagnózu nezbytná. Pravděpodobně bude výhodnější brát v úvahu absolutní hodnoty jednotlivých kvantitativních parametrů. Dosud chybějí spolehlivé důkazy, zda predikci rizika zlepšit přidání dalších faktorů, například C-reaktivního proteinu nebo adiponektinu. Dále bude nutné získat více podkladů k definitivnímu vyřešení sporné otázky, zda se má MetS diagnostikovat také v těch případech, kdy již došlo k manifestaci DM anebo ischemické choroby srdeční. S napětím se očekávají výsledky studií, které by mohly potvrdit, že existují preventivní, popřípadě též terapeutické metody specifické pro MetS, odlišné od intervence jednotlivých rizikových faktorů.

Současná koncepce MetS zahrnuje jak noetické aspekty, tak i praktické cíle preventivní medicíny. Z obou těchto hledisek by se měl znovu promýšlet konkrétní obsah pojmu. Zůstává otevřenou otázkou, zda je správné považovat za složku MetS endoteliální dysfunkci, zvýšenou sympatoadrenergní aktivitu, esenciální hypertenzi, depresivní syndrom a další patologické stavy, i když s MetS souvisejí a prokazatelně zvyšují kardiovaskulární riziko.

ZÁVĚR

Metabolický syndrom, respektive kardiometabolický syndrom, se stal pojmem, jehož přínos pro řadu oborů medicíny je všeobecně uznáván. Lze předpokládat, že v budoucnu jeho význam nadále poroste a stále širšímu okruhu lékařů umožní, aby soustředili svou pozornost na společný výskyt rizikových faktorů a na prevenci předvídatelných důsledků. Diagnostika MetS však bude vyžadovat nový přístup, který by nebyl dogmatický, ale ani skeptický. Současná odborná debata přináší podněty k řešení sporných otázek v rámci experimentálního a klinického výzkumu. K upřesnění koncepce bude třeba nově promyslet, co do problematiky MetS skutečně patří a co je do ní zahrnováno neoprávněně.

Zkratky

AACE	– American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	– American Diabetes Association
AFCAPS/TexCAPS	– Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
AHA	– American Heart Association
ARIC	– Atherosclerosis Risk in Communities Study
BMI	– hmotnostní index (Body Mass Index)
DM	– diabetes mellitus
DM2T	– diabetes mellitus 2. typu
EASD	– European Association for the Study of Diabetes
EGIR	– European Group for the Study of Insulin Resistance
GMT	– gama-glutamyl transferáza
HDL-C	– cholesterol v lipoproteinu o vysoké hustotě (high density lipoprotein)
HTG	– hypertriglyceridémie
IDF	– International Diabetes Federation
ICHS	– ischemická choroba srdeční
Il-6, Il-1, Il-9	– interleukin-6, Il-1, Il-9
IMT	– tloušťka komplexu intima – média (intima media thickness)
IR	– inzulinová rezistence
IRAS	– Insulin Resistance Atherosclerosis Study
KORA Survey	– studie KORA (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg)
KVO	– kardiovaskulární onemocnění
LDL-C	– cholesterol v lipoproteinu o nízké hustotě (low density lipoprotein)
MetS	– metabolický syndrom
NCEP ATP3	– National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III)
NHANES	– National Health and Nutrition Examination Survey
NHLBI	– National Heart, Lung, and Blood Institute
NEFA	– neesterifikované mastné kyseliny
NF-κB	– nukleární faktor-κB
oGTT	– orální glukózový toleranční test
RBP4	– izoforma 4 retinol vázajícího proteinu
ROC křivka	– receiver operating characteristic curve (křivka charakterizující vypovídající schopnost diagnostického testu v závislosti na jeho senzitivitě a specifitě)
RONS	– reaktivní kyslíkové a dusíkové sloučeniny
TG	– triglyceridy
TNF-α	– tumorový nekrotizující faktor-α
WHO	– Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)

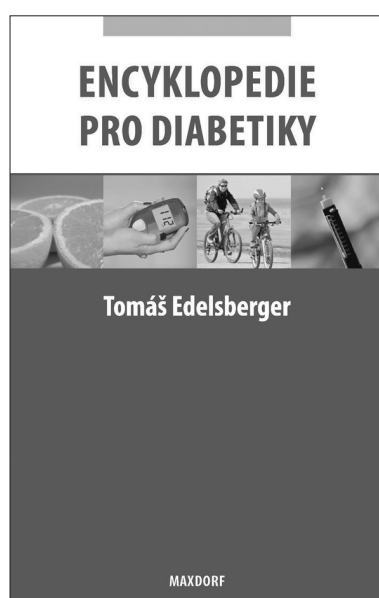
LITERATURA

1. Haffner SM., Gonzales C., Valdez RA., et al. Is microalbuminuria part of the prediabetic state? The Mexico City Diabetes Study. *Diabetologia* 1993; 1002–1006.
2. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1995; 288–294.

3. **Song Y, Liu S, Manson J-AE.** High-sensitive C-reactive protein and the metabolic syndrome. In: Hansen BC, Bray GA. (ed.), *Contemporary Endocrinology: The metabolic syndrome: Epidemiology, Clinical Treatment, and underlying mechanisms.* New Persey: Human Press Totowa 2008; 167–188.
4. **Godsland IF, Crook D, Proudler AJ, et al.** Hemostatic risk factors and insulin sensitivity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 190–197.
5. **Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al.** Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752–1761.
6. **Grundy SM.** Metabolic syndrome: A multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 399–404.
7. **Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al.** The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289–2304.
8. **Reaven GM.** Metabolic syndrome. To be or not to be? In: Hansen BC, Bray GA. (ed.), *Contemporary Endocrinology: The metabolic syndrome: Epidemiology, Clinical Treatment, and underlying mechanisms.* New Persey: Humnan Press Totowa 2008; 11–36.
9. **Brietzke SA.** Controverzy in diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Med Clin N Am* 2007; 91: 1041–1061.
10. **Kylin E.** Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentbl Inn Med* 1923; 44: 105–112.
11. **Vague J.** The degree of masculine differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20–34.
12. **Albrink M J, Meigs MW.** Interrelationship between skinfold thickness, serum lipids, and blood sugar in normal men. *Am J Clin Nutr* 1964; 15: 255–261.
13. **Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, et al.** Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado. *Acto Diabetol Lat* 1967; 4: 36–41.
14. **Haller H.** Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Zschr Ges Inn Med* 1977; 32: 124–128.
15. **Modan M, Halkin H, Almog S, et al.** Hyperinsulinemia: A link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809–817.
16. **Reaven GM.** Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
17. **Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al.** Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 4–12.
18. **Lann D, Le Roith D.** Insulin resistance as underlying cause for the metabolic. *Med Clin N Am* 2007; 91: 1063–1077.
19. **Žák A, Slabý A.** Aterogenní dyslipidémie a metabolický syndrom: Patofyziologické mechanismy. *Čas Lék čes* 2008; 147: 459–470.
20. **Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, et al.** Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149: 33–45.
21. **Goralski KB, Sinal CJ.** Type 2 diabetes and cardiovascular disease: getting to the fat of the matter. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 113–132.
22. **Sharma AM.** The obese patient with diabetes mellitus: From research targets to treatment options. *Am J Med* 2006; 119(Suppl. 5A): 17S–23S.
23. **Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al.** Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 39–48.
24. **Rosmond R, Bjorntorp P.** Occupational status, cortisol secretory pattern, and visceral obesity in middle-aged men. *Obes Res* 2000; 8: 445–450.
25. **Bray GA.** Treatment of the metabolic syndrome with weight loss, exercise, hormones and surgery. In: Hansen BC, Bray GA. (ed.), *Contemporary Endocrinology: The metabolic syndrome: Epidemiology, Clinical Treatment, and underlying mechanisms.* New Persey: Humnan Press Totowa 2008; 57–73.
26. **Edwards KL, Newman B, Mayer E, et al.** Heritability of factors of the insulin resistance syndrome in women twins. *Genet Epidemiol* 1997; 14: 241–253.
27. **Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, et al.** Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. *Diabetologia* 2001; 44: 537–543.
28. **Pladevall M, Singal B, Williams LK, et al.** A single factor underlies the metabolic syndrome: A confirmatory factor analysis. *Diabetes Care* 2006; 29: 113–122.
29. **Hanley AJ, Karter AJ, Festa A, et al.** Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 2642–2647.
30. **Ford ES.** Factor analysis and defining the metabolic syndrome. *Ethn Dis* 2003; 13: 429–437.
31. **Zanolin ME, Tosi F, Zoppini G, et al.** Clustering of cardiovascular risk factors associated with the insulin resistance syndrome: Assessment by principal component analysis in young hyperandrogenic women. *Diabetes Care* 2006; 29: 372–378.
32. **Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, et al.** Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr* 2006; 148: 176–182.
33. **Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, et al.** Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000; 23: 171–175.
34. **Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al.** Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance. *J Clin Invest* 1997; 100: 1166–1173.
35. **Stern SE, Williams K, Ferrannini E, et al.** Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005; 54: 333–339.
36. **Rathmann W, Haastert B, Giani G, et al.** Critical evaluation of models to identify individuals with insulin resistance (Letter). *Diabetes Care* 2005; 28: 1833.
37. **Howard G, Bergman R, Wagenknecht LE, et al.** Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the “minimal model”. Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 358–369.
38. **Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.** Part 1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization 1999.
39. **Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III).** *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
40. **Alberti KG, Zimmet P, Shaw J.** Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469–480.
41. **Ferrannini E, Balkau B.** Insulin: In search of a syndrome. *Diabet Med* 2002; 19: 724–729.
42. **Tuan C-Y, Abbasi F, Lamendola C, et al.** Usefulness of plasma glucose and insulin concentrations in identifying patients with insulin resistance. *Am J Cardiol* 2003; 92: 606–610.
43. **McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al.** The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385–390.
44. **Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, et al.** The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716.
45. **Ford ES, Giles WH.** A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575–581.
46. **Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, et al.** Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003; 52: 2160–2167.
47. **Khoo CM, Liew CF, Chew SK, et al.** The impact of central obesity as a prerequisite for the diagnosis of metabolic syndrome. *Obesity* 2007; 15: 262–269.
48. **Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al.** The Residual Risk Reduction Initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 102 (Suppl 10): 1K–34K.
49. **Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al.** NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210–1214.
50. **Golden SH, Folsom AR, Coresh J, et al.** Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effect on subclinical atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2002; 51: 3069–3076.
51. **Stern MP, Williams K, Gonzales-Villalpando C, et al.** Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk

- of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676–2681.
52. **Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al.** The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93: 136–141.
53. **Gale EAM.** Should we dump the metabolic syndrome? *Yes* *Brit Med J* 2008; 336: 640.
54. **Alberti KGM, Zimmet PZ.** Should we dump the metabolic syndrome? *No.* *Brit Med J* 2008; 336: 641.

Práce byla podporována Výzkumným záměrem MŠMT ČR, MSM 0021620820.



ENCYKLOPEDIE PRO DIABETIKY

Tomáš Edelsberger

Maxdorf 2009, 320 str.
ISBN: 978-80-7345-189-9
cena: 295 Kč
formát: 120 x 190 mm, brož.

Anotace:

Encyklopedie pro diabetiky je stručný, jasný a přehledný souhrn těch nejdůležitějších pojmů bezprostředně se týkajících lidí s cukrovkou. Je určena zejména pro osoby postižené diabetem, pro jejich příbuzné a ostatní laickou veřejnost, která se zajímá o tuto epidemii 21. století. Encyklopedie obsahuje přes 300 vzájemně propojených hesel vysvětlených pomocí několika vět řečí srozumitelnou běžnému člověku, ovšem se snahou nevynechat nic z podstaty odborného lékařského pojmu. Hlavním cílem Encyklopedie pro diabetiky je být spolehlivým průvodcem diabetika jeho nemocí a všemi jejími záležitostmi, a to zejména v době bezprostředně po zjištění diagnózy, kdy potřebuje co nejrychleji

a nehlouběji proniknout do problematiky cukrovky, stejně tak jako ve chvíli, kdy si bude chtít své znalosti o diabetu připomenout nebo rozšířit.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

Přehledový článek

Wilsonova choroba

¹Brůha R, ⁴Mareček Z, ²Martásek P, ³Nevšímalová S, ¹Petrtyl J, ⁴Urbánek P, ³Kalistová H, ²Pospíšilová L.

¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, IV. interní klinika VFN

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika dětského a dorostového lékařství VFN

³Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika VFN

⁴Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Interní klinika ÚVN

SOUHRN

Wilsonova choroba je vrozené onemocnění vedoucí k akumulaci mědi ve tkáních, především játrech a mozku. Genetický defekt je v genu kódujícím ATPázu typu P (ATP7B). Dědičnost je autosomálně recesivní. Je známo přes 500 mutací způsobujících Wilsonovu chorobu. Ve střední Evropě je nejčastější mutací H1069Q.

Wilsonova choroba se nejčastěji projevuje jaterním či neurologickým postižením. Jaterní forma se manifestuje jako akutní či chronická hepatitida, steatóza nebo cirhóza. Neurologické postižení se projevuje nejčastěji po 20. roce věku poruchami motoriky (třes, poruchy řeči a písma), které mohou progredovat do těžkého extrapyramidového syndromu s třesem a rigiditou, dysartrií, dysfagií a svalovými kontrakturami.

Diagnózu lze stanovit na základě klinických a laboratorních vyšetření (neurologické projevy, jaterní léze, nízký ceruloplazmin, vyšší volná měď v séru, vysoké odpady Cu močí, Kayser-Fleischerův prsteneček). Potvrzení diagnózy přinese vyšetření Cu v jaterní tkáni nebo genetické vyšetření.

Neléčená Wilsonova choroba vede ke smrti nemocného. Léčba je založena buď na odstranění mědi z organismu chelačními látkami, které se vylučují do moči (penicilamin, trientin), nebo na omezení vstřebávání mědi ze střeva a snížení toxicity mědi (zinek, amonium-tetrahiomolybden). V našich podmínkách se používá penicilamin nebo zinek. Jaterní transplantace je indikována u pacientů s fulminantním jaterním selháním nebo s dekompenzovanou jaterní cirhózou.

V rodině je nezbytné provést screening u všech sourozenců postiženého jedince a případně asymptomatické nemocné také léčit.

Klíčová slova: Wilsonova choroba, jaterní cirhóza, extrapyramidový syndrom, metabolismus mědi, penicilamin, zinek.

SUMMARY

Brůha R, Mareček Z, Martásek P, Nevšímalová S, Petrtyl J, Urbánek P, Kalistová H, Pospíšilová L. Wilson's disease

Wilson's disease is an inherited disorder leading to accumulation of copper in tissues, mainly in the liver and brain. Genetic defect is in the gene coding ATPase type P (ATP7B). The inheritance is autosomal recessive. Up to now, more than 500 mutations causing Wilson's disease were described. The most frequent mutation in Central Europe is mutation H1069Q.

The manifestation of Wilson's disease is usually hepatic or neurologic. Hepatic form is manifested by acute or chronic hepatitis, steatosis or cirrhosis. Neurologic involvement is manifested usually after 20 year of age by motor disturbances (tremor, disturbed speech, problems with writing), which could progress into severe extrapyramidal syndrome with tremor, rigidity, dysarthria, dysphagia and muscle contracture. Diagnosis is based on clinical and laboratory examinations (neurologic symptoms, liver disease, low serum ceruloplasmin levels, elevated free copper concentration in serum, high urine copper excretion, and presence of Kayser-Fleischer rings). Confirmation of diagnosis is done by hepatic copper concentration in liver biopsy or by genetic examination.

Untreated disease leads to the death of a patient. Treatment is based on chelating agents decreasing the copper content by excretion into urine (D-penicillamine, trientine) or on agents preventing absorption of copper from food (zinc, ammonium-tetrahiomolybden). Patients with asymptomatic Wilson's disease have to be treated as well. In Czech Republic either penicillamine or zinc are used. Liver transplantation is indicated in patients with fulminant liver failure or decompensated cirrhosis.

Screening in families of affected patients (all siblings) is obvious.

Key words: Wilson's disease, liver cirrhosis, extrapyramidal syndrome, copper metabolism, penicillamine, zinc.

Br.

Čas Lék Čes 2009; 148: 544–548

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: bruha@cesnet.cz

ÚVOD

Wilsonova choroba je svou prevalencí třetí nemocných na 100 000 obyvatel jednou z nejčastějších vrozených poruch metabolismu. Vyskytuje se na celém světě bez větších rasových rozdílů. Podkladem choroby je vrozená porucha vylučování mědi do žluče s následnou akumulací mědi v játrech i jiných orgánech. Nadměrné množství mědi pak vede k poškození především jater a mozku. Choroba byla popsána před necelými 100 lety jako familiární „progresivní lentikulární degenerace“ – smrtelná neurologická choroba provázená jaterní cirhózou (1). V následujících desetiletích byla postupně objevena souvislost Wilsonovy choroby s mědí a byl stanoven autozomálně recesivní typ dědičnosti.

Měď je nezbytnou součástí proteinů, které jsou odpovědné za mnoho enzymatických pochodů v živém organismu – například v respiračním řetězci mitochondrií, při biosyntéze melaninu, v metabolismu dopaminu, při udržení homeostázy železa, pro antioxidační ochranné mechanismy, při aminaci peptidů a při metabolismu pojivových tkání (2).

Měď přijatá v potravě se vstřebává neomezeně v duodenu a jejunu a je přednostně vychytávána jaterními buňkami – několik hodin po perorálním podání radioizotopu mědi je 95 % podaného množství akumulováno v játrech (3). Denní potřeba mědi se pohybuje kolem 0,9 mg. V běžné potravě je přitom obsaženo 2–5 mg/den a je zřejmé, že většina vstřebené mědi musí být z organismu vyloučena. Jedinou přirozenou cestou eliminace mědi je exkrece do žluče.

Za transport mědi v hepatocytu je odpovědné několik proteinů: na plazmatické membráně jaterních buněk je umístěn tzv. přenašeč mědi 1 (copper transporter 1 – Ctr1), který má vysokou afinitu pro měď (4). Intracelulárně se měď váže na metalothionin (MT I a II; mohou vázat i jiné kovy jako kadmium a zinek a hrají významnou úlohu v ochraně buňky před poškozením těmito kovy) a metalochaperony, které transpor-

tují měď především do Golgiho aparátu, kde probíhá vlastní inkorporace mědi do proteinů (5, 6). Klíčovou roli v přenosu mědi přes nitrobuněčné membrány i v přenosu přes membránu na žlučovém pólu hepatocytu, a tím v exkreci do žluče hraje enzym ATPáza 7B (ATP7B) lokalizovaný v Golgiho aparátu (7). Další funkcí tohoto proteinu je inkorporace mědi do apoceruloplazminu. Uvolňování apoceruloplazminu z jaterních buněk bez navázané mědi pak vede k typickému snížení samotného ceruloplazminu v séru, neboť apoceruloplazmin má podstatně kratší poločas. Ceruloplazmin je plazmatická bílkovina, glykoprotein obsahující 8 atomů mědi, který je nezbytný pro hematopoézu a umožňuje uvolňování železa z buněk. Katalyzuje oxidaci dvojmocného železa, proto se někdy též nazývá „ferrooxidáza“. Donátorem mědi pro tkáň se stává teprve při svém katabolismu. Jeho snížená hladina u pacientů s Wilsonovou chorobou je druhotná a ve vývoji choroby se neuplatňuje, jeho význam je u této choroby při diagnostice.

Gen pro ATP7B je umístěn na 13. chromozomu. Mutace tohoto genu je podkladem Wilsonovy choroby, neboť vede k poruše funkce ATP7B, následně k narušení exkrece mědi do žluče, a tím k akumulaci mědi v organismu (8, 9). V současnosti je známo již více než 500 mutací *ATP7B*, není však jisté, zda všechny chorobu způsobí.

Stále nevyjasněný zůstává vztah mezi genetickým defektem a fenotypickým projevem. Někteří autoři popisují přímý vztah mezi jednou z mutací (H1069Q) a neurologickou formou Wilsonovy choroby (10), na jiných souborech však tento vztah tak jasný není. Je pravděpodobné, že přítomnost mutace H1069Q, která se u nás vyskytuje nejčastěji, může vést jak k jaterní, tak neurologické či smíšené formě (11). Lze předpokládat existenci dalších endogenních či exogenních vlivů, které způsobí rozdílnou klinickou manifestaci. Je například známo, že genetické variace apolipoproteinu E (ApoE) mohou hrát roli ve vývoji choroby a zdá se, že některé izoformy ApoE mohou mít protektivní vliv především u pacientů s neurologickou formou Wilsonovy choroby (12).

Tab. 1. Klinické údaje a laboratorní parametry u 114 pacientů s Wilsonovou chorobou aktuálně sledovaných na našem pracovišti

Parametr	Neurologicko- psychiatrická forma	Jaterní forma	Asymptomatictí jedinci
počet pacientů	56	47	11
muži/ženy (Počet)	22/34	31/16	5/6
průměrný věk manifestace (roky ± SD)	24,8 ± 9,4	16,5 ± 7,1	18,9 ± 6,1
doba do stanovení diagnózy (průměr roky ± SD)	3,1 ± 4	3,9 ± 4,6	–
genetika H1069Q homo/smíšený hetero/žádná mutace (počet pacientů)	24/20/12	14/23/10	4/6/1
Cu v jaterní tkáni (průměr µg/g sušiny ± SD)	710,7 ± 321,9	772,8 ± 369,2	859,5 ± 537,8
Kayser-Fleischerův prsteneček (% pacientů)	67,5%	27%	25%
ceruloplazmin (průměr g/l ± SD)	0,131 ± 0,118	0,122 ± 0,078	0,093 ± 0,055
odpady Cu močí (průměr µmol/24 hodin ± SD)	6,459 ± 6,498	6,617 ± 6,051	6,061 ± 4,201
skóre dle Ferenciho (průměr bodů ± SD)	10,35 ± 2,9	7,79 ± 2,34	8,30 ± 2,4
cirhóza (% pacientů)	60%	42%	30%
úvodní léčba PNC/Zn (počet pacientů)	48/8	41/6	9/2
nynější léčba PNC/Zn (počet pacientů)	29/27	35/12	8/3
změna léčby v průběhu sledování (počet pacientů)	19	6	1
doba sledování (průměr roky ± SD)	15,02 ± 11,06	13,88 ± 8,12	24,4 ± 11,36

SD – směrodatná odchylka, PNC – penicilamin, Zn – zinek, K-F prsteneček – Kayser-Fleischerův prsteneček

KLINICKÁ MANIFESTACE

Wilsonova choroba se nejčastěji manifestuje **jaterním postižením** nebo **neuropsychiatrickými příznaky** (jaterní nebo neurologická forma). Může se projevit jen jaterním postižením, samostatným neurologickým postižením či oběma společně. Neurologická forma se objevuje v průměru až o 10 let později než forma jaterní. V době neurologické manifestace je u většiny pacientů s Wilsonovou chorobou přítomno též jaterní poškození, pokud se jako první diagnostikuje jaterní forma, pak se většinou neurologické postižení nevyvine. Vzácně se choroba manifestuje izolovanými **psychiatrickými projevy**. V rámci rodinného screeningu můžeme chorobu zachytit ve zcela **asymptomatické fázi**.

Jaterní forma

Akutní hepatitida. Wilsonova choroba je chronické onemocnění, které se však může manifestovat akutní hepatitidou. Ta se nejčastěji objeví v dětství nebo dospívání a klinicky se podobá akutní hepatitidě jiné etiologie (infekční, autoimunitní) s elevací transamináz, mírným ikterem, únavou a případně dyspepsií. U většiny pacientů akutní fáze odezní, většinou pak přetrvávají vyšší jaterní testy i jiné známky chronické jaterní choroby (hepatomegalie). U části pacientů však může progredovat do **fulminantního jaterního selhání**. V takovém případě je typická hemolýza (13) a velmi vysoké odpady Cu močí; hodnota ceruloplazminu nemusí být v této situaci spolehlivým vodítkem. Důležitá je též těžká koagulopatie jako projev jaterního selhání.

Chronická hepatitida, cirhóza. Choroba se může manifestovat jaterní cirhózou v mladém věku (i před 20. rokem života) nebo chronickou hepatitidou s různým stupněm fibrózy. Klinicky se nemusí lišit od chronických hepatitid jiného původu. Stejně tak se může projevit steatózou či steatohepatitidou.

Neurologická forma

Tato forma se objevuje většinou kolem 20. roku života a později, vzácně až po 30. roce věku. Prvními projevy bývá třes rukou, obtíže s psaním a dalšími jemnými činnostmi, jako je například zapínání knoflíků, poruchy řeči, nestabilita chůze. Neléčená choroba pak většinou progreduje do plného parkinsonského syndromu s dysatrií, dysfagií a rigiditou, která vede se svalovým kontrakturám a následným deformitám končetin.

Téměř všichni pacienti s neurologickou formou mají jaterní postižení (u více než poloviny je přítomna již jaterní cirhóza) a v anamnéze mají často přechodnou a řádně nevyšetřenou elevaci jaterních testů v dětství.

V současné době na našem pracovišti sledujeme 114 pacientů s Wilsonovou chorobou. Klinická manifestace i další údaje jsou uvedeny v tabulce 1.

DIAGNÓZA

Diagnóza je založena na kombinaci klinických a laboratorních parametrů; výjimečně může být založena jen na molekulárně biologickém vyšetření.

Při fyzikálním vyšetření lze nalézt výše popsané neurologické projevy, případně projevy akutní či chronické jaterní choroby. Žádný z těchto příznaků však není specifický pro Wilsonovu chorobu. Takovým specifickým příznakem je Kayser-Fleischerův prstenec. Bývá přítomen u většiny pacientů s neurologickou formou, ale jen u méně než poloviny pacientů s jaterní formou. Kombinace typických neurologických příznaků, nízkého ceruloplazminu a Kayser-Fleischerova prstence je dostačující ke správné diagnóze, většinou jsou však nezbytná další vyšetření včetně jaterní biopsie.

Ceruloplazmin bývá výrazně snížen (pod 0,1 g/l). Jedná se však o typický protein akutní fáze, jehož koncentrace může být při jakémkoliv zánětlivém procesu v organismu zvýšena.

Měď v séru. Celková měď nemá pro stanovení diagnostiky význam, při Wilsonově chorobě bývá zvýšena volná měď v séru. Tento parametr není příliš spolehlivý.

Odpad mědi do moči. Zvýšený nativní odpad Cu do moči (na více než dvojnásobek normy) je pro Wilsonovu chorobu velmi specifický. Normální nativní odpad mědi močí je 0,6–0,7 μmol za 24 hodin. V poslední době se už neklade takový důraz na „zátěžový“ penicilaminový test, který spočívá v indukci vylučování mědi do moči penicilaminem. Test není validován pro dospělé osoby, jediný prokázaný přínos penicilaminového testu v diagnostice Wilsonovy choroby je u dětí, kdy se podá 500 mg penicilaminu na začátku sběru, dalších 500 mg po 12 hodinách a celkový odpad za 24 hodin by měl přesáhnout 25 μmol (21). Vzhledem k dostupnosti penicilaminu v České republice lze připustit podání 600 mg namísto původně popisovaných 500 mg. U dospělých se používají různé dávky penicilaminu i různý interval sběru (až 3 dny, 1200 mg penicilaminu denně), při kterém by měly hodnoty Cu v moči dosáhnout alespoň pětinašobku původní nativní hodnoty. Není však zřejmé, jak pozitivní výsledek testu zpřesní diagnózu. Zásadní podmínkou správně provedeného sběru moči na odpady mědi je použití sběrných nádob, které jsou zbaveny případné kontaminace (tj. řádné vymytí destilovanou vodou).

V diagnostice Wilsonovy choroby může být někdy zavádějící pozitivita autoprotítek, která se může někdy u pacientů s Wilsonovou chorobou vyskytnout.

Jaterní biopsie slouží jak k diagnostice (zvýšená hodnota mědi na 250 $\mu\text{g/g}$ sušiny jaterní tkáně), tak ke stagingu jaterního postižení. Histologický obraz může být velmi různý – od prosté steatózy až po jaterní cirhózu, ale není specifický. I při speciálním barvení mědi se granula mědi podaří málokdy mikroskopicky prokázat. Staging jaterní choroby je tak indikací k jaterní biopsii i u pacientů s geneticky prokázanou chorobou.

Genetické vyšetření přineslo velký pokrok v diagnostice Wilsonovy choroby. Problémem je skutečnost, že v dnešní době je známo více než 500 různých mutací, které mohou chorobu způsobit, a stále se popisují nové. Aktuální údaje o známých mutacích lze nalézt na internetové adrese: <http://www.wilsonsdisease.med.ualberta.ca/database.asp>. V daném geografickém regionu by většina pacientů měla mít jen několik nejčastěji se opakujících mutací, ale stále existuje až 20 % pacientů, u kterých se nepodaří genetický defekt jednoduchými metodami nalézt. Prevalentní mutací ve střední Evropě je H1069Q (15–17).

Nedávno byl vypracován **skórovací systém** (18), který zahrnuje jak klinické nálezy, tak laboratorní vyšetření (tab. 2). U pacientů s bodovým hodnocením 4 a více je diagnóza Wilsonovy choroby vysoce pravděpodobná. Všichni pacienti sledovaní na našem pracovišti pro Wilsonovu chorobu splňují tato diagnostická kritéria.

Metodou screeningu je buď molekulárně genetické vyšetření u známé mutace, nebo bazální vyšetření metabolismu mědi (ceruloplazmin, volná měď v séru, nativní odpady Cu močí), vyšetření jaterních testů, sonografie jater, případně neurologické vyšetření tam, kde není genetická diagnostika jednoznačná. Vyšetření musí být všichni sourozenci postiženého jedince. V rámci genetického poradenství většinou vyšetřujeme i děti nemocného s Wilsonovou chorobou.

Jednotlivá diagnostická kritéria pacientů sledovaných na našem pracovišti jsou uvedena v tabulce 1. Pro praxi je důležité pozorování týkající se spolehlivosti jednotlivých parametrů při diagnostice Wilsonovy choroby v české populaci (graf 1). Spolehlivým se jeví stanovení Cu v jaterní tkáni – 79 pacientů z 81 dostupných biopsií (98,75 %) mělo hodnotu Cu v sušině jaterní tkáně vyšší než 250 $\mu\text{g/g}$ (oba pacienti s hodnotou Cu nižší než 250 $\mu\text{g/g}$ sušiny jaterní tkáně měli Wilsonovu chorobu potvrzenou genetickým vyšetřením). Velmi

Tab. 2. Skórovací diagnostický systém pro Wilsonovu chorobu

Parametr	Body	Parametr	Body
Kayser-Fleischerův prstenec: přítomen nepřítomen	2 0	měď v jaterní tkáni: > 250 µg/g sušiny 50–250 µg/g sušiny < 50 µg/g sušiny rhodamin-pozitivní granule	2 1 -1 1
neurologické symptomy: těžké lehké žádné	2 1 0	odpady mědi do moči/24 hodin: normální 1–2násobek normy > 2násobek normy > 5násobek po penicilaminu	0 1 2 2
sérový ceruloplazmin: > 0,2 g/l 0,1–0,2 g/l < 0,1g/l	0 1 2	přítomnost kauzální mutace: na obou chromozomech na jednom chromozomu není	4 1 0
hemolytická anémie Coombs negativní: přítomna nepřítomna	1 0		

Hodnocení skóre: ≥ 4 body – diagnóza Wilsonovy choroby vysoce pravděpodobná, 3 body – diagnóza možná, nutno dovyšetřit, ≤ 2 body – diagnóza Wilsonovy choroby velmi nepravděpodobná

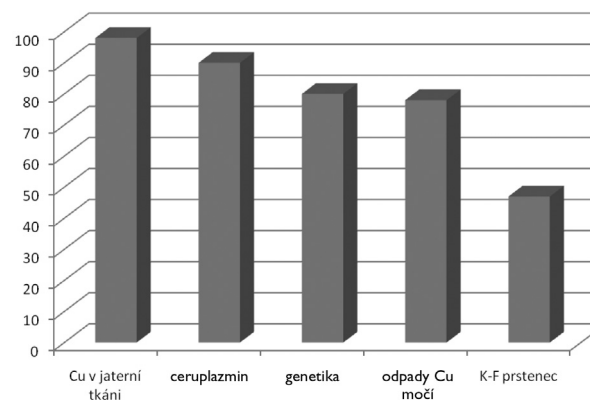
spolehlivým parametrem je nižší hodnota ceruloplazminu (přítomna u 90,5 % pacientů). Nativní odpady Cu do moči dosahovaly dvojnásobku normy u 78 % pacientů v našem souboru. Naopak velmi málo spolehlivým parametrem je Kayser-Fleischerův prstenec – byl popsán jen u 47 % našich pacientů. Genetické vyšetření bylo pozitivní u 80 % pacientů s Wilsonovou chorobou.

LÉČBA

Léčba se liší podle manifestace a stadia choroby (19). Neléčená Wilsonova choroba vede ke smrti nemocného. Při řádné léčbě nemusí být život pacientů výrazně zkrácen. Léčba je založena buď na odstranění mědi z organismu chelačními látkami, které se vylučují do moči (penicilamin, trientín), nebo na omezení vstřebávání mědi ze střeva a snížení toxicity mědi v organismu (zinek, amonium tetrathiomolybden). V našich podmínkách se používá penicilamin nebo zinek (Zn-sulfát, či Zn-acetát).

Při fulminantním jaterním selhání na podkladě Wilsonovy choroby je jedinou účinnou léčbou jaterní transplantace (20, 21). Jinak vede tato forma manifestace téměř ve 100 % ke smrti postiženého jedince.

Penicilamin je indikován v léčbě **jaterní formy** Wilsonovy choroby (krom fulminantního jaterního selhání – viz výše). Naprosto nezbytné je zahájit léčbu nízkou dávkou penicilaminu (150 mg/den) a k cílové denní dávce 900–1200 mg/den dospět v průběhu 3–6 měsíců. Při okamžitém nasazení plné dávky hrozí vznik ireverzibilního neurologického postižení či jaterního poškození (14). Dále je nezbytné léčbu penicilaminem doplňovat podáváním pyridoxinu 2 tbl/den. Jaterní chorobu lze léčbou téměř kompletně stabilizovat, většinou dojde k poklesu transamináz, u pacientů s cirhózou dojde k dlouhodobé stabilizaci. Léčbu kontrolujeme pravidelným vyšetřováním odpadů mědi do moči. Pokud pacienti nemají hodnoty Cu v moči zvýšené, je velmi pravděpodobné, že penicilamin neúčinkují. Ve fázi stabilizace choroby je možno přejít na podávání preparátů zinku. Symptomatická léčba pacientů s jaterní formou spočívá v prevenci komplikací portální hypertenze, tj. betablokátorů v prevenci krvácení, případně antibiotika v prevenci spontánní bakteriální peritonitidy při rizikovém ascitu.



Graf 1. Pozitivita jednotlivých diagnostických kritérií u pacientů s Wilsonovou chorobou v naší populaci
Diagnóza Wilsonovy choroby byla u všech pacientů stanovena na základě mezinárodně uznávaných kritérií (18).

Účinek různých hepatoprotektiv býval v minulosti velmi přeceňován.

U pacientů s **neurologickou symptomatologií** není výběr léčby tak jednoznačný (22). Řada autorů se v poslední době přiklání k léčbě zinkem (23) (či trientinem). Dle našich zkušeností jsou však negativní důsledky penicilaminu v této indikaci (tj. zhoršení neurologické symptomatologie) dány především neadekvátně rychlým zvyšováním dávky. Denní dávka esenciálního zinku musí být nejméně 150 mg (tj. přibližně 600 mg Zn sulphuricum). Potravinové doplňky obsahující řádově miligramy zinku jsou naprosto nedostatečné. Dříve jsme používali Zincteral® (Polfa), při nedostupnosti preparátu nyní podáváme magistraliter připravovaný Zn sulphuricum či při jeho intoleranci komerčně dostupný Zn aceticum (Wilzin®, Orphan). Plná dávka zinku se podává od zahájení léčby, nástup jeho účinku je však pomalejší než u penicilaminu. Plné účinnosti při neurologickém postižení lze dosáhnout i po několika letech (24). Neurologické příznaky u většiny pacientů mohou vymizet či z velké míry ustoupit. Léčbu můžeme kontrolovat vyšetřením odpadů Zn do moči – ty by měly být vyšší než 35 µg/den.

Velkou roli při neurologickém postižení má i symptomatická léčba extrapyramidového syndromu.

Asymptomatické jedince zachycené screeningem léčíme v dnešní době většinou zinkem (25).

Dietní opatření spočívající v omezení potravin s vysokým obsahem zinku mají snad význam v úvodních fázích léčby, při stabilizaci choroby již přísné dietní restriktce není třeba.

V tabulce 1 jsou uvedeny jednotlivé léčebné metody v naší skupině pacientů. Úvodní léčbou byl u 86 % pacientů penicilamin. V průběhu sledování se počet pacientů léčených penicilaminem snížil na 63 %. Nejčastějšími důvody ke změně na zinek byly nežádoucí účinky nebo neúčinnost penicilaminu, případně stabilizace choroby. Vysoký počet asymptomatických pacientů léčených penicilaminem je dán skutečností, že část pacientů byla diagnostikována v době, kdy se penicilamin jevil jako ideální lék pro všechny formy choroby (průměrná doba sledování této skupiny pacientů je 24,4 roku).

PROGNÓZA

Neléčená choroba má velmi špatnou prognózu a téměř jistě vede ke smrti nemocného. Při správné (celoživotní) léčbě nemusí být život pacientů s Wilsonovou chorobou výrazněji zkrácen (26). Za neúspěchem léčby může být i špatná adherence pacienta. Vysazení léčby může vést k nevratnému neurologickému poškození či k dekompenzaci jaterní choroby. Je třeba pacienty pravidelně kontrolovat, dostatečně motivovat a provádět laboratorní kontroly léčby (tj. odpady Cu do moči při léčbě penicilaminem nebo odpady Zn do moči při léčbě zinkem). U stabilní choroby zveme pacienty ke kontrolám 2–3× do roka, při známkách aktivity choroby častěji. Nezbytná je spolupráce s neurologickým pracovištěm, které se dané problematice věnuje.

ZÁVĚR

Wilsonova choroba je závažné onemocnění, které má při správné léčbě vynikající prognózu. Je na ní třeba myslet u jakékoliv jaterní choroby dětí a mladých pacientů, pokud není známá jasná příčina (tj. například infekční hepatitida, mononukleóza apod.). Dále je nutné na Wilsonovu chorobu pamatovat u mladších pacientů s neurologickými extrapyramidovými projevy a nevysvětlitelnými psychickými poruchami. Základní metodou screeningu je vyšetření ceruloplazminu a volné mědi v séru, jaterních testů, nativních odpadů mědi do moči za 24 hodin a oční vyšetření na přítomnost Kayser-Fleischerova prstence. Při negativitě uvedených testů je diagnóza Wilsonovy choroby velmi nepravděpodobná.

Zkratky

ApoE	– apolipoprotein E
ATP7B	– ATPáza 7B
Ctrl	– přenašeč mědi 1 (copper transporter 1)
Cu	– měď
K-F prsteneček	– Kayser-Fleischerův prsteneček
MT	– metalothion
PNC	– penicilamin
SD	– směrodatná odchylka
Zn	– zinek

LITERATURA

1. **Wilson SAK.** Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Lancet* 1912; 1: 1115–1119.
2. **Culotta VC, Gitlin JD.** Disorders of copper transport. In: Scriver CS. *The Molecular and Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill 2001; 3105–3126.

3. **Hellman N, Gitlin JD.** Ceruloplasmin metabolism and function. *Ann Rev Nutr* 2002; 22: 439–458.
4. **Klomp AE, Tops BB, van Denberg IE, Berger R, Klomp LW.** Biochemical characterisation and subcellular localization of human copper transporter 1 (hCTR1). *Biochem J* 2002; 364: 497–505.
5. **Kelley EJ, Palmiter RJ.** A murine model of Menkes disease reveals a physiological function of metallothionein. *Nat Genet* 1996; 13: 219–222.
6. **Rae T, Schmidt P, Pufahl R, Culotta VC, O'Halloran TV.** Undetectable intracellular free copper: The requirement of a copper chaperone for superoxide dismutase. *Science* 1999; 284: 805–808.
7. **Schaefer M, Hopkins R, Failla M, Gitlin JD.** Hepatocyte-specific localisation and copper-dependent trafficking of the Wilson's disease protein in the liver. *Am J Physiol* 1999; 276: G639–G646.
8. **Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer UL, Wasco W, et al.** The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 344–350.
9. **Bull AI, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW.** The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327–337.
10. **Stapelbroek JM, Bollen CW, Ploos van Amstel JK, Erpecum KJ, et al.** The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: results of a meta-analysis. *J Hepatol* 2004; 41: 758–763.
11. **Mareček Z.** Wilsonova choroba. Praha: Galén 1996; 143 s.
12. **Schiefermeier M, Kollegger H, Madl C, Polli C, Oder W, et al.** The impact of apolipoprotein E genotypes on age at onset of symptom and phenotypic expression in Wilson's disease. *Brain* 2000; 123: 585–590.
13. **Janda J, Kotalová R, Nevorál J, Šuláková T, Smíšek P.** Akutní hemolytická krize se selháním jater jako první manifestace morbus Wilson u dětí. *Čs Pediat* 1996; 51: 509–514.
14. **Roberts EA, Schilsky ML.** A practice guideline on Wilson disease. *Hematology* 2003; 37: 1475–1492.
15. **Vrábelová S, Váňová P, Kopečková L, Trunečka P, Smolka V, et al.** Molekulární analýza Wilsonovy choroby. *Čas Lék čes* 2002; 141: 642–645.
16. **Vrábelová S, Letocha O, Borský M, Kozák L.** Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease. *Mol Genet Metab* 2005; 86: 277–285.
17. **Gojová L, Jansová E, Kül M, Pouchlá S, Kozák L.** Genotyping microarray as a novel approach for the detection of ATP7B gene mutations in patients with Wilson disease. *Clin Genet* 2008; 73: 441–452.
18. **Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al.** Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver* 2003; 23: 139–142.
19. **Wiggelinkhuizen M, Tilanus MEC, Bollen CW, Houwen RHJ.** Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 947–958.
20. **Petrásek J, Jirsa M, Šperl J, Kozák L, Taimr P, Špičák J, Filip K, Trunečka P.** Revisited Kings's College score for liver transplantation in adult patients with Wilson's disease. *Liver Transpl* 2007; 13: 55–61.
21. **Geissler I, Heinemann K, Rohm S, et al.** Liver transplantation for hepatic and neurological Wilson's disease. *Transplant Proc* 2003; 35: 1445–1446.
22. **Wiggelinkhuizen M, Tilanus MEC, Bollen CW, Houwen RHJ.** Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 947–958.
23. **Hoogenraad TU.** Zinc treatment of Wilson's disease. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 240–241.
24. **Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink JK.** Treatment of Wilson's disease with zinc: XV Long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 264–278.
25. **Huster D, Leonhardt K, Mossner J.** Wilson disease – update on pathophysiology and management. *Ces a Slov Gastroent a Hepatol* 2008; 62: 220–228.
26. **Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W.** Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007; 56: 115–120.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR-9406/3.

Kazuistika

Případ akutní virové hepatitidy E získané v České republice

Holub M, Kořínková M, Chalupa P.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Fakultní nemocnice Na Bulovce, Klinika infekčních a tropických nemocí

SOUHRN

V článku je představena kazuistika 54leté ženy, u níž byla diagnostikována akutní virová hepatitida E s nekomplikovaným anikterickým průběhem. Pacientka měla negativní cestovatelskou anamnézu do endemických oblastí a k nákaze došlo v České republice. V epidemiologické anamnéze byla pozoruhodná konzumace nedostatečně tepelně upraveného vepřového masa. V textu je diskutována diferenciální diagnostika akutní virové hepatitidy v našich podmínkách a problematika akutní virové hepatitidy E jako autochtonní nákazy v západní a střední Evropě.

Klíčová slova: virová hepatitida E, autochtonní infekce.

SUMMARY

Holub M, Kořínková M, Chalupa P. A case of acute hepatitis E acquired in the Czech Republic

We report a case of 54-year-old female, who was diagnosed with acute viral hepatitis E with uncomplicated anicteric course of the infection. The patient did not have a specific travel history to endemic areas and the infection has been acquired in the Czech Republic. The epidemiologic history was remarkable only because she consumed undercooked pork meat. A differential diagnostic process of acute viral hepatitis in our conditions as well as problems of acute viral hepatitis E as an autochthonous infection in Western and Central Europe are discussed.

Key words: viral hepatitis E, autochthonous infection.

Ho.

Čas Lék Čes 2009; 148: 549–551

ÚVOD

Virová hepatitida E (VH E) je akutní infekční onemocnění postihující játra. VH E se vyskytuje v zásadě ve dvou formách: 1. epidemická forma, která se objevuje v rozvojovém světě z důvodu fekální kontaminace pitné vody a 2. sporadická forma vyskytující se rovněž v těchto endemických oblastech. V poslední publikované práci, v níž byly vyhodnoceny případy importovaných infekcí do České republiky za období mezi lety 1993–2005, bylo zaznamenáno 685 importovaných virových hepatitid, z nichž VH E představovala 5 % (1). V roce 2008 bylo u nás celkově hlášeno 65 případů VH E, přičemž je patrný vzestup počtu hlášených případů v posledních letech (v roce 1999 bylo hlášeno pouze 5 případů VH E) (2).

Donedávna se předpokládalo, že ve vyspělých zemích je VH E pouze importovanou nákazou. Od poloviny 90. let minulého století však přibývají práce, které upozorňují na infekci virem hepatitidy E (HEV) získanou přímo v zemích západní a střední Evropy – jde o tzv. autochtonní nákazy. Případy autochtonní akutní VH E byly dosud popsány v Itálii, Španěl-

sku, Francii, Holandsku, Německu, Velké Británii, Maďarsku, Dánsku a Švédsku (3–10). První popis případů akutní VH E u pacientů, kteří necestovali mimo Českou republiku, publikovali v roce 2006 Haasová et al. (11). Další případy autochtonní infekce HEV, ke kterým došlo v České republice, byly publikovány v roce 2009 (12).

Uvádíme kazuistiku pacientky, která nepobývala v endemické oblasti a u které byla při náhodně zjištěné hepatopatii diagnostikována akutní VH E. V textu je rovněž diskutována epidemiologie, klinický obraz a diagnostika VH E v naší geografické oblasti.

KAZUISTIKA

Popis případu

Pacientka – 54letá žena – byla v říjnu 2007 pokousána vlastní kočkou, která posléze uhynula; uhynulé zvířete nebylo dále vyšetřeno. Pacientka týden po poranění navštívila

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Michal Holub, Ph.D.
Klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a FN Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8
e-mail: michal.holub@lf1.cuni.cz

praktického lékaře, u kterého si stěžovala na dyspeptické obtíže a úporné bolesti kloubů a svalů. Praktický lékař provedl laboratorní vyšetření, ve kterém byla zjištěna významná elevace jaterních enzymů: ALT 25,68 $\mu\text{kat/l}$, AST 9,98 $\mu\text{kat/l}$, GMT 10,68 $\mu\text{kat/l}$ a ALP 6,57 $\mu\text{kat/l}$; nemocná byla poté odeslána na naše pracoviště k antirabické profylaxi a rovněž k dalšímu vyšetření zjištěné hepatopatie.

Anamnéza pacientky byla bez pozoruhodností, pouze byla dlouhodobě sledována na endokrinologii. V epidemiologické anamnéze byl zjištěn pobyt v Řecku 3 měsíce před onemocněním, v září pacientka absolvovala stomatologický zákrok a v říjnu navštívila termální lázně v Maďarsku. Pacientka neudávala přímý kontakt se zvířaty, ale v září byla na venkovské zabíjačce. Proti virové hepatitidě A (VH A) ani virové hepatitidě B (VH B) očkovaná nebyla.

Při přijetí byl zjištěn normální somatický nálezy, vědomí bylo bez alterace, nebyly patrné kvácivé projevy. Jediným patologickým nálezem bylo zvětšení jater, které dosahovalo 3 cm pod oblouk žebra. V laboratorním vyšetření bylo ověřeno zvýšení transamináz: ALT 31,27 $\mu\text{kat/l}$, AST 10,82 $\mu\text{kat/l}$, ALP 5,97 $\mu\text{kat/l}$ a GMT 11,50 $\mu\text{kat/l}$; dále byla detekována získaná koagulopatie – Quick 26,4 s., INR 2,44 a D-dimery 500 ng/ml. Krevní obraz i ostatní biochemické nálezy včetně hladiny bilirubinu byly v normě.

Pacientka byla po přijetí zajištěna antirabickou profylaxí – dostala antirabické sérum (Favirab[®]; immunoglobulinum equinum rabicum) a vakcínu (Verorab[®]; virus rabiei inactivatum). Pro korekci koagulopatie byl podáván vitamin K, nemocná dostala hepatoprotektivum (Simepar[®]; sylimarinum) a byla jí ordinována jaterní dieta. Vyšetřovací postup byl zaměřen na zjištění etiologie hepatopatie: sérologie VH A i virové hepatitidy C byly negativní, stejně jako markery VH B. Po obdržení negativních výsledků uvedených vyšetření bylo pomýšeno na méně běžnou infekční etiologii hepatopatie a byly vyšetřeny protilátky proti viru hepatitidy E (HEV). V tomto sérologickém vyšetření byla zjištěna pozitivita anti-HEV protilátek ve třídě IgM i IgG a byla stanovena diagnóza akutní VH E s anikterickým průběhem.

Další průběh hospitalizace, která trvala 11 dní, byl bez komplikací. Laboratorní známky koagulopatie rychle vymizely, sérové koncentrace transamináz se významně snížily a hodnoty před propuštěním do domácího léčení byly následující: ALT 3,94 $\mu\text{kat/l}$, AST 0,74 $\mu\text{kat/l}$, ALP 3,59 $\mu\text{kat/l}$ a GMT 5,53 $\mu\text{kat/l}$.

Pacientka byla na našem pracovišti pravidelně ambulantně sledována dalších 11 měsíců (tj. do října 2008). První tři měsíce si stěžovala na zažívací obtíže a zvýšenou únavnost. V séru pacientky přetrvávalo mírné zvýšení jaterních transamináz, k jejich normalizaci došlo 4 měsíce po propuštění do domácího ošetřování. Nemocná byla při dalším sledování již zcela bez subjektivních obtíží a laboratorní nálezy byly opakovaně v normě. V posledním laboratorním vyšetření provedeném v srpnu 2009 (tj. 22 měsíců po akutní infekci) nebyly v séru pacientky zjištěny anti-HEV IgM protilátky, anamnestické protilátky anti-HEV IgG přetrvávaly nadále.

DISKUZE

VH E je akutní infekční onemocnění, které se podobá VH A. Původcem infekce je HEV, což je sférický 27–34 nm velký neobalený virus, který obsahuje jednovláknovou ribonukleovou kyselinou (RNA). Dosud bylo zjištěno 5 genotypů HEV a jeden sérotyp. HEV je v současné době jediným zástupcem rodu *Hepevirus* a čeledi *Hepeviridae* (13). První velké epidemie VH E byly zaznamenány na začátku 80. let minulého století v Indii a tehdejší Kirgizské sovětské republice (14). V epidemiích, které v 80. letech minulého století proběhly v Barmě a jihovýchodní Asii, byli postiženi především mladí dospělí, přičemž velmi vysoká smrtnost byla zaznamenána u těhotných žen. Sporadické případy VH E v endemických oblastech

představují 50–70 % všech případů virových hepatitid. Zatímco epidemická VH E má smrtnost mezi 1–2 % a 10–20 % u gravidních žen (nejvyšší smrtnost je ve III. trimestru gravidity), sporadická VH E má smrtnost nižší, a to včetně těhotných žen (15). Epidemie a sporadické případy VH E byly mimo středoasijských republik bývalého Sovětského svazu, indického subkontinentu a jihovýchodní Asie zaznamenány také v severní Africe, východním Súdánu, Somálsku, Pobřeží slonoviny, Mexiku a Číně (13–15).

Virová etiologie VH E a fekálně-orální cesta přenosu infekce byly potvrzeny již v osmdesátých letech 20. století v Sovětském svazu, kdy byl experimentálně nakažen dobrovolník extraktem ze stolice získané od pacienta s non-A non-B virovou hepatitidou. Ve stolici tohoto dobrovolníka byly zjištěny za 28–45 dnů od nákazy virové partikule velikosti 27 nm, pacient měl onemocnění podobné VH A, přičemž akutní VH A byla sérologicky vyloučena (16). Velikým úspěchem ve výzkumu VH E bylo klonování genomu HEV, které provedli Reyes et al. (17). V současné době je o HEV známo, že má cytopatický účinek a pravděpodobně způsobuje i imunologické poškození jaterní tkáně (13, 18). HEV se vylučuje do žluče, kde dosahuje nejvyšší koncentrace v těle. V podstatně menším množství je HEV přítomen ve stolici a přechodně je detekovatelný také v krvi infikovaných osob. Toto je důvodem malého počtu sekundárních případů. Riziko nákazy HEV při domácím kontaktu je 0,7–2,2 %, což je podstatně méně než při VH A, kdy se pohybuje mezi 15–20 % (18). V populačních studiích bylo stanoveno průměrné riziko nákazy HEV 2,8 %, nejvyšší bylo zaznamenáno u gravidních žen, u nichž dosahovalo až 19,4 % (19).

Inkubační doba VH E je v rozmezí 15–60 dnů. Klinický průběh akutní VH E je většinou těžší a protrahovanější než při VH A, bývá výraznější ikterus, který je popisován až u 85 % případů, častější je přítomnost koagulopatie, jaterní selhání nebo protrahovaná cholestatická hepatitida. Smrtnost jaterního selhání při akutní VH E dosahuje 45 % (13). Extrahepatální projevy VH E jsou vzácné. Přestože infekce HEV postihuje především mladé dospělé, děti jsou infikovány zřídka. Komplikace akutní VH E v graviditě představují smrt matky a plodu, potrat, předčasný porod nebo úmrtí novorozence. Závažné průběhy VH E byly poprvé popsány v roce 2008 u některých pacientů po transplantacích (jater, ledvin, nebo ledvin a pankreatu), u nichž HEV infekce přešla do chronicity a byla prokázána chronická hepatitida, dokonce i progresse do jaterní cirhózy (20, 21).

Etiologická diagnostika akutní VH E spočívá v průkazu specifických IgM a IgG protilátek. Anti-HEV IgM protilátky se objevují 10.–12. den akutního onemocnění a většinou vymizí do 6 měsíců; anti-HEV IgG protilátky se objevují také kolem 10.–12. dne po objevení se klinických příznaků infekce a zůstávají pozitivní několik let (13, 18). Virémie je přechodná, HEV RNA je možné v krvi detekovat pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) pouze na počátku onemocnění. Vyšetření HEV RNA metodou PCR v krvi je většinou negativní za 3 týdny od objevení se klinických příznaků, což koreluje s objevením se sérových anti-HEV IgG protilátek (22). Další možností je detekce HEV RNA ve stolici nemocného, do které se virus vylučuje několik týdnů. Tato vyšetření však nejsou rutinně dostupná.

Od první poloviny devadesátých let 20. století se upozorňuje na případy akutní VH E v západní a střední Evropě u pacientů, kteří necestovali do endemických oblastí (3–11). Určitou možností nákazy v neendemických oblastech je kontaminace pitné vody, neboť HEV byl zjištěn v odpadní vodě z velkých metropolí rozvinutých zemí (23). Další možností jsou tzv. zoonózní zdroje. První záchyt HEV byl hlášen v roce 1997 v USA u vepřů, virus byl posléze zjištěn u ovcí, hlodavců a divokých prasat (18, 24, 25). Zvýšená séroprevalence anti-HEV protilátek byla zjištěna u pracovníků v přímém kontaktu s prasaty (26). Vzhledem k tomu, že byl experimentálně prokázán mezidruhový přenos HEV, je možné HEV řadit mezi „new emerging pathogens“ se zoonotickým potenciálem (27).

Vašíčková et al. (28) publikovali první studii z České republiky, ve které byla vyšetřena žluč, játra a séra získaná od 32 selat z 11 vepřinů. HEV RNA byla detekována ve 40 % vzorků žluči, 16,1 % vzorků jaterní tkáně a u 3,2 % odebraných sér. Součástí studie byla i fylogenetická analýza HEV, kterou byl určen genotyp III. Je známo, že genotypy HEV I a II cirkulují převážně mezi lidmi, zatímco genotypy III a IV jsou nacházeny u lidí i zvířat (hlodavci, vepř, divočáci a další) a genotyp V pouze u ptáků (29). Je zajímavé, že genotyp HEV pravděpodobně souvisí s tíží průběhu akutní VH E u lidí, neboť byl popsán lehčí průběh infekce vyvolané genotypem III ve srovnání s genotypem IV (30).

Námi uvedený případ dokumentuje nutnost zvažovat akutní VH E i u pacientů s hepatopatií, kteří cestovali mimo Českou republiku. Jako nejpravděpodobnější vehikulum HEV v našich podmínkách se zdá být nedostatečně tepelně upravené vepřové maso, což ve své práci již naznačili Pazderová et al. (12). Stejně vehikulum HEV se s velkou pravděpodobností uplatnilo i u naší pacientky.

Zkratky

HEV – virus hepatitidy E
 PCR – polymerázová řetězová reakce
 RNA – ribonukleová kyselina
 VH A – virová hepatitida A
 VH B – virová hepatitida B
 VH E – virová hepatitida E

LITERATURA

- Dihý J, Beneš Č. Importované virové hepatitidy v České republice. *Klin mikrobiol inf lék* 2007; 13: 48–53.
- Výskyt vybraných hlášených infekcí v České republice, rok 2008. *Zprávy epidemiologie a mikrobiologie*. Praha: SZÚ 2009; 18: 8–9.
- Zanetti AR, Dawson GJ. Hepatitis type E in Italy: a seroepidemiological survey. *Study Group of Hepatitis E. Med Virol* 1994; 42: 318–320.
- Buti M, Jardí R, Cotrina M, Rodríguez-Frías F, Troonen H, Viladomiu L, Esteban JI, Esteban R, Guardia J. Hepatitis E virus infection in acute hepatitis in Spain. *J Virol Methods* 1995; 55: 49–54.
- Mennecier D, Nicand E, Grandadam M, Bronstein JA, Thiolet C, Farret O, Buisson Y, Molinie C. Hépatite virale E subfulminante en France. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 467–469.
- Widdowson MA, Jaspers WJ, van der Poel WH, Verschoor F, de Roda Husman AM, Winter HL, Zaaijer HL, Koopmans M. Cluster of cases of acute hepatitis associated with hepatitis E virus infection acquired in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 29–33.
- Teich N, Tannapfel A, Ammon A, Ruf BR, van der Poel WH, Mössner J, Liebert UG. Sporadische akute Hepatitis E in Deutschland: eine zu selten erkannte Erkrankung? *Z Gastroenterol* 2003; 41: 419–423.
- Ijaz S, Arnold E, Banks M, Bendall RP, Cramp ME, Cunningham R, Dalton HR, Harrison TJ, Hill SF, Macfarlane L, Meigh RE, Shafi S, Sheppard MJ, Smithson J, Wilson MP, Teo CG. Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis* 2005; 192: 1166–1172.
- Reuter G, Fodor D, Kátai A, Szucs G. Molecular detection of hepatitis E virus in non-imported hepatitis case – identification of a potential new human hepatitis E virus lineage in Hungary. *Orv Hetil* 2005; 146: 2389–2394.
- Norder H, Sundqvist L, Magnusson L, Østergaard Breum S, Löfdahl M, Larsen LE, Hjulsager CK, Magnius L, Böttiger BE, Widén F. Endemic hepatitis E in two Nordic countries. *Euro Surveill* 2009; 14: 19211.
- Haasová Z, Kleinerová J, Měšťánková O. Je virová hepatitida E v České republice jen importovanou nákazou? *Klin mikrobiol inf lék* 2006; 12: 25–28.
- Pazderková J, Sajbertová J, Dlouhý P, Trmal J, Krejčí J. Rodinný výskyt hepatitidy typu E v důsledku primární alimentární infekce. *Prakt lék* 2009; 89: 265–267.
- Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol* 2008; 80: 646–658.
- Zuckerman AJ. Hepatitis E virus. *BMJ* 1990; 300: 1475–1476.
- Sherlocková S, Dooley J. Nemoci jater a žlučových cest. Hradec Králové: Nadační fond České hepatologické společnosti 2004; 277–278.
- Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, Poleschuk VF. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983; 20: 23–31.
- Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Young LM, Fry KE, Bradley DW. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990; 247: 1335–1339.
- Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005; 2204–2217.
- Boccia D, Guthmann JP, Klovstad H, Hamid N, Tatay M, Ciglenecki I, Nizou JY, Nicand E, Guerin PJ. High mortality associated with an outbreak of hepatitis E among displaced persons in Darfur, Sudan. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1679–1684.
- Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, Benne CA, Vennema H, Reimerink JH, Koopmans MP. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2008; 14: 547–553.
- Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Péron JM, Guitard J, Coitant O, Esposito L, Abravanel F, Danjoux M, Durand D, Vinel JP, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358: 811–817.
- Rai RR, Nijhawan S, Mathur A, Sharma MP, Udawat HP, Singh N. Seroepidemiology and role of polymerase chain reaction to detect viremia in an epidemic of hepatitis E in Western India. *Trop Gastroenterol* 2008; 29: 202–206.
- Takahashi M, Tanaka T, Azuma M, Kusano E, Aikawa T, Shibayama T, Yazaki Y, Mizuo H, Inoue J, Okamoto H. Prolonged fecal shedding of hepatitis E virus (HEV) during sporadic acute hepatitis E: evaluation of infectivity of HEV in fecal specimens in a cell culture system. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3671–3679.
- Clemente-Casares P, Pina S, Buti M, Jardí R, Martín M, Bofill-Mas S, Girones R. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 448–454.
- Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsareva TS, Haynes JS, Thacker BJ, Emerson SU. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9860–9865.
- Vulcano A, Angelucci M, Candelori E, Martini V, Patti AM, Mancini C, Santi AL, Calvani A, Casagni L, Lamberti A. HEV prevalence in the general population and among workers at zoonotic risk in Latium Region. *Ann Ig* 2007; 19: 181–186.
- Meng XJ, Halbur PG, Haynes JS, Tsareva TS, Bruna JD, Royer RL, Purcell RH, Emerson SU. Experimental infection of pigs with the newly identified swine hepatitis E virus (swine HEV), but not with human strains of HEV. *Arch Virol* 1998; 143: 1405–1415.
- Vasickova P, Psikal I, Widen F, Smitalova R, Bendova J, Pavlik I, Kralik P. Detection and genetic characterisation of Hepatitis E virus in Czech pig production herds. *Res Vet Sci* 2009; 87: 143–148.
- Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006; 16: 5–36.
- Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K, Tsuda F, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. *J Med Virol* 2005; 76: 341–349.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MŠMT MSM 0021620806.

Speciální sdělení

Posuzování zdravotního stavu a pracovní schopnosti u onkologicky nemocných

Čevela R, Čeledová L, Bělohlávková J.
Odbor lékařské posudkové služby MPSV ČR, Praha

SOUHRN

Článek se zabývá problematikou nového pohledu na posuzování zdravotního stavu, míry poklesu pracovní schopnosti a invalidity onkologicky nemocných na základě výsledků projektu „Promítnutí pokroků lékařské vědy do funkčního hodnocení zdravotního stavu a pracovní schopnosti ve vztahu k Mezinárodní klasifikaci nemocí a s přihlédnutím k Mezinárodní klasifikaci funkčních schopností“ řešeného Českou lékařskou společností J. E. Purkyně.

Klíčová slova: novotvary, onkologie, posuzování zdravotního stavu, pracovní schopnost.

SUMMARY

Čevela R, Čeledová L, Bělohlávková J. Health state assessment and rate of working capacity in oncological patients

The article deals with problems regarding new view at health state assessment, rate of working capacity decline and oncological patients incapacity based on the project "Progress of medical science advances reflected in functional health state assessment and working incapacity in relation to International classification of illnesses and International classification of functional abilities" conducted by Czech Medical Association J. E. Purkyně.

Key words: tumors, oncology, health state assessment, working capacity.

Če.

Čas Lék čes 2009; 148: 552–556

POKROKY LÉKAŘSKÉ VĚDY V POSUZOVÁNÍ ZDRAVOTNÍHO STAVU A PRACOVNÍ SCHOPNOSTI

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně (ČLS JEP) v letech 2007–2008 řešila projekt vyhlášený Ministerstvem práce a sociálních věcí ČR Promítnutí pokroků lékařské vědy do funkčního hodnocení zdravotního stavu a pracovní schopnosti ve vztahu k Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN) a s přihlédnutím k Mezinárodní klasifikaci funkčních schopností. Cílem projektu bylo zpracování odborných lékařských podkladů pro hodnocení důsledků zdravotního postižení na pracovní schopnost a invaliditu ve vztahu k pěti nejčastějším příčinám invalidity. Vyhотовené kapitoly – postižení oběhového systému, onkologická onemocnění, poruchy duševní a poruchy chování, postižení pohybového systému a postižení neurologická – se věnují problematice z hlediska klinického obrazu, diagnostických kritérií, průběhu a léčby a vymezuje obecné posudkové zásady pro posuzování jednotlivých druhů zdravotních postižení. V obdobném tématu pokračovala ČLS JEP i v roce 2008 formou řešení veřejné zakázky MPSV „Promítnutí pokroků lékařské vědy do funkčního hodnocení zdravotního stavu a pracovní schopnosti ve vztahu

k Mezinárodní klasifikaci funkčních schopností“. Cíle veřejné zakázky stanovil zpracování odborných lékařských podkladů pro hodnocení důsledků zdravotního postižení na pracovní schopnost a invaliditu ve vztahu k dalším zbývajícím deseti okruhům příčin invalidity, a to: infekce a parazitární nemoci, poruchy mechanismu imunity, poruchy endokrinní, výživy a přeměny látek, nemoci oka a očních adnex, nemoci ucha a bradavkového výběžku, nemoci dýchací soustavy, nemoci trávicí soustavy, nemoci kůže a podkožního vaziva, nemoci močové a nemoci pohlavní soustavy. Každá zpracovaná kapitola MKN 10 se věnuje problematice z hlediska klinického obrazu, diagnostických kritérií, průběhu a léčby a vymezuje obecné zásady pro posuzování jednotlivých druhů zdravotních postižení.

Za důležitý aspekt považujeme hodnocení z pohledu dopadu postižení na kvalitu života, schopnost vykonávat běžné aktivity a schopnost pracovat. Do řešení se proto promítly i principy Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví, což považujeme za zvláště důležité. Následující veřejná zakázka, kterou v současné době řeší ČLS JEP, je „Klasifikace funkčních schopností a vyjádření stupně postižení u osob se zdravotním postižením do 18 let věku“. Vyhlášení zakázky bylo motivováno snahou, aby posudková služba i odborná lékařská veřejnost měly k dispozici moderní odbor-

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Bc. Rostislav Čevela
Odbor posudkové služby MPSV ČR
Na Poříčním právu 1, 128 00 Praha 2
e-mail: rostislav.cevela@mpsv.cz

né lékařské podklady k posuzování nejen dospělých, ale také dětí ve věku 1–18 let, a to zejména v systému státní sociální podpory, sociálních služeb a sociální péče v jednotlivých lékařských oborech.

Protože podíl nádorových nemocí na celkovém počtu invalidních důchodů je přibližně 18 % a v posledních letech mírně stoupá, aktuálně se v článku věnujeme problematice posuzování onkologicky nemocných. Tento stoupající trend výskytu nádorových onemocnění je patrně způsoben zvyšující se incidencí nádorových onemocnění ve výdělečně činné populaci a také zlepšenou prognózou u řady nádorových diagnóz díky pokrokům v léčbě.

SOUČASNÝ STAV POSUZOVÁNÍ SCHOPNOSTI SOUSTAVNÉ VÝDĚLEČNÉ ČINNOSTI U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

Posuzování poklesu schopnosti soustavné výdělečné činnosti se opírá o přílohu č. 2 vyhlášky MPSV č. 284/1995 Sb., kterou se provádí zákon o důchodovém pojištění, ve znění pozdějších předpisů. Příloha č. 2 neobsahuje kapitolu novotvary. Nádory jsou uváděny podle orgánové lokalizace, což způsobuje jisté tříštění posudkových hledisek. Navíc kritéria posuzování dle této vyhlášky u velké části v dnešní době již neodpovídají pokrokům dosaženým v onkologii. Vyhláška u většiny nádorových diagnóz rozlišuje stav během onkologické léčby, po dosažení stabilizace zdravotního stavu a při nepříznivých formách onemocnění, progresi či recidivě. Dosažení stabilizace je většinou definováno dobou 2 let od ukončení léčby, což se jeví jako doba příliš dlouhá. U některých diagnóz (např. nádoru prsu) vyhláška rozlišuje posudková hlediska dle stadia nemoci. V současné onkologické léčbě solidních nádorů se u nádorů ve stadiích II a III (v některých případech i v stadiu I) indikuje po chirurgickém zákroku, který může být velmi rozsáhlý, intenzivní adjuvantní terapie, která je pro pacienta značně zatěžující, časově náročná a může zanechat trvalé následky (1).

Ve zdravotních statistikách se hodnotí počet nově přiznaných invalidních důchodů za daný rok. Z hlediska finanční nákladů pro sociální systém má však mnohem větší význam hodnotit, kolik osob v daném roce invalidní důchod pobírá. Takovéto hodnocení by umožnilo zaměřit se na pacienty v dlouhotrvající kompletní remisi nádorové nemoci, u kterých vyplývá funkční poškození z prodělané terapie. Právě u této skupiny se nabízí zlepšenou rehabilitací dosáhnout návratu do pracovního procesu. Není realistické snažit se o snížení počtu přiznaných invalidních důchodů pro pacienty s přetrváváním či progresí nádoru.

Pro návrh konkrétních projektů vedoucích ke snížení invalidity u pacientů s nádorovou nemocí je nevyhovující, že v současnosti neexistuje databáze pro hodnocení, který druh funkčního postižení vedl k uznání nároku na invalidní důchod u pacientů s jednotlivými diagnózami.

CÍLE NOVÉ KONCEPCE POSUZOVÁNÍ SCHOPNOSTI SOUSTAVNÉ VÝDĚLEČNÉ ČINNOSTI U PACIENTŮ S NOVOTVARY

- Vytvoření samostatné kapitoly Novotvary v nové vyhlášce.
- Vytvoření jednotných kritérií pro posuzování funkčního poškození u pacientů s novotvarami na základě Mezinárodní klasifikaci funkčních schopností WHO.
- Vypracování každoroční sumární statistiky nově přiznaných invalidních důchodů dle diagnózy a konkrétního funkčního postižení.
- Vypracování každoroční sumární statistiky všech osob aktuálně pobírajících invalidní důchod dle diagnózy a konkrétního funkčního postižení.

- Identifikace cílových skupin pacientů s nádory, u kterých lze potenciálně dosáhnout návratu do pracovního procesu.

- Vypracování a posílení programů sekundární a terciární prevence dle statistického zpracování přiznaných invalidních důchodů dle diagnózy a konkrétního funkčního postižení.

- Výhledově propojení databáze přiznaných invalidních důchodů s databází Národního onkologického registru (1).

HODNOCENÍ FUNKČNÍHO POSTIŽENÍ PŘI NÁDOROVÉ NEMOCI A JEJÍCH NÁSLEDKŮ

Zásady posuzování onkologických pacientů

Kapitola Onkologie je v rámci kapitol navrhované vyhlášky ojedinělá v tom, že se zde nejedná o nemoc určitého orgánu nebo systému. Onkologická onemocnění si svoji samostatnou kapitolu zaslouží vzhledem k specifitě jejich etiologie, patogeneze, průběhu, terapii a prognóze. Navzdory tomu, že nádory vzniklé z různých buněk se budou významně lišit z hlediska terapie a prognózy, z hlediska funkčního postižení pacienta na konkrétním tkáňovém původu nádoru záleží jen málo. V onkologii se na funkčním postižení podílí jak nádorová nemoc, tak onkologická terapie. V případě časných stadií nádorů může být podíl terapie jako příčin a funkčního postižení převažující.

Postižení jednotlivých orgánů a systémů nádorovou chorobou a jejími komplikacemi včetně komplikací terapie lze popsat pomocí Mezinárodní klasifikace funkčních schopností WHO. Samotná nádorová nemoc pouze svojí přítomností a zejména během onkologické terapie a jistou dobu po jejím ukončení ovšem znamená pro pacienta postižení jeho funkčních schopností, protože z ní vyplývá významný potenciál pro život ohrožující komplikace. Toto snížení funkčních schopností na základě zvýšeného potenciálu pro závažné komplikace podle současné verze Mezinárodní klasifikaci funkčních schopností WHO nelze skórovat, u významné části onkologických pacientů je však dominantní.

Proto návrh systému posuzování funkčních schopností u onkologických pacientů je založený na třech rovinách hodnocení (1):

1. kurabilita,
2. probíhající onkologická léčba,
3. následky nádoru anebo terapie.

Kurabilita

Základem pro hodnocení stadia nádoru je systém TNM. Pro stanovení stadia existují pravidelně revidovaná doporučení, která jsou specifická pro diagnózu jednotlivých nádorů. Podle stadií TNM možno nádory rozdělit na lokalizované (stadia I, II, a III) a generalizované (stadium IV). Na některé hematologické malignity (akutní a chronické leukémie, myelodysplastický syndrom, myeloproliferativní choroby, mnohočetný myelom) se nahlíží jako diseminované již primárně.

Probíhající onkologická léčba

Onkologická terapie může mít za následek dlouhodobé funkční postižení následkem orgánové a tkáňové toxicity. Obsahem hodnocení je však snížení funkčních schopností během její aplikace vinou nežádoucích účinků a vytváření potenciálu k život ohrožujícím komplikacím. Funkční postižení může být i dlouhodobé vzhledem k tomu, že chemoterapie, biologická léčba a hormonoterapie se mohou podávat i po dobu delší než 6 měsíců. Osobitně uvádíme stavy po alogenní transplantaci krevtvořných buněk, protože tato vysoce toxická terapeutická modalita je spojena s celoživotním postižením funkčních schopností. Chirurgická léčba je nejčastěji využívanou modalitou onkologické terapie, její dlouhodobé funkční následky však nejsou zobečnitelné a při jejich posuzování je nutné se řídit funkčním postižením orgánů nebo tělesným systémem u jednotlivého pacienta.

Funkční postižení následkem maligní choroby anebo nežádoucích účinků onkologické terapie

Nejčastější přímé a nepřímé dlouhodobé následky nádorových chorob a následky charakteristické pro onkologické pacienty: psychické změny, chronická únava, muskuloskeletální změny, estetická poškození, cytopenie a poruchy imunity, urostomie, nefrostomie, kolostomie, ileostomie, narušení mobility končetin a lymfédém, chronická morbidita po operacích prsu mimo lymfédém.

PREVENCE ZTRÁTY VÝDĚLEČNÉ SCHOPNOSTI U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

Primární prevence

Primární prevence novotvarů, tj. předcházení jim, je samozřejmě nejlepším způsobem, jak zabránit snížení pracovní schopnosti vinou nádorové nemoci. V praktické rovině se zde jedná o opatření na podporu správné životosprávy (programy proti kouření, podpora zdravého stravování a tělesné aktivity) a ochrana životního prostředí.

Sekundární prevence

Sekundární prevence nádorových onemocnění zahrnuje časný záchyt a správnou léčbu novotvarů. Této problematice se věnují celostátně platná doporučení České onkologické společnosti ČLS JEP a lokální doporučení onkologických center a nemocnic.

Terciární prevence

Terciární prevence obsahuje časnou detekci funkčního postižení a rehabilitaci zaměřenou na zamezení snížení funkčních schopností a jejich obnovu. Obecně je cílem rehabilitace u nádorových nemocí psychosociální podpora, zlepšení tělesných funkcí, pracovní poradenství a pomoc při sociálním začlenění jedince (2, 3).

Metody rehabilitace u pacientů s novotvary jsou zejména (2, 3):

- aktivity zaměřené na sport a tělesnou zdatnost,
- relaxační cvičení,
- edukace pacientů ohledem na diagnózy nebo funkčního postižení,
- poradenství pro pacienty a jejich blízké o vyrovnávání se s nádorovou nemocí, zvládání krizí a strachu,
- sociální a kulturní terapie zaměřená na stanovení nových životních cílů,
- dietní poradenství.

Z hlediska prevence invalidity a opětovného začleňování do pracovního provozu je nutné se zaměřit zejména na reverzibilní nebo léčbou kontrolovatelné problémy:

- psychologické poruchy, ze kterých jsou časté zejména deprese, postresová porucha, úzkostní poruchy, chronický únavový syndrom (1),
- chronická bolest,
- funkční svalová slabost,
- lymfédém,
- poruchy kontinence moče nebo stolice.

KAZUISTIKY

Kazuistika 1 – Karcinom štítné žlázy

Čtyřicetileté ženě, absolventce učebního oboru s maturitou byl v roce 2006 prokázán mikrokarcinom štítné žlázy (pT1N0M0) jako náhodný nález zjištěný peroperačně při standardní operaci strupy neindikované z onkologických

důvodů. Štítná žláza byla odstraněna a následovala léčba radiojodem. Posuzovaná byla 11 měsíců po ukončení léčby v roce 2007 posouzena na příslušné okresní správě sociálního zabezpečení (OSSZ) jako plně invalidní.

Při následné kontrole invalidity po více než dvou letech od ukončení léčby (v roce 2008) byl stav po onkologické strážce stabilizovaný, nebyla zjištěna recidiva ani progresse onemocnění. Po endokrinologické stránce se však přes cílenou a maximální substituční terapii nepodařilo dosáhnout požadovaného poklesu štítnou žlázu stimulujícího hormonu (TSH). Subjektivně přetrvávala únava a bolesti kloubů. Objektivně nebyly zjištěny těžší orgánové komplikace.

Na OSSZ jí byla invalidita snížena na částečnou. Částečná invalidita byla konstatována i při posouzení v posudkových komisích MPSV (PK MPSV) dle přílohy č. 2 vyhlášky 284/95 Sb., kapitoly IV., pol. 9.3, písmeno b), ve kterém se praví „Maligní tumor štítné žlázy po dosažení stabilizace zdravotního stavu (zpravidla po dvou letech po ukončení léčby) s lehkými poruchami“. V příslušném procentním rozmezí poklesu schopnosti soustavné výdělečné činnosti 30–40 % byla zvolena horní hranice, tj. 40 %. Důvodem byl stabilizovaný stav po dvou letech od ukončení onkologické léčby a dosud ne plně zvládnutá hormonální substituce a koexistence ostatních nemocí, jako stabilizovaného plicního astmatu a hydro-nefrózy ledvin bez porušených ledvinových funkcí. Pro posouzení plně invalidity nebyl důvod, neboť se nejednalo o stav při probíhající onkologické léčbě ani o progredující či recidivující formu onemocnění (1).

Kazuistika 2 – Karcinom slepého střeva

Jednatřicetiletý vyučený muž bez maturity vykonávající velmi fyzicky náročnou práci prodělal v roce 2002 operaci střev. Jednalo se o pravostrannou hemikolektomii pro histologicky středně diferencovaný zhoubný nádor slepého střeva s infiltrací do uzlin (pT3N2Mx, stadium IIIC). Stomie nebyla provedena, posuzovaný prodělal 12 cyklů cytostatické léčby.

V roce 2003 a 2005 byl na OSSZ posouzen plně invalidním. V roce 2008 byl posouzen na OSSZ částečně invalidním, částečná invalidita byla konstatována i v PK MPSV ČR dle Přílohy č. 2 vyhlášky 284/95 Sb. v platném znění kapitoly X., oddělení C, pol. 4, písmene e), ve kterém se praví „Maligní tumor tenkého a tlustého střeva, konečníku po dosažení stabilizace zdravotního stavu (zpravidla po dvou letech po ukončení léčby), bez stomie, s lehkými poruchami“. V této době uplynuly od ukončení léčby čtyři roky, posuzovaný byl i nadále v dispenzární péči onkologického oddělení, prováděna byla v pravidelných intervalech celá řada vyšetření (koloskopie, sonografie břicha, laboratorní vyšetření, RTG plic, klinická vyšetření). Všechna vyšetření u posuzovaného prokazovala stabilizovaný stav, bez známek progresse či recidivy, nebyly zjištěny známky malnutrice. Preventivně byly odstraňovány dysplastické adenomy. Genetické vyšetření prokázalo Lynchův syndrom, tzv. syndrom karcinomové rodiny. Ze subjektivních obtíží u posuzovaného přetrvávaly pouze častější stolice.

Posudkově byla dle příslušné legislativy zvolena horní hranice procentního rozmezí (30–40 %) a tato zvýšena na celkových 50 % pro dělnickou kvalifikaci dle § 6, odst. 4 shodné vyhlášky. Posouzení plně invalidní nebylo relevantní, neboť u posuzovaného již neprobíhalo onkologické léčení, nejednalo se o stav se stomií s porušenou funkcí stomie, zjištěna nebyla ani nepříznivá, progredující či recidivující forma onemocnění (4).

SPOLUPRÁCE POSUDKOVÉHO A OŠETŘUJÍCÍHO LÉKAŘE

Posudkový lékař obdrží od ošetřujícího lékaře vyplněný formulář T 400. Bez řádně vyplněného formuláře ošetřujícím lékařem nelze posouzení provést.

Vyplnění musí být komplexní, tzn., vyplňuje-li formulář například ORL lékař, musí se vypořádat i s jinými systémy, nejenom s problematikou ORL. Následuje dokladování příslušnými lékařskými nálezy odborných lékařů a zprávami z hospitalizací. V lékařských zprávách by měla být popsána funkční postižení, sekundární komplikace, následky léčby, lékařská vyšetření dokládající remisi, relaps či progresi onemocnění a naznačena perspektiva onemocnění. Onkologičtí pacienti jsou dobře sledovaní, absolvují pravidelné kontroly, ve kterých probíhá klinické, laboratorní a specializovaná přístrojová vyšetření (sonografie, CT, MRI, PET, scintigrafie). Nejen zmíněné skutečnosti, ale i zlepšující se spolupráce praktických a posudkových lékařů, se odráží i v poměrně dobré úrovni vyplněných formulářů a doložením k posouzení dostatečných nálezů.

VYHLÁŠKA, KTEROU SE STANOVÍ PROCENTNÍ MÍRY POKLESU PRACOVNÍ SCHOPNOSTI A NÁLEŽITOSTI POSUDKU O INVALIDITĚ A UPRAVUJE POSUZOVÁNÍ PRACOVNÍ SCHOPNOSTI PRO ÚČELY INVALIDITY

V připravované vyhlášce o posuzování invalidity bude kapitola II. Novotvary rozdělena do dvou samostatných oddílů (tab. 1) (5). V oddílu A budou uvedeny zhoubné novotvary.

Při hodnocení míry poklesu pracovní schopnosti u zhoubných novotvarů se vychází z funkčního postižení, na kterém se podílí jak nádorová nemoc, tak onkologická terapie. Přitom se hodnotí celkový stav, postižení funkce orgánů nebo těles-

Tab. 1. Návrh vyhlášky o posuzování invalidity – Kapitola II. Novotvary, oddíl A – Zhoubné novotvary

Položka	Druh zdravotního postižení	Míra poklesu pracovní schopnosti v %
1	Novotvary <i>posudkové hledisko</i> Při stanovení míry poklesu pracovní schopnosti je třeba zhodnotit funkční schopnosti z hlediska kurability, probíhající onkologické léčby ve vztahu k definovanému období a následků nádoru nebo terapie a zaměřit se i na reverzibilní nebo léčbou kontrolované zdravotní problémy.	
1a	<i>minimální postižení</i> stavy asymptomatické, minimální funkční poruchy nebo stavy po léčbě povrchových kožních a slizničních nádorů (primární lokoregionální léčba), nádory <i>in situ</i> nebo nádory, které nevyžadují adjuvantní onkologickou léčbu, stavy, kde není třeba onkologické stabilizace nebo stavy bez omezení výkonu denních aktivit	5–10
1b	<i>lehké postižení</i> stavy v kompletní remisi, zpravidla po 6 měsících po ukončení aktivní onkologické léčby, stabilizované nebo menší výkony z důvodů zhoubného novotvaru, resekce nebo amputace zvenčí přímo neviditelné, amputace částí, kde je možná protetická náhrada (např. mastectomie, parciální amputační ztráty končetin, resekce značných částí střeva, hysterectomie, enukleace bulbu oka při dobré funkci jediného oka) nebo stavy s lehkým funkčním postižením některých orgánů nebo systémů, výkon některých denních aktivit s obtížemi nebo s využitím kompenzačních mechanismů a prostředků	15–25
1c	<i>středně těžké postižení</i> stavy v kompletní remisi, zpravidla po 6 měsících po ukončení aktivní onkologické léčby, stabilizované, kde poruchy mají rozsah do poloviny stupnice úplné poruchy funkčních schopností, např. stomie, penectomie, colectomie nebo enukleace bulbu oka při zhoršeném vizu vidoucího oka nebo ztráta končetiny v předloktí nebo v bérce nebo parciální laryngectomie nebo stabilizace po allogenní transplantaci nebo stavy během podávání biologické léčby, nežádoucí a dlouhodobé závažné funkční postižení v důsledku dlouhodobé hormonoterapie či biologické léčby, výkon některých denních aktivit omezen	30–45
1d	<i>těžké postižení</i> stavy v kompletní remisi, po ukončení aktivní onkologické léčby, stabilizované, kde poruchy mají rozsah více než polovinu stupnice úplné poruchy funkčních schopností, např. totální laryngectomie nebo resekční výkony v oblasti hlavy a krku s mutilujícími následky nebo ztráta končetiny ve stehně nebo v paži nebo některé typy diseminovaných nádorů (tj. ve stadiu IV), reverzibilní, vyléčené, po dosažení stabilizace stavu, výkon některých denních aktivit podstatně omezen	50–65
1e	<i>zvlášť těžké postižení</i> maligní nádory lokalizované (stadia I, II, III) během onkologické léčby a do 6 měsíců po jejím ukončení, pokud trvá kompletní remise, nebo maligní nádory generalizované (stadium IV), nádory primárně diseminované, zpravidla do jednoho roku po ukončení onkologické léčby, pokud trvá kompletní remise nebo stavy s persistencí či progresí nádoru nebo stavy do 6 měsíců po ukončení radioterapie na kraniium nebo nefrostomie, kombinace kolostomie či ileostomie nebo urostomie nebo úplná ztráta dolní končetiny nebo horní končetiny nebo se zcela krátkým pahýlem, elefantiaza končetiny, mutilující růst nádoru nebo stavy během transplantační léčby (transplantace krvetvorných buněk) a zpravidla do 6 měsíců po jejím ukončení nebo chronická nemoc štěpu proti hostiteli (GvHD), projevující se jako multiorganové autoimunitní postižení nebo těžká cytopenie, těžké poruchy imunity s projevy oportunních infekcí nebo septickými stavy, těžké krvácivé projevy nebo stavy s poruchami příjmu potravy, inkontinencí, těžké omezení pohyblivosti (funkčně srovnatelné s těžkými parézami končetin) nebo stavy se selháváním některého orgánu či systému, výkon většiny denních aktivit těžce omezen	70

ných systémů, dlouhodobé nebo trvalé postižení způsobené následkem chemoterapie, radioterapie, hormonoterapie, biologické léčby, postižení po alogenní transplantaci krevtvořných buněk, rozsah zachovaných funkčních schopností (funkční staging dle WHO) a schopnost vykonávat denní aktivity. Za denní aktivity se považují aktivity podle Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví (dle WHO). Dopad na pracovní schopnost mají nejen funkční postižení následkem maligní choroby ale také nežádoucí účinky onkologické terapie. Nejčastější dlouhodobé následky onkologických postižení jsou chronická bolest, psychické změny, chronická únava, námahová dušnost, muskuloskeletární změny, narušení funkce končetin, lymfédém, cytopenie, poruchy imunity, krvácivé projevy, neuropatie, rozsah operačního výkonu včetně závažného estetického postižení, poruchy mluvení, přijímání potravy, zažívání, močení, defekace a poruchy celkové pohyblivosti. Při posuzování poklesu pracovní schopnosti se na pojištěnce s lokalizovaným nádorem (stadium I, II, III) nahlíží jako na potenciálně vyléčitelné a hodnocení míry poklesu pracovní schopnosti se odvíjí od výsledku léčby, klinického obrazu, rozsahu a tíže funkčního postižení. U diseminovaných nádorů (tj. ve stadiu IV), které lze obecně považovat za zvláště těžké funkční postižení, může být postižení potenciálně reverzibilní u vyléčitelných nádorů (5).

V oddílu B budou uvedeny nezhoubné novotvary. V případech, kdy důsledkem nezhoubného nádoru je snížení nebo ztráta funkce orgánu nebo systému, míra poklesu pracovní schopnosti se stanoví srovnatelně podle zdravotního postižení neonkologického charakteru, podle rozsahu a postižení funkce příslušného orgánu nebo systému, případných nepříznivých doprovodných projevů, omezení celkové výkonnosti a výkonu denních aktivit (5).

ZÁVĚR

Závěry řešení projektu o pokrocích lékařské vědy a jejich dopadu na posuzování zdravotního stavu a pracovní schopnosti se stanou odborným podkladem pro činnost lékařské posudkové služby sociálního zabezpečení na úseku posuzování zdravotního stavu pro účely důchodového pojištění a pro vytvoření nových legislativních pravidel posuzování invalidity. Posuzování invalidity legislativně upravila až vyhláška č. 284/1995 Sb., která podrobným způsobem upravila posuzování invalidity formou prováděcího právního předpisu. Stanovila způsob hodnocení míry poklesu schopnosti soustavné výtěžné činnosti a vymezila posudkové zásady a hlediska pro jednotlivé skupiny a nejčastější druhy zdravotních postižení. Zároveň v příloze č. 2 vyhlášky k vymezeným druhům zdravotního postižení, podle rozsahu a tíže funkční poruchy, stanovila obvyklou/průměrnou míru poklesu schopnosti soustavné výtěžné činnosti v procentech. V příloze č. 3 vyhlášky stanovila „zdravotní postižení umožňující soustavnou výtěžnou činnost za zcela mimořádných podmínek“ a v příloze č. 4 vyhlášky „zdravotní postižení značně ztěžující obecné životní podmínky“ (6). V roce 1995 bylo vydání vyhlášky regulující posuzování invalidity a míry poklesu schopnosti soustavné výtěžné činnosti v důsledku zdravotních postižení velmi progresivním krokem. Právní úprava zajistila jednotné posuzování invalidity v celém státě, jedno-

tila názory a postupy lékařské posudkové služby sociálního zabezpečení a odborné lékařské veřejnosti a postihla potřeby systému důchodového pojištění (4). V současné době, v odstupu čtrnácti let od vzniku citované vyhlášky, je nutno konstatovat, že již neumožňuje v dostatečné míře aplikovat poznatky lékařské vědy tak, jak k nim došlo zejména po roce 2000. Přípravovaná vyhláška o posuzování invalidity (kterou se stanoví procentní míry poklesu pracovní schopnosti a náležitosti posudku o invaliditě a upravuje posuzování pracovní schopnosti pro účely invalidity) přinese nejen novou kapitolu vztahující se výlučně k novotvarům, ale zcela jistě stejně progresivní řešení v procesu posuzování zdravotního stavu, míry poklesu pracovní schopnosti a invalidity pro účely zákona o důchodovém pojištění, jako vyhláška č. 284/1995 Sb. v roce 1996.

Zkratky

CT	– počítačová tomografie
ČLS JEP	– Česká lékařská společnost J. E. Purkyně
MKN	– Mezinárodní klasifikace nemocí
MPSV ČR	– Ministerstvo práce a sociálních věcí České republiky
MRI	– magnetická rezonance
OSSZ	– okresní správě sociálního zabezpečení
ORL	– otorinolaryngologie
PET	– pozitronová emisní tomografie
PK	– posudková komise
TNM	– klasifikace malignity dle rozsahu tumoru (T), postižení uzlin (N) a přítomnosti metastáz (M) (tumour-nodus lymphaticus-metastasis)
WHO	– Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)
TSH	– hormon stimulující štítnou žlázu

LITERATURA

- Vorlíček J, Abrahamová J, Búchler T.** Kapitola II Novotvary Závěrečné zprávy projektu výzkumu MPSV ČR HR163/07 „Promítnutí pokroků lékařské vědy do funkčního hodnocení zdravotního stavu a pracovní schopnosti ve vztahu k Mezinárodní klasifikaci nemocí a s přihlédnutím k Mezinárodní klasifikaci funkčních schopností“.
- Kaplan RJ.** Cancer and Rehabilitation, 2006; emedicine.com (accessed 31. 1. 2007). In: Vorlíček J, Abrahamová J, Búchler T. Kapitola II Novotvary Závěrečné zprávy projektu výzkumu MPSV ČR HR163/07 „Promítnutí pokroků lékařské vědy do funkčního hodnocení zdravotního stavu a pracovní schopnosti ve vztahu k Mezinárodní klasifikaci nemocí a s přihlédnutím k Mezinárodní klasifikaci funkčních schopností“.
- van Harten WH, van Noort O, Warmerdam R, et al.** Assessment of rehabilitation needs in cancer patients. Int J Rehabil Res 1998; 21: 247–257. In: Vorlíček J, Abrahamová J, Búchler T. Kapitola II Novotvary Závěrečné zprávy projektu výzkumu MPSV ČR HR163/07 „Promítnutí pokroků lékařské vědy do funkčního hodnocení zdravotního stavu a pracovní schopnosti ve vztahu k Mezinárodní klasifikaci nemocí a s přihlédnutím k Mezinárodní klasifikaci funkčních schopností“.
- Interní materiály MPSV ČR
- Návrh vyhlášky, kterou se stanoví procentní míry poklesu pracovní schopnosti a náležitosti posudku o invaliditě a upravuje posuzování pracovní schopnosti pro účely invalidity
- Vyhláška č. 284/1995 Sb., kterou se provádí zákon o důchodovém pojištění, ve znění pozdějších předpisů

Speciální sdělení

„První pomoc“ pro lidi
s návykovými nemocemi

Nešpor K.

Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

SOUHRN

Krátkou intervenci u návykových problémů by měli rutinně provádět lékaři všech klinických oborů. V rámci krátké intervence je možné předat svépomocné příručky. Poměrně obsáhlé materiály pro závislé na alkoholu, jiných drogách i patologické hráče jsou volně k dispozici na www.drnespor.eu. Zde nabízíme jejich podstatně stručnější verzi.

Klíčová slova: krátká intervence, zneužívání alkoholu, zneužívání drog, patologické hráčství.

SUMMARY

Nešpor K. „First aid“ for addictive diseases

All clinicians should perform routinely brief intervention for addictive problems. We prepared free online self-help manuals for the patients with alcohol, drugs and gambling related problems. The considerably more simplified version of these manuals is presented here.

Key words: brief intervention alcohol abuse, drug abuse, pathological gambling.

Ne.

Čas Lék čes 2009; 148: 557–559

Svépomocné materiály jsou užitečným prvkem krátké intervence. Předání takového materiálu zabere lékaři, zdravotní sestře nebo jinému odborníkovi minimum času. V případě počínajících problémů může být efektivní, dokonce i účinnější než důkladnější léčba poskytnutá později. Z tohoto důvodu jsme této problematice věnovali značnou pozornost a zpracovali jsme svépomocné materiály pro závislé na alkoholu, jiných návykových látkách i patologické hráče. Tyto materiály jsou zdarma ke stažení z www.drnespor.eu (1–3). Jedná se o poměrně obsáhlé texty, v nichž jsou i kapitoly pro příbuzné a další relevantní informace.

Lidé s návykovými nemocemi ovšem často trpí poruchami soustředění a paměti a jejich duševní výkonnost je zhoršena, byť většinou dočasně. To má více příčin. K nim patří mimo jiné craving (bažení), chaotický životní styl a vyčerpání, odvykací i zdravotní obtíže. Kromě důkladnějších materiálů je tedy vhodné zejména na počátku léčby nabízet něco velmi jednoduchého a přímočarého. Navíc zmiňované svépomocné příručky nemusí být k dispozici v tištěné podobě a pacient nemusí mít přístup na internet.

Z uvedených důvodů jsme zpracovala heslovitá doporučení, která se snadno vejdu na stránku formátu A4 a dají se jednoduše a levně kopírovat. Tyto materiály nemohou nahradit důkladnější pomůcky ani profesionální pomoc, jestliže je potřebná. Mohou je ale doplnit. Řada postupů (např. práce

s motivací) je vhodná u většiny návykových nemocí, a proto se i v těchto materiálech opakují.

PRVNÍ POMOC PRO PROBLÉMY
VYVOLANÉ ALKOHOLEM

- Přiznejte si problém s alkoholem. Uvědomte si nesháze, které vám pití alkoholu způsobilo, nebo které by mohlo způsobit.

- Kdy určitě vyhledat nebo volat lékaře: U lidí, kteří přijímali denně vysoké dávky alkoholu, se po jeho vysazení může objevit odvykací stav. Ten se projevuje například třesem. Může se ale objevit i epileptický záchvat a další komplikace. Těžší odvykací stavy vyžadují lékařskou pomoc. Odvykací stav obvykle nenastává u lidí, kteří pili nárazově a mezi kratšími tahy abstinovali. Lékařskou pomoc je také třeba vyhledat v případě těžké deprese, při sklonu k sebepoškození, při halucinacích, pocitech pronásledování nebo výrazném zhoršení tělesného stavu.

- Abstinence je pro lidi se zhoršeným sebeovládáním mnohem snazší a bezpečnější než kontrolované pití. To platí po celý život. Je lépe se vyhnout i různým kapkám obsahujícím alkohol, alkoholovým ústním vodám a tzv. bezalkoholnímu pivu.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Karel Nešpor, CSc.

Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví

181 02 Praha 8, Ústavní 91

fax: +420 284 016 279, e-mail: nespor.k@seznam.cz

• Pomáhá se vyhnout i alkoholizovaným prostředím. Ve výhodě je ten, kdo má tzv. suchý dům, tj. nemá v bytě žádné alkoholické nápoje. Vše, co by dřívější pití připomínalo, je dobré z bytu odstranit.

• Vyhněte se také rizikovým známým. Jestliže to není možné, odmítněte je.

• Napít se nealkoholického nápoje je osvědčený způsob, jak zvládnout bažení. Závislí na alkoholu mívají vyšší spotřebu tekutin a žížeň u nich bývá spojena s bažením. Proto je dobré mít u sebe například láhev s minerální vodou nebo v zimě termosku s teplým nápojem.

• Problémy, které se v době pití nahromadily, je správné řešit zvolna, postupně a plánovitě. Během prvního roku po léčbě je vhodné se soustředit především na udržení abstinence.

• Závislí na alkoholu by se měli vyhýbat drogám, hazardu i návykovým lékům. Předjdou tak souběžnému nebo následnému vzniku jiné závislosti.

• Nadměrný stres zhoršuje sebeovládání. Dobrá organizace času, přiměřený odpočinek a relaxační techniky sebeovládání usnadňují. Pomáhá střední míra zátěže, tedy ani nuda, ani vyčerpání. Ve stresu a při bažení nedělejte zásadní rozhodnutí. Odložte je na dobu, kdy budete v lepším stavu.

• Nevhodná jsou zaměstnání se snadným přístupem k alkoholu, vysokou mírou stresu a trojsměnným provozem. Je zdravotně i finančně výhodnější si najít bezpečné zaměstnání, i kdyby bylo méně placené.

• Součástí zdravého životního stylu by měla být dostatečná tělesná aktivita. Je to prevence řady nemocí a navíc zlepšuje i duševní stav.

• Pro mnoho lidí je klíčem k úspěchu vhodná společnost lidí, kteří o abstinenci vědí, respektují ji a podporují. Blízké okolí je správně informovat o svém rozhodnutí od alkoholu abstinovat. Sem patří příbuzní, nejbližší přátelé, spolupracovníci, někdy i sousedé.

• Průběžně je třeba posilovat motivaci. Pomáhá připomínat si špatné zkušenosti a rizika alkoholu a také výhody abstinence. Například už po krátké abstinenci se často zlepšuje tělesný i duševní stav a výkonnost.

• Pomáhá také pomoc druhých. Tu může poskytnout profesionální terapeut, tzv. patron ze svépomocné organizace Anonymních alkoholiků i linka telefonické pomoci (např. 284 016 666).

• Léčba závislosti na alkoholu probíhá obvykle dlouhodobě. Na začátku abstinence nebo při potížích by měla být intenzivnější. Často se osvědčuje kombinovat profesionální pomoc, účast ve svépomocné organizaci Anonymních alkoholiků, doléčovací skupině a klubu abstinujících.

Abstinenci zdar!

PRVNÍ POMOC PRO PROBLÉMY VYVOLANÉ DROGAMI

• Pomáhá už i to si problém s drogami přiznat. Uvědomte si nesnáze, které vám drogy způsobily. Uvědomte si i ty, které by mohly způsobit.

• Abstinence je pro závislé na drogách z mnoha důvodů mnohem bezpečnější než zkoušet brát kontrolovaně. Obvykle nefunguje to, že se někdo omezuje na určitou drogu. Nejlépe je abstinovat úplně. Vyhněte se i alkoholu. Drogy i alkohol zhoršují sebeovládání. Vy se potřebujete ovládat dobře! Navíc jedna závislost by snadno mohla přejít v druhou. Alkohol také poškozuje játra, což platí zejména pro lidi po žlutence typu C. Abstinence je pro vás výhodná a bezpečná.

• Těžší odvykací stavy, zejména po alkoholu a tlumivých lécích ze skupiny benzodiazepinů, mohou být nebezpečné a vyžadují lékařskou pomoc. Lékařskou pomoc je také třeba vyhledat v případech těžké deprese, při sklonu k sebepoškození, halucinacích nebo pocitech pronásledování.

• Pomáhá vyhnout se rizikovým prostředím a rizikovým známým. Nebezpečná prostředí nebo lidé by mohli vyvolat craving (bažení) a zhoršit sebeovládání. Případnou krizi zvládne lépe, když vyhledáte bezpečné prostředí, např. jdete z práce nebo ze školy rovnou domů nebo na doléčování. Odmítněte se bavit s nebezpečnými známými. Jejich příchozí hovory v mobilu zablokujte a jejich čísla vymažte.

• Nevhodná jsou zaměstnání se snadným přístupem k drogám a alkoholu, vysokou mírou stresu a trojsměnným provozem. Je zdravotně i finančně výhodnější si najít bezpečné zaměstnání, i kdyby bylo méně placené.

• Je také lépe se vyhnout hudbě nebo jiným podnětům, které měl člověk spojené s braním drog. Máte tolik lepších možností!

• Problémy, které se v době braní drog hromadily, je správné řešit zvolna, postupně a plánovitě. Během prvního roku po léčbě je správné se soustředit především na udržení abstinence.

• Sebeovládání zhoršuje nadměrný stres i nuda. Naopak dobrá organizace času, přiměřený odpočinek a vhodná relaxační technika sebeovládání usnadňují. Pomáhá střední míra zátěže, tedy ani nuda, ani vyčerpání. Ve stresu a při bažení nedělejte zásadní rozhodnutí. Odložte je na dobu, kdy budete v lepším stavu.

• Součástí zdravého životního stylu by měla být dostatečná tělesná aktivita – je to prevence řady nemocí a navíc zlepšuje i duševní stav.

• Pro mnoho lidí je klíčem k úspěchu vhodná společnost lidí, kteří o jejich abstinenci vědí a kteří ji respektují a podporují. Najděte si přátele, kteří neberou drogy a žijí zdravě. Užitečná bývá i nějaká forma duchovního života. Blízké okolí je správně informovat o svém rozhodnutí abstinovat od drog a alkoholu. Sem patří příbuzní, dobří přátelé nebo přítelkyně, spolupracovníci, někdy i sousedé.

• Průběžně posilujte motivaci. Pomáhá připomínat si špatné zkušenosti spojené s drogami a jejich rizika. Připomínejte si také výhody abstinence. Už po krátké abstinenci se často zlepšuje tělesný i duševní stav a výkonnost.

• Zejména v krizi velmi pomáhá pomoc druhých. Tu může poskytnout profesionální terapeut, někdo ze svépomocné organizace i linka telefonické pomoci (např. 284 016 666). Užiteční jsou někdy i příbuzní a přátelé, kteří abstinují od drog a o vašem problému vědí.

• Léčba probíhá obvykle dlouhodobě, na začátku abstinence nebo při potížích by měla být intenzivnější. Kde nestačí svépomoc, pomůže ambulantní léčba, kde nestačí ambulantní léčba pomůže ústavní, kde nestačí střednědobá léčba, pomůže dlouhodobá léčba v terapeutické komunitě. Mírnění škod (např. substituční léčba) je také užitečné, ale abstinence je lepší. Často se osvědčuje kombinovat různé formy pomoci (např. profesionální pomoc a účast ve svépomocné organizaci).

Abstinenci zdar!

PRVNÍ POMOC PRO PROBLÉMY VYVOLANÉ HAZARDEM

• Prospívá přiznat si problém s hazardem. Uvědomte si nesnáze, které vám hazard způsobil, nebo by mohl způsobit.

• Vyhněte se jakémukoliv hazardu i prostředím, kde se provozuje. Tím se sníží riziko cravingu (bažení) alepší sebeovládání. Vyhněte se i lidem, kteří hazardně hrají nebo zneužívají alkohol a drogy. Jestliže to není možné, odmítněte je.

• Nenoste u sebe větší částky a omezte svůj přístup k penězům na denní minimum. To sníží craving alepší sebeovládání. Navíc, kdyby došlo k recidivě, podaří si ji zastavit snadněji.

• Nevhodná jsou zaměstnání se snadným přístupem k penězům, vysokou mírou stresu a trojsměnným provozem. Je mnohem výhodnější si najít bezpečné zaměstnání, i kdyby bylo méně placené.

• Dluhy je třeba splácet postupně a plánovitě. S věřiteli je lépe jednat otevřeně a slibovat jim je to, co lze opravdu splnit. Během prvního roku po léčbě je správné soustředit se především na udržení abstinence.

• Nepijte žádný alkohol, zejména ne v rizikovém prostředí. Samozřejmě je správné se vyhnout i drogám. Alkohol a jiné drogy zhoršují sebeovládání, vy ho chcete naopak zlepšit. Abstinence je výhodná a bezpečná. Navíc ušetříte peníze.

• Svěpomocné příručky a speciální zvuková nahrávka desenzibilizace ve formátu mp3 jsou zdarma k dispozici na adrese www.drnespor.eu. Nahrávku si pouštějte podle návodu, který je na ní namluven. Zlepší se tak sebeovládání.

• Pomáhá střední míra zátěže (ani nuda, ani vyčerpání). Dobře organizujte svůj čas. Ve stresu a při bažení nedělejte zásadní rozhodnutí. Odložte je na dobu, kdy budete v lepším stavu.

• Součástí zdravého životního stylu by měla být dostatečná tělesná aktivita. Je to prevence řady nemocí a navíc zlepšuje i duševní stav.

• Poctivě informovat rodinu je výhodné. Mnohem prozřevnější je říci o svých problémech najednou, než dluhy odhalovat po částkách. Otevřenost a takt z vaší strany pomáhají postupně obnovit důvěru. Je prospěšné, když se příbuzní zapojí do léčby např. účastí na skupinové terapii nebo si prostudují materiály, které se týkají léčení.

• Průběžně posilujte motivaci, tj. vnímejte rizika hazardu a připomínejte si výhody abstinence v různých oblastech života.

• Využívejte linky telefonické pomoci (např. 284 016 666), profesionální pomoci (lékař, psycholog) i svěpomocných organizací. Řada patologických hráčů má prospěch z účasti v organizaci Anonymních alkoholiků, i když nemají problém s alkoholem. Různé návykové nemoci se totiž navzájem podobají.

• Léčba by měla být dlouhodobá a na začátku abstinence nebo při problémech intenzivnější. Při ambulantním léčení je dobré během týdne absolvovat 2 až 3 aktivity týdně, při obtížích více. Z tohoto důvodu kombinujte různé formy ambulantního léčení a svěpomoci.

Abstinenci zdar!

LITERATURA

1. **Nešpor K.** Zůstat střízlivý. Brno: Host 2006; 238.
2. **Nešpor K.** Už jsem prohrál dost. Praha: Sportpropag 2006; 130.
3. **Nešpor K, Müllerová M.** Jak přestat brát (drogy). Praha: Sportpropag a Ministerstvo zdravotnictví ČR 2004; 140.

Odkazy na související videa

První pomoc pro problémy s alkoholem:

www.youtube.com/watch?v=OQu6ngoEpHI

Pomoc pro problém s drogami: jednoduché kroky:

www.youtube.com/watch?v=SknBCEYINdA

První pomoc pro hazard: www.youtube.com/watch?v=3xMbMP-lrK8

Kouření zvyšuje riziko aktivní tuberkulózy

Studie z Taiwanu potvrzuje, že kouření je rizikovým faktorem aktivní tuberkulózy. Závěry vycházejí z analýzy téměř 17 000 osob v rámci Taiwan's National Health Interview Survey (NHIS) z roku 2001. Zatímco dřívější studie prokázaly zvýšenou mortalitu mezi pacienty s tuberkulózou, kteří kouřili, dosud žádná dlouhodobě nehodnotila přímý vliv kouření na incidenci aktivní tuberkulózy v populaci. „V této prospektivní kohortové studii jsme prokázali u kuřáků dvojnásobné riziko aktivní tuberkulózy v porovnání s nekuřáky“, říká hlavní autor, Hsien-Ho Lin, postgraduální student Brigham and Women's Hospital v Bostonu.

Dr. Lin a kolegové použili data z NHIS, která se týkala aktivního i pasivního kouření, a v úvahu vzali i možná zkreslení, jako pohlaví, věk, bydlení v přeplněném domově, příjem domácnosti, stav, užívání alkoholu nebo zaměstnání. Na základě databá-

ze NHIS také identifikovali všechny případy tuberkulózy, které byly diagnostikovány mezi lety 2001 a 2004. Když porovnali pravděpodobnost aktivní tuberkulózy u bývalých kuřáků, současných kuřáků a nekuřáků, zjistili, že riziko rozvoje aktivní otevřené tuberkulózy v porovnání s nekuřáky bylo u bývalých kuřáků 2,69x vyšší, u současných kuřáků 2,73x vyšší. I po vyloučení možných zkreslení zůstalo riziko současných kuřáků statisticky významně dvojnásobně vyšší v porovnání s nekuřáky.

Zajímavé bylo, že to byli zejména mladší kuřáci, kteří měli toto vysoké riziko.

Dalším překvapením byla souvislost s pohlavím: Je známo, že aktivní tuberkulóza je častější u mužů. Když ale autoři vzali v potaz kouření, pití alkoholu a příslušné sociální chování, rozdíl v pohlaví zmizel. Tedy výsledky naznačují, že za vyšším výskytem aktivní tuberkulózy u mužů nebude jejich pohlaví, ale právě prevalence kouření.

Kouření přispívá k rozvoji aktivní tuberkulózy několika mechanismy

včetně vlivu na clearance sekretů na povrchu tracheobronchiální mukózy, snížené fagocytární funkce plicních alveolárních makrofágů, sníženou produkcí tumor necrosis factor v plicních makrofázích a zvýšeným obsahem železa v plicních makrofázích. Právě plicní makrofágy jsou první linií obrany těla před bacilem tuberkulózy.

Autoři doporučují další studium vztahu kouření a tuberkulózy, a to v různých populacích a etnických skupinách. Logicky se nabízí léčba závislosti na tabáku jako prevence tuberkulózy, přičemž benefit by byl mnohem širší než jen ve snížené incidenci tuberkulózy.

Literatura:

Lin HH, Ezzati M, Chang HY, Murray M. Association Between Tobacco Smoking and Active Tuberculosis in Taiwan: Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 475–480.

E. Králíková

Vybrané souhrny

Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR.

Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans

N Engl J Med 2009; 360(15): 1509–1517.

Identifikace a význam hnědé tukové tkáně u dospělých

Obezita pramení z nerovnováhy mezi energetickým příjmem a výdejem.

Hnědá tuková tkáň (HTT) napomáhá regulaci energetického výdeje termogenezí zprostředkovanou expresí nepárového proteinu 1 (UCP 1) u hlodavců a novorozenců. Avšak u dospělých lidí se dosud mělo za to, že tato tkáň nemá nijak zvláštní fyziologický význam.

V předložené studii bylo celkem vyšetřeno 3640 skenů z různých důvodů kombinovanou metodou PET-CT u 1972 pacientů cíleně na přítomnost substanciálních depozit HTT. Tato depozita byla definována jako tkáň, jejíž denzita byla hodnocena dle CT a v průměru byla větší než 4 mm a maximální standardizovaný uptake hodnot F-FDG (¹⁸F-fluorodeoxyglukóza) byl alespoň 2 g/ml, což ukazovalo na vysokou metabolickou aktivitu. Imunodetekce UCP 1 byla provedena z bioptických vzorků krku a supraklavikulárních oblastí. Rovněž tak byly zaznamenány klinické údaje a srovnávány se spárovanými kontrolami.

Zkoumaná depozita byla identifikována v oblasti sahající od ventrální strany krku po hrudník. Pozitivní PET-CT skeny byly zachyceny u 76 z 1013 žen (7,5 %) a u 30 z 959 mužů (3,1 %), což odpovídá poměru ženy : muži více jak 2 : 1 ($p < 0,0001$). U žen byla také zjištěna větší množství HTT a vyšší F-FDG uptake aktivity. Pravděpodobnost detekce HTT inverzně korelovala s věkem ($p < 0,0001$), venkovní teplotou v době provádění PET-CT skenů ($p < 0,02$), užíváním betablokátorů ($p < 0,0001$) a hodnotou body mass indexu u starších osob ($p < 0,007$).

Závěr: U dospělých lidí jsou přítomné definované oblasti funkčně aktivní HTT, častěji u žen než u mužů, a mohou být kvantifikovány neinvazivně s využitím metod F-FDG PET-CT. Nejdůležitější se jeví inverzní korelace HTT s body mass indexem u starších jedinců, což poukazuje na potenciální roli HTT v metabolismu dospělých lidí.

Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium, Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, Pories W, Courcoulas A, McCloskey C, Mitchell J, Patterson E, Pomp A, Staten MA, Yanovski SZ, Thirlby R, Wolfe B.

Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery

N Engl J Med 2009; 361(5): 445–454.

Perioperativní bezpečnost v dlouhodobém hodnocení bariatrických operací

Při bariatrických operacích jsou potřebná přesnější stanovení rizik chirurgických postupů v zájmu kvalitnějšího rozho-

dování v léčbě extrémní obezity. Byla provedena multicentrická (10 různých míst USA), prospektivní, observační (po dobu 30 dní) studie sledující výsledky těchto chirurgických intervencí mezi lety 2005–2007. Sledován byl výskyt úmrtí, tromboembolismů, endoskopické a perkutánní operativní reintervence a další parametry.

Všeobecný výskyt úmrtí a nežádoucích účinků těchto výkonů byl nízký, zvýšený byl u pacientů s nejvyšším body mass indexem a některými souběžnými stavy, jako například s tromboembolismy, syndromem obstrukční spánkové apnoe a zhoršeným fyziologickým stavem organismu. Věk, pohlaví a etnická příslušnost nevykazovaly signifikantní asociaci s komplikacemi.

Závěr: Krátkodobá bezpečnost bariatrických výkonů by měla být zvážena jak ve spojitosti s dlouhodobými účinky operací, tak i s riziky spojenými s existencí extrémní obezity.

Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study

Age, neuropathology, and dementia

N Engl J Med 2009; 360(22): 2302–2309.

Věk, neuropatie a demence

Výzkum Alzheimerovy choroby se soustřeďuje hlavně na mladší jedince mezi staršími nemocnými, přičemž studie zahrnující velmi staré nemocné referují oslabené vztahy mezi patologickými rysy choroby a demencí. Bylo vyhodnoceno 456 vzorků mozkových tkání od téhož počtu jedinců ve věkovém rozmezí od 63 do 103 let v době úmrtí. Bylo užito standardního neuropatologického protokolu, který hodnotil patologické rysy Alzheimerovy choroby, mozkovou atrofii a cerebrovaskulární onemocnění. Bylo zjištěno, že rozdíly v prevalenci patologických změn u středně těžké až těžké Alzheimerovy choroby mezi osobami s demencí a bez ní se snižují se stoupajícím věkem. Ve věku 75 let byla zjištěna silná asociace mezi neokortikálními neuritickými plaky a demencí (odds ratio 8,63, 95% interval spolehlivosti 3,81–19,6), zatímco ve věku 95 let (odds ratio 2,48 95% interval spolehlivosti 0,92–4,14) byla tato asociace redukována. Obdobná oslabení se stoupajícím věkem byla zaznamenána ve spojení mezi ostatními patologickými změnami vztahujícími se k Alzheimerově chorobě a demencí ve všech ostatních oblastech mozku.

Naproti tomu v případě neokortikální mozkové atrofie se udržel vztah s věkem u osob s demencí (jak ve věkové kategorii 75letých, tak u jedinců 95letých) a v tom se tedy lišila kohorta jedinců s demencí a bez ní.

Závěr: Asociace mezi patologickými rysy Alzheimerovy choroby a demencí je zřetelně silnější u mladších jedinců než u starších v rámci starších osob. Věk nemocných by měl být brán v potaz při hodnocení pravděpodobného účinku intervencí proti demencím v populaci.

doc. MUDr. Petr Čáp, PhD.
Nemocnice Na Homolce
150 30 Praha 5, Rentgenova 2
e-mail: petr.cap@homolka.cz

Abstrakta

Ateroskleróza 2009**Praha, 9.–11. září 2009**

Ve dnech 9.–11. září letošního roku proběhlo v Lékařském domě v Praze již 15. sympozium s edukačním programem Ateroskleróza 2009. Sympozium pořádá pravidelně Sekce pro aterosklerózu Společnosti patologické a klinické fyziologie, která letos oslavila 30 let svého tvání. Na uspořádání se podílely ještě další odborné složky ČLS JEP – Komise pro prevenci aterosklerózy v dětském a adolescentním věku České pediatrické společnosti, Společnosti klinické biochemie, všeobecného lékařství, praktických lékařů pro děti a dorost, klinické výživy a intenzivní metabolické péče, obezitologická a diabetologická. Zahraničním spoluorganizátorem byla Sekce pro aterosklerózu Společnosti klinické biochemie SLS. Odborným garantem byl prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc., přednosta IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN, IPVZ Praha a NCONZO Brno. Program sympozia tradičně zahrnuje edukační přednášky na téma diagnostika, léčba a prevence aterosklerózy v dětském i dospělém věku i výsledky základního výzkumu a seznámení s novými diagnostickými metodami.

V dopoledním bloku zazněly přednášky prof. O. Elišky (1. LF UK Praha) Ateroskleróza a lymfa, doc. J. Kollára (UPJŠ Košice) Cirkulující mikropartikuly – příčina, alebo konzekvencia kardiovaskulárných chorób?, prof. A. Žáka Kontroverzní otázky koncepce metabolického syndromu a doc. M. Zemana Inzulínová rezistence a neurodegenerativní onemocnění. Další sdělení se týkala rozvoje ischemických kožních defektů při hemodialýze a vlivu flavonoidů na kardiovaskulární onemocnění.

První odpolední blok byl zaměřen na oxidační stres. Úvodní přednáška prim. V. Holečka předvedla srovnání dvou metod pro stanovení oxidačního stresu, další účastníci přednesli své vlastní výsledky studia změn metabolických parametrů v souvislosti s rozsahem oxidačního stresu. V dalším bloku zazněla přehledná přednáška doc. J. Hlúbika Nefarmakologická léčba obezity – projekt podpory zdraví a sdělení s tematikou metabolického syndromu, obezity a hyperhomocysteinémie.

Druhý den uvedly přehledné přednášky ing. L. Kazdové Úloha CRP v patogenezi metabolického syndromu, doc. M. Zemana Polymorfismus FACL-4 a metabolický syndrom a dr. J. Macáška Adiponektin a leptin v rozvoji metabolického syndromu. Další dopolední blok uvedl doc. J. Kollár přednáškou Lipidy, obezita – riziká vojenského leteckého personálu na Slovensku, za kterou následovala sdělení experimentálních studií, sledujících možnosti medikamentózního i dietního ovlivnění metabolismu lipidů a inzulínové rezistence.

Odpolední blok uvedly dvě přednášky, které představily dvě různé nové metody pro stanovení tzv. malých denzických lipoproteinů o nízké hustotě (sd-LDL), následované dvěma experimentálními studii na téma vlivu statinu na expresi endoglinu a fibrátu na metabolismus léčiv v experimentální aterogenezi. Druhá část započala přednáškou doc. J. Dostálové Lipidy v potravinách a jejich nutriční hodnocení. Následovala sdělení o medikamentózním a dietním ovlivnění metabolismu lipidů a homocysteinu.

Poslední den započal blokem na téma změny jednotlivých parametrů u onemocnění pankreatu – akutní a chronické pankreatitidy i karcinomu pankreatu. Postupně byly srovnávány hodnoty leptinu a adiponektinu, mastné kyseliny, antioxidantní enzymy a v neposlední řadě i nutriční parametry.

Poslední blok bývá již tradičně zaměřen na pediatrickou problematiku. Byl uveden přednáškou prof. F. Stožického Kardiometabolický syndrom u dětí, následovalo sdělení o výsledcích průřezové studie prevalence obezity u sedmiletých dětí v České republice. Další dvě sdělení slovenských kolegů se zabývala metabolickým syndromem a závěrečná přednáška prof. V. Teplana měla název Obezita a renální riziko.

Sympozia se vedle lékařů zúčastnili i odborníci dalších oborů (VŠ i SŠ), kterým prohloubení znalostí přispěje k celoživotnímu vzdělávání. Za možnost uspořádat nízkorozpočtovou akci, která je pro účastníky bez poplatku, vděčíme především velmi vstřícnému přístupu vedení ČLS JEP a dále dvěma šlechtným anonymním dárcům, kteří uhradili vytištění sborníku a pobyt zahraničního hosta. Příští sympozium se bude konat ve dnech 8.–10. září. 2010 a doufáme, že bude důstojným pokračováním tradice započaté před 30 lety.

*Za organizační výbor
RNDr. Eva Tvrzická
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
e-mail: eva.tvrzicka@vfn.cz*

Ovlivnění metabolismu triacylglycerolů v játrech krátkodobým a chronickým příjmem vysokotukové diety

¹Cahová M, ²Drahota Z, ¹Daňková H, ¹Oliyarynk O, ¹Páleníčková E, ¹Papáčková Z, ¹Kazdová L.

¹Institu klinické a experimentální medicíny, Praha
²Fyziologický ústav AV ČR, Praha

Zvýšený přísun tuků v potravě je asociován s ektopickým ukládáním triacylglycerolů (TAG) v játrech a závažnými změnami v jejich metabolismu. Nedávné výsledky ukazují, že degradace TAG v játrech probíhá v lyzozomech působením lyzozomální lipázy. Lipidové kapénky jsou do lyzozomů dopravovány autofagickou drahou prostřednictvím autofagozomů. Cílem naší studie bylo srovnat vliv krátkodobého (2 týdny; VTD-2) a dlouhodobého (10 týdnů, VTD-10) podávání vysokotukové diety (VTD) potkanům kmene Wistar na štěpení intracelulárních TAG. Akutní vzestup dostupnosti TAG v dietě vede ke zvýšené tvorbě autofagozomů, zvýšení aktivity lyzozomální lipázy (LAL) ve fagolyzozomech a zvýšené konverzi endogenních TAG na ketolátky. *In vitro* jsme zjistili sníženou schopnost mitochondrií oxidovat MK a odpovídající zvýšený oxidační stres v játrech (zvýšená tvorba lipoperoxidačních produktů). U potkanů kmených VTD 10 týdnů přetrvává snížení schopnosti mitochondrií oxidovat MK. Na rozdíl od VTD-2 je u VTD-10 významně snížená tvorba autofagozomů i lipolýza endogenních TAG a maximální aktivita LAL. Sníženou lipolýzu stanovenou *in vitro* potvrzuje i snížení obsahu ketolátek v séru. Expresí LAL mRNA je u skupiny VTD-10 významně snížena proti skupinám SD a VTD-2. Naše výsledky ukazují na existenci dvoufázové odpovědi organismu. Na akutní zvýšení obsahu TAG játra reagují jejich zvýšenou degradací. Pokud zvýšený přívod lipidů v dietě trvá, štěpení TAG se snižuje pravděpodobně s cílem omezit přísun intracelulárních MK. Jaterní buňky se tak dostávají do „škodlivého“ cyklu, kdy snížené odbourávání podporuje akumulaci TAG, což dále oslabuje mechanismy vedoucí k jejich degradaci a navozuje děje poškozující hepatocyt.

Práce byla podpořena grantem č. NS 9696 IGA MZ ČR.

Lipidy v potravinách a jejich nutriční hodnocení

Dostálová J.

Ústav chemie a analýzy potravin VŠCHT, Praha

Příjem a složení lipidů se významně podílí na vzniku řady neinfekčních onemocnění hromadného výskytu, zejména aterosklerózy, diabetes mellitus 2. typu, některých nádorových onemocnění a obezity. Lipidy jsou však ve výživě nepostradatelné. Jsou zdrojem energie a řady prospěšných látek (esenciálních mastných kyselin, vitaminů aj.). Vznikají z nich látky podmiňující charakteristické senzorycké vlastnosti potravin a pokrmů a dodávají stravě příjemnost při žvýkání a polykání. Negativně na lidský organismus působí vysoký příjem tuku (lipidů), nevhodné složení mastných kyselin tuku (vysoký obsah nasycených mastných kyselin (SFA) a zejména *trans* mastných kyselin (TFA)) a vysoký příjem cholesterolu.

Potraviny, ve kterých se mohou TFA vyskytovat ve vyšších množstvích, jsou roztíratelné a směsné roztíratelné tuky, pokrmové tuky, jemné a trvanlivé pečivo, zmrazená a chlazená těsta, čokoládové výrobky s částečně ztuženými tuky, polevy na müsli tyčinkách a mražených krémech, rostlinné náhrady smetany a šlehačky, jíšky, dehydrované polévky, cereální snídaně aj.

Dalším problémem je vysoký příjem SFA laurové a myristové, které nejvíce z SFA zvyšují hladinu LDL-cholesterolu. Tyto kyseliny se vyskytují v kokosovém a palmojádřovém tuku. Potravin, ve kterých se používají, jsou čokoládové

výrobky neoznačené jako „čokoláda“, polevy na müsli tyčinkách, mražených krémech, dortech a cukroví, mražené krémy s rostlinným tukem, rostlinné náhrady smetany a šlehačky, jíšky, dehydrované polévky aj.

Závěr. Lipidy jsou nepostradatelnou složkou lidské výživy. Jejich příjem by měl být 30–35 % celkové přijaté energie a poměr jednotlivých skupin MK (SFA : MUFA : PUFA < 1 : 1,4 : > 0,6; poměr MK řady n-6 : n-3 max. 5 : 1). To znamená konzumovat tuky rostlinného a živočišného původu v poměru 2 : 1 a z rostlinných preferovat olej olivový a řepkový, omezit výrobky s vysokým obsahem SFA a konzumovat dvě porce ryb týdně. Příjem TFA by neměl překročit 1 % z celkové přijaté energie a cholesterolu 300 mg/den.

Vliv n-3 PUFA na subfrakce LDL a některé novější rizikové faktory ischemické choroby srdeční

Dušejevská M, Vecka M, Tvřizická E, Zeman M, Vávrová L, Kodyčková J, Žák A.

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

Vícenenasycené mastné kyseliny řady n-3 (PUFA n-3) mají prokazatelné protektivní účinky, které jsou důsledkem jejich pleiotropního působení (antiarytmické, hypolipidemické účinky). Cílem práce bylo zjistit vliv n-3 PUFA na subfrakce LDL, oxidační stres, Lp(a), celkový homocystein (t-Hcy) a zavést novou metodiku stanovení subfrakcí LDL.

Do studie bylo zařazeno 60 pacientů: 1. statinová skupina 36, 2. neléčené probandi 24. Část pacientů měla izolovanou, smíšenou hypertriglyceridémii (TG > 1,7 mmol/l) nebo byli léčeni statiny. Pacienti dostávali prvních 6 týdnů placebo (77 % kyseliny olejové, 10 % palmitové, 5 % linolové), dalších 6 týdnů 3 g PUFA n-3 (63 % kyseliny eikosapentaenové, 23 % dokosahexaenové) (MaxiCor®, SVUS Pharma a.s., ČR). Byly vyšetřovány základní klinická data, antropometrické a laboratorní parametry. Subfrakce LDL byly určeny v plazmě elektroforézou v gradientu polyakrylamidu (Lipoprint® LDL System, Quantimetrix Ltd., USA).

U všech pacientů došlo k signifikantnímu poklesu TG v plazmě i ve VLDL. Koncentrace HDL-C se významně zvýšily. U podskupiny osob s koncentracemi Lp(a) > 0,25 g/l se tyto signifikantně snížily. V celé skupině nemocných došlo ke statisticky významnému poklesu koncentrací homocysteinu a konjugovaných dienu v LDL. Tyto změny byly provázeny vzestupem aktivit paraoxonázy-1 a poklesem glutathion-reduktázy, tj. snížením míry oxidačního stresu. U podskupiny nemocných s vyšším zastoupením malých denzích (sd) LDL podávání PUFA n-3 signifikantně snížilo obsah cholesterolu v této aterogenní frakci.

Příznivé ovlivnění metabolických rizikových faktorů n-3 PUFA zahrnuje pokles plazmatických TG, vzestup HDL-C, snížení koncentrace Lp(a) a zastoupení sd-LDL. PUFA n-3 navíc snižují koncentraci homocysteinu a upravují míru oxidačního stresu.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM 0021620820 MŠMT ČR.

Vyšetření malých denzích LDL částic přímou metodou – první zkušenosti

Dvořáková J, Dubská L, Táborský L, Hyánek J.

OKBHI, Nemocnice Na Homolce, Praha

Zvýšený výskyt vysoce aterogenních malých denzích LDL částic (sdLDL-C) je rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční a dalších kardiovaskulárních onemocnění, nezávislým na koncentraci LDL-cholesterolu.

K vyšetření hladiny sdLDL-C jsme použili soupravu sLDL

„Seiken“. Stanovení probíhá ve dvou krocích. Nejprve jsou odstraněny ze vzorku velké LDL-částice a další lipoproteiny obsahující apo B. Tyto frakce se vysrážejí roztokem obsahujícím polyanionty s bivalentními kationy. Sraženina je přefiltrována. Poté jsou měřeny sdLDL v získaném filtrátu enzymatickou metodou dvoustupňově. HDL částice jsou odstraňovány z filtrátu tak, že jsou specifickým surfaktantem rozrušeny a uvolněný cholesterol je degradován enzymaticky na vodu a kyslík. V dalším stupni reaguje jiný surfaktant s sdLDL částicemi a uvolněný cholesterol je stanovován enzymaticky.

Stanovení sdLDL jsme provedli u souboru 167 pacientů z lipidové poradny – nově příchozích i u pacientů na léčbě. Dalšími měřenými parametry byly: celkový cholesterol, triacylglyceroly, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol (přímé měření), apolipoproteiny AI a B. Měřené hodnoty sdLDL se nalézaly v intervalu 0,17–3,72 mmol/l, medián: 0,84 mmol/l. Prověřovali jsme korelaci sdLDL s měřeními i počítanými (nonHDL-cholesterol, aterogenní index plazmy (AIP), apo B/AI, apo AI/B) parametry. Nejlepší korelace byla s apo B ($r = 0,7608$, $p < 0,0001$) a s poměrem apo B/AI ($r = 0,6450$, $p < 0,0001$). Statisticky významně s sdLDL-C korelovaly i další parametry. Nejvyšší naměřené hodnoty sdLDL jsme zaznamenali u pacientů nově příchozích, neléčených (sdLDL = 2,76–3,59 mmol/l).

Závěr. Vyšetření lze provádět v rutinní biochemické laboratoři. Rozšiřuje spektrum lipidových analýz a může být dalším faktorem při posuzování kardiovaskulárního rizika.

Nefarmakologická léčba obezity

¹Hlúbík P, ¹Střítecká H, ²Hlúbík J, ¹Pavlík V.

¹Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

²Gerstner Laboratory, Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University in Prague

Nadváha a obezita jsou charakterizovány vzestupem body mass index (BMI) nad přijatou normu. BMI je vypočten z poměru tělesné hmotnosti v kg a čtverce tělesné výšky v metrech. Další důležitou charakteristikou nezbytnou pro stanovení velikosti rizika vzniku metabolických nemocí je procento tělesného tuku, které je nutno vztáhnout na pohlaví. Pro stanovení množství tělesného tuku lze použít celou řadu antropometrických metod, měření tělesné impedance, nebo duální absorpciometrie.

Obezita představuje významný rizikový faktor podílející se na akceleraci vzniku a rozvoje řady metabolických onemocnění. Negativně ovlivňuje průběh patogeneze diabetes mellitus 2. typu, poruch metabolismu lipidů, přispívá k poruchám fluidokoagulace, podílí se na vzniku hypertenzní nemoci. K dalším komorbiditám, které plynou z obezity, lze zařadit poruchy lokomočního aparátu, dnu, zvýšené riziko karcinomu zažívacího traktu, prostaty a prsu. Obezita je svázána se zvýšeným rizikem spánkové apnoe. Tuková tkáň je nejenom zdrojem energie, ale také významným endokrinním orgánem ovlivňujícím řadu metabolických podchodů. Incidence a prevalence obezity v celosvětovém, ale i českém prostředí neustále stoupá. U mužské populace v Evropě se obezita vyskytuje u 10–25 % a u žen u 10–30 %. V posledních 10 letech došlo k vzestupu prevalence obezity o 10–40 % ve většině evropských zemí. Obezita a nadváha postihuje více než 50 % obyvatel Evropy. Rychlý vzestup prevalence v uplynulých 20 letech je výsledkem socio-kulturních vlivů.

Redukční dieta zaměřená na změnu životního stylu, především na změnu stravovacích zvyklostí, významným způsobem ovlivňuje především kvantitu přijímané energie, základních živin, minerálů a mikronutrientů. Nevhodná dlouhodobá redukční dieta může vést k negativní bilanci především u vitamínů rozpustných ve vodě, zatímco u vitamínů rozpustných v tucích je riziko podstatně menší. V průběhu dietní intervence, při vyloučení některých druhů potravin, hrozí riziko malnu-

trice taktéž v oblasti minerálů, především se jedná o hořčík, selen, zinek. Významnou roli v dysbalanci mikronutrientů může hrát v průběhu redukce tělesné hmotnosti i neadekvátní konzumace hrubé vlákniny, případně dalších přísad obsažených v některých nevhodných dietních potravinových doplncích, které jsou na našem trhu.

V průběhu redukční diety u obézního pacienta je nutno zvažovat nutriční rizika nevyvážené, jednostranné dlouhodobě používané přísné redukční diety. Vhodná vyvážená redukční dieta splňující podmínky nutriční terapie metabolická rizika nezvyšuje.

Význam stanovení oxidačního stresu, metody FORT a FORD

¹Holeček V, ²Špíňar J, ²Ludka O, ³Vlasák R, ³Maňasková D, ⁴Rokyta R, ⁵Trnka D.

¹Mulačova nemocnice, Plzeň

²Internal Cardiology Department, University Hospital, Brno

³Centrum preventivní medicíny, Praha

⁴Ústav normální, klinické a patologické fyziologie 3. LF UK, Praha

⁵DOT Diagnostics, Praha

Ohrožení oxidačním stresem (OS) pacient obvykle nevnímá. Volné radikály poškozují molekuly. Vystavení OS může se podílet na více než stu onemocnění. OS znamená převahu volných radikálů nad antioxidanty. OS produkuje množství škodlivých metabolitů, například kancerogenní aldehydy, které se vážou na bílkoviny, a tak vytváří vysoce imunogenní látky.

Nejpřesnější metodou stanovení volných radikálů je EPR (elektronová paramagnetická rezonance), je drahá a nelze ji využívat sériově. Rutinním stanovením volných radikálů a antioxidační kapacity je test FORT (volné radikály) a FORD (antioxidační kapacita). Poměr FORT/FORD umožňuje posoudit OS. Hodnota kvocientu 1,50–2,20 je normální, se stresem hodnoty stoupají.

Koronární onemocnění má OS s prozánětlivým účinkem. Terapie alfa-tokoferolem s kyselinou askorbovou je kritizována. Ne každý volný radikál je odstraňován kterýmkoliv antioxidantem, tedy má se suplementovat směs více antioxidantů, včetně glutathionu a γ -tokoferolu, jehož plazmatická hladina je nepřímo úměrná kardiovaskulárním chorobám a účinkuje protizánětlivě. Gama-tokoferol je hlavní formou vitamínu E rostlin, alfa-tokoferol je v lidských tkáních a v suplementech. SOD produkuje peroxid vodíku, který zlepšuje perfuzi myokardu a snižuje velikost infarktu. Antioxidační funkce HDL-cholesterolu při chronických zánětech aj. se snižuje. V těchto případech je důležitější kvalita HDL než kvantita. Lidé s vysokou hladinou HDL nemusí být chráněni. Deficit glutathionu vede k poklesu kognitivních funkcí mozku. Paměť pomáhá udržovat vitamin C a β -karoten. Z dietních antioxidantů jsou významné flavonoidy, vitaminy B, C, E, karotenoidy, selen, melatonin (je obsažen i v pivu). Poměr FORT/FORD u demonstrováných pacientů byl vysoký po infarktu myokardu, kardiomyopatie, u kuřáků, u městnavého selhání srdce a fibrilace síní.

Příznivé účinky mikroemulze rostlinných olejů na akumulaci triacylglycerolů v játrech a svalovou inzulínovou rezistenci

¹Hubová M, ¹Maxová M, ¹Oliyarnyk O, ¹Malínská H, ¹Kazdová L, ²Mikeska J.

¹Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

²Biomedica s.r.o., Praha

Účinky lipidové emulze (LE) jsou ovlivněny přítomností obsažených mastných kyselin (MK), zejména řady n-6 a n-3, jejichž metabolity mají v organismu řadu farmakologických účinků. Málo pozornosti bylo věnováno jejich vlivu na ektopic-

ké ukládání lipidů ve tkáních, glukózovou homeostázu a změnu profilu MK v membránových fosfolipidech.

Testovaná 20% LE byla vyrobena z rostlinných olejů: Iněného, olivového, hadincového a oleje z mořských řas. Studie byla provedena u dospělých potkanů kmene Wistar, krměných ad libitum standardní laboratorní dietou. LE byla podávána v dávce 0,25 ml (50 mg oleje)/den/potkana po dobu 5 týdnů.

Snížení sérových triacylglycerolů (TAG) bylo pozorováno již po 2 týdnu podávání LE ($2,46 \pm 0,16$ vs. $4,14 \pm 0,23$ mmol/l) a pokračovalo i v dalších týdnech ($1,63 \pm 0,19$ vs. $2,57 \pm 0,16$ mmol/l). Obsah TAG se snižoval v játrech ($6,23 \pm 0,58$ vs. $7,38 \pm 0,32$ μ mol/g) a v myokardu ($1,82 \pm 0,24$ vs. $2,63 \pm 0,18$ μ mol/g). LE zvýšila senzitivitu svalové tkáně k účinku inzulínu. V sérových fosfolipidech LE snížila koncentrace kyseliny palmitové (-34 %) a celkové množství saturovaných MK (-18%). Naproti tomu výrazně byly zvýšeny MK řady n-3 (+75 %). Příznivě byl ovlivněn i poměr saturovaných/polynenasycených MK a MK n-6/n-3. LE zvýšila aktivitu enzymu elongázy a $\Delta 5$ desaturázy. K podobným změnám ve složení MK fosfolipidů a aktivitě enzymů účastnících se metabolické přeměny MK vedlo podávání LE v játrech (zvýšení $\Delta 5$ desaturázy +41 %) a kosterním svalu.

LE snížila koncentraci sérových a tkáňových TAG, zvýšila obsah MK řady n-3 v tkáňových a sérových fosfolipidech a senzitivitu svalové tkáně k účinku inzulínu. Výsledky naznačují její možné uplatnění v prevenci nebo v podpoře farmakologické terapie poruch asociovaných s dyslipidemií a inzulínovou rezistencí.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR 9387-3 a částečně grantem MZO00023001.

Význam $\alpha 2$ -AMPK při zprostředkování benefičních účinků n-3 LC-PUFA na metabolický syndrom a inzulínovou rezistenci

¹Jeleník T, ¹Rossmeißl M, ¹Kuda O, ¹Jílková Z, ¹Medříkova D, ¹Kůs V, ¹Janovská P, ²Baranowski M, ¹Flachs P, ¹Kopecný J.

¹Oddělení biologie tukové tkáně FgU AV CR, v.v.i., Praha
²Oddělení fyziologie, Lékařská Universita Białystok, Polsko

Mechanismy působení n-3 polynenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem (n-3 LC-PUFA), jmenovitě eikosapentaenové (EPA) a dokosaheptaenové (DHA) kyseliny, na metabolické poruchy spojené s obezitou nejsou zcela známé. V této práci byl analyzován význam AMP-aktivované proteinové kinázy (AMPK) z hlediska metabolických účinků n-3 LC-PUFA.

Myším s delecí genu pro $\alpha 2$ -podjednotku AMPK ($\alpha 2$ -AMPK KO) a příslušným kontrolám byla po dobu 9 týdnů podávána nízkotuková dieta (Chow), dále vysokotuková dieta (cHF; lipidy ~ 32,5 %), a nebo cHF dieta, ve které bylo 15 % lipidů nahrazeno koncentrátem EPA/DHA (cHF-F).

cHF dieta indukovala obezitu, hypertrofii adipocytů, dyslipidémii, ektopické ukládání lipidů v játrech a inzulínovou rezistenci. cHF+F dieta měla u kontrolních myší preventivní účinky na všechny z výše uvedených parametrů. $\alpha 2$ -AMPK KO myši nebyly chráněny před vznikem inzulínové rezistence podáváním cHF + F diety a vyznačovaly se sníženou plazmatickou hladinou adiponektinu, sníženou stimulací exprese lipogenního SREBP-1c inzulínem a dále zvýšenou jaterní hladinou diacylglycerolů, které inhibují inzulínovou signalizaci.

Naše výsledky naznačují, že benefiční účinky n-3 LC-PUFA na metabolismus lipidů a glukózy jsou zprostředkovány odlišnými mechanismy, přičemž ovlivnění glukózové homeostázy je závislé na aktivitě jaterní AMPK a pravděpodobně též zahrnuje AMPK-dependentní změny sekrečních vlastností tukové tkáně.

Podpořeno grantem GA ČR 303/07/0708.

Úloha C-reaktivního proteinu v patogenezi metabolického syndromu

¹Kazdová L, ¹Maxová M, ¹Malínská H, ²Pravenec M.
¹Institut klinické a experimentální medicíny, Praha
²Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i., Praha

V klinických studiích bylo zjištěno, že poruchy provázející metabolický syndrom a diabetes mellitus 2. typu – inzulínová rezistence, obezita, hypertriglyceridémie nebo snížená tolerance ke glukóze – korelují s hladinami hsCRP. Dosud není známo, zda je CRP pouhým markerem přítomnosti zánětlivého procesu nebo zda sám hraje aktivní roli v jejich rozvoji. Cílem našich studií bylo sledování úlohy CRP v rozvoji metabolických poruch asociovaných s inzulínovou rezistencí. Studie byla provedena u spontánně hypertenzních potkanů (SHR) s transgení expresí lidského genu CRP v játrech pod promotorem ApoE. Kontrolní skupinu tvořili potkani SHR bez transgení exprese. Transgení exprese CRP zvyšovala sérové hladiny triacylglycerolů ($0,84 \pm 0,05$ vs. $0,64 \pm 0,037$ mmol/l, $p < 0,05$), hladiny inzulínu po glukózové zátěži a výrazně zhoršila inzulínem stimuloovanou syntézu glykogenu ve svalové tkáni měřenou podle inkorporace ¹⁴C-glukózy (174 ± 8 vs. 278 ± 35 nmol/g/2 h, $p < 0,05$). Transgení exprese vedla ke zvýšené akumulaci triacylglycerolů v játrech ($4,30 \pm 0,56$ vs. $6,89 \pm 0,56$ mmol/g, $p < 0,05$), výraznému snížení sérových koncentrací adiponektinu ($2,37 \pm 0,31$ vs. $4,32 \pm 0,59$ μ g/ml, $p < 0,05$) a ke zvýšené mikroalbuminurii (178 ± 35 vs. 32 ± 7 mg/g kreatininu, $p < 0,005$). Zvýšené koncentrace lipoperoxidačních produktů v játrech ($1,2 \pm 0,09$ vs. $0,8 \pm 0,07$ nmol/mg proteinů, $p < 0,01$) a nižší koncentrace glutationu ($15,9 \pm 1,0$ vs. $21,8 \pm 0,9$ μ mol/mg proteinů, $p < 0,01$) zjištěné u transgenních potkanů svědčí pro uplatnění oxidačního stresu v rozvoji těchto poruch.

Výsledky ukazují, že transgení exprese lidského CRP u SHR potkanů vedla k rozvoji řady poruch asociovaných s metabolickým syndromem a svědčí pro aktivní roli zánětu v etiopatogenezi inzulínové rezistence a orgánových komplikací.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NS- 9387-3 a grantem MZO 00023001.

Suplementace kreatinem u sportovce s hyperhomocysteinémií

¹Kohlíková E, ²Petr M, ³Navrátil T, ⁴Přistoupilová K, ⁴Přistoupil T, ⁵Pelclová D, ⁵Žák J, ³Heyrovský M.

¹Katedra fyziologie a biochemie FTVS UK, Praha

²GHC Genetics, Praha

³Ústav fyzikální chemie J. Heyrovského AV ČR, v.v.i., Praha

⁴Na Hřebenkách, Praha

⁵Klinika nemocí z povolání 1. LF UK, Praha

Stanovení plazmatických hladin folátů, vitamínu B₁₂, homocysteinu (HoCySH) a v moči kreatinu a kreatininu před a po 30denní suplementaci p.o. kreatinem (CR) – denní dávka 5 g – jedenácti sportovcům, různých sportovních aktivit, ukázalo, že hladina HoCySH v plazmě je významně ovlivňována přítomností folátů a vitamínu B₁₂. Hladina tetrahydrofolátů citlivě reagovala na exogenní přísun folátů, přičemž hladina vitamínu B₁₂ se měnila v plazmě reciprocně ke koncentraci folátů. CR je využíván jako donor jedno- nebo dvouuhlíkových (1C a 2C) jednotek pro metabolické dráhy HoCySH, folátů či vitamínu B₁₂ (1–2). Zatímco u 10 mužů s normální homocysteinémií vedla suplementace CR ke zvýšení plazmatické hladiny HoCySH, u jediného probanda s předsuplementační hyperhomocysteinémií se aplikace CR projevila poklesem hladiny HoCySH o 50 %. Na základě výsledků dosažených v našich experimentech lze předpokládat, že genetické faktory ovlivňující dynamiku methioninového cyklu (např. polymorfismus MTHFR genu) mohou pomoci v interpretaci individuálních metabolických drah.

Literatura

1. Navrátil T, Kohlíková E, Petr M, Heyrovský M, Pelcova D, Pristoupilová K, Pristoupil TI, Senholdova Z. Food Chem 2009; 112: 500.
2. Navrátil T, Kohlíková E, Petr M, Heyrovský M, Pelcova D, Pristoupilová K, Pristoupil TI, Senholdova Z. Physiol Res 2010; 59: in print.

Výzkum byl financován projekty MŠMT (č. MSM 0021620864 a č. MSM 11510002), GA ČR (č. 203/07/1195) a GA AV (č. IAA400400806).

Hypertriacylglycerolémia a abdominálna obezita u mužov – kombinácia závažných rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení

Koprovíčová J., Petrášová D.

Ústav experimentálnej medicíny LF UPJŠ, Košice, Slovenská republika

Úvod. Aterotrombóza (AT) je najčastejšou príčinou vzniku kardiovaskulárnych ochorení. Jej vývoj sa začína už v detstvom veku obyčajne bez symptómov a klinicky sa prejavuje zvyčajne v dospelosti. Dyslipidémia je závažným rizikovým faktorom predčasnej AT. Je charakterizovaná hypertriacylglycerolémiou (HTG) a zníženou koncentráciou HDL-CH (Mc Bride, 2008).

HTG je často doprevádzaná zvýšenou koncentráciou apo C-III (Caron, 2008). Abdominálna obezita je tiež významným rizikovým faktorom AT (AOB). Kombinácia HTG a OB – znamená znásobené riziko vzniku AT.

Cieľ štúdie. Zistiť lipidový metabolizmus u mužov s AOB a HTG.

Metódy a vyšetrení. Sledovali sme koncentráciu apo B₁₀₀ a apo C-III, TCH, TG, LDL-CH, non HDL-CH a HDL-CH v dvoch skupinách vyšetrených:

1. skupina: N₁ = 25 mužov stredného veku (47 ± 7 rokov) s HTG a AOB, BMI = 30 ± 2 kg/m² (OB).

2. skupina (kontrolná): N₂ = 21 zdravých mužov s normolipidémiou a fyziologickými hodnotami BMI = 24 ± 0,7 kg/m², vekovým priemerom 48 ± 6 rokov (K).

Rešpektovali sme kritéria pre HTG: TG ≥ 1,7 mmol/l a pre AOB obvod pásu ≥ 94 cm.

Koncentráciu apo C-III sme určovali metódou RID, apo B₁₀₀ pomocou EIA, TCH, TG, a HDL-CH pomocou setov (Pli-va-Lachema, ČR), LDL-CH a non HDL-CH výpočtom (Friedewald, DaBacker).

Výsledky. V skupine OB sme zistili významne zvýšenú koncentráciu apo B₁₀₀ (p < 0,01), apo C-III (p < 0,001), TCH (p < 0,01), TG, LDL-CH ako aj non HDL-CH (p < 0,001, koncentrácia protektívneho HDL-CH bola signifikantne znížená (p < 0,05).

Záver. Lipidový status a apolipoproteíny zistené u mužov stredného veku s AOB a HTG potvrdzuje hyperlipidémiu. AOB spolu s HTG je riziková kombinácia z hľadiska vzniku závažných civilizačných ochorení.

Literatúra

1. Caron S, Steals B. Circ. Res., 2008; 5: 1348–1350.
2. Mc Bride P. Curr Atheroscler Rep 2008; 10: 611–624.

Práca bola podporená projektmi AV 4/0028/07 a VEGA 1/4232/07.

Leptin a adiponektin u nemocí pankreatu (karcinomu pankreatu a chronické pankreatitidy) ve vztahu k diabetes mellitus

¹Krechler T, ²Jáchymová M, ³Pavlíková M, ¹Macášek J, ¹Vecka M, ¹Žák A, ¹Zeman M,

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

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

³Euromise, Ústav informatiky AV ČR, v.v.i., Praha

Úvod. Karcinom pankreatu (KP) je nádor s velmi špatnou prognózou; přežití se pohybuje od 0,4 do 2,0 roků.

Leptin (L) a adiponektin (A) patří do skupiny adipocytokinů. Jejich účinky na regulaci buněčného růstu a proliferaci buněk nejsou dosud objasněny, ale ukazuje se, že obě látky hrají významnou roli v karcinogenezi celé řady lidských nádorů. Jejich vztah ke KP nebyl dosud systematicky studován.

Materiál a metodika. Celkem bylo vyšetřeno 263 jedinců: 133 v kontrolní skupině zdravých osob (KS), 34 pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T), 44 pacientů s chronickou pankreatitidou (CHP) a 52 nemocných s nově diagnostikovaným KP.

Plazmatické koncentrace L a A byly měřeny metodou RIA (DRG International, Inc. USA). Ke statistické analýze byla použita ANCOVA. Hodnoty L, A a jejich poměrů byly adjustovány na věk, pohlaví, BMI a obvod pasu.

Výsledky. U pacientů s KP byl DM přítomen u 31 nemocných (59 %). Plazmatické koncentrace A i L ve skupinách pacientů s KP a CHP se statisticky významně neliší od KS. Koncentrace A byly signifikantně nižší u skupiny pacientů s DM2T oproti skupině s KP, CHP a KS (p < 0,05). Statisticky významně nižší byly koncentrace L (p < 0,01) u pacientů s KP a CHP oproti pacientům s DM2T a KS. Rozdíly koncentrací L pacientů s DM2T a KS nebyly signifikantní. Tyto výsledky jsou zvýrazněny poměrem A/L, který výrazně koreluje s hladinami L u pacientů s CHP a KP.

Závěr. Vyšetřování koncentrací A a L u nemocných s DM2T by mohlo pomoci identifikovat osoby, které jsou zvýšenou měrou ohroženy vznikem KP. Byly zjištěny nižší koncentrace L u pacientů s KP oproti skupině s DM2T. Podskupina osob s DM2T, v době jeho záchytu a nízkými hladinami L, se ukazuje jako perspektivní pro provedení vyšetření zobrazovacími metodami, které by umožnily diagnostikovat KP v jeho časném stadiu.

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR NR/9528-3.

Úloha oxidačního stresu a zastoupení mastných kyselin v membránových fosfolipidech v rozvoji steatohepatitidy u sreb-1a transgenických potkanů

¹Malínská H, ¹Oliyarnik O, ¹Hubová M, ¹Kazdová L, ²Pravenec M.

¹Institut klinické a experimentální medicíny, Praha,

²Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i., Praha

Nealkoholická jaterní steatóza (NAFLD) je součástí metabolického syndromu a postihuje až 30 % populace. Zvýšená akumulace lipidů v játrech může negativně ovlivnit metabolické poruchy spojené s inzulínovou rezistencí a může i progredovat v nealkoholickou steatohepatitidu (NASH). Patofyziologické mechanismy nejsou přesně známy, ale podle současných poznatků se předpokládá dvoustupňový mechanismus rozvoje NASH. Prvním krokem v rozvoji NAFLD je akumulace lipidů v játrech spolu s rozvojem jaterní inzulínové rezistence. V dalším kroku se předpokládá uplatnění oxidačního stresu a produkce prozánětlivých cytokinů.

V naší studii jsme sledovali parametry oxidačního stresu a zastoupení mastných kyselin v membránových fosfolipidech u experimentálního modelu jaterní steatózy – transgen-

ních spontánně hypertenzních potkanů se zvýšenou expresí transkripčního faktoru SREBP1a, kteří jsou geneticky predisponováni k akumulaci lipidů v játrech.

Transgenní exprese SREBP-1a byla spojena se zvýšenými hladinami lipoperoxidace v játrech (TBARS $p < 0,05$). Aktivita antioxidantních enzymů superoxidodismutázy ($p < 0,05$) a glutathionperoxidázy ($p < 0,01$) byly významně sníženy. Transgenní exprese zvýšila zastoupení satureovaných mastných kyselin v membránových fosfolipidech plazmy, snížila zastoupení n-3 i n-6 polyenových mastných kyselin (PUFA) a zvýšila poměr n-6/n-3 PUFA ($p < 0,01$).

Výsledky ukazují, že zvýšená exprese SREBP-1a byla u mladých zvířat spojena se zvýšením oxidačního stresu, deplecí PUFA a zvýšením poměru n-6/n-3 PUFA a satureovaných/polynenasycených mastných kyselin. Výsledky naznačují potenciální úlohu oxidačního stresu a deplece PUFA v patogenezi rozvoje steatohepatitidy.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NS- 9696-3 a grantem MZO 00023001.

Vliv telmisartanu na metabolické poruchy asociované s inzulínovou rezistencí

¹Maxová M, ¹Malínská H, ¹Kazdová L, ²Pravenec M.

¹Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

²Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i. Praha

Některé intervenční studie ukázaly na možnost prevence rozvoje diabetes mellitus 2. typu při terapii blokátory angiotenzinových II receptorů. Vzhledem k tomu, že mechanismy účinků těchto látek na inzulínovou rezistenci (IR) nejsou objasněny, zaměřili jsme se na zhodnocení vlivu telmisartanu na metabolické poruchy provázející IR a dyslipidémii u dvou experimentálních modelů metabolického syndromu (MS) s hereditární hypertriglyceridémií.

Dospělí potkani polydaktilního (PD/Cub) a hereditárně hypertriglyceridemického (HHTg) kmene byli 4 týdny krmeni vysokoenergetickou dietou. Telmisartan (5 mg/kg/den) byl zvířatům podáván v pitné vodě. Glukózová tolerance byla hodnocena OGTT a biochemické analýzy byly stanoveny komerčními kity. Inzulínová senzitivita a oxidace mastných kyselin (MK) byly sledovány podle inkorporace radioaktivně značených látek do periferních tkání.

U modelu méně závažné IR (PD/Cub) telmisartan mírně snížil hladiny triglyceridů v séru, zlepšil glukózovou toleranci ($p < 0,05$) a významně snížil hladiny NEMK v séru ($p < 0,01$). Jaterní tkáň léčených potkanů obsahovala méně triglyceridů v porovnání s kontrolami. Výrazně pozitivní účinek měl telmisartan na zvýšení oxidace mastných kyselin ve svalu ($p < 0,02$). U závažných metabolických poruch, které v našem pokusu představoval kmen HHTg potkanů, telmisartan nevykazoval průkazné léčebné účinky, avšak naznačil u většiny parametrů IR trend pozitivního působení.

Zjistili jsme, že telmisartan, blokátor AT II receptorů a selektivní PPAR α modulátor, může mít u experimentálního modelu IR mírné protektivní účinky proti nutričně indukovaným poruchám metabolismu glukózy a lipidů. Výsledky ukázaly, že v mechanismu těchto pozitivních účinků může hrát roli zvýšená oxidace MK v kosterním svalu.

Podpořeno grantem IGA MZČR NS 9387-3 a MZO 00023001.

Vliv příjmu vícenenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem v průběhu gestace a laktace

¹Medřická D, ¹Jílková ZM, ¹Janovská P, ¹Rossmesl M, ²Tvrzická E, ¹Kopecký J.

¹Oddělení biologie tukové tkáně, Fyziologický ústav AV ČR, Praha

²IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Perinatální vývoj může být ovlivněn vícenenasycenými mastnými kyselinami s dlouhým řetězcem (n-3 LC-PUFA), které plod získává přenosem z krevního oběhu matky v průběhu gestace, nebo je přijímá jako součást mateřského mléka. Cílem této práce bylo stanovit vliv nízké dávky n-3 LC-PUFA v dietě matek na 1. obsah kyselin eikosapentaenové (EPA) a dokosaheptaenové (DHA) v mateřském mléku a posléze ve tkáních potomků, 2. příjem potravy, 3. inzulínovou senzitivitu a kognitivní funkce potomků. Dospělé samice myšičí kmene C57BL/6N a jejich mláďata byla během gestace a laktace krmena standardní (ST) dietou obsahující 6 % (wt/wt) tuku, nebo standardní dietou, kde 5 % celkového obsahu tuku bylo nahrazeno koncentrátem EPA/DHA (EPAX1050 TG, EPAX AS, Aalesund, Norway; STFO dieta). Po odstavu byla mláďata obou dietních skupin náhodně převedena na standardní nebo na vysokotukovou dietu (HF; 35 % tuku wt/wt), na dobu třech měsíců. V závislosti na přijímané dietě byly pozorovány změny koncentrace EPA a DHA v mateřském mléce a tkáních mláďat ve smyslu obohacení těmito mastnými kyselinami. Dieta ovlivnila také celkový lipidový profil tkání zvířat. Potomci matek přijímajících STFO dietu vykazovali lepší výsledky v behaviorálním testu referenční paměti, poukazující na souvislost mezi obsahem mastných kyselin v mozku a jeho funkcí. Vliv na příjem potravy nebyl pozorován, případné benefiční účinky mastných kyselin EPA a DHA tudíž nesouvisí s nižším energetickým příjmem.

Podpořeno grantem FGP-EU PROJECT: FOOD-CT-2005-007036.

Kožní mikrocirkulace při hemodialýze koreluje s rozvojem ischemických kožních defektů

Mistrík E, Bláha V, Dusilová Sulková S, Sobotka L.

Klinika gerontologická a metabolická LFA FN, Hradec Králové

Úvod. Cílem prezentované práce bylo zhodnotit změny kožní mikrocirkulace (KM) během hemodialýzy (HD) a posoudit jejich souvislost s rozvojem ischemických kožních defektů dolních končetin hemodialyzovaných pacientů.

Metodika. KM byla měřena pomocí přístroje Laser Doppler Line Scanner (LDLS[®], Moor, Devon, UK) celkem v 10 oblastech dorza nártu a prstů obou dolních končetin, vždy před a během hemodialýzy (HD) s ultrafiltrací (897 \pm 465 ml) v souboru 31 pacientů (10 žen, 21 mužů; věk 36–79 let, BMI = 28 \pm 5,0 kg/m²). Pacienti neměli v okamžiku měření žádné defekty. Měření na dolních končetinách pacientů jsme opakovali za 18 měsíců. Statistická analýza byla provedena pomocí t-testu, one-way ANOVA, Pearsonova korelačního koeficientu a Kaplan Meierovy log-rank analýzy (Sigmatstat 3.1; San Jose, CA, USA).

Výsledky. KM se během HD konstantně snižovala ($p < 0,001$). KM před a během HD korelovala se sérovou koncentrací albuminu ($r = 0,36$, $p = 0,05$; resp. $r = 0,47$, $p = 0,007$). Kožní defekty se během následného sledování po dobu 18 měsíců vyvinuly u 9 pacientů. KM u těchto pacientů byla významně nižší (KM vyjádřená v arbitrárních jednotkách): před HD byla KM (medián, minimum; maximum) v oblasti prstů u pacientů s defekty oproti pacientům bez defektů 73 (68; 80) vs. 103 (66; 134), $p = 0,001$; v oblasti nártu 90 (65; 96) vs. 106 (90; 118), $p = 0,001$. Po HD byla KM v oblasti prstů u pacientů s defekty oproti pacientům bez

defektů 57 (38; 95) vs. 95 (44; 158), $p = 0,006$; v oblasti nártu 42 (38; 49) vs. 68 (48; 90), $p = 0,0002$. Ve srovnání s pacienty s kritickou perfuzí se u pacientů s normální perfuzí vyvinulo signifikantně méně defektů (93 % vs. 38 %, $p = 0,002$, Kaplan Meierova analýza).

Závěr. KM může být u pacientů léčených HD narušená, a vlastní HD vede k dalšímu snížení, často pod kritické hodnoty. Snížení KM může predikovat vznik kožních defektů. Vedení dialyzační strategie proto musí kalkulovat s adekvátním nastavením ultrafiltrace, které nepovede k rozvoji kritické kožní peruze.

Podpořeno výzkumnými projekty MSM 0021620820, MSM 0021620819, IGA MZ ČR NS/9743-4.

Atorvastatin ovlivňuje expresi endoglinu v experimentální aterogenezi

¹Nachtigal P, ¹Večeřová L, ²Stráský Z, ³Slanařová M, ²Mičuda S, ²Brčáková E.

¹Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra biologických a lékařských věd

²Lékařská fakulta v Hradci Králové, Ústav farmakologie

³Lékařská fakulta a FN Hradec Králové, Klinika gerontologická a metabolická

Předcházející studie ukázaly, že endoglin, homodimerní transmembránový protein, je schopen ovlivnit signalizaci TGF- β a expresi eNOS *in vitro* a *in vivo*. V této práci jsme sledovali, zda je atorvastatin schopen ovlivnit expresi endoglinu a eNOS v pokročilých aterosklerotických lézích u apoE/LDLr-deficientních myší.

Samice apoE/LDLr-deficientních myší byly rozděleny do dvou skupin. Kontrolní skupině byla podávána pouze standardní dieta a ve druhé skupině myši dostávaly k této dietě ještě atorvastatin v dávce 50 mg/kg a den. U všech myší byla poté provedena biochemická analýza krve, kvantifikace velikosti aterosklerotických lézí a western blot analýza exprese endoglinu a eNOS v aortě.

Biochemická analýza prokázala, že podávání atorvastatinu signifikantně zvýšilo hladiny celkového, VLDL a LDL cholesterolu. Naproti tomu však atorvastatin snížil velikost aterosklerotických plátů a zvýšil také expresi endoglinu a eNOS v aortě.

Závěrem lze konstatovat, že atorvastatin je schopen zvyšovat expresi endoglinu a eNOS díky svým nelipidovým účinkům. Navíc se zdá, že exprese endoglinu není závislá na hladinách cholesterolu.

Práce byla podpořena granty GAUK číslo 129208/C a Výzkumným záměrem MZO 00179906.

Úloha cytokinů sekretovaných tukovou tkání v rozvoji metabolického syndromu

¹Oliyarynk O, ¹Hubová M, ¹Seidlová H, ¹Urbanová J, ¹Kazdová L, ²Zídek V.

¹Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

²Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i., Praha

V posledních letech přibývají důkazy o klíčové úloze proteinů sekretovaných tukovou tkání, adipocytokinů, v patogenezi poruch provázející metabolický syndrom. V popředí zájmu je adiponektin a recentně identifikovaný visfatin. Cílem naší studie bylo zjistit souvislost mezi parametry inzulínové rezistence: hladinou triacylglycerolů (TAG), neesterifikovaných mastných kyselin (NEMK), hyperinzulinémií, indexem adipozity a produkcí adiponektinu a visfatinu u experimentálního modelu metabolického syndromu.

Pokusy byly provedeny na potkaních samcích neobězního kmene hereditárních hypertriglyceridemických potkanů

(HHTg) ve stáří 3 a 18 měsíců, kmených po dobu 14 dní vysokosacharózovou dietou (70 kal% sacharózy). Kontrolní skupiny tvořili potkani Wistar odpovídajícího věku.

V porovnání s kontrolami byly u HHTg potkanů zvýšeny koncentrace sérových TAG (3m : $4,18 \pm 0,23$ vs. $2,5 \pm 0,5$ mM/l; 18m: $5,93 \pm 0,52$ vs. $3,4 \pm 0,5$ mM/l) a NEMK (3m: $0,637 \pm 0,059$ vs. $0,448 \pm 0,056$ mM/l; 18 m: $0,865 \pm 0,078$ vs. $0,467 \pm 0,042$ mM/l), zatímco hladiny adiponektinu ani visfatinu nebyly mezi HHTg potkany a kontrolami rozdílné. V průběhu stárnutí došlo u obou skupin ke zhoršení inzulínové senzitivity a k poklesu koncentrace adiponektinu v séru (Wistar: $2,81 \pm 0,5$ vs. $6,55 \pm 0,50$ μ g/ml; HHTg: $2,12 \pm 0,42$ vs. $5,47 \pm 0,79$ μ g/ml). Mezi indexem adipozity a hladinou adiponektinu byla zjištěna inverzní korelace. Koncentrace visfatinu nebyly přibývajícím věkem ovlivněny.

Výsledky naznačují možnou úlohu adiponektinu v rozvoji poruch asociovaných s metabolickým syndromem v průběhu stárnutí. Naproti tomu, nebyla prokázána souvislost mezi sérovými koncentracemi visfatinu a parametry inzulínové rezistence u kontrolních a HHTg potkanů.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NR 9387-3 a GA AV ČR IAA500110805.

Detekce markerů oxidačního poškození při peroxidaci *in vitro*

^{1,2}Staněk L.

¹Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

²Oddělení experimentální virologie UHK, Praha

Zvláště citlivé k radikálovému poškození jsou nenasycené mastné kyseliny (FA) membrán, kde dochází k peroxidaci lipidů. Hydroperoxydy FA se rozkládají na celou řadu produktů zejména aldehydy, které vstupují do dalších reakcí až na konečné fluorescenční produkty (LFP). Membrány erytrocytů a celé erytrocyty jsme vystavili peroxidaci *in vitro* a sledovali nárůst hladiny malonaldehydu (MDA), který reaguje s primárními aminy za vzniku LFP. MDA jsme stanovovali metodou dle Asakawa a Matsushita. Koncentraci MDA jsme měřili v triplikátech při vlnové délce 532 nm fotometricky na spektrofotometru. U LFP jsme měřili excitační spektra extraktů 250–400 nm a emisní spektra 300–500 nm vzrůstající po 10 nm na fluorimetru. Koncentrace fluoroforů byla vyjádřena jako relativní fluorescenční jednotka vztážená na gram suché váhy. Vzorky jsme odebírali v bodě 0 a pak v časových intervalech 60, 120, 240, 300 minut a 24 hodin. Nárůst MDA začal po 60 minutě až do 120 min a byl průměrně 60 %. U 40 % měření zůstala hodnota MDA nezměněna. Produkce LFP byla signifikantnější. Hlavní excitační maximum bylo nalezeno při 290 nm a hlavní emisní maximum při 350 nm a také ve spektrech 340/410 nm. Tato maxima byla použita pro následné kvantitativní stanovení fluoroforů, které potvrdilo až čtyřnásobný nárůst hladiny LFP. Celé erytrocyty jsme odebírali v čase 0, 60, 120, 240 minut a 24 hodin. Koncentrace proteinů byla 3,3 mg/ml. Nárůst produkce MDA byl průměrně 80 %. Produkce LFP byla nejvýznamnější v maximech při 290/350 nm a byla trojnásobná.

Závěrem lze konstatovat, že sledování hladiny MDA je značně nespecifické, což dokazuje značná kolísavost produkce MDA (50–120 %) a vysoké procento nestanovitelných vzorků (40 %) a proto nelze tento ukazatel doporučit jako marker oxidačního poškození. U LFP se zdají být výsledky signifikantnější s menší tendencí ke kolísání a tedy použitelné k průkazu oxidačního poškození.

Kardiometabolický syndrom dětí

Stožický F, Procházka B.

Lékařská fakulta a FN Plzeň, Dětská klinika

Kardiometabolický syndrom (KMS) zahrnuje problematiku kardiologickou a metabolickou. Metabolické změny podmiňují kardiologické nemoci, které jsou významné z hlediska zdravotnického i společenského proto, že se stále podílejí na celkové mortalitě v České republice více než 50 %. Podkladem kardiologických onemocnění je ateroskleróza, která má z hlediska pediatrie řadu významných vlastností, například začátek v dětství a ve stejném věkovém období progresivně významně modifikovanou přítomností nebo absencí RF ICHS. V tepnách dětí a adolescentů lze nalézt jako morfolické projevy aterosklerózy iniciální léze a tukové proužky, které nepodmiňují žádné klinické projevy. Významný je preaterom, který má vlastnosti iniciálních lézí i pokročilých forem aterosklerózy a potvrzuje tak, že léze nacházející se u dětí a adolescentů přecházejí v léze dospělých. Z pediatrie hlediska jsou také významné funkční projevy aterosklerózy, které předcházejí vzniku změn strukturálních a jsou „situovány“ právě do období dětství a adolescence. Jsou vyjádřeny především dysfunkcí endotelu. Správnost tvrzení, že ateroskleróza je pediatrie problém potvrzují výsledky řady studií histologicko-patologických, epidemiologických, preklinických i klinických. Základní koncept KMS je tendence symptomů, které ho tvoří, vyskytovat se v určitých rodinách a kumulovat se u jednoho jedince (současné postižení obezitou, dyslipoproteinémií, hypertenzí a inzulinorezistencí a hyperinzulinémií). Existenci KMS naproti tomu zpochybňuje například chybění společného patofyziologického jmenovatele všech symptomů, které se do něho řadí. Současný výskyt obezity, dyslipoproteinémie, hypertenze a inzulinové rezistence u jednoho dítěte nemusí sice pro pediatra znamenat KMS, ale pro postižené dítě to vždy znamená několikanásobně zvýšené kardiologické riziko. Nejčastěji používanou definicí KMS u dětí je ta, která vychází z modifikovaných kritérií NCEP/ATP III. Podle ní můžeme o KMS u dítěte mluvit, má-li 3 nebo více z následujících odchylek: obezitu, hypetriacylglycerolémii, nízkou hodnotu HDL-C, arteriální hypertenzi nebo porušenou toleranci glukózy. U téměř 3000 dětí ve věku 5–17 let, které byly vyšetřeny během let 2006 a 2007 ve 37 ordinacích PLDD, jsme obezitu našli v 7,9 %, hypetriacylglycerolémii ve 13 %, nízkou hodnotu HDL-C v 7 %, a arteriální hypertenzi ve 4 %. Terapie dětí s KMS zahrnuje dietu, režimová opatření a farmakoterapii.

Projekt podpory zdraví – prevalence obezity a nadváhy u školních dětí

Střítecká H, Hlúbik P.

Univerzita Obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví,
Katedra vojenské hygieny, Hradec Králové

Úvod. U českých dětí se stále častěji projevují zdravotní problémy, které se dříve týkaly dospělých, např. vysoká hladina cholesterolu nebo nadváha a obezita. Příčinou je zejména vysoký podíl živočišných tuků v dětské stravě. Nadváhou nebo přímo obezitou trpí podle dostupných údajů 13 % českých dětí.

Projekt. Projekt podpory zdraví č. 9985 je dvouletým projektem zabývajícím se výskytem obezity, nadváhy a nevhodných stravovacích zvyklostí u populace dětí základních škol v Královéhradeckém, Libereckém a Pardubickém kraji. Předpokládaná účast cca 500 dětí v každém kraji.

Soubor a metodika. Prozatím bylo provedeno šetření na 12 ZŠ v Hradci Králové (844 dětí). Byly měřeny základní antropometrické parametry, rozdány dotazníky pohybových a výživových zvyklostí – se snahou zhodnotit a podrobněji analyzovat stravu školních dětí z hlediska pravidelnosti

a kvality. Nutriční spotřeba byla sledována formou 24hodinového recallu a k výpočtu byl použit program NUTRIDAN. Zařazení do skupin, nadváha a obezita bylo pomocí výpočtového softwaru RÚST.CZ, kde 85 percentil byl brán za hranici nadváhy a 95 za hranici obezity.

Průběžné výsledky. Při porovnání pohlaví nepatrně vyšší počet obeznic je ve skupině děvčat (22 %) chlapci (21 %) zatímco u nadváhy je to opačně – chlapci (19 %) a děvčata (15 %).

S rostoucím věkem klesá % dětí, které snídají. U mladších žáků si ve většině případů děti nosí svačinu z domu, % opět s věkem klesá.

Jako nejoblíbenější jídlo děti velmi často uvádějí hranolky s kečupem, dále pizzu a „lahůdky“ z rychlého občerstvení. Více jak 30 % uvedlo, že rychlé občerstvení navštěvují pravidelně, a to se souhlasem rodičů.

Preference celozrnných výrobků stoupala s věkem, a to především u slečen 8. tříd. Ovoce a zeleninu denně konzumuje necelá polovina žáků.

Závěr. Děti poměrně často a rychle přebírají návyky dospělých, a to jak ty dobré, tak bohužel i ty špatné. Pokud dospělí nesnídají, nejedí zeleninu, ovoce a celozrnné pečivo nemohou očekávat, že děti budou jíst jinak – zdravě.

Práce byla podpořena PPZ 9985.

Obezita a renální riziko

Teplan V, Marečková O.

Klinika nefrologie TC IKEM a Subkatedra nefrologie IPVZ, Praha

Obezita představuje jeden ze závažných rizikových faktorů u nefrologických nemocných spojených s možností vzniku renálního postižení i progresu již přítomné renální insuficience.

Přesné mechanismy vzniku a rozvoje progresu renální insuficience u obeznic nejsou dosud objasněny. Dosud nečetné publikace dokládají význam glomerulární hyperfiltrace, a to především v souvislosti s hypertenzí. Objevuje se zvýšení filtrační frakce při dilataci aferentní arterioly a zvýšeném transkapilárním tlakovém gradientu. Často může být spojena se závažnou systémovou hypertenzí, sympatikotonií a retencí Na při zvýšené tubulární resorpci. Významnou roli však hrají i metabolické poruchy, spojené s rozvojem dalších forem v rámci metabolického syndromu.

Inzulinová rezistence se podílí na zvýšení rezistence aferentní arterioly. Hyperinzulinémie dále významně stimuluje systém renin-angiotenzin-aldosteron, aktivuje průstředkové faktory především IGF-1 a IGF-2. Hyperleptinémie vede k upregulaci cytokinu TGF-β1, což se může významně podílet na akcentaci proteinurie. Hyperlipidémie ovlivňuje prostřednictvím LDL- receptorů kaskádu profibrogenních cytokinů. Zvýšená hladina rezistinu a snížená adiponektinu přispívají k rozvoji inzulinorezistence.

Metabolický syndrom (MS) s obezitou je tvořen souborem metabolických poruch vedoucích k vzestupu rizika kardiologických onemocnění. Z tohoto hlediska představují zvláště rizikovou skupinu nemocní po transplantaci ledviny (Tx). Primární renální onemocnění je spojeno často s proteinurií, následná dlouhodobá dialyzační léčba s chronickými inflamačními procesy. Úspěšná transplantace obnoví renální funkce a představuje tak nepochybně významný pozitivní faktor. Na straně druhé, podávání imunosupresivních léků (především prednisonu) a obecně vyšší přísun energie v potravě vede k častému výskytu obezity (25–35 % v prvním roce po transplantaci) a v řadě případů i k rozvoji MS. Vzhledem k celosvětové změně dietního stylu a úbytku pohybové aktivity má nárůst výskytu obezity s diabetem charakteru pandemie a bez dlouhodobých systémových dietologicko-režimových opatření nelze jeho výskyt snížit.

Aktivita antioxidačních enzymů u pankreatopatií

Vávrová L, Kodydková J, Krechler T, Tvrzická E, Žák A.

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

Úvod. V etiopatogeneze některých chorob pankreatu jako je akutní pankreatitida (AP), chronická pankreatitida (CHP) i karcinom pankreatu (KP) se předpokládá účast reaktivních kyslíkových a dusíkových sloučenin. Mezi primárními antioxidanty enzymové povahy patří kataláza (CAT), glutathion peroxidáza (GPX), glutathionreduktáza (GR), superoxidodismutáza (SOD) a paraoxonáza (PON1) a hlavním neenzymovým antioxidantem je redukovaný glutathion (GSH).

Metodika. Do studie bylo zařazeno 30 pacientů s karcinomem pankreatu, 30 pacientů s chronickou pankreatitidou a 30 zdravých kontrol, skupiny byly spárovány na základě věku a pohlaví. Pro všechny skupiny byly vylučovacími kritérii: zavedená terapie antioxidanty (farmakologické dávky vitamínu C a E, allopurinol, N-acetylcystein), chronická dialýza a imunosuprese. Pro pacienty s CHP dále generalizace tumoru a chemoterapie. Odběry krve byly prováděny po celonočním lačnění. Aktivita CAT, GPX1 a GR byla stanovena spektrofotometrickými kinetickými metodami v hemolyzovaných erythrocytech. Koncentrace redukovaného glutathionu byla stanovována v extraktu z erythrocytů.

Výsledky. V naší studii jsme sledovali aktivity antioxidačních enzymů CAT, GPX1 a GR a dále koncentrace antioxidantů GSH. Byly zjištěny významně snížené hodnoty aktivit CAT ($p < 0,05$) a GPX1 ($p < 0,001$) u pacientů s KP ve srovnání s kontrolní skupinou a stejně tak u pacientů s CHP ve srovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,05$ resp. $p < 0,01$). U pacientů s KP byly významně snížené koncentrace GSH ($p < 0,05$) v porovnání s kontrolami. Pacienti s CHP měli významně zvýšenou aktivitu GR ($p < 0,05$) ve srovnání s pacienty s KP i s kontrolní skupinou.

Závěr. Z našich výsledků vyplývá, že karcinom pankreatu a chronická pankreatitida jsou onemocnění spojená se zvýšeným oxidačním stresem.

Podporováno granty IGA MZ ČR: NR/9528-3, NS 9769-4.

Vztah adiponektinu a celkové mortality hemodialyzovaných pacientů

¹Vostrý M, ¹Rajdl D, ²Eiselt J, ³Malánová L, ¹Trefil L, ¹Racek J.

¹Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN, Plzeň

²1. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

³Dialyzační středisko B. Braun Avitum, Plzeň

Východisko. Snížená hladina adiponektinu (ADPN) je spojena se zvýšenou mírou kardiovaskulárního rizika za různých klinických podmínek. Prognostické studie u hemodialyzovaných (HD) pacientů však poskytují rozporuplné výsledky a význam měření ADPN pro predikci přežití v této populaci je nejasný.

Cíl. V prospektivní kohortové studii zjistit vztah mezi iniciální hladinou ADPN a celkovou úmrtností HD pacientů.

Metodika. Do studie bylo zařazeno 196 pacientů (medián (interkvartilové rozpětí); věk = 68 (59, 75–74) let, trvání dialýzy = 16,5 (5–38,5) měsíců, BMI = 26,63 (23,99–30,1) kg/m²; 76 mužů). Sérové hladiny ADPN nalačno byly měřeny pomocí komerčně dostupného ELISA kitu.

Výsledky. Během doby sledování (28 (10–36) měsíců) zemřelo 88 pacientů (45 %). Zemřelí pacienti měli významně vyšší hladiny ADPN než přeživší (22,76 (15,87–35,03) vs. 16,65 (9,87–26,3) mg/l, 95% CI pro rozdíl 9,1–2,7 mg/l, $p < 0,001$). Analýza přežití byla provedena pomocí Kaplan-Meierovy metody a Coxova modelu proporcionálních rizik při rozdělení populace na tři skupiny dle tercilů koncentrace

ADPN. V mnohočetném Coxově regresním modelu (adjustovaném na věk, pohlaví, BMI, trvání HD a hladinu albuminu a CRP) se ADPN jeví jako významný nezávislý prediktor celkové mortality HD pacientů (relativní riziko 1,36, 95% CI 1,02–1,80, $p = 0,038$).

Závěr. Naše výsledky ukazují, že relativně vyšší hladiny ADPN u HD pacientů nezávisle predikují celkovou mortalitu, a podporují tak hypotézu, že hladina ADPN v populaci s vysokým KV rizikem nemusí odrážet jeho protektivní účinek, ale spíše závažnost onemocnění. V tomto kontextu by ADPN mohl být obrazem postupného chřadnutí a míry katabolismu u dialyzovaných pacientů.

LifeFactor a jeho neočekávaný vliv na kardiovaskulární onemocnění

Votruba M.

MiVoLa Praha

Klasická farmakologie je od své podstaty omezoována vedlejšími vlivy léčiv. Moderní doba se snaží eliminovat vedlejší vlivy léků tím, že se stále více obrací k přírodním zdrojům. Velice zajímavé výsledky, dosažené na poli kardiovaskulární prevence, přinesly sloučeniny, odvozené od flavonu. In sensu stricto se jedná o deriváty 2-arylbenzopyranu s připojením vedlejšího aromatického substituentu v poloze C-2 chromanového cyklu.

Už i ty nejjednodušší z nich mohou sehrát důležitou ochrannou funkci. Příkladem Quercetin se navazuje na fosfolipáz A2 a eliminuje její další metabolické pochody.

Nejnověji se výzkum orientoval na skupinu polymetoxylovaných flavonů (PMFs). Jejich typickými představiteli jsou nobiletin a tangerin.

Nobiletin zastavuje produkci superoxidového radikálu, brání usazování lipidových povlaků na stěnách cév a inhibuje činnost enzymu 2-cyklooxygenázy. Tangeretin snižuje syntézu triacylglycerolů a snižuje produkci proteinové části lipoproteinů LDL- ApoB. Vzhledem k tomu, že frakce HDL neobsahuje ApoB, není koncentrace HDL snižována. Oba zmíněné flavonoidy jsou obsahem preparátu LifeFactor. V tomto přípravku je ještě doplňují deriváty tokoferolu, tokotrienoly. Tokotrienoly zasahují přímo do syntézy cholesterolu a blokují aktivitu HMG-CoA reduktázy 4-6. Kromě toho se také podílejí na snižování syntézy již zmíněných ApoB částic. Konzumaci tokotrienolů je nutné kombinovat s dostatečným příjmem vitamínu C. Vlastní inhibiční účinek spočívá ve snížení akumulace esterů cholesterolu v acetylovaných LDL částicích obsažených v makrofázích. Tento postup není v souvislosti s expresí receptoru SR-A na povrchu buněk a je vlastním účinkem těchto flavonoidů.

Působení fenofibrátu na metabolismus léčiv u potkana

¹Zachařová A, ¹Večeřa R, ¹Šiller M, ¹Matušková Z, ²Anzenbacherová E, ¹Anzenbacher P.

¹Ústav farmakologie LF UP, Olomouc

²Ústav lékařské chemie a biochemie LF UP, Olomouc

Cytochromy P450 (CYP) jsou rodinou jaterních hemoproteinových enzymů působících v 1. fázi metabolismu některých léčiv. Lidská forma CYP2C9, která se účastní metabolismu léčiv, jako je diklofenak, ibuprofen nebo warfarin, odpovídá potkaní formě CYP2C11. V našich experimentech jsme zjistili, že po podávání široce preskribovaného hypolipidemika fenofibrátu (FF) dochází k inhibici exprese potkaního CYP2C11. Tato práce má potvrdit, zda se tato inhibice projeví také sníženou schopností tohoto enzymu metabolizovat diklofenak, jenž je substrátem této formy cytochromu P450. Potkani – samci kmene Wistar byli krmeni 3 týdny (*ad libi*)

tum): standardní dietou – STD; STD + 0,1% fenofibrátu nebo STD + 0,3% fenofibrátu. Diklofenak byl podán sondou do žaludku ve dvou dávkách (s dvouhodinovým odstupem) po 10 mg/kg. V celkové anestezii byla provedena exsanguinace z bifurkace aorty a odebrána játra. Po získání mikrozomální frakce byla stanovena aktivita cytochromů P450 metabolizujících diklofenak.

Shrnutí. Metodou Western blotu se na úrovni proteinu potvrdily předchozí výsledky získané na úrovni mRNA (Real-time PCR). Fenofibrát významně snižoval expresi CYP2C11 u potkanů kmených standardní laboratorní dietou. Aktivita

cytochromů P450 metabolizujících diklofenak na 4-hydroxydiklofenak v játrech vzrůstala se zvyšující se koncentrací FF, což naznačuje, že i přes inhibici CYP2C11 fenofibrátem se na metabolismu diklofenaku podílejí i další enzymy z podrodiny cytochromů P450. Dle literatury by to mohl být například CYP2C6 nebo CYP3A1. Tyto výsledky by mohly přispět ke studiu možných interakcí léčiv na cytochromu P450.

Autoři děkují za finanční podporu grantu GA ČR 305/09/1177, GA ČR 303/09/H048 a MSM 6198959216.

Spojení HIV S IL-10 a vývoj AIDS

Interleukin-10 (IL-10) je pleiotropní cytokin s funkcí jak imunosupresivní, tak imunostimulační. Hraje roli v infekcích a v autoimunitě a může selektivně potlačit genové polymorfismy, vedoucí ke genomické koexistenci různých haplotypů, které se účastní rozličných pato-

genních aktivit během genomické evoluce. Autoři se soustředili na 21. nukleotid lidského IL-10 genu a vyšetřili variace srovnáním s jinými savčími sekvencemi. Také se zajímali o spojení korespondujících haplotypů progresu HIV a našli spojení s IL-10. Výsledky jejich zkoumání jsou kompatibilní s existující hypotézou, že polymorfismus v tomto genu reflektuje bilanci his-

torické adaptivní odpovědi na autoimunitu, infekci a na jiné chorobné vlivy.

Literatura:

Oleksyk TK, et al. Extended IL10 haplotypes and their association with HIV progression to AIDS. *Genes and Immunity* 2009; 10: 309–322.

P. Barták

Genetika IL-6 v účinnosti terapie hepatitidy

Chronická infekce hepatitidy virem C (HCV) postihuje téměř 170 milionů osob na celém světě. Léčení HCV pegylovaným interferonem- α -2a je úspěšné v eradikaci viru jen asi v 30–80 %. IL-6 je důležitý cytokin, který je účasten

v imunitní reakci na infekční agens a *in vitro*, ukazuje na variace genetických odpovědí hostitele, hlavně haplotypů, které mohou postihnout IL-6 expresi. Nález ilustruje komplexnost genetické regulace IL-6 a možnou důležitost haplotypů při expresi IL-6. Je podpořena možná důležitost genetické variace genu IL-6 při odpovědi na léčení HCV.

Literatura:

Yee LJ, et al. Interleukin-6 haplotypes and the response to therapy of chronic hepatitis C virus infection. *Genes and Immunity* 2009; 10: 365–372.

P. Barták

Genetika v psoriáze

Psoriáza je autoimunitní onemocnění s projevy zánětu a hyperproliferace v kůži a v kloubech. Má multifaktoriální genetickou bázi. Byla již dříve mapována PSORS1, největší gen v MHC, související s HLA-Cw6. Ve studii byla potvrzena tři místa, která ukazují na spojitost (HLA-C, IL12B, IL23R) a další čtyři, které identifikují nové signály v blízkosti plausibilních genových kan-

didátů (IL23A, IL4/IL13, TNFAIP3 and TNIP1). Také byl ukázán INF- γ v léčení, kdy je indukován mRNA IL-23 a protein v buňkách antigen prezentujících APC, což vede k proliferaci CD4+ a CD8+ paměťových buněk s expresí IL-17. Zbývá ještě identifikovat funkční varianty, ale zdá se, že genetická varianta IL4/IL13 locus přispívá k INF- γ z Th1, podporující expanzi IL-17+T buněk při dodávce IL-23 z APC. Negativní regulace zánětlivých signálů z osy

NF- κ B je poškozena genetickou variantou TNFAIP3 and TNIP1.

Literatura:

Elder JT, et al. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes and Immunity* 2009; 10: 201–209.

P. Barták

Sjezdy

V. mezinárodní antropologický kongres dr. Aleše Hrdličky „Quo vadis homo ... societas humana?“ Praha – Humpolec, 2.–5. září 2009

Ve dnech 2. až 5. září 2009 proběhl v Praze a v Humpolci již V. mezinárodní antropologický kongres dr. Aleše Hrdličky pod hlavičkou „Quo vadis homo ... societas humana (kam kráčíš, člověče ... lidstvo?)“. Kongres se konal u příležitosti 140. výročí narození dr. Aleše Hrdličky, rodáka z Humpolce. Vědecká jednání probíhala v Praze a v Humpolci se uskutečnil „Memoriál dr. Aleše Hrdličky“. Hlavními organizátory kongresu byly Česká společnost antropologická České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) a město Humpolec, dále Katedra antropologie a genetiky člověka, Katedra demografie a geodemografie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze, Národní muzeum v Praze a Česká demografická společnost. Patronát nad kongresem přijali MUDr. Přemysl Sobotka, předseda Senátu Parlamentu České republiky, MUDr. Pavel Bém, primátor hlavního města Prahy, MUDr. Jiří Běhounek, hejtmán kraje Vysočina, PhDr. Vladimír Špidla, evropský komisař pro zaměstnanost, sociální věci a rovné příležitosti a za akademickou obec prof. RNDr. Václav Hampl, DrSc., rektor Univerzity Karlovy v Praze, a prof. RNDr. Bohuslav Gaš, CSc., děkan Přírodovědecké fakulty UK.

Slavnostní zahájení kongresu proběhlo v prostorách staroslavného Karolína ve středu 2. září v pozdnějších odpoledních hodinách za přítomnosti výše uvedených patronů. Zahajovací projev přednesl doc. RNDr. Pavel Bláha, CSc., prezident organizačního výboru kongresu. Poté následovaly projevy výše uvedených. Ještě před samotným zahájením kongresu byli členové Koncilu Evropské antropologické asociace, který v Praze v rámci kongresu zasedal, zvaní přednášející, vybraní světově uznávaní antropologové a zástupci města Humpolce přijati primátorem hlavního města Prahy v Brožíkově sálu Staroměstské radnice.

V dopoledních hodinách ve čtvrtek 3. září a v pátek 4. září probíhaly plenární přednášky v přednáškovém sále Anatomického ústavu 1. lékařské fakulty UK významných badatelů z oblasti antropologie, ale i genetiky, demografie a etologie – přednášejícími byli v abecedním pořadí: Beets G. (Nizozemí), Bogin B. A. (Velká Británie), Frayer D. W. (USA), Mortier G. (Belgie), Said G. Z. (Egypt). Další jednání probíhala v deseti sekcích v prostorách biologické sekce PŘF UK a v Národním muzeu. Kromě ústních referátů bylo množství sdělení prezentováno i v posterové sekci. V etologické sekci

byly rovněž předneseny dvě plenární přednášky (Bailey M. z USA a Perrett D. ze Skotska).

Stejně jako již v několika předchozích Hrdličkových kongresech proběhlo i tentokrát „The 11th Prague – Sydney – Lublin Symposium“, kterém bylo organizováno Společností pro pojivové tkáně ČLS JEP, Společností ortopedicko-protetickou ČLS JEP a Ambulantním centrem pro vady pohybového aparátu, s.r.o. Stěžejní problematikou byla ortopedická antropologie. V průběhu symposia bylo předneseno celkem 23 odborných referátů, prezentovány byly dva poster.

Symposia se zúčastnilo 46 účastníků, odborníků v oborech: ortopedie, antropologie, pediatrie, osteologie, genetiky, biochemie, ortopedické protetiky, radiologie, rehabilitace aj.

V pátek 4. září byli účastníci přepraveni do Humpolce, kde se uskutečnil memoriál dr. Aleše Hrdličky. Také pro tuto příležitost byly pro přítomné připraveny dvě plenární přednášky: Strouhal E. (Česká republika) a Ubelaker D. (USA). Součástí programu memoriálu bylo pro Hrdličkovy kongresy tradiční udělování pamětních medailí dr. A. Hrdličky. Touto medailí byli na návrh Hlavního výboru České společnosti antropologické vyznamenáni čtyři zahraniční a dva čeští nominovaní badatelé. Coby obdobu čestného občanství udělilo město Humpolec medaili rovněž třem významným humpoleckým rodákům. Program zpestřilo sólo klasické kytary a vystoupení pěveckého sboru. Po odborné části měli účastníci možnost seznámit se s pamětihodnostmi města a prohlédnout si Muzeum dr. Aleše Hrdličky. Memoriál byl ve večerních hodinách zakončen společenským večerem a odjezdem do Prahy, kde v sobotu pokračovala jednání v sekcích, a v poledních hodinách byl kongres zakončen.

Na kongresu odeznělo 11 plenárních přednášek. V sekcích bylo předneseno 103 referátů a bylo prezentováno 58 posterů. Na kongres zavítalo více jak 250 účastníků z 28 zemí všech pěti kontinentů. Více jak 85 bylo studentů.

*doc. RNDr. Pavel Bláha, CSc.
prezident organizačního výboru kongresu a předseda
České společnosti antropologické ČLS JEP
Přírodovědecká fakulta UK
Viničná 7, 128 44 Praha 2
e-mail: blaha@natur.cuni.cz*

The 11th Prague-Sydney-Lublin Symposium, Topic: Orthopaedic Anthropology

Praha, 2.-4. září 2009

Součástí V. mezinárodního antropologického kongresu dr. Aleše Hrdličky bylo The 11th Prague-Sydney-Lublin Symposium, Topic: Orthopaedic Anthropology, které uspořádaly ve dnech 2.-4. září 2009 Společnost pro pojivové tkáně ČLS JEP, Společnost ortopedicko-protetická ČLS JEP a Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu s.r.o.



Obr. 1. Doc. RNDr. Pavel Bláha, CSc., prezident organizačního výboru kongresu, jehož součástí bylo The 11th Prague-Sydney-Lublin Symposium – téma Ortopedická antropologie, zahájil Hrdličkův kongres v Lékařském domě v Praze

Symposium se konalo v Lékařském domě v Praze a zahájil jej předseda Společnosti pro pojivové tkáně České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) a organizátor symposia doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc. a doc. RNDr. Pavel Bláha, CSc., prezident Hrdličkova kongresu. Byli přivítáni čestní hosté: profesor Galal Zaki Said (ortoped, Asiut, Egypt) a profesor Geert Mortier (genetik, Ghent, Belgie). Prezident ČLS JEP prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. předal oběma čestným hostům diplomy a Čestné medaile Jana Evangelisty Purkyně. Prvního dne se aktivně zúčastnili dva čeští světově známí antropologové – doc. RNDr. Miroslav Prokopec, DrSc. a prof. MUDr. RNDr. Eugen Strouhal, DrSc., který je světově uznávaným egyptologem. Doc. RNDr. Miroslav Prokopec, DrSc., který se v tomto roce dožil 86 let ve velmi dobré tělesné i duševní kondici, byl oceněn medailí za zásluhy o rozvoj vědy Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP. V řízení sekcí se vystřídal prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc., prof. MUDr. Eugen Strouhal, prof. ing. Miroslav Petrýl, DrSc., doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc. a prof. Georg Neff (ortoped, ortopedický protetik, Berlin, Německo), který se podělil s účastníky o své celoživotní zkušenosti v diagnostice a léčení vrozených defektů dolních končetin. Na odborný program prvního dne symposia navázal slavnostní ceremoniál zahájení V. mezinárodního antropologického kongresu Aleše Hrdličky v Karolinu zakončený uvítací recepcí v historických prostorách.

Druhý den symposia zahájila Sekce dětské ortopedie, které dominovali kolegové z Lublinu – žáci prof. MUDr. Tomasze Karskiego, PhD. Vedením byli pověřeni prof. MUDr. Jaromír Kolář, DrSc., odb. as. MUDr. Jacek Karski (ortoped, Lublin,

Polsko) a doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc. Odpolední program vedený prof. ing. Miroslavem Petrýlem, DrSc., odb. as. MUDr. Miroslavem Kuklíkem, CSc. a doc. MUDr. Ivo Maříkem, CSc. byl zaměřen na klinickou antropologii a biomechaniku. Byly prezentovány i práce Ph.D. studentů Katedry antropologie a genetiky člověka Přírodovědecké fakulty UK a Katedry anatomie a biomechaniky FTVS UK. Ke všem přednáškám se rozvinula velmi zajímavá a poučná diskuze vzhledem k tématům a účastníkům z různých oborů. Následovala společná večeře účastníků symposia v nedaleké restauraci.

Dopolední program třetího dne symposia byl veden prof. MUDr. J. Hyánkem, DrSc., prof. MUDr. T. Karskim, PhD. a doc. MUDr. I. Maříkem, CSc. Živě byly diskutované referáty z oblasti biomechaniky, molekulární genetiky, klinické genetiky a pediatrie. Po zhodnocení a oficiálním zakončení symposia, při kterém byli účastníci pozváni na další 12. symposium Praha-Sydney-Lublin, které je plánováno na podzim roku 2010, se kolegové rozjeli do svých domovů. Zahraniční hosté se zúčastnili společného odpoledne všech účastníků Hrdličkova kongresu, které se tradičně konalo v Humpolci, rodišti dr. Aleše Hrdličky.

V rámci symposia bylo předneseno celkem 23 odborných referátů, prezentovány byly dva postery. Symposia se zúčastnilo 46 účastníků, odborníků v oborech ortopedie, antropologie, pediatrie, osteologie, genetiky, biochemie, ortopedická protetika, radiologie, rehabilitace aj.



Obr. 2. Čestní hosté symposia a kongresu: prof. MUDr. Galal Zaki Said (Egypt) – 1. zleva, prof. MUDr. Geert Mortier (Belgie) – 3. zleva; předsedající prof. MUDr. RNDr. Eugen Strouhal, DrSc. – 2. zleva; prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc. – 4. zleva a doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc. – 5. zleva

Pro upřesnění uvádíme anotaci zcela nového tématu, resp. předmětu **Ortopedická antropologie**:

Téma *Ortopedická antropologie* se zabývá aplikací poznatků o vývoji skeletu a jeho funkční adaptaci v ortopedic-

ké praxi. Věnuje se přesnému ověřování abnormalit lidského těla včetně asymetrie, vrozeným nebo získaným deformitám a jejich vývoji, disproporcionalitě verifikované metodami antropometrickými, denzitometrií, výpočetní tomografií, magnetickou rezonancí, mikroskopicky, histologicky, histochemicky, elektronmikroskopicky, biochemickými a biomechanickými metodami apod. Přesně charakterizuje vrozené skeletální vady nebo získané deformity kostry po úrazech anebo v důsledku ortopedických, metabolických a infekčních chorob na makro-, mezo-, mikro a nanoúrovni. Vhodný je i archeologický skelet. Tematická oblast zahrnuje etiopatogenetické příčiny abnormalit skeletu (mutace genů) a růstových poruch. Označení *Ortopedická antropologie* bylo poprvé použito

profesorem Philipem Valentinem Tobiasem (anatom a antropolog, Johannesburg, South Africa), když jako prezident „Mezinárodního antropologického kongresu – Antropologie a společnost“ (Praha – Humpolec, 22. až 24. května 2003) hodnotil sekci kongresu „Komplexní přístup k vrozeným a získaným vadám pohybového ústrojí“.

*doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc.
předseda Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP
Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, s.r.o.
Olšanská 7, 130 00 Praha 3
e-mail: ambul_centrum@volny.cz*

III. ostravské angiodyny – komplexní problematika ischemické choroby dolních končetin

Ostrava, 7. a 8. září 2009

Ve dnech 7. a 8. září 2009 proběhly v Ostravě pod záštitou České angiologické společnosti již III. ostravské angiodyny pořádané Vaskulárním centrem Vítkovické nemocnice Ostrava za úzké spolupráce radiodiagnostického oddělení Nemocnice Třinec Podlesí, II. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice Praha a radiodiagnostického oddělení Fakultní nemocnice Ostrava-Poruba. Hlavním tématem odborného multioborového setkání, na kterém bylo přítomno 120 lékařů a 130 sester především z oborů angiologie, cévní chirurgie, intervenční radiologie a diabetologie, byla problematika aterosklerotického postižení cév dolních končetin (ICH DK) ve stadiu intermitentních klaudikací, akutní a kritické končetinové ischemie a zvláštní zřetel byl věnován problematice diabetické nohy. Vzájemně se konfrontovaly různé postupy léčby aterosklerotického postižení, a to léčba endovaskulární, cévně chirurgická a léčba konzervativní. Hned úvodem je však třeba zdůraznit, že tyto tři základní způsoby léčby postižení tepen dolních končetin se u pacientů nesmí brát jako způsoby léčby konkurenční, ale jako způsoby léčby vzájemně se doplňující, šité na míru jednotlivým pacientům podle typu postižení.

Široce byla diskutována vzájemná spolupráce ambulantního specialisty či praktického lékaře s Vaskulárním centrem, která spočívá především v důkladném předávání informací o pacientech odesílaných do těchto center. Vaskulární centrum nemůže vzhledem k systému své práce znát či zjistit podrobné a dlouhodobé informace o zdravotním stavu pacienta, nezná jeho potřeby a kvalitu života. Všechny tyto informace však hrají významnou roli v rozhodování o způsobu zvolené léčby. Bylo zdůrazněno, že by pacient měl být specialistou informován, jaká vyšetření či výkony se budou během hospitalizace provádět a jakým způsobem. To samozřejmě je zajištěno systematickou výchovou odesílajících specialistů Vaskulárním centrem formou stáží, pořádáním pravidelných odborných seminářů, osobní komunikací a vyjasňování si sporných nálezů či nesrovnalostí. V podstatě si Vaskulární centrum své spolupracující ambulantní specialisty vychovává, eruduje a přizpůsobuje jejich práci standardům práce Vaskulárního centra. Odesílající specialista samozřejmě poté vyžaduje, aby pacienti byli vyšetřeni a ošetřeni špičkovými odborníky, špičkovou technikou, s průměrným rizikem komplikací. Rozsáhlá diskuze se taktéž

rozproutila na téma multidisciplinární indikační komise, jejího optimálního složení a významu při řešení aterosklerotického postižení tepen dolních končetin. Multidisciplinární indikační komise zde byla definována jako skupina vysoce specializovaných odborníků různých oborů, která hodnotí nejenom vlastní nález na tepnách pacienta, ale taktéž hodnotí pacienta celkově s ohledem na jeho zdravotní rizika. Pokud se konkrétně jedná o postižení tepen dolních končetin, potom by se komise měla skládat z angiologa, cévního chirurga a endovaskulárního specialisty. Několikrát bylo zdůrazněno, že nejenom anatomický nález na tepnách DK, ale i celkové operační riziko rozhoduje, který ze způsobů léčby bude u pacienta zvolen. Na základě zhodnocení všech těchto informací je poté vybrán optimální způsob léčby, a to endovaskulární, cévně chirurgický či konzervativní (medikamentózní a intenzivní trénink). Během tohoto procesu však nikdy nesmí být zapomenuto na přání a preference samotného pacienta, který nám své rozhodnutí stvrzuje podepsáním informovaného souhlasu s výkonem.

Odborným setkáním se taktéž neustále prolínala diskuze o vzájemné spolupráci angiologa, cévního chirurga a endovaskulárního specialisty a organizace péče o pacienty s ICH DK, především poté při řešení problematiky „diabetické nohy“. Bylo zdůrazněno, že nelze srovnávat endovaskulární a cévně chirurgický způsob léčby, či je dokonce stavět jako metody konkurenční. Obzvláště se to týká skupiny pacientů s diabetem, která má některé charakteristické rysy postižení. Postižení je povšechné, často charakterizované dlouhými uzávěry, a to především tepen v oblasti pod kolením kloubem, kde je jakákoliv léčba problematická. Jak již bylo řečeno, každý pacient a obzvláště pacient s cukrovkou, musí být hodnocen komplexně a musí mu být vybrán na základě zhodnocení multioborové indikační komise optimální typ léčby. Ve velkých, dobře fungujících vaskulárních centrech, kde dobře spolupracují cévní chirurgové a endovaskulární specialisté, můžeme dokonce pacientům nabídnout i kombinaci obou těchto metod – tzv. hybridní výkony. Při těchto výkonech se spojí v jedné době výkon cévně chirurgický a výkon endovaskulární, tím se zajistí lepší výsledek léčby a dlouhodobější průchodnost rekonstrukce. Proto je třeba zdůraznit, že pro pacienta nevybíráme endovaskulární či cévně chirurgický způsob léčby, ale takový způsob léčby či jeho kombina-

ci, který pacientovi zajistí co nejmenší rizikovost, vysokou úspěšnost, maximální úlevu od potíží a dlouhodobou průchodnost.

V sekci zaměřené pouze na problematiku diabetické nohy bylo opakovaně zdůrazněno, že pouze revaskularizace u pacienta s cukrovkou nestačí, pokud dobře nefunguje systém komplexní podologické péče (péče o pacienta se syndromem diabetické nohy), který by měl být začleněn do systému vaskulárního centra či s ním těsně svázán. Byl definován systém optimální péče o diabetiky se syndromem diabetické nohy, a to jako systém včasné a kvalitní diagnostiky syndromu, komplexní, vysoce agresivní a účinné léčby diabetu a rizikových faktorů aterosklerózy s velmi těsnou návazností na možnosti cévně chirurgické či endovaskulární léčby, protetikou péči a péči specializující se na léčbu chronických ran. Jedině tímto komplexním a multioborovým přístupem je možné snížit v naší populaci hrozící nárůst amputací dolních končetin, a to především u syndromu diabetické nohy.

V rámci kongresu byly dále diskutovány postupy konzervativní léčby ICH DK, a to nejen medikamentózní či formou intenzivního intervalového tréninku, ale i nové, moderní, rychle se rozvíjející metody transplantace kmenových buněk a aplikace růstových faktorů angioneogeneze. Posledně jmenovanými metodami jsou léčeni pacienti s nejzávažnějšími projevy postižení tepen, které již nelze léčit endovaskulárně či cévně chirurgicky a kteří jsou proto bezprostředně ohroženi ztrátou končetiny. Na jedné straně bylo zdůrazněno, že jakýkoliv způsob revaskularizace postižení je nejlepším způsobem léčby a dává největší naději na odeznění potíží, na druhé straně však bohužel i v dnešní době to u některých pacientů, a to především pacientů s diabetem, není možné. Léčba těchto pacientů transplantací kmenových buněk či aplikací růstových faktorů je poté jejich poslední nadějí jak končetinu zachránit. Bylo prezentováno, že těmito metodami lze zachránit o 20–30 % pacientů více než dnes zajistí nejkomplexnější léčba konzervativní.

Kongres byl výjimečný taktéž množstvím živých přenosů přenášených přímo do kongresového sálu. Během III. ostravských angiodnů mohli lékaři a sestry zhlédnout živé přenosy z celkem čtyř míst České republiky, a to z Vaskulárního centra Vítkovické nemocnice Ostrava, z radiodiagnostického oddělení Fakultní nemocnice Ostrava-Poruba, radio-

diagnostického oddělení Nemocnice Třinec-Podlesí a II. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha s možností interaktivní diskuze mezi operačním týmem a účastníky kongresu. V rámci dvanácti živých přenosů v celkové délce 7 hodin, byly demonstrovány nejmodernější přístupy intervenční a cévně chirurgické léčby postižení tepen dolních končetin včetně ukázky transplantace kmenových buněk u pacientů ohrožených ztrátou končetiny. Na poli perkutánní léčby se prezentovaly nové možnosti přímého odstranění aterosklerotických plátů z nitra cév endovaskulárním způsobem – systém Silver Hawk a Rock Hawk a obdobně jako u srdečních cév se i u tepen dolních končetin rozvíjí léčba léčivem potažených balonků a stentů, které by měly zabránit vysokému procentu restenózy po prosté angioplastice či angioplastice doplněné implantací stentu, a to především v oblasti femoro-popliteální a v oblasti podkolení. Novým trendem léčby jsou také již zmíněné hybridní výkony, tedy kombinace cévně chirurgického a endovaskulárního výkonu provedeného v jedné době.

Nedílnou součástí kongresu byla též hojně zastoupená sekce středně zdravotních pracovníků, kde se diskutovala především role sestry v rámci organizace komplexní vaskulární péče, cévně chirurgické či endovaskulární léčby a psychosociální aspekty této práce. Je zřejmé, že role sestry v plně funkčním organismu vaskulární péče je nezastupitelná. Nejen vysoce specializovaní lékaři odborníci a špičkové přístrojové vybavení, ale i vysoce erudovaný sesterský personál hraje významnou roli v kvalitě poskytované péče. Sestra se přímo podílí nejenom na endovaskulárních či cévně chirurgických výkonech, je přítomna většině vyšetřovacích metod, organizuje objednávání pacientů, přípravu na výkony, podílí se na informovanosti pacientka o vyšetřeních, léčbě a problematice vlastní nemoci. Dalo by se říci, že úroveň zdravotní péče se odvíjí od úrovně jejího nejslabšího článku, tedy, jak již bylo jednou zdůrazněno, nejenom špičkoví lékaři, moderní přístrojové vybavení, ale i vysoce erudované zdravotní sestry jsou nutnou podmínkou špičkové úrovně zdravotní péče.

prim. MUDr. Dušan Kučera
Vaskulární centrum, Vítkovická nemocnice Ostrava
Zalužanského 1192/15, 703 00 Ostrava-Vítkovice
e-mail: dusan.kucera@nemvitkovice.cz

VZP ČR

hledá zájemce o pracovní pozici

„Specialista/specialistka pro zdravotní péči v zahraničí“

Plné znění inzerátu naleznete na www.vzp.cz

Kontakt:

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky, Ing. Jana Linhartová, úsek personálních záležitostí,
Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, e-mail: jana.hrdecna@vzp.cz

Máte-li zájem o toto pracovní místo, zašlete svůj strukturovaný životopis a motivační dopis
na výše uvedenou adresu do **18. 11. 2009**

Zprávy

V. KONGRES ČESKÝCH
A SLOVENSKÝCH DERMATOVE-
NEROLOGŮ

Ve dnech 5.–8. listopadu 2009 se
v Paláci Zofín Praha uskuteční V. kon-

gres českých a slovenských dermato-
venerologů společně se sympoziem ke
120. výročí založení Německé derma-
tologické společnosti v Praze. V rámci
kongresu proběhnou i dvě odborná
setkání – seminář Sekce dětské der-
matovenerologie České dermatologic-

ké společnosti ČLS JEP a 3. konferen-
ce Pracovní skupiny pro akné. Více
informací na www.jasta.cz.

(red)

BEZKREVNÍ MEDICÍNA
V KLINICKÉ PRAXI

Česká společnost bezkrevní medicí-
ny pořádá ve středu 2. prosince 2009
ve 13 hodin 4. symposium BEZKREVNÍ
MEDICÍNA V KLINICKÉ PRAXI s před-
vedením přístroje Cell Saver, Fresenius
medical care.

Symposium se koná v Kongresovém
sále IKEM (Videňská 1958/9, Praha 4
– Krč).

Program

13.00–13.10
prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc.,
doc. MUDr. Ivan Čundrlé, CSc.
Zahájení symposia

13.10–13.30
MUDr. Helena Ondrášková, Ph.D.
Nová rizika alogenních krevních
převodů

13.30–13.50
prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc.
Kardiochirurgie bez použití cizích
krevních derivátů

13.50–14.10
prof. MUDr. Aleš Roztočil, CSc.
Minimalizace krevních ztrát
v porodnictví

14.10–14.30
dr. med. Josip Slipac
Strategie bezkrevní medicíny

14.30–14.50
doc. MUDr. Ivan Čundrlé, CSc.
Intra- a pooperační sběr krve

14.50–15.10
MUDr. Bronislav Stibor
Erythropoetin a další erythropoézu
stimulující látky

15.10–15.30
prim. MUDr. Igor Sas
Postavení škrobu v bezkrevní
medicině

15.30–15.50
MUDr. Dagmar Seidlová
Použití hemostatik v bezkrevní
medicině

15.50–16.00
Diskuze

Symposium je ohodnoceno 3 kredity
a je v souladu se Stavovským předpi-
sem ČLK č. 16, zaevidováno v centrálním
registru akcí ČLK pod číslem
1099/16/2001.

Přihlášky na www.bloodless.wz.cz

(sl)

VINOBRANÍ
KLINICKÉ FARMACIE XI

Sekce klinické farmacie České far-
maceutické společnosti ČLS JEP

a Katedra sociální a klinické farmacie
Farmaceutické fakulty Hradec králové
pořádají při příležitosti 40. výročí Far-
maceutické fakulty UK v Hradci Králo-
vé 27.–28. listopadu 2009 v Mikulově

XI. symposium klinické farmacie René
Macha.
vice informací na www.faf.cuni.cz

(red)

PROGRAM

PROGRAM	
<i>Pátek 27. 11. 2009</i>	
09.00–12.00	Setkání lektorů interaktivních dispenzačních seminářů
13.00–15.00	Vybrané lékové problémy a jejich řešení (moderuje Mgr. J. Gregorová)
15:30–15.45	Zahájení předsedou Sekce KF ČFS ČLS JEP PharmDr. Marií Zajícovou
15.45–16.15	prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.: Lékové problémy u léčby diabetu
16.15–17.00	prof. MUDr. Martin Haluzík, CSc.: Prevence komplikací diabetu
17.00–17.15	<i>Diskuze</i>
17.15–17.45	<i>Přestávka</i>
17.45–18.15	MUDr. František Musil, Ph.D.: Nefarmakologická léčba komplikací diabetu
18.15–19.00	doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.: Farmakologická léčba komplikací diabetu
19.00–19.30	<i>Diskuze a ukončení odborného části programu</i>
<i>Sobota 28. 11. 2009</i>	
09.00–10.30	Volná sdělení
10.30–11.15	Prim. MUDr. Ivan Tůma, CSc.: Léčba psychických onemocnění u pacientů s diabetem mellitem
11.15–12.00	<i>Diskuze</i>
12.00–12.45	prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.: Léčba obezity u nemocného s diabetes mellitus
12.45–13.00	<i>Přestávka</i>
13.00–14.45	workshopy a interaktivní přednášky Interaktivní dispenzační seminář Bc. Gabriela Knížková, Lea Voráčková: Pomůcky v léčbě diabetika (praktické ukázky) – 2 skupiny

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v listopadu a prosinci 2009 pravidelné přednáškové večery s diskuzí.

Začátek vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 9. LISTOPADU 2009

Přednáškový večer Ústavu patologie

1. LF UK a VFN

Přednosta: prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.

Šiklův večer

Patomorfologie nejčastějších nenádorových onemocnění vyšších věkových skupin

Koordinátor: prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.

1. C. Povýšil: Úvod (5 min)

2. I. Vítková: Komplikace aterosklerózy v pokročilém věku (10 min)

3. J. Dušková: Neurodegenerativní onemocnění mozku (10 min)

4. R. Jakša, Z. Velenská: Amyloidóza srdce u starých lidí (10 min)

5. P. Dundr: Stařecké změny Langerhansových ostrůvků (10 min)

6. J. Střítecký: Benigní hyperplazie prostaty a její komplikace (10 min)

7. C. Povýšil: Patomorfologické změny kostní tkáně jako příčina zvýšené lomivosti u starších věkových kategorií (10 min)

Diskuze

DNE 16. LISTOPADU 2009

Slavnostní večer Univerzity Karlovy v Praze – k 17. listopadu

Rektor UK: prof. RNDr. Václav Hampl, DrSc.

Lékařské fakulty v Praze a Brně po 17. listopadu 1939

Přednášející:

doc. PhDr. Petr Svobodný, Ph.D.

Ústav dějin Univerzity Karlovy – Archiv Univerzity Karlovy

Diskuze

DNE 23. LISTOPADU 2009

Přednáškový večer 3. chirurgické

kliniky 1. LF UK a FN Motol

Přednosta: prof. MUDr. Pavel Paško, DrSc.

Divišův večer

Problémy současné chirurgie

Koordinátor: prof. MUDr. Pavel Paško, DrSc.

1. P. Paško: Úvod (5 min)

2. P. Paško: Postavení primářů chirurgie (10 min)

3. S. Adámek: Kolorektální chirurgie (10 min)

4. J. Schützner: Plicní chirurgie (10 min)

5. R. Lischke: Transplantace plic (10 min)

6. A. Pazdro: Chirurgie jícnu (10 min)

7. J. Zajak, J. Tvrdoň, A. Pazdro: Chirurgie „všedního dne“ (10 min)

Diskuze

DNE 30. LISTOPADU 2009

Slavnostní přednáškový večer Spolku lékařů českých v Praze

Předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

**Thomayerova přednáška
Současnost a perspektivy léčby
diabetes mellitus**

Přednášející: prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

DNE 7. PROSINCE 2009

Předvánoční večer Spolku lékařů českých v Praze

Předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Když tělo promlouvá jazykem duše – Existují psychogenní poruchy hybnosti?

Přednášející: doc. MUDr. Jan Roth, CSc.

Ve druhé polovině večera vystoupí Dixieland 1. LF UK v Praze

Umělecký vedoucí: prof. MUDr. Jiří Tichý, DrSc.

Diskuze

*prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
vědecký sekretář*

*prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda*

XI. KONFERENCI PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

Společnost lékařské genetiky České lékařské společnosti JEP, Oddělení lékařské genetiky FN Brno a Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny FN Olomouc pořádají v pátek 6. listo-

padu 2009 v 9.30 hodin v Kinosále Fakultní nemocnice Brno v Bohunicích XI. konferenci prenatální diagnostiky.

Program je složen z 20 přednášek především zaměřených na prenatální vyšetření v I. trimestru gravidity, prezentovány budou statistické údaje o záchyty vrozených vývojových na

některých pracovištích i v rámci celé České republiky. Chybět nebudou ani chirurgická řešení některých vad postnatálně.

Podrobné údaje jsou na www.slg.cz.

Alexandra Oltová



Mikrob nemá čas pozorovat biologa.

HENRI MICHAUX

Kniha

Hermer M., Röhrle B. (Hrsg.)
HANDBUCH DER
THERAPEUTISCHEN BEZIEHUNG
(BAND 1 ALLGEMEINER TEIL,
BAND 2 SPEZIELLER TEIL)

Tübingen: Verlag 2008; s. 1678,
89 euro. ISBN 978-3-87159-080-1

Cílem recenzovaného díla – dvou svazků Příručky terapeutického vztahu, jehož rozsah je mimořádný – je informovat čtenářky a čtenáře o předpokladu každého psychoterapeutického působení, jímž je vztah mezi terapeutem a nemocným.

Vydavateli práce jsou dva němečtí psychologové a psychoterapeuti – Matthias Hermer, který pracuje na Psychiatrické klinice Warstein (Sársko), a Bernd Röhrle, činný na Philipps Universität v Marburgu. Vybrali si ke spolupráci 84 kolegyn a kolegů převážně z německy mluvících zemí, ale i z Kanady a z USA.

Psychoterapie, zjednodušeně řečeno, je léčba poruch zdraví prostřednictvím psychologických prostředků, tedy prostředků komunikační a vztahové povahy. V praxi se kombinuje zejména s farmakoterapií, ale i s jinými léčebnými prostředky medicíny. Jedná se o samostatný obor, vycházející zejména z psychologie, s náročným vzděláváním – nejméně 800 hodin výuky, výcviku a supervize. Náročným zvláště proto, že značná část vzdělávacího procesu je sebezkušenostní povahy, kdy budoucí psychoterapeutky a psychoterapeuti jsou sami v roli klientů.

V psychoterapii klademe důraz na výzkum účinných faktorů léčby. Bylo zjištěno, že zhruba 50 % konečného efektu působení jde na účet obecných terapeutických faktorů tvořených především vztahem mezi terapeutem a pacientem. A právě tento vztah je tématem recenzovaných dvou svazků. Je třeba dodat, že v současné době rozeznáváme řádově desítky osvědčených psychoterapeutických škol a přístupů, proto i rozsah práce je značný a práce pro vydavatele byla mimořádně nesnadná.

Kolegové Matthias Hermer a Bernd Röhrle rozdělili osm základních témat do dvou svazků, jež nesou podtitul Obecný díl a Speciální díl. Použitá literatura je uvedena za každou z četných kapitol a na konci druhého svazku tohoto objemného díla nalezneme základní údaje včetně konkrétních adres o všech autorkách a autorech,

stejně tak překladatelkách a překladatelích z anglického jazyka, jichž je šest. Zcela závěrem pak vydavatelé zařadili pečlivě vypracovaný věcný rejstřík.

Prvý svazek: Obecná část sestává z následujících částí a mnoha kapitol, z nichž některé pro orientaci čtenářek a čtenářů uvádíme:

1. Úvod (Terapeutické vztahy: historie, vývoje a poznatky), 2. Základy (Terapeutický vztah a účinek psychoterapie – přehled empirických výzkumů. Diagnostika terapeutického vztahu. Výzkum primární vazby (attachment) a terapeutický vztah. Neurobiologické implikace terapeutických vztahů. Etika terapeutického vztahu.) atd., 3. Technika a umění utváření vztahu (Léčebná aliance. Přes kooperaci k seberegulaci. Akceptace a pozitivní hodnocení pacienta. Empatie. Zacházení s protipřenosem. Feedback. Fáze měnění. Subjektivní teorie omezení v psychoterapii.) atd., 4. Problémy při utváření vztahu (Motivace k léčbě a vztah mezi terapeutem a klientem. Odpor. Náprava narušenosti léčebné aliance. Selhání léčby a její změna. Terapeutický vztah jako forma patologie a dodatečného zrání?) atd.

Druhý svazek: Speciální část obsahuje následující části a řadu kapitol, z nichž některé pro přiblížení čtenářkám a čtenářům uvádíme:

5. Utváření vztahu s přihlednutím k poruše (Závislost na psychotropních látkách. Schizofrenie. Deprese. Úzkostné poruchy. Nutkání. Posttraumatická stresová porucha. Somatoformní poruchy. Poruchy osobnosti.) atd., 6. Terapeutický vztah v pojetí jednotlivých škol a integrativní přístupy (Koncepce a možnosti utváření vztahu v behaviorální terapii. Psychoanalytický pohled na terapeutický vztah. Terapeutický vztah v rogersovské psychoterapii. Terapeutický vztah v systemické terapii. Integrativní modely.), 7. Kontexty (Sociální poměry, sociální síť a vztah terapeut – klient. Náboženská a spiritualita – hodnotové systémy v kontextu terapeutického vztahu. Interkulturální terapie, rodinná terapie, párová terapie, skupinová terapie.) atd., 8. Speciální sociální skupiny (Ženy v terapeutickém vztahu – výhoda předem? Muži v terapeutickém vztahu – dvojí dilema. Utváření vztahu při psychoterapii dětí a mládeže, psychoterapie mezi dyadou a sociální triangulací – čtyři vztahové nabídky. Starší lidé.) atd.

Rozsáhlou práci vydavatelé nazvali příručkou (Handbuch), ovšem příručku v našich poměrech chápeme spíše

jako něco praktického, vlastně návod, usnadňující rychlou orientaci v problému a konkrétní jednání – bez většího přemýšlení. V případě teoretického zpracování terapeutického vztahu tomu tak nemůže být, jelikož se jedná o oblast značně komplikovanou. Příručkou je snad jedině v tom, že usnadňuje základní teoretické přiblížení k této problematice. Kriticky však musíme dodat, že zde téměř nenalezneme hledání společných jmenovatelů mezi různými pojetími a jejich srovnání, jež by pak mohlo ústít v obecný model psychoterapeutického vztahu. Dobrá teorie je totiž něčím velmi praktickým. Vzpomeňme kupříkladu lékařskou psychologii, kde považujeme za prokázané (a doporučeníhodné), že ve vztahu mezi lékařem a pacientem musí být lékař pro nemocného přirozenou autoritou, které důvěřuje a jež skýtá reálnou naději ve změnu k lepšímu. V případě psychoterapeutického vztahu se zdá, že základními osobními a vztahovými charakteristikami je lékařem projevovaná empatie vůči nemocnému a jeho plné přijetí. V psychologickém prostoru takto vymezeném se pak může odehrávat vše ostatní.

Osobně jsem v této rozsáhlé a pečlivě redakčně zpracované práci uvítal i neurobiologický pohled, jenž zde uveden jako jeden z mnoha. Psychoterapie, totiž, působí i na biologickou stránku člověka (a nemoci), jež je ovlivnitelná a v různé míře měnitelná pozitivním i negativním směrem psychologickými prostředky. Konkrétně takto modulujeme neuronální procesy a struktury, a to zejména novou zkušeností – učením. Předchozí konstatování má oporu nejen v četných empirických výzkumech, nýbrž i v logice. Jestliže předpokládáme, že základem psychických procesů a projevů jsou neuronální děje a máme-li zároveň za prokázané, že psychické procesy a projevy člověka jsou ovlivnitelné a měnitelné psychoterapií, pak i biologická stránka lidského jedince je takto modifikovatelná.

Recenzovanou práci lze rozhodně doporučit německy čtoucím lékařům a zejména těm v klinické praxi. Může je vést k hlubšímu zamyšlení nad psychologickou stránkou jejich počínání, případně i probudit vážný zájem o psychologii a psychoterapii.

Jan Vymětal
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si přeje autor článku uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod., zašle redakci spolu s rukopisem vyplněný formulář objednávky k publikaci práce. Formulář lze nalézt na domácí stránce ČLČ (<http://www.cls.cz/nts/casop/lekari/lekari.asp>). Příslušná částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez přiložených objednávek nebudou redakci posuzovány a autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávek publikace. Pokud ani pak redakce objednávku neobdrží, bude rukopis autorovi vrácen.

Blíže informace: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226 (Marcela Havlíková), e-mail: havlikova@cls.cz.

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním a přísně vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kauzistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“ (3. revize, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – publikovanými v plném překladu v Čas Lék čes 2000; 139(1): 31.

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze **rukopis, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu**. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí. Rukopisy zašlete v **papírové formě** ve formátu A4 a celý **text, tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury včetně příloh také na CD nebo disketě 3,5" (Word 6.0/95 a vyšší verze)**. Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte, text, který má být vysázen kurzívou, podtrhněte vlnkou. **Text v elektronické podobě graficky neupravujte!** Pro urychlení komunikace **uvádějte e-mailovou adresu a telefonní číslo**.

Redakce netrvá na imprimatur vedoucího pracoviště. **K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory**, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit ani doplňovat text. Korekturu je nutné provést podle platných korektorských značek (ČSN 88 0410). **Korektury vracujte obratem, nejpozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce**. Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international de Unités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

NÁZVY LÉČIV

U léčivých specialit je nutné vedle výrobního názvu uvést i generický název.

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. **V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte**.

TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být opatřena popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. **Číslo tabulky** musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk. Fotografie, obrázky, grafy a schémata dodejte na disketě 3,5", CD, zip nebo jaz, ale veškerá dokumentace musí být zaslána i v papírové podobě**. Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif). U mikrofotografií musí být uveden způsob barvení a zvětšení. Označte horní okraj obrázku. Médium (disketu, CD...) označte jménem autora a názvem práce. **Autor je povinen zavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu**.

V rukopisech předkládaných k publikaci je nutné přesně vyznačit, **které obrázky mají být barevné, a připojit písemný souhlas s platbou**. Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Barevné strany bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, si hradí autoři sami** (2000 Kč za jednu tiskovou stranu). **Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle**.

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace uvádějte v pořadí, v jakém se vyskytují v textu**. V textu citace vyznačte číslem z závorce, např. (1). Vyhýbejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. **Při citacích upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními**.

Příklady citací monografické publikace (1), příspěvku v monografické publikaci (2), ve sborníku (3), článku v časopisu (4):

1. **Dominik J, Žáček P.** Chirurgie srdečních chlopní (...nejen pro kardiochirurgy) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.
2. **Jiskra J.** Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy soudobé endokrinologie, Štítná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.
3. **Dunovský J.** Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003; 5–15.
4. **Goetz P, et al.** Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. Čas Lék čes 2008; 147: 159–161.

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

Materiály (schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, příp. osobního sdělení. Písemné potvrzení o svolení přiložte k rukopisu.

ETICKÉ ASPEKTY

Je-li referováno o pokusech na lidech, přiložte čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místní etickou komisí. **Zásadně neuvádějte na ilustrujícím materiálu jména nebo iniciály nemocných nebo nemocniční či protokolová čísla**. U pokusů na zvířatech uveďte, zda byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální používání zvířat, nebo přiložte čestné prohlášení o souhlasu místní etické komise.

KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil. Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují. Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci sděleny, budou drženy v tajnosti.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

AKTUÁLNÍ TÉMA, PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK, FARMAKOTERAPIE, KAUZISTIKA, SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; zkratka jména, příjmení autora/ů; úřední název pracoviště.

Souhrn: 1x česky, 1x anglicky, max. rozsah 200 slov bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text – seznam použitých zkratek – literatura – poděkování.

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

PŮVODNÍ PRÁCE, VYŠETŘOVACÍ METODY

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; zkratka jména, příjmení autora/ů; úřední název pracoviště.

Strukturovaný abstrakt: 1x česky, 1x anglicky, max. rozsah 200 slov s následujícím členěním:

Východisko: 2–4 věty charakterizující stav problému, 2–3 věty udávající cíl práce.

Metody a výsledky: charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti.

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

Vlastní text – metody – výsledky – diskuze – seznam použitých zkratek – literatura.

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Všechny rukopisy typu **původní práce a vyšetřovací metody jsou od 1. ledna 2008 redakci přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor**. Článek v anglické podobě stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhlém recenzním řízení a příp. úpravách bude uveřejněn v anglické mutaci časopisu na internetu. **Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekvalitní překlad vrátit autorovi k přepracování**.

ZPRÁVY ZE SJEZDŮ, DĚJINY LÉKAŘSTVÍ, DOPISY REDAKCI, DISKuze

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; zkratka jména, příjmení autora/ů; úřední název pracoviště.

Vlastní text

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

Pod seznamem použité literatury se uvádí informace o případné podpoře grantem (plný název agentury a číslo grantu), dále přesná adresa pracoviště i bydliště a rodné číslo prvního autora.

Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází zdvojeným recenzním řízením. Nepřijatá práce jsou na vyžádání vráceny zpravidla do 3 měsíců.

Redakce nepřijme práce: které neodpovídají uvedeným požadavkům; které byly nepříznivě posouzeny recenzenty; jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala; není-li v záměru redakce a posláni časopisu danou problematiku publikovat; pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zašlete na adresu:

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
1. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: horak@fnkv.cz

Laureáti Nobelovy ceny

V roce 1960 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství Frank Macfarlane Burnet a Peter Brian Medawar.

PETER BRIAN MEDAWAR

(1915–1987)

Narodil se 28. února 1915 ve městě Petrópolis na okraji brazilské metropole Rio de Janeiro. Na konci světové války se rodiče, libanonský maronita a britský obchodník Nicholas Medawar a Angličanka Edith Muriel, rozená Dowlingová, se čtyřletým Peterem vrátili do Anglie. Chlapec navštěvoval v letech 1928–1932 střední školu v jihoanglickém Marlborough. Jeho učitelem biologie byl odpudivý hulvát, oba však pojila láska k přírodovědě a učitel nakonec poslal Petera na Magdaleninu kolej Oxfordské univerzity, kde zoologii vedl jeho bývalý žák John Zachary Young, zvaný „JZ“, objevitel obrovského axonu olihně a autor průkopnické práce o stavbě nervového vlákna a přenosu signálu.

Peter vystudoval zoologii, po dosažení bakalářské hodnosti v roce 1935 zůstal na Magdalenině koleji a na Youngovo doporučení nastoupil v laboratoři vedené novým profesorem patologie, Australanem Howardem Walterem Floreyem, který probudil jeho zájem o biologický výzkum zasahující do medicíny. Při plné učitelské zátěži studoval Medawar faktory růstu tkáňových kultur, regeneraci periferních nervů a matematickou analýzu změn tvaru organismů během vývoje. Ve Floreyově laboratoři strávila necelý rok i studentka zoologie Jean Shinglewood Taylorová a půlstoletí poté řekla v interview pro New Scientist o Peterovi: „Na něho by nemohl zapomenout nikdo, protože byl velmi vysoký, velmi nepořádný, očividně krajně chytrý a velmi dominantní.“ V roce 1937 se za něho vdala a porodila mu čtyři děti.

V přívalu válečných zranění britských vojáků vytvořil neurofyziolog Young v Oxfordu oddělení pro výzkum regenerace periferních nervů. Medawar tu s ním **vyvinul fibrinogenové lepidlo ke spojování pahýlů přerušených nervů** a modifikace jejich metody našla uplatnění v chirurgické praxi. Další aktuální válečný úkol vyplynul z rostoucího množství popálenin, přežívaných zásluhou krevních transfuzí a antibiotik a zvyšujících potřebu transplantací kůže, přičemž kožní štěpy od dobrovolných dárců se neujímaly. Medawar **vpracoval metody užití pacientovy vlastní nepoškozené kůže k pokrytí popálenin buď nanesením kaše ze živých buněk, nebo položením tenkých plošných řezů** (Sheets of Pure

Epidermal Epithelium from Human Skin. Nature 1941; 148: 783).

Počátkem roku 1942 nastoupil jeho skotský vrstevník Thomas Gibson, absolvent Glasgowské univerzity a člen Královské koleje chirurgů v Edinburku, jako asistent na Popáleninové jednotce Lékařské výzkumné rady v Glasgowském královském špitálu a jako první vyslovil domněnku, že příčinou odhojování štěpů je reakce protilátky s antigenem. Nato se Medawar vydal do Glasgowu, připojil se ke Gibsonovi a výsledkem byla průkopnická studie jednotlivého případu popálení léčeného mnohočetnými drobnými kožními štěpy („pinch grafts“), z nichž se ujal autotransplantáty, kdežto allotransplantáty se odloučily. Medawar shodně s Gibsonem **pochopil odvržení štěpu jako výsledek procesu aktivní imunizace** (The Fate of Skin Homografts in Man. J Anat (Lond) 1943; 77 (4): 299–310; s Gibsonem). Článek podle Mortonovy lékařské bibliografie **„postavil zákony transplantace na pevný vědecký základ“**. V roce 1944 vstoupil Gibson do Lékařského sboru Královské armády a sloužil v severní Evropě a v Indii jako maxilofaciální chirurg. Medawar podal zprávu Komisi pro válečná poranění Lékařské výzkumné rady (The Behaviour and Fate of Skin Autografts and Skin Homografts in Habbits: A Report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council. J Anat (Lond) 1944; 78 (5): 176–199) a vrátil se do Oxfordu.

Po válce se tam ze služby u Královského námořnictva vrátil i jeden z jeho nejlepších studentů Rupert Everett „Bill“ Billingham, dokončil doktorskou práci a propadl transplantací imunologii. Když byl Medawar v roce 1947 povolán vést Ústav zoologie Birminghamské univerzity, vzal s sebou i „Billa“ jako lektora a zkoumal s ním šíření kožního pigmentu po transplantaci štěpů z tmavé do světlé kůže (Pigment Spread in Mammalian Skin: Serial Propagation and Immunity Reactions. Heredity 1950; 4 (2): 141–164; s Billinghamem), avšak bez úspěchu. S „Billem“ a endokrinologem P. L. Krohnem zato **prokázal příznivý vliv steroidních hormonů na přežívání kožních štěpů u příjemců** (Effect of Locally Applied Cortisone Acetate on Survival of Skin Homografts in Rabbits. Br Med J 1951; 2: 1049–1053; s Billinghamem a Krohnem). Od roku 1948 usiloval o rozlišení jednovaječných a dvouvaječných dvojčat pomocí transplantace kožního štěpu. Předpokládal, že tele z jednovaječného páru kožní štěp od svého dvojčete přijme, kdežto tele z dvouvaječného páru jej odvrhne. V pokusech však telata přijímala kožní štěpy od svých dvoj-

čat jednovaječných i dvouvaječných. Vysvětlení spočívalo nakonec v nedávno poznaném jevu imunologické tolerance:

V roce 1945 objevil genetik z Wisconsinské univerzity Ray David Owen – studující dědičnost erytrocytárních antigenů u skotu, že telecí dvojčata se rodí s trvalou vzájemnou směsí červených krvinek, neboť jejich embrya si ve společném nitroděložním krevním oběhu sdělují prekurzory erytrocytů (Owen RD. Science 1945; 102: 400). Australan Frank Macfarlane Burnett pochopil tento objev v roce 1949 jako důkaz, že cizí tkáň od vlastní rozlišuje organismus nikoliV automaticky, nýbrž zkušeností, a než ji nabude, toleruje cizí tkáň jako vlastní. Burnet předpokládal, že tuto imunologickou toleranci lze vyvolat v laboratoři, chyběly mu však k tomu Medawarovy transplantací zkušenosti.

V roce 1951 převzal Medawar Ústav zoologie a srovnávací anatomie na Univerzitní koleji v Londýně a tentokrát ho následoval nejen „Bill“, ale i nový doktorand Leslie (původně Lothar) Baruch Brent, pruský Žid, kterého do Británie v roce 1938 včas poslali rodiče, zavraždění pak nacisty v Rize. Sešla se slavná badatelská „Svatá trojice“, pod řadou průkopnických prací podepisovaná v abecedním pořadí Billingham, Brent, Medawar. Na nezbedného „Billa“ zbyl „Duch svatý“, ostatní role byly přílehavé. O „Synu“ Brentovi, autoru techniky intravenózní injekce myši, napsal „Otec“ Medawar: „Byl to můj nejmilejší žák a rozhodl se pracovat u mne. A tak jsme ho přibrali. Jeho doktorandským úkolem bylo objevit imunologickou toleranci a vyhrát mi Nobelovu cenu za lékařství. A on to (s Billinghamem) udělal.“

V roce 1953 Medawar s Billinghamem a Brentem **vyvolal uměle získanou imunologickou toleranci** na kožní štěp od antigeně odlišného jedince téhož druhu u myši tak, že nejprve embryonálnímu příjemci vstříkli buňky embryonálního dárce, načež pak od téhož dárce přenesli na téhož příjemce kožní štěp ve věku, kdy by se za normálních okolností odhojil, avšak zde štěp přežíval, byl tolerován.

Tak Medawar se spolupracovníky **potvrdil Burnetovu hypotézu** („Actively Acquired Tolerance“ of Foreign Cells. Nature 1953; 172: 603–606; s Billinghamem a Brentem) a **prokázal, že jev aktivně získané tolerance lze vyvolat uměle** (Quantitative studies on tissue transplantation immunity. II. The origin, strength and duration of actively and adoptively acquired immunity. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1954; 143 (910): 58–80; s Billinghamem a Brentem).

Oproti dosavadní všeobecné skepsi tento výzkum **prokázal proveditelnost transplantace**.

Současně s Medawarovou skupinou dospěl nezávisle v roce 1953 v Biologickém ústavu ČSAV v Praze český imunolog Milan Hašek k témuž výsledku vlastní důmyslnou metodou tak, že vyvoláním srůstu plodových obalů u dvojic zárodků kura domácího, později i jiných ptačích druhů dosahoval embryonální parabiózy se spojenými krevními oběhy a v dospělosti pak u týchž jedinců nalézal neschopnost tvořit protilátky proti krvinkám partnera (Hašek M. Vegetativní hybridisace živočichů spojením krevních oběhů v embryonálním vývoji. Českoslov Biol 1953; 2: 265). Po seznámení s Medawarovou metodikou doplnil experiment o transplantaci kožních štěpů a potvrdil jejich přežívání u pokusné skupiny s embryonální parabiózou (Vesmír 1953; 32 (2): 115, 1954; 33 (5): 291).

Jako první knihu publikoval Medawar v roce 1957 sbírkou esejů o fyziologii stárnutí a smrti, o odrazu změn prostředí ve strukturálních, na potomstvo přenášených změnách u živočichů a rostlin (The Uniqueness of the Individual. New York: 1957). V roce 1959 přijal medaili Královské společnosti. O rok později se s Frankem Burnetem dělil napůl o Nobelovu cenu „za svůj **objev získané imunologické tolerance**“, když Burnet vyvinul teorii a její platnost prokázal Medawar (s Billinghamem a Brentem, ti však stejně jako Milan Hašek nebyli oceněni. S oběma Brity se ovšem uznalý Medawar o svůj podíl rozdělil). Dne 10. prosince 1960 prohlásil Sven Gard z Karolinského ústavu o Medawarově díle: „Otevřelo novou kapitolu dějin experimentální biologie. Plně zpřístupnilo imunologicky aktivní tkáň přímému studiu, jež naopak vytvořilo podmínky pro další pronikání do problému povahy imunity a takových poruch imunizačních pochodů, jaké mohou vznikat při závažných nemocích.“ V nobelovské přednášce 12. prosince 1960 popsal Medawar imunologickou toleranci jako „stav netečnosti či nonreakivity vůči látce, jež by normálně měla vyvolat imunologickou odpověď“ (Immunological Tolerance. In: Nobel Lectures. Nobel Foundation 1964; 704–715).

Medawar zůstal v Univerzitní koleji až do roku 1962, kdy byl jmenován ředitelem Národního ústavu pro lékařský výzkum v londýnském Mill Hillu. Tam, od roku 1965 jako Sir Peter dožíval na plnění biomedicínských výzkumných projektů. V roce 1967 uveřejnil soubor esejů z posledních let, v jednom z nich označil vědu za „umění řešitelného“ a nazval tak i celý soubor (The Art of the Soluble. London 1967). Pokračo-

val ve svých studiích transplantační imunologie (Recent Advances in the Immunology of Transplantation: Genetics and the Future of Man. Saint Louis 1968). V letech 1968–1969 byl předsedou Britské asociace pro pokrok vědy. Po sledu přednášek o vědeckých myšlenkových pochodech (Induction and Intuition in Scientific Thought. Philadelphia: 1969) byl při projevu na výročním shromáždění asociace v roce 1969 stížen mozkovou cévní příhodou. Co nejdříve se pak vrátil do práce a přes vážnou poruchu hybnosti zůstal ve funkci ředitele Národního ústavu pro lékařský výzkum až do odchodu na odpočinek roku 1971, načež v mezích svých tělesných možností pokračoval v Klinickém středisku Lékařské výzkumné rady ve studiu rakoviny a cennými příspěvky **obohatil filozofii vědy**. Věda v jeho pojetí je nejen induktivní, ale i „hypoteticko-deduktivní.“ Vědec podle něho začíná s „předběžnou představou toho, co může být pravdou“, a pozorováním svou hypotézu testuje.

Psal eseje o tom, že vysmívat se naději v pokrok je tou poslední pošetilostí, a také o tom, že psychoanalýza je konečný produkt jako dinosaurus nebo zepelin a žádná lepší teorie nemůže být už nikdy postavena na jejích troskách, které provždy zůstanou jedním z nejsmutnějších a nejpodivnějších ze všech mezníků v dějinách myšlení 20. století (The Hope of Progress. London: 1972). Širšímu čtenářstvu podal srozumitelně a poutavě základy moderního biologického myšlení (The Life Science: Current Ideas of Biology. New York: 1977; s Jean Medawarovou). Zamýšlel se nad užitečnými i nezbytnými podmínkami pro tvůrčí vědeckou práci a inteligenci odmítal zjednodušovat na cosi měřitelného pomocí IQ (Advice to a Young Scientist. New York 1979). V roce 1980 byl stížen druhou mozkovou příhodou. Přesto pokračoval na Klinickém středisku ve výzkumu rakoviny a čtyři roky nato řekl: „Věřím, že proti široké paletě rakovin je vakcinace v zásadě možná. Nyní je to náš hlavní směr výzkumu ...“ (New Scientist 1984; 12: 14–20). Toho roku však přišla třetí mrtvice.

Ještě uspořádal jeden výbor svých raných esejů s úvahami o hodnotě pozorování jako tvůrčího aktu vědeckého objevování a o potřebě dětského pohledu bez předsudků, který dospělí ztrácejí a vědci by měli znovu získávat (Pluto's Republic. Oxford 1982), vydal úvod do problémů vědy o životě (Aristotle to Zoos. A Philosophical Dictionary of Biology. Cambridge: Mass 1983; s Jean Medawarovou), zamýšlel se nad mezemi otázek, jejichž zodpovězení

přísluší vědě, a naopak těch, které žádný pokrok vědy nevymaní z oblasti metafyziky a víry. Vědu nazval velkým a slavným činem – tím nejuspěšnějším, čím se kdy lidské bytosti zabývaly. Vyčítat jí neschopnost zodpovědět všechny otázky je stejně rozumné jako vyčítat lokomotivě, že nelétá. Litoval své nevíry v Boha, nenašel však porozumění pro krev a slzy, kterými dějiny náboženství přetékají (The Limits of Science. New York: 1984). Stačil publikovat autobiografické „Paměti myslící ředkvičky“, v nichž podal obraz člověka jako křížence mezi Pascalovou „myslící třtinou“ a Falstaffovou „parohatou ředkvičkou“. Praktickému významu objevu imunologické tolerance nadřadil význam morální, neboť objev povzbudil úsilí mnoha biologů a chirurgů o úspěch transplantace orgánů z člověka na člověka (Memoir of a Thinking Radish: An Autobiography. Oxford: 1986).

Sir Peter zemřel v Londýně 2. října 1987, Lady Jean ho přežila o 18 let. Oba jsou pohřbeni v Alfristonu ve Východním Sussexu.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Billingham RE.** In memoriam. Sir Peter Medawar – February 18, 1915 – October 2, 1987. Transplantation 1988; 45 (1): před s. 1.
2. **Brent L.** Sir Peter Brian Medawar (28 February 1915 – 2 October 1987). 1992; 136 (3): 439–441.
3. **Guntrip H.** Psychoanalysis and Some Scientific and Philosophical Critics: (Dr Eliot Slater, Sir Peter Medawar and Sir Karl Popper). Brit J Med Psychol 1978; 51 (3): 207–224.
4. **Hamilton D.** Peter Medawar and Clinical Transplantation. Immunol Lett 1989; 21 (1): 9–13.
5. **Charlesworth B.** Fisher, Medawar, Hamilton and the Evolution of Aging. Genetics 2000; 156 (3): 927–931.
6. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 816–823.
7. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 3: 1353–1356.
8. **Mitchison NA.** Peter Brian Medawar: 28 February 1915 – 2 October 1987. Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society. Royal Society (Great Britain) 1990; 35: 283–301.
9. **Starzl TE.** Peter Brian Medawar: Father of Transplantation. J Am Coll Surg 1995; 180 (3): 332–336.
10. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 686–689.

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