

2
2016/155

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Z OBSAHU:

Úloha bilirubinu v prevenci kardiovaskulárních a nádorových onemocnění [Vítek L.](#)

Desaturázy mastných kyselin: patofyziologie a klinický význam [Žák A. et al.](#)

Hodnocení a léčba portální hypertenze
[Brůha R. et al.](#)

Prevence kolorektálního karcinomu
[Švestka T. et al.](#)

Vývoj znalostí o idiopatických střevních zánětech
[Hrabák P. et al.](#)

Realimentační syndrom [Ševela S. et al.](#)

Historie IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze
[Bartůněk P.](#)

Připomenutí osobnosti profesora Bohumila Prusíka
[Žák A.](#)

Tisková zpráva

Český ekosystém integrované zdravotně-sociální péče zajistí lepší péči o klienty s využitím moderních technologií

Praha, 7. dubna 2016 – Ve středu 4. května 2016 se v Národní technické knihovně v Praze uskuteční první setkání Českého ekosystému integrované zdravotně-sociální péče (ČEIP), které pořádá České vysoké učení technické v Praze, koordinátor ČEIP. Jeho cílem je seznámit účastníky s hlavními myšlenkami ekosystému, který se věnuje zavádění procesních i technologických inovací v poskytování zdravotní a sociální péče.

Akce má v úmyslu ukázat, jak podobné projekty fungují ve světě a jak současný stav vnímají vybraní aktéři systému v České republice. Účastníci budou mít možnost diskutovat roli ekosystému a definovat klíčová témata, kterými by se měl ekosystém zabývat. Na květnové setkání je možné se přihlásit na stránkách [eventbrite.com](https://www.eventbrite.com) pod názvem akce Český ekosystém integrované zdravotně-sociální péče.

ČEIP má ambici navázat na stávající aktivity a posilnit spolupráci institucí i jednotlivců v oblasti poskytování zdravotní a zdravotně-sociální péče. „Chybí nám jedno místo, kde si můžeme vyměňovat názory, vytvářet společný jazyk, sdílet zkušenosti a navrhopvat řešení, která budeme společně prosazovat. Proto jsme iniciovali vznik tohoto ekosystému,“ říká Tomáš Vácha, člen pracovní skupiny ČEIP. A proč to všechno? „Na konci naší snahy má být spokojený klient, tedy člověk, který má dobrou zkušenost s úrovní poskytování zdravotní či sociální péče. Ta je propojená a využívá moderních prostředků a technologií,“ dodává Vácha.

ČEIP je členem rostoucí mezinárodní platformy European Connected Health Alliance, která v současné době sdružuje 25 národních ekosystémů ze Severní Ameriky, Evropy a Číny.

Více informací najdete na:

<https://www.eventbrite.co.uk/e/cesky-ekosystem-integrované-pece-registration-24393330107>

Kontakt pro média:

Ing. Jana Peroutková, Rektorát ČVUT

mobil: 608 511 070

e-mail: jana.peroutkova@cvut.cz

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

VEDOUcí REDAKTOR

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

REDAKČNÍ RADA

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

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.
Ústav biofyziky 1. LF UK
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
Interní ambulantní oddělení - osteocentrum,
Ústřední vojenská nemocnice
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní
medicíny (KARIM) 2. LF UK FNM a IPVZ
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber
Ordinace praktického lékaře pro dospělé
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
II. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
Osteocentrum LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH
Kancelář WHO v ČR
Rytiřská 31, 110 00 Praha 1

prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.
Farmakologický ústav 2. LF UK
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA
Klinika dětské a dospělé ortopedie
a traumatologie 2. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
Ústav klinické biochemie a laboratorní
diagnostiky 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

OBSAH

Sucharda P. Slovo úvodem	5
Přehledové články	
Vítek L. Úloha bilirubinu v prevenci kardiovaskulárních a nádorových onemocnění.	10
Žák A. et al. Desaturázy mastných kyselin: patofyziologie a klinický význam.	15
Brůha R. et al. Hodnocení a léčba portální hypertenze	22
Švestka T. et al. Prevence kolorektálního karcinomu.	27
Hrabák P. et al. Vývoj znalostí o idiopatických střevních zánětech	30
Ševela S. et al. Realimentační syndrom	34
Kováříková H. et al. Role mikroRNA u nádorů hlavy a krku se zaměřením na sinonazální karcinom.	45
Dějiny lékařství	
Žák A. Připomenutí osobnosti profesora Bohumila Prusíka.	6
Bartůněk P. Historie IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN	41
Novák K. Česká sekce International College of Surgeons a Jubilejní světový chirurgický kongres.	51
Osobní zprávy	54
Aktuality	58

CONTENTS

Sucharda P. Editorial	5
Review articles	
Vítek L. Role of bilirubin in the prevention of cardiovascular diseases and cancer	10
Žák A. et al. Desaturases of fatty acids (FADS) and their physiological and clinical implication	15
Brůha R. et al. Evaluation and treatment of portal hypertension	22
Švestka T. et al. Preventing colorectal cancer	27
Hrabák P. et al. The evolution of knowledge about the inflammatory bowel diseases	30
Ševela S. et al. Refeeding syndrome.	34
Kováříková H. et al. The Role of microRNA in head and neck cancer focusing on sinonasal carcinoma.	45
History of medicine	
Žák A. Professor Bohumil Prusík - in memory of his personality	6
Bartůněk P. History of the 4th Department of Internal Medicine of the First Faculty of Medicine at Charles University and the General University Hospital in Prague	41
Novák K. Czech section of International College of Surgeons and Jubilee surgical world congress.	51
Personal News	54
News	58

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s., Praha 2016

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/cls

Registrací získáte přístup k plné on-line verzi časopisu a do jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor:
MUDr. Petr Sucharda, CSc.

Redaktor:
Mgr. Martin Čermák

**Vydává: Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z. s.**
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Pro ČLS JEP připravuje MeDitorial, s. r. o.
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Výroba a tisk
Ocean Design

Inzerce: ČLS JEP, z. s.
Sokolská 31, 120 00 Praha 2
tel.: +420 224 266 223
e-mail: nto@cls.cz; cзма@cls.cz

V ČR rozšiřuje: Nakladatelství Olympia, s. r. o.
Werichova 973, 252 64 Velké Přílepy

V SR: Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.
Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA
Infolinka: 0800 188 826, www.ipredplatne.sk
Email: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk

Vychází: 8krát ročně
Předplatné: na rok pro ČR je 800,00 Kč,
SR 43,20 €, jednotlivé číslo 100 Kč, SR 5,40 €.

**Informace o předplatném podává
a objednávky předplatitelů přijímá:**
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz

Rukopis byl předán do výroby 22. 3. 2016.
Zaslané příspěvky se nevracejí.
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých
procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of Czech
Physicians are subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučně nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění

Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:
www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny

Slovo úvodem

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 5

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,
druhé letošní číslo z části navazuje na gastroenterologickou problematiku čísla minulého. To proto, že je věnováno 70 roků 4. interní kliniky – kliniky gastroenterologie a hepatologie 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Jak ukazují zařazené články, záběr pracoviště je širší, než by jeho název napovídal. Odráží, mimo jiné, i odkaz jedné z velkých postav českého vnitřního lékařství, profesora Bohumila Prusíka, od jehož narození nyní v květnu uplyne 130 let.

Článek prof. Karla Nováka přibližuje významnou českou stopu v prestižní mezinárodní chirurgické společnosti,

medailonkem je připomenut jiný velmi významný chirurg, profesor Sisvan W. A. Gunn.

Jsme v redakci velmi rádi, že k odborným článkům prvního „elektronického“ vydání si našly cestu stovky Vás, našich čtenářů. Více než 700 přístupů k článkům prof. Zavorala či prof. Rysky během šesti týdnů je jistě zásluhou aktuálních témat a renomovaných autorů, ale pro redakci i vydavatele to jsou potěšující zprávy.

Věříme, že podobné pozornosti se bude dostávat i pravidelným rubrikám včetně osobních zpráv – osobnosti jako profesor Jiří Tichý si nepochybně připomenutí zaslouží.

Petr Sucharda

Připomenutí osobnosti profesora Bohumila Prusíka

Aleš Žák

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 6–9

SOUHRN

Sedmdesáté výročí IV. interní kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze bylo příležitostí k vděčné vzpomínce na zakladatele a prvního přednostu této kliniky profesora Bohumila Prusíka. Profesor Prusík, klatovský rodák, se stal významným představitelem české interní medicíny; jeho průkopnické práce v oboru kardiologie a angiologie získaly velké uznání doma i v zahraničí. Jako klinik měl profesor Prusík mimořádný zájem o patofyziologické a biochemické aspekty kardiovaskulárních onemocnění jakož

i o nové přístrojové a laboratorní diagnostické metody. Založil Výzkumnou kardiologickou laboratoř a inicioval epidemiologický výzkum ischemické choroby srdeční. Plně se věnoval též pregraduální i postgraduální výuce vnitřního lékařství, včetně interní propedeutiky, a vychoval řadu vynikajících žáků. Udržoval velký počet mezinárodních kontaktů, byl členem četných odborných společností. V roce 1961 byl profesor Prusík zvolen prezidentem Mezinárodní angiologické unie.

KLÍČOVÁ SLOVA

Bohumil Prusík

SUMMARY

Žák A. Professor Bohumil Prusík – in memory of his personality

The seventieth anniversary of the Fourth Department of Internal Medicine, First Medical Faculty of Charles University and General University Hospital in Prague, was an occasion for a grateful memory of the founder and first chief of this department, Professor Bohumil Prusík. Native of Klatovy, southwest Bohemia, professor Prusík became a prominent representative of Czech internal medicine; his pioneering studies in the fields of cardiology and angiology gained a high recognition in our country, as well as abroad. As a clinician, professor Prusík had a keen interest in pathophysiological

and biochemical aspects of cardiovascular diseases, as well as in new instrumental and biochemical diagnostic methods. He founded the Cardiovascular Research Laboratory and initiated epidemiological studies of ischaemic heart disease. He also dedicated himself to pregraduate and postgraduate teaching, including internal propedeutics, and has trained foremost specialists. He maintained a great number of international contacts, being a member of many professional societies. In 1961, Professor Prusík was elected President of the International Union of Angiology.

KEYWORDS

Bohumil Prusík



ÚVOD

V květnu roku 2015 jsme si připomněli 70 let od založení IV. interní kliniky, která po celou dobu patřila a stále patří mezi významná zdravotnická, pedagogická a výzkumná pracoviště 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Historie kliniky je spojena se jménem jejího zakladatele a dlouholetého přednosty prof. MUDr. Bohumila Prusíka (1886–1964). Bohumil Prusík, profesor patologie a terapie nemocí vnitřních na Univerzitě Karlově, byl uznávaným představitelem moderní české medicíny. Zasloužil se o rozvoj vnitřního lékařství, především klinické kardiologie, byl zakladatelem české angiologie a inicioval studie týkající se epidemiologie neinfekčních chorob.

Bohumil Prusík se narodil 26. května 1886 v Klatovech jako druhé dítě Blažeje Prusíka, klasického filologa, profesora klatovského gymnázia. Vystudoval s vyznamenáním gymnázium v Klatovech a maturoval v roce 1905, v témž roce byl zapsán na pražskou lékařskou fakultu. Za studií pracoval jako volontér v patologicko-anatomickém ústavu profesora Jaroslava Hlavy a promoval 11. listopadu 1910. Po kratších informativních pobytech na pražských klinikách jiných oborů přechází v roce 1910 na II. interní kliniku profesora Josefa Thomayera, kde se brzy stává neplaceným (r. 1911) a krátce na to honorovaným asistentem (r. 1912). Ve 34 letech (13. dubna 1920) je habilitován (1). Jeho habilitační spis „Periferní cévy a jejich účast na oběhu krevním“, publikovaný v Časopise lékařů českých (2), charakterizuje těžiště jeho příští vědecké práce. V roce 1926 se Prusík stává titulárním mimořádným profesorem, o dva roky později honorovaným mimořádným profesorem a v roce 1935 řádným profesorem patologie a terapie nemocí vnitřních. Na II. interní klinice, kterou v roce 1921 převzal po Thomayerovi profesor Josef Pelnář, setrvává Prusík až do roku 1932, kdy se po zemřelém profesorovi Antonínu Veselém ujímá přednostnosti Průpedeutické kliniky (1, 3).

Za druhé republiky, kdy byla snížena věková hranice činných profesorů na 65 let, byl profesor Pelnář penzionován a jeho nástupcem na II. interní klinice byl jmenován profesor Prusík; ten však tehdy na místo přednosty kliniky nenastoupil. 17. listopadu 1939 byly uzavřeny vysoké školy; kliniky většinou přetrvaly jako oddělení nemocnice a přednostové je nadále vedli jako primáři, přičemž mohli užívat titulu profesor. Propedeutická klinika však byla 19. prosince 1939 zrušena a přeměněna na lazaret SS. Profesor Prusík téměř rok provozoval soukromou praxi a teprve v listopadu 1940 byl ministerstvem sociální a zdravotní správy pověřen vedením I. interního oddělení Vinohradské nemocnice. Zde se obklopil řadou spolupracovníků, ze kterých se později stali významní odborníci v řadě medicínských oborů, ale i v oblasti organizace zdravotnictví (Zdeněk Reiniš, Josef Mašek, Miloš Nedvěď a další) (3, 4, 5).

ZALOŽENÍ IV. INTERNÍ KLINIKY

Po osvobození, 9. května 1945, převzal profesor Prusík budovu „jubilejního pavilonu“ ve Všeobecné nemocnici v Praze 2 a nově založenou IV. interní kliniku cílevědomě vedl až do konce roku 1958, kdy ji předal profesorovi Mojžíru Fučíkovi. V roce 1957 Prusík založil Výzkumnou kardiologickou laboratoř Fakulty všeobecného lékařství, kterou řídil do roku 1962. Ta byla později přejmenována na Angiologickou laboratoř a jejím vedením byl pověřen profesor Zdeněk Reiniš. Laboratoř byla vybavena na tehdejší dobu moderními analytickými přístroji (Gofmanova analytická ultracentrifuga, Thiseliova elektroforéza). V rámci laboratoře působila pracovní skupina, která se zabývala epidemiologickým výzkumem rizikových faktorů ischemické choroby srdeční a ischemické choroby dolních končetin u obyvatel horské, podhorské a nížinné oblasti severních Čech s použitím kritérií zavedených Ancelem Keysem. V epidemiologickém výzkumu iniciovaném Prusíkem pokračoval profesor Reiniš do konce 80. let (1, 6).

V roce 1954 získal profesor Prusík vědeckou hodnost doktora věd, v roce 1956, při příležitosti sedmdesátých narozenin, mu byl udělen Řád práce za celoživotní dílo a v témž roce byl jmenován členem korespondentem ČSAV. V roce 1962 odešel do důchodu a byl jmenován profesorem-konzultantem. Současně se vzdal soukromé praxe (jeho soukromá ordinace byla v domě „Na Valdeku“, na rohu Jugoslávské třídy a Náměstí Míru). Profesor Bohumil Prusík zemřel 6. září 1964 ve Výzkumném ústavu balneologickém v Mariánských Lázních (1, 4, 5, 7).

ORIENTACE NA ANGLOSASKOU MEDICÍNU

Profesora Prusíka významně ovlivnili jeho dva učitelé, přednostové II. interní kliniky. Jak uvádí jeho přítel a spolupracovník profesor Vladimír Vondráček: „Thomayer jako první učitel mu dal základy vnitřního lékařství a svůj medicínský názor, Pelnář jako druhý učitel báděl nad jeho dalším vědeckým vývojem a dal mu své pojetí lékařské.“ (1) Akademik Charvát, Prusíkův spolupracovník z II. interní kliniky, vzpomíná na něho takto: „Prvním docentem se stal Prusík, druhým byl Vanýsek, třetím já. Prusík se věnoval kardiologii a byl první, kdo u nás razil cestu na Západ. V Anglii byl již před první světovou válkou (1913); v době, kdy se jezdilo jen do Německa, pouze pokročilí lékaři jako Thomayer, Syllaba, Pelnář či Heveroch jezdili do Francie. Po válce Prusík nejenže jel do Anglie znovu, ale přivezl také laboratorní pomůcky – díky nimu jsme měli na II. interní klinice aparaturu na určování

močoviny nebo pipety na náběr glykemií. Jeho jméno mělo v Londýně dobrý zvuk.“ (7) A profesor Charvát připomíná zakladatele IV. interní kliniky ještě jednou: „... první moderní knížka, ze které jsme sáli jako z rosy, byly vyšetřovací metody, kterou napsali Klein, Prusík a Vanýsek. Klein byl z I. interní kliniky, zabýval se gastrointestinálním traktem, psal o sondáži, vyšetření žaludeční šťávy a stolice, Prusík o sráci a koloběhu a Vanýsek o metabolismu.“ (7) (Pozn. aut.: Jedná se o publikaci Klein K, Prusík B, Vanýsek F. Funkcionální vyšetřování zařizovacího ústrojí a ledvin. Praha, Spolek českých lékařů, 1923.)

Profesor Prusík měl na svou dobu nevšední zájem o laboratorní a technické novinky. Jako jeden z prvních pracovníků lékařské fakulty, kteří se odborně a vědecky prosadili ve 20. letech 20. století, se orientoval na anglosaskou medicínu, na fyziologické a biochemické aspekty chorobných stavů (z dnešního pohledu na patologickou, respektive klinickou fyziologii a patobiochemii) a jejich klinickou interpretaci (5, 6, 7). Po stránce medicínské i odborně-vědecké byl zaměřen polytematicky. „Přehlédneme-li činnost Prusíkovu, vidíme, že pracoval a publikoval v oboru rentgenologie, revmatologie, pneumologie, přeměny látkové, gastroenterologie, endokrinologie a laboratorních metod. Težitiště vědecké práce Prusíka je však v chorobách oběhu krevního, a to jak kardiologie, tak zvláště angiologie.“ (1)

Vzpomínka významného českého gastroenterologa profesora Zdeňka Mařatky dokládá zajímavou skutečnost, že Prusíkův zájem o laboratorní metody převážil i v rámci interní propedeutiky nad fyzikálními vyšetřovacími metodami. „V šestém semestru (1932) jsem se přihlásil jako fiškus na propedeutickou kliniku prof. Prusíka a spolu s dvacítkou spolužáků vnikal do tajů klinické medicíny. Prof. Prusík, nejstarší spolupracovník prof. Pelnáře, právě převzal tuto kliniku po profesoru Veselém, jenž byl představitelem staršího typu kliniků – praktiků, a vehementně ji přebudoval v moderní ústav s diagnostikou založenou převážně na laboratorním vyšetření a na účinné a mnohdy riskantní terapii. Výuka fiškusů záležela převážně v tom, že sami prováděli laboratorní vyšetření všemi dostupnými metodami u každého nemocného. Fyzikálními vyšetřovacími metodám se věnovala poměrně menší pozornost.“ (8)

PRIORITNÍ OBJEVY A POPISY KLINICKÝCH STAVŮ, INOVACE V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ

Profesor Prusík publikoval v letech 1910 až 1956 více než 150 prací v domácích i zahraničních časopisech a 20 monografií nebo kapitol v monografiích. Po roce 1956 uvádějí medicínské databáze 12 Prusíkových prací v tuzemských a čtyři v zahraničních časopisech. Z knižních publikací je třeba jmenovat následující: Pituitrin a jeho úloha jako diuretika tkáňového (Praha, 1926); Klinický obraz úplavice cukrové (In: Úplavice cukrová, 1932); Esenciální hypertenze (In: Nemoc Brightova, 1932); Vaskulární hypertenze (ibidem); Nefroskleróza benigní a maligní (ibidem); Léčení chorob věnčitých tepen srdečních a některých arytmií (In: Elektrokardiografie v praxi, 1932); Jak rozlišíme některé druhy dušnosti (In: Dušnost, 1933); Nemoci srdce a cév (Pathologie a terapie nemocí vnitřních, I. vydání, 1934); Vyšetřování srdce a velkých cév (In: Rentgenologie hrudníku, 1935); Šok, kolaps, mdloba (In: Bezvědomí a náhlé poruchy vědomí, Praha 1936); Náhlé krvácení, náhlé dušení (ibidem); Alergie z potravy (In: Potrava jako příčina nemocí, 1941); Astma průduškové (In: Moderní léčení průduškového astmatu, Praha 1944); Dýchavice (ibidem); Nemoci dýchacího ústrojí (In: Pathologie a terapie nemocí vnitřních, II. vydání, 1948); Propedeutika nemocí vnitřních (Praha 1954); Nemoci srdce a cév (II. vydání Pathologie a terapie nemocí vnitřních, 1956); Propedeutika nemocí vnitřních I. a II. díl (Praha 1956).

Stejně bohatá byla přednášková činnost profesora Prusíka. Za padesát let aktivního medicínského působení proslavil 160 ústních sdělení na domácích a mezinárodních odborných akcích. Ač byla zaměřena polytematicky, převaha ústních sdělení měla těžiště v kardiologii a angiologii (1).

Je nezbytné připomenout prioritní objevy a popisy klinických stavů, které jsou spojeny se jménem Bohumila Prusíka. Jako jeden z prvních popsal hyperabdukční syndrom (1917), akční svalové potenciály (1923) (1), význam jater pro konverzii hemoglobinu na žlučová barviva (9). V letech 1925–1927 zkoumal význam pituitrinu (hypofyzární extrakt obsahující oxytocin/vasopresin) jako tkáňového diuretika (10). V roce 1929 se zabýval měřením cirkulační rychlosti pomocí bromovaného cholin-kathepsinu (11, 12, 13). Profesor Prusík též popsal klinický obraz neurocirkulační astenie; slavnostní Thomayerovu přednášku, pronesenou v roce 1956 na schůzi Spolku lékařů českých v Praze, věnoval její diagnostice a diferenciatní diagnostice. Významným vědeckým a odborným počinem, světově uznávaným, bylo zavedení kyseliny nikotinové do léčby chorob cévních (1937–1940) (14, 15, 16). Se jménem Bohumila Prusíka je též spojeno zavedení inovovaného antikoagulačního léku (ethyl-di-oxykumaryl-acetátu) známého jako Pelentan do klinické praxe, konkrétně v prevenci infarktu myokardu (1).

Profesor Prusík seznámil českou lékařskou veřejnost s moderními vyšetřovacími, diagnostickými a léčebnými postupy. Dnešními slovy přispěl k translaci nových vyšetřovacích, diagnostických a léčebných postupů do klinické praxe. Před první světovou válkou přivezl první klinický elektrokardiograf na II. interní kliniku (1913), o čtyři roky později zavedl kapilaroskopii (1917), v roce 1922 inicioval zavedení mikrometody ke stanovení glykemie podle MacLeana. S doc. Ladislavem Volicerem provedl první perimyelografii (1924) (17) a první arteriografii (1928) (18, 19). O tři roky později navrhl a provedl léčbu retrosternální strumy aktinoterapií (1931). Na Propedeutické klinice zavedl obstrukční ganglia stellata (1935) při léčbě anginy pectoris. Po druhé světové válce se na IV. interní klinice prováděly obstrukční míšních kořenů podle areae radicales viscerales (Headovy zóny) při bolestech vycházejících z viscerálních orgánů. Profesor Prusík byl prvním lékařem v Čechách, který aplikoval nitrožilně digitalis a zavedl inzulin do léčby diabetu (20, 21). Jako jeden z mála odborníků pochopil význam složení stravy pro vznik nemocí a jejich léčbu na odborné úrovni, zasloužil se o zavedení dietetiky jako zdravotního oboru. Z jeho podnětu byla založena Vyšší škola pro výchovu dietních pracovníků (1936) (1). Na I. konferenci Kardiologické společnosti (1929) profesor Prusík předpověděl význam cholesterolu a fosfatidů v patogenezi aterosklerózy (1).

MEZINÁRODNÍ KONTAKTY

Již jako mladý lékař navázal Bohumil Prusík mezinárodní odborné kontakty, zejména v Anglii a Francii. Za svého života zastával významné funkce ve více než deseti lékařských společnostech. Byl čestným nebo dopisujícím členem četných zahraničních lékařských institucí (Royal Institute of Public Health, Comité International de la Ligue Internationale contre le Rhumatisme, Association des Médecins de la Langue Française, Sociétés Royale de Médecine de Gand, Sociétés Française de Pathologie Respiratoire, Společnost bulharských lékařů v Sofii, Argentinská Liga proti reumatismu, Rumunská Liga proti reumatismu, Dánská Liga proti reumatismu v Kodani, Sociétés Française de Cardiologie, Sociétés Médicales des Hôpitaux, Mezinárodní komitě Angiologické společnosti,

Mezinárodní rentgenologická společnost). Vyvrcholením odborné prestiže a mezinárodního ohlasu profesora Prusíka bylo jeho zvolení prezidentem Mezinárodní angiologické unie v r. 1961; tuto funkci zastával až do své smrti (1, 6).

Bohumil Prusík již za svého prvního londýnského pobytu navázal přátelství s Paulem D. Whitem z Bostonu (1876–1973), významným americkým kardiologem a průkopníkem preventivní medicíny. Osobně se znal též se zakladatelem kardiologické epidemiologie dr. Ancelem B. Keysem (1904–2004), iniciátorem a hlavním autorem „Studie sedmi zemí“. Jeho osobní konexe s prof. Ignacio Chávezem (1897–1979), zakladatelem Národního kardiologického ústavu v Mexico City, umožnily studijní pobyty českých lékařů v Mexiku. Nelze opomenout ani pracovní kontakty s prof. Nikolajem N. Aničkovem (1885–1964), světově proslulým ruským patologem, který jako první formuloval cholesterolovou teorii aterosklerózy. Za vedení prof. Prusíka navštívili IV. interní kliniku profesori Boris V. Iljinskij z Petrohradu, Aleksandr L. Mjasnikov z Moskvy, Vittorio Puddu z Říma a další.

PRUSÍKOVA ŠKOLA

Profesor Prusík byl nadšený učitel. Rád se věnoval medicíně a při výuce u lůžka používal různé pomůcky, např. dvojitý fonendoskop. V rámci svých přednášek demonstroval zajímavé pacienty a vyvolával posluchače, aby sami vyšetřovali; jeho asistent Jan Hrabáně přenášel mikrofonom auskultační fenomény. Za svého působení v přednostenských funkcích na Propedeutické klinice, I. interním oddělení Vinohradské nemocnice a IV. interní klinice vychoval profesor Prusík desítky odborníků, kteří utvářeli českou medicínu zejména v 50. až 80. letech 20. století. Profesor Vladimír Vondráček odhaduje, že jejich počet se blíží číslu 80; z nich 22 získalo venia docendi. Mezi ně patří profesor Antonín Vančura (1899–1956), významný internista, proslulý klinickým výzkumem arteriální hypertenze, pozdější přednosta II. interní kliniky; profesor Vladimír Vondráček (1895–1978), přední český psychiatr, psychofarmakolog, přednosta Psychiatrické kliniky; profesor Josef Mašek (1908–1994), první Prusíkem habilitovaný docent po druhé světové válce, spoluzakladatel moderní české gastroenterologie a nutriologie, zakladatel a přednosta Ústavu pro výzkum výživy lidu. Z dalších to byli docent Miloš Nedvěd (1908–1943), nadějný lékař a vědecký pracovník, který tragicky zahynul v Osvětimi, docent František Tvaroh (1906–1991), endokrinologický konziliář kliniky a ředitel Studentského zdravotnického ústavu, docent Ladislav Volicer (1894–1987), rentgenolog-internista, který provedl spolu s profesorem Prusíkem první perimyelografii v českých zemích (1923) a první angiografii u kritické končtinové ischemie (1928) (1, 3, 4).

Nejbližším Prusíkovým spolupracovníkem a přítelem byl profesor Zdeněk Reiniš (1914–1984), přední angiolog, který se zaměřil na experimentální studium aterosklerózy a epidemiologický výzkum rizikových faktorů ischemické choroby srdeční. Byl ředitelem Angiologické laboratoře (1963–1984), předsedou Čs. kardiologické společnosti, zorganizoval v Praze několik mezinárodních kongresů. Z angiologické školy profesora Prusíka je třeba na prvním místě uvést docenta Josefa Pokorného (1915–2003), který spolu s profesorem Rudolfem Vaněčkem objasnil klinický význam a histologickou skladbu migrujících flebitid u Buergerovy choroby. Dalším významným žákem profesora Prusíka byl

docent Antonín Krčlík (1916–1994), uznávaný jako zakladatel české flebologie. Výzkumem arteriální hypertenze se zabýval docent Evžen Eiselt (1916–1981), vnuk profesora Bohumila Eiselta. Jedním z posledních žáků Prusíkovy angiologické školy byl docent Vladimír Puchmayer (1929–2008), pořadím pátý přednosta IV. interní kliniky, který vypracoval metodiku rehabilitace cévních onemocnění. Dosud žijí dva přímí žáci profesora Prusíka, a to MUDr. Bohuslav Procházka (*1928), který vedl klinické laboratoře, a profesor Adolf Slabý (*1932), jenž se podílel na práci epidemiologické skupiny a zabýval se výzkumem systému renin – angiotenzin (1, 6).

Rozvoj gastroenterologie Prusíkovy kliniky byl spojen především s osobností profesora Mojžíry Fučíka (1913–2011), pořadím druhého přednosta kliniky. Profesor Fučík se zasloužil o rozvoj endoskopických metod, inicioval zavedení nepřímé jaterní biopsie, zabýval se onkologickou gastroenterologií. Byl předsedou Československé gastroenterologické společnosti ČLS JEP a místopředsedou České internistické společnosti ČLS JEP. Výraznou osobností gastroenterologické skupiny byla docentka Markéta Jablonská (1920–2001); zaměřila se na hepatologii a studium žaludeční sekrece, později se věnovala výzkumu kolorektálního karcinomu (6).

Mezi prvními lékaři, kteří nastoupili na kliniku hned po jejím založení, byl docent Ota Riedl (1915–1983), internista širokého rozhledu se zaměřením na revmatologii, klinickou farmakologii a toxikologii. Dlouhá léta byl zástupcem přednosta kliniky, působil jako předseda Internistické společnosti ČLS JEP a vedoucí redaktor Sborníku lékařského (nyní Prague Medical Report) a Časopisu lékařů českých. Na klinice působil docent Přemysl Doberský (1918–1983), obezitolog a dietetik, hlavní autor dietního systému jako závazné celostátní normy (22); později založil Pracoviště experimentální dietetiky a byl místopředsedou Společnosti pro výživu (6, 7).

Profesor Jiří Skořepa (1921–2003), pořadím třetí přednosta IV. interní kliniky, položil na klinice základy lipidologie. Věnoval se tropickému lékařství, ale jeho hlavní vědecký zájem patřil enzymologii lipidové přeměny, metabolismu mastných kyselin a úloze lipidů v patogenezi aterosklerózy a zhoubných nádorů. Byl čestným členem řady zahraničních odborných společností, nositelem pamětní medaile Humboldtovy univerzity a prorektorem Univerzity Karlovy.

Mezi žáky Prusíkovy internistické školy uvádí prof. Vondráček ve svých pamětech také velký počet primářů a vedoucích lékařů: byli to např. bratři František Čistín (Milovice) a Jan Čistín (Hradec Králové), Bedřich Dvořák, Josef Havránek, Jan Konrád (Turnov), Josef Mates (Mariánské Lázně), František Mládek (Vráž u Písku), Matěj Odřejčák (Bratislava), Bohumil Svoboda (Jablonec nad Nisou), František Tion (Sanops), František Závodný (Sanops) a další (1).

PROFESNÍ KVALITY I KOUZLO OSOBNOSTI

Máme-li závěrem shrnout základní údaje o životě a díle profesora Bohumila Prusíka, spolu s názory jeho současníků i pozdějších hodnotitelů, můžeme konstatovat, že to byl především vynikající lékař, který vycházel z hlubokých znalostí a osobní zkušenosti v celém rozsahu vnitřního lékařství a v mnoha směrech předešel svou dobu. Publikoval objektivní studie, především z oboru kardiologie a angiologie; právem je považován za zakladatele angiologie v naší zemi. Mnoho energie a organizačních schopností věnoval své klinice a pražské lékařské fakultě, vychoval řadu vynikajících

žáků. Jako respektovaný člen četných národních i zahraničních odborných společností udržoval kontakty s předními osobnostmi evropské i americké medicíny. Měl nesporné kouzlo osobnosti, mezi jeho přáteli byli vynikající hudebníci a výtvarní umělci. I pro naši dobu může být profesor Prusík vzorem klinického lékaře, vysokoškolského pedagoga a cílevědomého výzkumného pracovníka.

Literatura

- 1. Vondráček V.** Profesor MUDr. Bohumil Prusík. In: Pokroky ve vnitřním lékařství. Praha: SZN 1956, 1–43.
- 2. Prusík B.** Periferní cévy a jich účast na oběhu krevním. Čas lék čes 1920; 59: 61–64, 81–83, 95–98.
- 3. Vondráček V.** Lékař dále vzpomíná (1920–1938). 1. vyd. Praha: Avicenum 1977.
- 4. Vondráček V.** Konec vzpomínání (1938–1945). 1. vyd. Praha: Avicenum 1977.
- 5. Franc M., Bohumil Prusík (1986–1963).** Masarykův ústav – Archiv AV ČR. <http://abicko.avcr.cz/archiv/2006/5/07>
- 6. Puchmayer V., Bartůněk P.** Bojovník proti bolesti. Praha: Avicenum 1986.
- 7. Charvát J.** Můj Labyrint světa, vzpomínky, zápisky z deníků. 1. vyd. Praha: Galén 2005.
- 8. Mařatka Z.** Paměti. Praha: Karolinum 1997.
- 9. M'Nee JM, Prusík B.** The effect of experimental exclusion of the liver on the formation of bile-pigment. A further contribution to the study of haemolytic icterus. J Pathol Bacteriol 1924; 27: 95–110.
- 10. Prusík B.** Pituitrin a jeho účín na systém cévní a srdce. Praha: Česká akademie věd a umění 1927, 132 s.
- 11. Prusík B.** Nová metoda ku zjištění rychlosti proudu krevního. Čas lék čes 1929; 68: 1713–1716.
- 12. Prusík B., Mikešová M.** Rychlost proudu krevního a jeho klinický význam. Čas lék čes 1930; 69: 893–898, 931–935.
- 13. Prusík B., Mikešová M.** Cholinové deriváty a jejich účín na oběh krevní v intravenózní injekci. Čas lék čes 1931; 70: 1249–1253, 1288–1290, 1317–1320.
- 14. Prusík B., Svatoš F.** Nové cesty k léčení trofických změn u obliterujících arteritid. Čas lék čes 1939; 78: 1081–1085.
- 15. Prusík B.** New method of treatment of peripheral vascular disease. Sofia: Chr. G. Danoff 1940, 6 s.
- 16. Prusík B.** A Method of treatment of obliterating endarteritis, with trophic lesions, in the extremities. The eutrophic effect of niacin derivatives. Cardiologia 1949; 14: 81–93.
- 17. Prusík B., Volicer L.** Perimyelografie olejovými roztoky jodu. Čas lék čes 1924; 63: 586–590.
- 18. Prusík B., Volicer L.** Rentgenografické vyšetřování cév periferních (arteriografie). Čas lék čes 1928; 67: 41–47.
- 19. Prusík B., Volicer L.** Klinické výsledky rentgenografie arterií po vstříknutí jodového oleje. Čas lék čes 1928; 67: 498–503, 549–552, 581–585, 614–617, 655–658, 683–686.
- 20. Prusík B., Basař F.** Jak léčíme diabetes mellitus dietou a insulinem? Pokyny pro praxi. Prakt lék 1924; 4: 328–335.
- 21. Prusík B., Basař F.** Jak léčíme diabetes mellitus dietou a insulinem? Trvalé léčení insulinem. Prakt lék 1924; 4: 365–369.
- 22. Doberský P a kol.** Nový dietní systém pro nemocnice. 1. vyd. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství 1955, 320 s.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
Tel.: 224 962 506
e-mail: zak.ales@email.cz

Úloha bilirubinu v prevenci kardiovaskulárních a nádorových onemocnění

Libor Víték

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 10–14

SOUHRN

Oxidační stres hraje významnou roli v patogenezi řady civilizačních onemocnění, kardiovaskulárními chorobami počínaje, přes nemoci nádorové až po onemocnění autoimunitní a neurodegenerativní. Bilirubin je hlavním produktem katabolické dráhy hemu v krevním řečišti. Po dlouhou dobu byl považován pouze za odpadní produkt katabolismu hemu, data z posledních dvaceti let však prokazují jeho významné protektivní vlastnosti, kterými se spolupodílí na ochraně před rozvojem civilizačních chorob. Existuje dnes již mnoho desítek

experimentálních i klinických studií dokumentujících asociaci mezi nízkými koncentracemi bilirubinu v cirkulaci a nemocemi srdce a cév i některými zhoubnými nádory. Naopak jedinci s mírně zvýšenými koncentracemi bilirubinu v krvi, typicky pozorovanými například u Gilbertova syndromu, mají rizika těchto chorob výrazně snížena.

KLÍČOVÁ SLOVA

antioxidant, bilirubin, nádorová onemocnění, kardiovaskulární nemoci, Gilbertův syndrom, oxidační stres

SUMMARY

Víték L. Role of bilirubin in the prevention of cardiovascular diseases and cancer

Oxidative stress contributes importantly to pathogenesis of numerous civilization diseases, including cardiovascular diseases, cancer, as well as autoimmune and neurodegenerative conditions. Bilirubin is the major product of the heme catabolic pathway in the intravascular compartment. For long time, bilirubin was considered to be only a waste product, however, recent data from the last two decades have proved its important protective properties, which contributes

to defense against development of civilization diseases. Numerous experimental as well as clinical studies have demonstrated association between low bilirubin concentrations and cardiovascular diseases, as well as certain cancers. On the other hand, subjects with mildly elevated blood bilirubin levels, typical for Gilbert syndrome, have decreased risk of these diseases.

KEYWORDS

antioxidant, bilirubin, cancer, cardiovascular diseases, Gilbert syndrome, oxidative stress

ÚVOD

Bilirubin je konečným produktem katabolismu hemu v systémové cirkulaci člověka. Tradičně je považován za nepříznivý marker progresu jaterních chorob, koneckonců je součástí řady skórovacích systémů používaných v rutinní klinické praxi. Při extrémně zvýšených koncentracích se navíc jedná o látku potenciálně nebezpečnou pro centrální nervový systém, zejména v novorozeneckém období (1).

Na druhou stranu však údaje z poslední doby přesvědčivě ukazují, že mírná elevace hladin bilirubinu v séru má v důsledku jeho silných antioxidačních a dalších biologických vlastností pro organismus významný ochranný účinek (2). Týká se to především nemocí, v jejichž patogenezi hraje velkou roli oxidační stres, jako jsou ateroskleróza, některé nádorové choroby nebo zánětlivá, autoimunitní či neurodegenerativní onemocnění (2).

Fyziologické koncentrace bilirubinu v krevním séru jsou udávány v rozmezí 3–17 $\mu\text{mol/l}$, což jistě není zcela správně. Medián koncentrací bilirubinu v běžné populaci činí okolo 10 $\mu\text{mol/l}$, hodnoty < 7 $\mu\text{mol/l}$ jsou nepochybně nízké a velmi pravděpodobně patologické (3). Bylo opakovaně prokázáno, že příliš nízké koncentrace bilirubinu v krevním séru jsou asociovány s vyšším rizikem nemocí kardiovaskulárních (3),

některých nádorových (4), ale třeba i Crohnovy nemoci (5), autoimunitních chorob (6) či schizofrenie (7). Důvody těchto asociací nejsou v současnosti zcela jasné, podle teorie reverzní kauzality je pravděpodobné, že u onemocnění sdružených s vysokým oxidačním stresem dochází ke zvýšené konzumpci antioxidačně působícího bilirubinu. Není ovšem vyloučeno, že za nízké hladiny bilirubinu u jedinců postižených těmito nemocemi mohou alespoň částečně genetické faktory (8).

Koncentrace bilirubinu v krevním séru se navíc velmi liší podle pohlaví, ženy mají koncentrace významně nižší než muži (9). Hodnoty v populaci mají bimodální charakter (nejsou tedy normálně rozloženy) – kolísají v závislosti na mnoha faktorech, jako jsou například diurnální rytmy, hladovění, abúzus alkoholu, specifické dietetické faktory, fyzická námaha či interkurentní onemocnění (1), a tato fakta by měla být zohledněna při vytváření fyziologických mezí.

Bimodální charakter koncentrací bilirubinu v krevním séru je dán faktem, že zhruba 5–9 % populace má tzv. Gilbertův syndrom neboli syndrom benigní hyperbilirubinemie (u kterého se za typické považují koncentrace bilirubinu v rozmezí 17–70 $\mu\text{mol/l}$). Vzhledem k tomu, že bilirubin v těchto koncentracích nepředstavuje pro tyto jedince prakticky žádná rizika (s výjimkou vyššího rizika pigmentové cholelitiázy a případné toxicity některých xenobiotik) a benefity

ve smyslu snížení rizik nemocí asociovaných se zvýšeným oxidačním stresem jednoznačně převažují, je otázkou, zdali mají být koncentrace nekonjugovaného bilirubinu > 17 $\mu\text{mol/l}$ (jsou-li způsobeny Gilbertovým syndromem) považovány za patologické.

BIOLOGICKÉ VLASTNOSTI BILIRUBINU

Jak je možné, že již jen velmi mírné zvýšení systémových koncentrací bilirubinu je asociováno s významným snížením rizik civilizačních nemocí? Odpověď leží v unikátních biologických vlastnostech bilirubinu (viz tab. 1). Bilirubin je považován za nejsilnější endogenní antioxidant v lidském těle (10). Bilirubin 30× účinněji brání oxidaci LDL než vitamin E (11) a je skutečně hlavním antioxidantem podílejícím se na celkové antioxidační kapacitě krevního séra (12).

Tab. 1 Pleiotropní účinky bilirubinu bráníci procesu aterosklerózy

Cíl	Účinek bilirubinu
Cévy	↓ krevní tlak (51)
	↑ arteriální elasticita (52)
	↑ koronární vazoreaktivita (53)
Akumulace tuku	negativní asociace s obezitou (54)
Metabolismus lipidů	↓ LDL cholesterol (55)
	↓ triacylglyceroly (55)
	↑ HDL cholesterol (55)
Metabolismus sacharidů	↑ inzulinová senzitivita (56)
	↓ inzulinová rezistence (57), což vede k nižšímu výskytu diabetu a metabolického syndromu (58)
Krevní destičky a hemostáza	↓ aktivace krevních destiček (59)
	↓ objem krevních destiček (60)
	↑ aPTT (61)
Oxidační stres	↑ celková antioxidační kapacita (12)
	↓ LDL oxidace (11)
	↓ produkce AGEs (62)
	↓ produkce superoxidu inhibicí NADPH oxidázy (63)
Zánět	↓ aktivace komplementu (14)
	↓ produkce prozánětlivých cytokinů (64)
	↓ koncentrace hsCRP v séru (15)
	↓ protilátkové odpovědi (16)
	↑ diferenciaci T regulačních lymfocytů (17)
Oxid dusnatý	↓ indukce iNOS (65)
Buněčná adheze	↓ exprese VCAM-1/ICAM-1/E-selektinu (18)
	↓ transendotelová migrace leukocytů (66)
Intracelulární signalizace	↓ fosforylace intracelulárních proteinů (19)
	↓ MAPK dráha (67)
	↓ NADPH oxidázová dráha (63)
	↑ PTEN tumor supresorová dráha (68)
	↓ aktivace NF-kB (69)

Bilirubin má však řadu dalších účinků, působí supresivně na imunitní systém, a to prakticky na všech úrovních (13): inhibuje činnost komplementu (14), snižuje hladiny C-reaktivního proteinu (15), blokuje protilátkovou odpověď (je kupříkladu známo, že děti se závažnějším průběhem novorozenecké žloutenky mají horší úspěšnost rutinní vakcinace) (16), má navíc významné modulační účinky na diferenciaci T regulačních lymfocytů (17). Bilirubin dále ovlivňuje expresi endotelových adhezních molekul, čímž brání endotelové dysfunkci (18), zasahuje i do buněčné signalizace inhibicí fosforylace intracelulárních signalizačních bílkovin (19). Všechny tyto účinky nepochybně zasahují do patogeneze řady chorob a vysvětlují tak pleiotropní působení bilirubinu.

BILIRUBIN A KARDIOVASKULÁRNÍ NEMOCI

Vztah mezi bilirubinemií a aterosklerózou koronárních tepen byl poprvé popsán v roce 1994 ve studii na pilotech americké armády; nízké hladiny bilirubinu představovaly v této studii stejné riziko aterosklerózy jako kouření, vysoký krevní tlak nebo nízké hladiny HDL cholesterolu (20). Tato data byla opakovaně potvrzena v desítkách dalších studiích publikovaných v posledních dvou dekadách (2).

Protektivní vliv bilirubinu byl potvrzen i v naší metaanalýze celkem 11 studií zahrnujících celkem více než 10 tisíc mužů. Jako hodnota diskriminující kardiovaskulární riziko byla na základě této metaanalýzy určena sérová koncentrace bilirubinu 10 $\mu\text{mol/l}$. Současně bylo zjištěno, že nárůst sérového bilirubinu o každý 1 $\mu\text{mol/l}$ je asociován se snížením rizika ICHS o 6,5 % (3). Je třeba zdůraznit, že vyšší hladiny bilirubinu vyvolané chronickým jaterním onemocněním již žádnou ochranu neposkytují a tito nemocní mají naopak vyšší riziko rozvoje aterosklerózy.

Jisté stojí za zmínku, že prediktivní hodnota sérových koncentrací bilirubinu pro odhad kardiovaskulárního rizika je stejná jako pro HDL cholesterol (21), a dokonce byl ve Spojených státech amerických patentován algoritmus zahrnující bilirubin jako faktor významně zpřesňující odhad kardiovaskulárního rizika (22). Není tedy překvapením, že naopak vyšší bilirubinemie, typická pro Gilbertův syndrom (benigní hyperbilirubinemie) je asociována s významně nižším rizikem ischemické choroby srdeční (23). Ochranný účinek bilirubinu se nevztahuje přirozeně jen na koronární řečiště, existují důkazy o negativní asociaci mezi hladinami bilirubinu a aterosklerózou karotických tepen (24) i vaskulárního řečiště dolních končetin (25).

Kromě těchto – dnes již obecně přijímaných – protektivních efektů má bilirubin pravděpodobně také účinky antiarytmické (26). Je nutné také zdůraznit, že existují klinické důkazy prokazující negativní vztah mezi systémovými koncentracemi bilirubinu a řadou zdánlivě heterogenních onemocnění, jež jsou však významně asociována s vysokým rizikem aterosklerotického postižení. Mezi takové cho-

roby patří například chronická obstrukční choroba bronchopulmonální (27, 28), idiopatické střevní záněty (5, 29), systémový lupus erythematosus (6, 30), revmatoidní artritida (31, 32), psoriáza (33, 34), schizofrenie (6, 35), roztroušená skleróza (36, 37), osteoporóza (38, 39) či preeklampsie (40, 41). Tato data naznačují možné společné molekulární mechanismy protektivních účinků bilirubinu.

BILIRUBIN A NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

Ačkoli klinických studií zkoumajících vztah mezi sérovými koncentracemi bilirubinu a nádorovými chorobami máme k dispozici nepoměrně méně než v případě kardiovaskulárních nemocí, bilirubin velmi pravděpodobně snižuje i riziko vzniku zhoubných nádorů. Kromě obecných buněčných mechanismů popsaných výše, které nepochybně zasahují rovněž do procesu kancerogeneze, je bilirubin velmi potentní antimutagen (42) a antigenotoxickou látkou (43, 44).

Dosud nejvýznamnějším důkazem pro toto možné antikancerogenní působení bilirubinu je rozsáhlá studie Zuckera a jeho spolupracovníků, kteří na populaci čítající téměř 17 milionů Američanů nad 17 let zjistili negativní vztah mezi hladinami bilirubinu a nedermatologickými malignitami (9). Navíc zvýšení bilirubinu o 17 $\mu\text{mol/l}$ (tedy odpovídající zhruba fenotypu Gilbertova syndromu) bylo asociováno se čtyřnásobně nižším výskytem kolorektálního karcinomu. Tento negativní vztah mezi systémovými koncentracemi bilirubinu a rizikem kolorektálního karcinomu jsme prokázali i v naší recentní studii (4). Podobné výsledky s negativním vztahem sérového bilirubinu k mortalitě na zhoubné nádory byly popsány i v rozsáhlé belgické studii (45).

Významná je také rozsáhlá britská studie popisující na více než půlmilionové populaci podobný negativní vztah bilirubinu k riziku bronchogenního karcinomu (27) a podobně vyznívá i vztah k riziku karcinomu prsu. U posledního onemocnění je vztah komplikovanější, protože zde do hry vstupuje možné snížení biotransformace estrogenů u žen s genotypem pro Gilbertův syndrom, které může naopak působit prokancerogenně (46), a tudíž případný antikancerogenní účinek mírně zvýšených koncentrací bilirubinu nemusí být vždy patrný.

OVLIVŇUJE BILIRUBIN CELKOVOU MORTALITU?

Tato otázka je nasnadě, neboť kardiovaskulární a nádorová onemocnění jsou zodpovědná za zhruba 75 % všech úmrtí v rozvinutých zemích. Není tedy překvapením, že v souladu s významnými protektivními účinky bilirubinu na aterosklerózu i kancerogenezi jsou k dispozici i data prokazující vztah mezi hladinami bilirubinu v krevním séru a celkovou mortalitou.

Bylo zjištěno, že sérové koncentrace bilirubinu < 8 $\mu\text{mol/l}$ významně zvyšují u mužů riziko celkové mortality v porovnání s jedinci s vyšší bilirubinemií; muži s mírnou hyperbilirubinemií měli riziko celkové úmrtnosti sníženo dokonce o 30–50 % v závislosti na dalších faktorech (47). Podobně vyzněla i obří studie provedená na 2 milionech pojištěnců ve Spojených státech amerických – muži s nízkými koncentracemi bilirubinu měli podstatně vyšší úmrtnost (48). Z několika dalších je třeba ještě vyzdvihnout britskou studii provedenou na 130 tisících jedincích, ve které byla popsána 2× nižší

mortalita u jedinců s Gilbertovým syndromem v porovnání s normobilirubinickou populací (49).

ZÁVĚR

Stále více klinických dat dokazuje, že bilirubin hraje významnou roli v antioxidační ochraně organismu a jeho koncentrace v krvi jsou důležitým prediktorem nemocí asociovaných se zvýšeným oxidačním stresem. Existují dokonce snahy mírně zvýšit jeho hladiny v cirkulaci – vyvolat iatrogeně Gilbertův syndrom (50) s cílem zvýšit antioxidační potenciál organismu, nejlépe pomocí nutraceutik, která by mírně stimulovala produkci bilirubinu a souběžně mírně inhibovala jeho biotransformaci v játrech.

Je také nicméně třeba přiznat, že nám stále chybí vysvětlení, proč jsou popisované protektivní účinky bilirubinu podstatně silnější u mužů než u žen, a stále ještě neznáme všechny mechanismy, kterými jsou tyto protektivní účinky zprostředkovány.

Tato práce byla podpořena programem PRVOUK-P25/LF1/2 Univerzity Karlovy v Praze a projektem RVO-VFN64165/2015 a AZV 16-27317A.

Literatura

1. Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage-mechanisms and management approaches. *N Engl J Med* 2013; 369: 2021–2030.
2. Wagner KH, Wallner M., Molzer C et al. Looking to the horizon: the role of bilirubin in the development and prevention of age-related chronic diseases. *Clin Sci* 2015; 129: 1–25.
3. Novotny L, Vitek L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies. *Exp Biol Med* 2003; 228: 568–571.
4. Jiraskova A, Novotny J, Novotny L et al. Association of serum bilirubin and promoter variations in HMOX1 and UGT1A1 genes with sporadic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 1549–1555.
5. Lenicek M, Duricova D, Hradsky O et al. The relationship between serum bilirubin and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 481–487.
6. Vitek L, Muchova L, Jancova E et al. Association of systemic lupus erythematosus with low serum bilirubin levels. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 480–484.
7. Vitek L, Novotna M, Lenicek M et al. Serum bilirubin levels and UGT1A1 promoter variations in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010; 178: 449–450.
8. Lin JP, Vitek L, Schwertner HA. Serum bilirubin and genes controlling bilirubin concentrations as biomarkers for cardiovascular disease. *Clin Chem* 2010; 56: 1535–1543.
9. Zucker SD, Horn PS, Sherman KE. Serum bilirubin levels in the US population: Gender effect and inverse correlation with colorectal cancer. *Hepatology* 2004; 40: 827–835.
10. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Phys Rev* 2004; 84: 1381–1478.
11. Wu TW, Fung KP, Yang CC. Unconjugated bilirubin inhibits the oxidation of human low density lipoprotein better than Trolox. *Life Sci* 1994; 54: 477–481.
12. Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9748–9752.
13. Jangi S, Otterbein L, Robson S. The molecular basis for the immunomodulatory activities of unconjugated bilirubin. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 2843–2851.
14. Basiglio CL, Arriaga SM, Pelusa F et al. Complement activation and disease: protective effects of hyperbilirubinemia. *Clin Sci* 2010; 118: 99–113.
15. Vitek L, Malikova I, Kvasnicka J et al. Relationship between serum bilirubin and markers of inflammation and oxidative stress. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: A235.
16. Nejedla Z. The development of immunological factors in infants with hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1970; 45: 102–104.
17. Rocuts F, Zhang X, Yan J et al. Bilirubin promotes de novo generation of T regulatory cells. *Cell Transplant* 2010; 19: 443–451.

- 18. Mazzone GL, Rigato I, Ostrow JD et al.** Bilirubin inhibits the TNF alpha-related induction of three endothelial adhesion molecules. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 386: 338–344.
- 19. Hansen TW, Mathiesen SB, Walaas SI.** Bilirubin has widespread inhibitory effects on protein phosphorylation. *Pediatr Res* 1996; 39: 1072–1077.
- 20. Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G.** Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 1994; 40: 18–23.
- 21. Schwertner HA, Fischer JR jr.** Comparison of various lipid, lipoprotein, and bilirubin combinations as risk factors for predicting coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 150: 381–387.
- 22. Schwertner HA, Fischer JR.** Combined cholesterol and bilirubin tests as risk predictors for coronary artery disease. *USA Patent č. 6869802.* 2005.
- 23. Vitek L, Jirsa M, Brodanova M et al.** Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis* 2002; 160: 449–456.
- 24. Vitek L, Novotny L, Sperl M et al.** The inverse association of elevated serum bilirubin levels with subclinical carotid atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 408–414.
- 25. Wang HY, Han P, Zhang WH et al.** Serum bilirubin level is negatively correlated with disease progression of peripheral arterial disease: an observational cohort study. *Angiology* 2012; 63: 248–253.
- 26. Cure E, Yuce S, Cicek Y, Cure MC.** The effect of Gilbert's syndrome on the dispersions of QT interval and P-wave: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13: 559–565.
- 27. Horsfall LJ, Rait G, Walters K et al.** Serum bilirubin and risk of respiratory disease and death. *J Am Med Assoc* 2011; 305: 691–697.
- 28. Ghoorah K, De Soya A, Kunadian V.** Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. *Cardiol Rev* 2013; 21: 196–202.
- 29. Kayahan H, Sari I, Cullu N et al.** Evaluation of early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2137–2143.
- 30. Scalzi LV, Ballou SP, Park JY et al.** Cardiovascular disease risk awareness in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1458–1464.
- 31. Fischman D, Valluri A, Gorrepati VS et al.** Bilirubin as a protective factor for rheumatoid arthritis: An NHANES study of 2003–2006 data. *J Clin Med Res* 2010; 2: 256–260.
- 32. Garcia-Gomez C, Bianchi M, de la Fuente D et al.** Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J Orthop* 2014; 5: 304–311.
- 33. Balta S, Balta I, Mikhailidis DP et al.** Bilirubin levels and their association with carotid intima media thickness and high-sensitivity C-reactive protein in patients with psoriasis vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 137–142.
- 34. Coumbe AG, Pritzker MR, Duprez DA.** Cardiovascular risk and psoriasis: beyond the traditional risk factors. *Am J Med* 2014; 127: 12–18.
- 35. Unsal C, Oran M, Tureli HO et al.** Detection of subclinical atherosclerosis and diastolic dysfunction in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 1531–1537.
- 36. Peng F, Deng X, Yu Y et al.** Serum bilirubin concentrations and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 1355–1359.
- 37. Christiansen CF, Christensen S, Farkas DK et al.** Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology* 2010; 35: 267–274.
- 38. Bian LQ, Li RZ, Zhang ZY et al.** Effects of total bilirubin on the prevalence of osteoporosis in postmenopausal women without potential liver disease. *J Bone Miner Metab* 2013; 31: 637–643.
- 39. Anagnostis P, Karagiannis A, Kakafika AI et al.** Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? *Osteoporosis Int* 2009; 20: 197–207.
- 40. Breslin E, Kaufmann A, Quenby S.** Bilirubin influences the clinical presentation of pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 111–113.
- 41. McDonald SD, Ray J, Teo K et al.** Measures of cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis in a cohort of women with a remote history of preeclampsia. *Atherosclerosis* 2013; 229: 234–239.
- 42. Bulmer AC, Ried K, Blanchfield JT, Wagner KH.** The anti-mutagenic properties of bile pigments. *Mutat Res* 2008; 658: 28–41.
- 43. Wallner M, Antl N, Rittmannsberger B et al.** Anti-genotoxic potential of bilirubin in vivo: damage to DNA in hyperbilirubinemic human and animal models. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6: 1056–1063.
- 44. Molzer C, Huber H, Steyrer A et al.** Interaction between TNFalpha and tetrapyrroles may account for their anti-genotoxic effects - a novel mechanism for DNA-protection. *J Porph Phthalocyan* 2013; 17: 1157–1166.
- 45. Temme EHM, Zhang J, Schouten EG, Kesteloot H.** Serum bilirubin and 10-year mortality risk in a Belgian population. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 887–894.
- 46. Shatalova EG, Walther SE, Favorova OO et al.** Genetic polymorphisms in human SULT1A1 and UGT1A1 genes associate with breast tumor characteristics: a case-series study. *Breast Cancer Res* 2005; 7: R909–R921.
- 47. Aija R, Lee DC, Sui X et al.** Usefulness of serum bilirubin and cardiorespiratory fitness as predictors of mortality in men. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1438–1442.
- 48. Fulks M, Stout RL, Dolan VF.** Mortality associated with bilirubin levels in insurance applicants. *J Insur Med* 2009; 41: 49–53.
- 49. Horsfall LJ, Nazareth I, Pereira SP, Petersen I.** Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1643–1647.
- 50. McCarty MF.** "Iatrogenic Gilbert syndrome"--a strategy for reducing vascular and cancer risk by increasing plasma unconjugated bilirubin. *Med Hypotheses* 2007; 69: 974–994.
- 51. McCallum L, Panniyammakal J, Hastie CE et al.** Longitudinal Blood Pressure Control, Long-Term Mortality, and Predictive Utility of Serum Liver Enzymes and Bilirubin in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2015; 66: 37–43.
- 52. Li Y, Meng SY, Meng CC et al.** Decreased serum bilirubin is associated with arterial stiffness in men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 375–381.
- 53. Yoshino S, Hamasaki S, Ishida S et al.** Relationship between bilirubin concentration, coronary endothelial function, and inflammatory stress in overweight patients. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 403–412.
- 54. Andersson C, Weeke P, Fosbol EL et al.** Acute effect of weight loss on levels of total bilirubin in obese, cardiovascular high-risk patients: an analysis from the lead-in period of the Sibutramine Cardiovascular Outcome trial. *Metabolism* 2009; 58: 1109–1115.
- 55. Bulmer AC, Verkade HJ, Wagner KH.** Bilirubin and beyond: a review of lipid status in Gilbert's syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection. *Prog Lipid Res* 2013; 52: 193–205.
- 56. Dong H, Huang H, Yun X et al.** Bilirubin increases insulin sensitivity in leptin-receptor deficient and diet-induced obese mice through suppression of ER stress and chronic inflammation. *Endocrinology* 2014; 155: 818–828.
- 57. Guzek M, Jakubowski Z, Badosz P et al.** Inverse association of serum bilirubin with metabolic syndrome and insulin resistance in Polish population. *Przegł Epidemiol* 2012; 66: 495–501.
- 58. Vitek L.** The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. *Front Pharmacol* 2012; 3: 55.
- 59. Kundur AR, Bulmer AC, Singh I.** Unconjugated bilirubin inhibits collagen induced platelet activation. *Platelets* 2014; 25: 45–50.
- 60. Cure MC, Cure E, Kirbas A et al.** The effects of Gilbert's syndrome on the mean platelet volume and other hematological parameters. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013; 24: 484–488.
- 61. Tiker F, Gurakan B, Tarcan A.** Relationship between serum bilirubin and coagulation test results in 1-month-old infants. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 205–207.
- 62. Kalousova M, Novotny L, Zima T, Braun M, Vitek L.** Decreased levels of advanced glycation end-products in patients with Gilbert syndrome. *Cell Mol Biol* 2005; 51: 387–392.
- 63. Lanone S, Bloc S, Foresti R et al.** Bilirubin decreases nos2 expression via inhibition of NAD(P)H oxidase: implications for protection against endotoxic shock in rats. *FASEB J* 2005; 19: 1890–1892.
- 64. Wallner M, Marculescu R, Doberer D, Wolzt M, Wagner O, Vitek L et al.** Protection from age-related increase in lipid biomarkers and inflammation contributes to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome. *Clin Sci* 2013; 125: 257–264.
- 65. Mazzone GL, Rigato I, Tiribelli C.** Unconjugated bilirubin modulates nitric oxide production via iNOS regulation. *Biosci Trends* 2010; 4: 244–248.
- 66. Keshavan P, Deem TL, Schwemberger SJ et al.** Unconjugated bilirubin inhibits VCAM-1-mediated transendothelial leukocyte migration. *J Immunol* 2005; 174: 3709–3718.
- 67. Stoeckius M, Erat A, Fujikawa T et al.** Essential roles of Raf/Extracellular signal-Regulated Kinase/Mitogen-activated Protein Kinase pathway, YY1, and Ca²⁺ influx in growth arrest of human vascular smooth muscle cells by bilirubin. *J Biol Chem* 2012; 287: 15418–15426.

68. Cesaratto L, Calligaris SD, Vascotto C et al. Bilirubin-induced cell toxicity involves PTEN activation through an APE1/Ref-1-dependent pathway. *J Mol Med* 2007; 85: 1099–1112.

69. Mazzone GL, Rigato I, Ostrow JD, Tiribelli C. Bilirubin effect on endothelial adhesion molecules expression is mediated by the NF-kappaB signaling pathway. *Biosci Trends* 2009; 3: 151–157.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D., MBA

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
Ústav lékařské biochemie a laboratorní
diagnostiky 1. lékařské fakulty UK
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
Tel.: 224 964 203
e-mail: libor.vitek@lf1.cuni.cz



Brněnské onkologické dny Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

27. 4. 2016

Brno, Česká republika



27. 4. 2016 - 29. 4. 2016



Areál Veletrhy Brno, a. s., Pavilon E,
Výstaviště 1, 647 00, Brno

Více informací na www.linkos.cz/kongresy/kongresovy-kalendar/



České a slovenské endoskopické dny

5. 5. 2016

Hradec Králové, Česká republika



5. 5. 2016 - 6. 5. 2016



Kongresové centrum Aldis, Hradec Králové

Organizátor: Endoskopická sekce ČGS ČLS JEP a Endoskopická sekcia SGS

Více informací na www.endoskopickedny2016.cz

Desaturázy mastných kyselin: patofyziologie a klinický význam

¹Aleš Žák, ¹Adolf Slabý, ¹Eva Tvrzická, ²Marie Jáchymová, ¹Jaroslav Macáček, ¹Marek Vecka, ¹Miroslav Zeman, ¹Barbora Staňková

¹IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

²Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 15–21

SOUHRN

Stavy asociované s inzulinovou rezistencí, jako jsou nadváha/obezita, diabetes mellitus 2. typu (DM2), kardiovaskulární onemocnění (KVO), některé nádory a neurologicko-psychiatrické choroby, jsou charakterizovány poklesem obsahu vícenenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LC-PUFA). Množství LC-PUFA závisí jednak na exogenním příjmu jejich prekurzorů – kyseliny linolové a α -linolenové – a dále na rychlosti jejich metabolické přeměny, na níž se podílí řada enzymů: delta-6-desaturáza (D6D, FADS2), D5D (FADS1) a elongázy (Elovl2,– 5,6). Změny aktivit D5D/D6D byly popsány u řady chorob, mezi něž patří neurologicko-psychiatrická onemocnění (depresivní poruchy, bipolární afektivní poruchy, demence), metabolická onemocnění (obezita, metabolický syndrom, DM2), KVO (hypertenze, ischemická choroba srdeční), chronické záněty a alergie (Crohnova nemoc, atopický ekzém) a některé nádory. Analogické výsledky byly prokázány asociačními studii mezi genotypy/haplotypy

FADS1/FADS2 a výše uvedeními skupinami onemocnění, případně interakce mezi příjmem kyseliny linolové (LA) i α -linolenové (ALA) a výskytem minoritních alel polymorfismů FADS1/FADS2, které mají ve směs nižší enzymatické aktivity. Pokles aktivit desaturáz se projevuje sníženou koncentrací produktů spojenou se zvýšenou koncentrací substrátu. Byly popsány asociace některých SNP FADS s ischemickou chorobou srdeční, koncentracemi lipidů, oxidačním stresem, glukózovou homeostázou i zánětlivou reakcí. Experimentální studie na zvířecích modelech a výskyt vzácných onemocnění spojených s chyběním, resp. výrazným poklesem aktivit D5D/D6D vyzdvihly význam desaturáz pro zdravý vývoj organismu i pro patogenezi některých chorob

KLÍČOVÁ SLOVA

delta-5-desaturáza, delta-6-desaturáza, geny FADS1/FADS2, vícenenasycené mastné kyseliny, zánět, oxidační stres, kardiovaskulární a metabolické choroby

SUMMARY

Žák A., Slabý A., Tvrzická E., Jáchymová M., Macáček J., Vecka M., Zeman M., Staňková B. Desaturases of fatty acids (FADS) and their physiological and clinical implication

States associated with insulin resistance, as overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus (DM2), cardiovascular diseases (CVD), some cancers and neuropsychiatric diseases are characterized with a decrease of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) levels. Amounts of LC-PUFA depend on the exogenous intake of their precursors [linoleic (LA) and α -linolenic acid (ALA)] and by rate of their metabolism, which is influenced by activities of enzymes, such as Δ 6-desaturase (D6D, FADS2), D5D, FADS1, elongases (Elovl2,– 5, 6). Altered activities of D5D/D6D were described in plenty of diseases, e.g. neuropsychiatric (depressive disorders, bipolar disorder, dementia), metabolic (obesity, metabolic syndrome, DM2) and cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease), inflammatory states and allergy (Crohn's disease, atopic eczema) or some malignancies. Similar results were obtained in studies dealing with the as-

sociations between genotypes/haplotypes of FADS1/FADS2 and above mentioned diseases, or interactions of dietary intake of LA and ALA on one hand and of the polymorphisms of minor alleles of FADS1/FADS2, usually characterized by lower activities, on the other hand.

The decrease of the desaturases activities leads to decreased concentrations of products with concomitant increased concentrations of substrates. Associations of some SNP FADS with coronary heart disease, concentrations of plasma lipids, oxidative stress, glucose homeostasis, and inflammatory reaction, were described. Experimental studies on animal models and occurrence of rare diseases, associated with missing or with marked fall activities of D5D/D6D emphasized the significance of desaturases for healthy development of organism as well as for pathogenesis of some disease.

KEYWORDS

delta-5-desaturase, delta-6-desaturase, genes FADS1/FADS2, polyunsaturated fatty acids, inflammation, oxidative stress, cardiovascular and metabolic diseases

ÚVOD

Trvající vysoká mortalita a morbidita na kardiovaskulární onemocnění (KVO) v ekonomicky vyspělých zemích souvisí s vysokou prevalencí stavů s inzulinovou rezistencí (IR). Inzulinová rezistence je charakteristická pro nadváhu (resp. obezitu), metabolický syndrom (MS), diabetes mellitus 2. typu (DM2), kardiovaskulární choroby, neurologicko-psychiatrická onemocnění (deprese, bipolární afektivní

poruchy, schizofrenie, demence) a některé nádory (1–3). Pokles obsahu vícenenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LC-PUFA – long-chain polyunsaturated fatty acids) v krvi a tkáních je jednou z charakteristických známek stavů s IR a byl popsán u výše uvedených chorobných stavů. Z nutričních rizikových faktorů k rozvoji IR přispívají pozitivní energetická bilance, zvýšený příjem nasycených mastných kyselin (SFA – saturated fatty acids), trans-izomerů

mastných kyselin (TFA) či rafinovaných cukrů (především fruktózy a sacharózy) a nedostatečný příjem PUFA řady n-3 a n-6 (1, 4, 5).

Množství LC-PUFA závisí na příjmu kyseliny linolové (LA, 18:3n-6) a α -linolenové (ALA, 18:3n-3) potravou i aktivitě enzymů (desaturázy, elongázy) řídících jejich syntézu. V současné běžné stravě průmyslově vyspělých zemí (modern Western diet) LA přispívá z 85–89 % k celkovému příjmu PUFA, ALA se pak podílí zhruba z 9–11 % na celkovém příjmu PUFA potravou. Kyselina linolová je metabolizována sérií desaturací a elongací až na kyselinu arachidonovou (AA, 20:4n-6). Limitujícím krokem přeměny LA na AA je delta-6 desaturace (D6D, FADS2), která konvertuje LA na kyselinu γ -linolenovou (GLA, 18:3n-6). Následuje další elongace (ELOVL2) a desaturace (D6D) s přeměnou EPA na DHA. Tato přeměna zahrnuje stejný sled enzymatických kroků (6), přičemž nejdříve vzniká kyselina stearidonová (SDA, 18:4n-3). Konverze ALA na EPA je u lidí velmi nízká, její podíl činí pouze 6–10 %. Podobně je metabolizována kyselina olejová (OA, 18:1n-9) působením D5D a D6D a ELOVL1. Všechny tři řady mastných kyselin (n-3, n-6 a n-9) kompetují o stejné enzymatické systémy, přičemž afinita k D5D a D6D je v následujícím pořadí: n-3 PUFA > n-6 PUFA > n-9 PUFA (7–9).

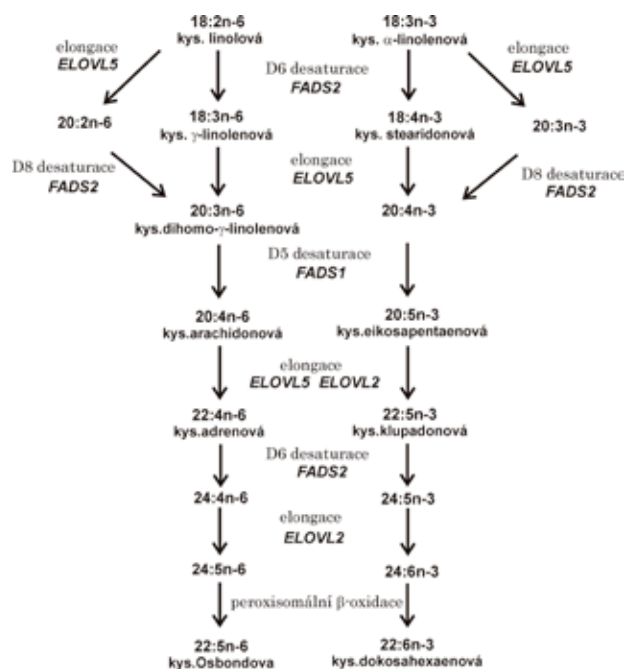
Substrátem pro D6D je celkem 5 mastných kyselin: 18:2n-6, 18:3n-3, 24:4n-6, 24:5n-3 a 16:0. Delta-6-desaturáza navíc vykazuje D8D aktivitu vůči 20:2n-6 a 20:3n-3. Delta-5-desaturáza má vysokou substrátovou specifitu a za normálních okolností jsou známy pouze dvě FA, které slouží jako substrát pro D5D, jedná se o kyseliny 20:3n-6 a 20:4n-3.

Desaturázovou aktivitu ovlivňují faktory genetické i vlivy negenetické, jako je lačnění, realimentace, karence bílkovin, působení hormonů (inzulin, kortikoidy, katecholaminy), složení diety (nasycené mastné kyseliny, trans-mastné kyseliny, Zn, Mg, pyridoxin, alkohol a další) (10, 11). Dostupnost LA, ALA a LC-PUFA (zvláště AA a DHA) je nezbytná pro zdravý vývoj organismu a jeho optimální fyziologické funkce. Tyto LC-PUFA ovlivňují kardiovaskulární systém a imunitu, jsou nezbytné v těhotenství pro správný růst a vývoj plodu. Některé studie naznačily, že polymorfismy FADS a dietní příjem PUFA ovlivňuje status LC-PUFA a DHA v těhotenství. Koncentrace LC-PUFA a zvláště DHA v mateřském mléce mohou kojením modulovat riziko vzniku alergických onemocnění, ekzému a rozvoj kognitivních funkcí během dospívání (12).

Účinky PUFA se vysvětlují ovlivněním buněčných funkcí, inkorporací do membránových fosfolipidů, modulací enzymů a signálních molekul i přímým ovlivněním genové exprese (1, 13). Dostupnost volných LC-PUFA a možnost regulace genové transkripce závisí nejen na příjmu ALA a LA dietou, ale i na aktivitě desaturáz a elongáz kódovaných příslušnými geny (FADS1, FADS2, SCD-1, Elov12-6). Některé polymorfismy FADS nesoucí minoritní alely jsou vesměs spojeny s nižší enzymatickou aktivitou. Pokles aktivit FADS se projeví sníženou koncentrací produktu a zvýšenou koncentrací substrátu. Přeměna LA a ALA na LC-PUFA je ukázána na obr. 1.

DESATURÁZY MASTNÝCH KYSELIN

Desaturázy jsou enzymy odpovědné za inzerci dvojných vazeb do řetězce FA. Desaturázy mastných kyselin se vyskytují u většiny živočichů a rostlin, též u některých bakterií



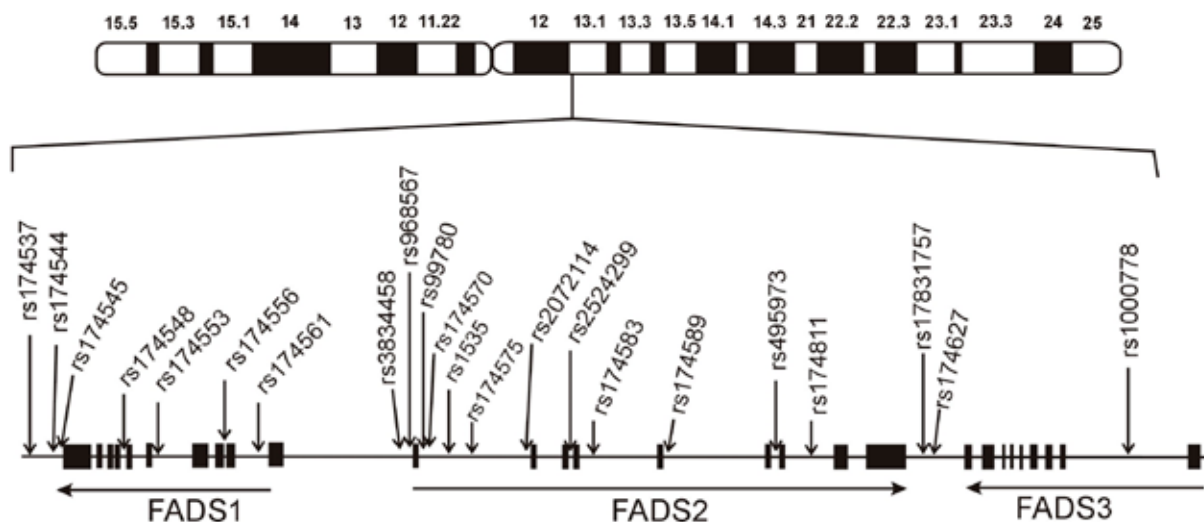
Obr. 1 Elongace a desaturace vícenenasycených mastných kyselin řady n-3 a n-6

Označení mastné kyseliny = počet atomů uhlíků: počet dvojných vazeb, n = počet atomů uhlíku od metylového konce mastné kyseliny k nejbližší dvojně vazbě. FADS1 = desaturáza mastných kyselin 1; FADS2 = desaturáza mastných kyselin 2; ELOVL2, 5 = elongáza mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem 2, resp. 5.

(14). Existují dvě evolučně nepřibuzné skupiny, a to desaturázy vázané na buněčné membrány a desaturázy solubilní. Vesměs jde o metaloproteiny se dvěma atomy železa v aktivním místě, což vysvětluje velký rozsah katalytických aktivit. Delta desaturázy vyskytující se u savců jsou mikrosomální enzymy, jejich desaturázová aktivita závisí na koordinaci tří enzymů: vlastní desaturázy, cytochromu b5 a NADPH-cytochrom b5 reduktázy.

Geny pro delta desaturázy mastných kyselin jsou lokalizovány na chromosomu 11 a geny pro elongázu-5 (elongation of very long-chain fatty acid, ELOVL5) na chromosomu 6 (15). Genový cluster pro D5D a D6D je kódován na 11. chromosomu (11q12-13.1) a obsahuje geny FADS1, FADS2 a FADS3; D5D je kódována desaturázou mastných kyselin-1 (FADS1), D6D pak FADS2. Gen pro FADS3 má 52–62% sekvenční identitu s FADS1, resp. FADS2 a kóduje zatím strukturně a funkčně neidentifikované proteiny (16, 17).

U člověka jsou FADS1/FADS2/FADS3 exprimovány především v játrech, kosterním svalstvu, myokardu, plicích, nervovém systému a tukové tkáni. FADS genový cluster u člověka sestává z úseku o velikosti 91,9 kb na 11. chromosomu. Všechny tři geny mají podobnou strukturu (12 exonů, 11 intronů). Orientace FADS1 a FADS2 je „hlava-hlava“ a FADS2 a FADS3 „ocas k ocasu“. FADS1 zaujímá 17,2 kb, FADS2 39,1 kb a FADS3 oblast 18 kb. Celkem bylo v oblasti genového FADS clusteru popsáno více než 500 polymorfismů. Z nich u 23 polymorfismů byly popsány významné asociace s koncentracemi FA, hladinami lipidů a komplexními fenotypy. Schematická struktura genového clusteru FADS je ukázána na obr. 2.



Obr. 2 Schéma genového clusteru desaturáz mastných kyselin a klinicky relevantních polymorfismů. Obrázek znázorňuje lidský cluster genů FADS s umístěním některých studovaných polymorfismů, které jsou asociovány s hladinami mastných kyselin a fosfolipidů (volně podle 7)
FADS = desaturáza mastných kyselin; **rs číslo** = číslo označující specifický jednonukleotidový polymorfismus (SNP) uvedený v příslušných databázích.

AKTIVITY DELTA-5-DESATURÁZY A DELTA-6-DESATURÁZY ZA RŮZNÝCH PATOLOGICKÝCH STAVŮ

Aktivity D5D a D6D lze analyzovat přímo in vitro nebo u experimentálních zvířat pomocí rychlosti konverze radioaktivně značených FA na jejich produkty. Expresie genů FADS je u lidí měřitelná pouze ve vzorcích jaterních biopsií. Přímé určení aktivity tak není proveditelné na rozsáhlých souborech v klinických a epidemiologických studiích z důvodů etických i praktických. V klinické praxi se jako surogátního markeru využívá poměru produkt/substrát řady PUFA n-6. Koncentrací EPA, resp. DHA v analogických poměrech se neužívá, protože tyto PUFA n-3 jsou výrazněji ovlivněny jejich dietním příjmem. V písemnictví se používá několika markerů: globální (agregovaná nebo celková) desaturázová aktivita jako poměr AA/LA (20:4n-6/18:2n-6), dále D5D (jako poměr AA/DGLA, 20:4n-6/20:3n-6) nebo D6D aktivita (jako poměr GLA/LA, 18:3n-6/18:2n-6) (12).

V tab.1 jsou schematicky uvedeny změny globální desaturázové aktivity, vyjádřené jako agregovaný desaturační index (ADI), dále pak aktivity D5D a D6D za různých patologických stavů. Zvýšení celkové desaturázové aktivity bylo prokázáno u osob s arteriální hypertenzí, IR, obezitou a MS (18–20). Pacienti s DM2 mají zvýšenou celkovou desaturázovou aktivitu, vyšší D6D a nižší D5D. Vysoké aktivity D6D a nízké D5D jsou charakteristické pro stavy asociované s IR (21–23) a predikují vznik DM a MS (24). Podobné nálezy byly zjištěny u osob s nealkoholovou steatózou jater (25). U obou pohlaví koncentrace LDL-C a TG negativně korelují s D5D, a koncentrace LDL-C, TG a non-HDL-C pozitivně korelují s aktivitou D6D (26). Zvýšené aktivity D6D i D5D byly prokázány u cystické fibrózy (27) a pankreatického ductálního adenokarcinomu (28). Zvýšená aktivita D6D byla spojena s proliferací plicního karcinomu i melanomu a popsána také u karcinomu prsu (29, 30). Spektrum FA i změny aktivit DD u depresivní poruchy (31) jsou podobné jako u jiných neurologicko-psychiatrických onemocnění (31–34).

Tab. 1 Změny desaturázových aktivit u různých chorob a patologických stavů

Onemocnění, chorobný stav	ADI	D6D	D5D	Reference
DM2/IR	↑	↑	↓	21, 22
MS/obezita	↑	↑/NC	↓/NC	19, 20, 23
Hypertenze	↑	NA	NA	18
↑ TG, ↓ HDL-C, ↑ LDL-C, ↑ non-HDL-C	↑	↑	↓/NC	26
NAFLD/NASH	NA	↑	↓	25
Nádory	NA	↑	↑/NA	28, 29, 30
Schizofrenie	NA	↑	NA	32
Deprese, bipolární afektivní poruchy	NA	↑	NC	30, 33
Cystická fibróza	NA	↑	↑	27
Demence	NA	↑/NC	↑/NC	34
Chronický zánět	NA	↑	NC	10, 39
Tepová frekvence	NA	NC	↓	55

Pozn.: **NA** = chybění dat (not available); **NC** = beze změny (not changed); ↑ = vzestup aktivity; ↓ = pokles aktivity; **ADI** = agregovaný desaturační index; **D6D** = delta-6-desaturáza; **D5D** = delta-5-desaturáza; **DM2** = diabetes mellitus 2. typu; **IR** = inzulinová rezistence; **MS** = metabolický syndrom; **TC** = celkový cholesterol; **TG** = triglyceridy; **HDL-C** = cholesterol obsažený v HDL; **LDL-C** = cholesterol obsažený v LDL; **non-HDL-C** = non-HDL cholesterol; **NAFLD** = nealkoholová steatóza jater; **NASH** = nealkoholová steatohepatitida.

VARIANTY FADS1/FADS2 A CHOROBNÉ STAVY

Analýzy srovnávající 18 SNP FADS1/FADS2 a složení mastných kyselin (FA – fatty acid) fosfolipidů plazmy, resp. erytrocytových membrán prokázaly, že genetické vlivy vysvětlí až 29 % rozptylu koncentrací AA a rekonstruované haplotypy FADS1/FADS2 10–12 % rozptylu koncentrací prekurzorů AA (EDA – eikosadienová kyselina, 20:2n-6; DGLA, 20:3n-6) (35). Studie na italské populaci prokázala silnou asociaci mezi 13 SNP clusteru FADS/FADS2/FADS3 a koncentracemi PUFA plazmatických fosfolipidů a membrán erytrocytů. Z nich nejvýznamnější asociace byla prokázána pro AA (20:4n-6). Homozygoti a heterozygoti minoritní alely měli vyšší koncentrace LA, ALA a EDA (36). Podobné asociace byly prokázány i v dalších studiích u potomků Evropanů, Afričanů a Asiátů (9, 37–40).

V současné době jsou předmětem rozsáhlého experimentálního i klinického výzkumu funkční polymorfismy genů FADS1/FADS2/FADS3. Několik studií prokázalo významné asociace mezi některými polymorfismy FADS a zastoupením FA ve fosfolipidech séra a erytrocytových membrán. Vyšetřením velkého populačního vzorku mužů a žen bylo zjištěno, že nositelé minoritních alel jedenácti jednonukleotidových polymorfismů (SNP) a příslušných haplotypů mají nižší aktivitu D6D a D5D, což se projevuje zvýšenou koncentrací substrátů, tj. kyseliny linolové, α -linolenové, dihomog-linolenové (DGLA, 20:3n-6), a sníženou koncentrací produktů desaturace, tj. kyseliny γ -linolenové, arachidonové a EPA, v sérových fosfolipidech. Nejvýznamnější asociace s polymorfismy a největší podíl geneticky vysvětlitelné variability vykazovala kyselina arachidonová. Minoritní alely byly spojeny s nižším výskytem alergické rinitidy a atopického ekzému, neměly však vliv na celkové ani specifické koncentrace IgE v plazmě (35).

Vliv stejných polymorfismů D6D a D5D na zastoupení FA v sérových fosfolipidech byl potvrzen obdobně koncipovanou studií u souboru mužů sledovaných v rámci jiného výzkumného projektu. Minoritní alely vykazovaly významné asociace s nižšími koncentracemi kyseliny arachidonové a vyšším zastoupením kyseliny linolové, α -linolenové a eikosadienové (36).

Výzkum FADS1/FADS2 probíhal také v rámci evropské kolaborativní studie u početného souboru mladistvých, chlapců a děvčat ve věku 12,5–17,5 roku, s výrazně odlišnými stravovacími zvyklostmi ve srovnání s dospělou populací. Aktivita D5D byla hodnocena poměrem kyseliny arachidonové (20:4n-6) ke kyselině dihomog-linolenové (20:3n-6), aktivita D6D poměrem kyseliny dihomog-linolenové (20:3n-6) ke kyselině linolové (18:2n-6), což přesněji reflektuje aktivitu D6D a ELOVL5. Minoritní alely většiny sledovaných polymorfismů byly významně asociovány s nižší aktivitou D5D, jeden polymorfismus s výrazně vyšší aktivitou D6D. Autoři této studie předpokládají, že u mladistvých je fenotyp ovlivněn relativně více genetickými faktory než faktory zevními (41).

Polymorfismy genů kódujících D5D a D6D ovlivňují syntézu PUFA a jejich koncentrací ve většině tkání (8). Vzhledem k transgeneračnímu vlivu genetické variability DD na riziko KVO a dalších závažných chorob jsou cenné výzkumné projekty, které se zaměřují na konkrétní populační skupiny. V nedávno publikované studii byly porovnány funkční polymorfismy FADS1/FADS2 u mladých dospělých osob bělošského a asijského původu. Oba soubory se vyznačovaly

obdobnou genetickou variabilitou desaturáz, ale byly zjištěny některé zajímavé rozdíly. Alela C jednoho reprezentativního polymorfismu spojená s nižší aktivitou desaturáz (nižším poměrem AA/LA) byla u mužů asijského původu minoritní, kdežto u bělošské skupiny majoritní. Asijská skupina tedy byla znevýhodněna vzhledem ke kardiovaskulárnímu riziku spojenému s geneticky podmíněnou variabilitou desaturázové aktivity (9).

Autoři ze Spojených států amerických se zaměřili na geograficky izolovanou populaci evropského původu s neměnnými stravovacími zvyklostmi a potvrdili, že variabilita D5D ovlivňuje intenzitu konverze výchozích FA na potenciálně prozánětlivé PUFA řady n-6 (40). Vliv příjmu n-3 PUFA na rozdíly v plazmatické koncentraci LDL-C, HDL-C a triglyceridů, které souvisejí s různou expresí D5D, byl zřejmý při srovnání japonské a mongolské populace; oba soubory byly geneticky příbuzné, ale podstatně se lišily konzumací ryb (42).

Výsledky celogenomového sekvenování naznačují, že homozygotní zastoupení určitých alel přispívá k celkovému kardiovaskulárnímu riziku (43). Podle názoru některých autorů by vyšetření polymorfismů FADS1/FADS2 mělo být součástí experimentálních a intervenčních studií zaměřených na biologické účinky vícenenasycených mastných kyselin (PUFA) (7).

VZTAHY VARIANT FADS K DIABETES MELLITUS

Celogenomové asociační studie prokázaly asociaci SNP FADS1 rs174550 s lačnou glykemií a rizikem DM2. V EPIC – Potsdam Study byla prokázána asociace FADS1 rs174546, která je ve vazebné nerovnováze s rs174550, s aktivitami D5D a D6D. Vzhledem k opačnému vlivu D5D a D6D na vznik DM2 je možné, že vliv obou polymorfismů na riziko DM2 se vzájemně ruší. Navíc byla prokázána asociace mezi rs174550 genotypem (FADS1) a časnou sekrecí inzulinu (21, 22).

V rozsáhlé finské studii provedené na skupině 6580 ne-diabetických mužů byla prokázána významná asociace alely rs174550 FADS1 s koncentracemi glukózy a dyslipidemií (44).

VZTAHY VARIANT FADS K DYSLIPIDEMII

Statisticky významné asociace některých polymorfismů s lipidovým spektrem byly zjištěny v celogenomových studiích provedených u velkého počtu sledovaných osob. Genomové vyšetření 40 tisíc Evropanů prokázalo významnou asociaci mezi alelou C polymorfismu rs174547 FADS1, poklesem HDL-C a vzestupem TG (45).

V již zmíněné finské studii byla prokázána asociace alely rs174550 FADS1 se zvýšenou koncentrací velkých HDL a sníženou koncentrací všech subfrakcí VLDL (44).

V celogenomové asociační studii InCHIANTI byla prokázána asociace varianty intronu FADS1 rs174537 s koncentrací celkového cholesterolu (TC) a LDL-C (43). U adolescentů indoevropského původu byla prokázána asociace minoritní alely varianty FADS2 rs174570 s koncentrací TG a aktivitou D5D spojenou se vzestupem LA a poklesem AA (41).

V návaznosti na uvedené výsledky byl v souboru mladistvých dotazníkovou metodou vyšetřen příjem LA a ALA ve stravě a sledován jeho vliv na aktivitu D5D. Ukázalo se, že minoritní alela polymorfismu FADS1 (rs174546) byla asociována s nižší koncentrací EPA v sérových fosfolipidech, ale pouze v podskupině s vysokým dietním příjmem ALA. V téže pod-

skupině byla zjištěna významná asociace této minoritní alely s nižšími koncentracemi celkového cholesterolu a non-HDL cholesterolu v séru. Vztahy mezi genetickými a nutričními vlivy jsou zřejmě složitější, než se dosud podařilo objasnit. Kyselina linolová a ALA pravděpodobně kompetují o D5D (46).

V korejské populaci byla prokázána asociace minoritní (T) alely varianty FADS1 rs174537 s nižší koncentrací TC a LDL-C a větší průměrnou velikostí částic LDL i rizikem ischemické choroby srdeční (38).

Vyšetření 137 japonských mužů středního věku prokázalo asociaci mezi homozygotním genotypem variant clusteru FADS (rs174553, rs174546, rs99780), nízkými koncentracemi LDL-C a poměrem LDL-C/celkový cholesterol (47).

VZTAHY VARIANT FADS K OXIDAČNÍMU STRESU

Ve zmíněné korejské studii byla prokázána asociace minoritní (T) alely varianty FADS1 rs174537 s nižší úrovní oxidačního stresu vyjádřeného poklesem koncentrací malondialdehydu (MDA), oxidativně modifikovaných LDL (ox-LDL) a nižší koncentrací 8-epi-PGF2a v moči (38).

Vyšetření peroxidace lipidů v izolovaných LDL a HDL pomocí sledování kinetiky konjugovaných dienu (KD) u homozygotů s delecí v promotoru genu (-/-) FADS2 (rs3834458) ve srovnání s nositeli T alely (TT, T-) prokázalo nižší produkci KD a nižší maximální koncentraci KD (48).

VZTAHY VARIANT FADS K METABOLICKÉMU SYNDROMU

Zvýšená koncentrace ALA tukové tkáně je spojena s nízkou prevalencí MS. Byla prokázána významná interakce mezi polymorfismem varianty FADS2 (rs3834458) v promotoru (T/-) genu pro D6D, koncentrací ALA tukové tkáně a rizikem MS. Chybění asociace u homozygotů (-/-) naznačuje, že tato asociace je zapříčiněna, alespoň částečně, zpomalenou konverzí ALA na EPA (49).

Je známo, že existují rozdíly v prevalenci fenotypu MS u Američanů afrického a evropského původu. Afroameričané s MS mají menší prevalenci dyslipidemie (vzestup TC a pokles HDL-C) a vyšší výskyt poruch glukózové homeostázy. Při vyšetření polymorfismu FADS1 rs174537 byla zjištěna významně vyšší frekvence genotypu GG u Afroameričanů (0,81) ve srovnání s Američany evropského původu (0,41); GG genotyp zmíněného polymorfismu má vysoké koncentrace AA a vyšší úroveň subklinického zánětu (resp. prozánětlivého stavu), který představuje zvýšené riziko vzniku DM2 (39).

VZTAHY VARIANT FADS K ISCHEMICKÉ CHOROBE SRDEČNÍ

Význam genotypů D5D a D6D pro predikci kardiovaskulárního rizika se pokusila prokázat klinická studie, do níž byli zařazeni pacienti vyšetření koronární angiografií. Ve skupině se závažnou stenózou jedné nebo několika tepen (> 50% zúžení) byla zjištěna vyšší aktivita celkové desaturázové aktivity, která byla vyjádřena jako poměr AA/LA (20:4n-6/18:2n-6) erytrocytových membránových fosfolipidů. Mnohočetná regresní analýza potvrdila, že vyšší hodnoty tohoto poměru (horní tercil) představují nezávislý rizikový faktor pro ischemickou chorobu srdeční. Aktivita desaturáz byla asociována s polymorfismy genů FADS1/FADS2 (riziko-

vými alelami a haplotypy), které podmiňovaly prozánětlivé spektrum PUFA. Se zvýšenou aktivitou desaturáz pozitivně korelovaly hodnoty hs-CRP (10).

V již citované korejské studii byly vyšetřeny polymorfismy genů pro D5D a D6D u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a u zdravých kontrolních osob v Jižní Koreji. U zvoleného polymorfismu (rs174537) se minoritní alela spojená s nižší desaturázovou aktivitou vyskytovala významně méně často ve skupině pacientů než u zdravých osob. Nositelé této alely měli nižší zastoupení AA v sérových fosfolipidech a větší částice LDL (38).

Srovnávací studie Číňanů (440 pacientů s ICHS a 839 kontrolních osob) prokázala interakci mezi polymorfismem rs17547 FADS1 a rizikem ICHS. Nositelé minoritní T alely zmíněného polymorfismu s nízkým příjmem EPA/DHA je rizikovým faktorem ICHS (50).

INTERAKCE VARIANT FADS A PŘÍJMU PUFA

Pro prevenci a léčbu dyslipidemií a MS je důležité osvětlit interakce mezi genetickou variabilitou desaturáz a příjmem PUFA ve stravě, popřípadě jejich zvýšeným příjmem v rámci terapie. Průřezové šetření v Doetinchem Cohort Study prokázalo signifikantní asociaci mezi genotypy FADS1 (rs174546) a TC a non-HDL cholesterolem ve skupině s vysokým dietním příjmem n-3 PUFA ($\geq 0,51$ En %), interakce mezi genotypy rs174546 a TC a non-HDL-C chybí ve skupině s nízkým příjmem n-3 PUFA ($< 0,51$ En %). Interakce s ostatními vyšetřovanými genotypy FADS (rs174570, rs482548) prokázány nebyly (51).

Obdobný cíl měla studie provedená na souboru respondentů ze švédské populace. Minoritní alela polymorfismu FADS1 (rs174547) byla spojena s nižšími koncentracemi LDL-C pouze u jedinců s nízkým příjmem n-3 PUFA; významné interakce byly prokázány mezi poměrem ALA/LA ve stravě a plazmatickou koncentrací HDL-C a zmíněným polymorfismem. Vysoký příjem n-3 PUFA (vyjádřený vyšším poměrem ALA/LA) zvyšoval koncentrace HDL-C u genotypu CC a TC polymorfismu rs174547 (52).

Polymorfismy clusteru FADS1/FADS2 také vysvětlují hypotriglyceridickou odpověď a deteriorace homeostázy glukózy a působení inzulinu po podávání n-3 PUFA. Byla prokázána statisticky významná asociace mezi FADS1 variantou rs174546 a koncentracemi glukózy před a po podávání n-3 PUFA (53). Nositelé minoritní alely polymorfismu FADS2 rs482548 měli významně zvýšené koncentrace glukózy po suplementaci n-3 PUFA. Interakce mezi n-3 PUFA a inzulinemí nalačno byly prokázány pro polymorfismus FADS1 rs174546 (54).

ZÁVĚR

Studium genetické variability desaturáz mastných kyselin odhaluje důležité interakce s nutričními faktory. V budoucnu by aktivita desaturáz FA mohla být vodítkem při individuálním dávkování n-3 PUFA v rámci prevence a léčby MS a jeho jednotlivých komponent (nadváha/obezita, dyslipidemie, poruchy glukózové homeostázy, subklinický zánět). Obě tyto dílčí oblasti výzkumu bude třeba uvést do vztahu k již známým patologickým faktorům zánětu. Ukazuje se, že intenzita systémového subklinického zánětu a chronického zánětu tukové tkáně spolurozhoduje nejen o stupni kardiovaskulárního rizika spojeného s obezitou, ale je i spojovacím článkem mezi

obezitou a metabolickými odchylkami, jako jsou inzulinová rezistence, poruchy sekrece inzulinu a dyslipidemie.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT/13199.

Seznam použitých zkratk

AA	kyselina arachidonová, 20:4n-6
ALA	kyselina α -linolenová, 18:3n-3
DM2	diabetes mellitus 2. typu
D6D	delta-6-desaturáza (syn. FADS2)
D5D	delta-5-desaturáza (syn. FADS1)
ELOVL	elongáza mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (elongation of very long chain fatty acids protein)
ETA	kyselina eikosatetraenová, 20:4n-3
FA	mastné kyseliny (fatty acids)
FADS	desaturáza mastných kyselin (fatty acid desaturase)
GLA	kyselina γ -linolenová, 18:3n-6
IR	inzulinová rezistence
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LA	kyselina linolová, 18:2n-6
LC-PUFA	vícenenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)
MS	metabolický syndrom
OA	kyselina olejová, 18:1n-9
SFA	nasyčené mastné kyseliny (saturated fatty acids)
SNP	jednonukleotidový polymorfismus (single nucleotide polymorphism)
TFA	trans-izomery mastných kyselin (trans isomers of fatty acids)

Literatura

- Jump DB.** Fatty acid regulation of hepatic lipid metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 115–120.
- Zdravotnická ročenka České republiky 2009.** ÚZIS ČR. URL: uzis.cz
- Euroaspire III.** Euro Heart Survey, Vienna, September 2007. URL: escardio.org
- Lann D, LeRoith D.** Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin N Am* 2007; 91: 1063–1077.
- Erkkila A, de Mello VDF, Risérus U, Laaksonen DE.** Dietary fatty acids and cardiovascular disease: an epidemiological approach. *Prog Lipid Res* 2008; 47: 172–187.
- Murff HJ, Edwards TL.** Endogenous production of long-chain polyunsaturated fatty acids and metabolic disease risk. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2014; 8: 418.
- Glaser C, Heinrich J, Koletzko B.** Role of FADS1 and FADS2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism. *Metabolism* 2010; 59: 993–999.
- Lattka E, Illig T, Koletzko B et al.** Genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster as related to essential fatty acid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 64–69.
- Merino DM, Johnston H, Clarke S et al.** Polymorphisms in FADS1 and FADS2 alter desaturase activity in young Caucasian and Asian adults. *Mol Genet Metab* 2011; 103: 171–178.
- Martinelli N, Girelli D, Malerba G et al.** FADS genotypes and desaturase activity estimated by the ratio of arachidonic acid to linoleic acid are associated with inflammation and coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 941–949.
- Arbo I, Halle C, Malik D et al.** Insulin induces fatty acid desaturase expression in human monocytes. *Scand J Clin Lab Invest* 2011; 71: 330–339.
- Tosi F, Sartori F, Gustini P et al.** Delta-5 and delta-6 desaturase: crucial enzymes in polyunsaturated fatty acid-related pathways with pleiotropic influences in health and disease. *Adv Exp Med Biol* 2014; 114: 1269–1279.
- Jump DB.** N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 242–247.
- Hashimoto K, Yoshizawa AC, Saito K et al.** The repertoire of desaturases for unsaturated fatty acid synthesis in 397 genomes. *Genome Inform* 2006; 17: 173–183.
- Jakobsson A, Westernberg R, Jakobsson A.** Fatty acid elongases: their regulation and roles in metabolism. *Prog Lipid Res* 2006; 45: 237–249.
- Nakamura MT, Nara** Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 345–376.
- Blanchard H, Legrand P, Pédrone F.** Fatty acid desaturase 3 (Fads3) is a singular member of Fads cluster. *Biochimie* 2011; 93: 87–90.
- Russo C, Olivieri O, Girelli D.** Increased membrane ratios of metabolite to precursor fatty acid in essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 1058–1063.
- Vessby B, Gustafsson IB, Tengblad S et al.** Desaturation and elongation of Fatty acids and insulin action. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 183–195.
- Warensjö E, Öhrvall M, Vessby B.** Fatty acid composition and estimated desaturase activities are associated with obesity and lifestyle variables in men and women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 128–136.
- Kröger J, Zietemann V, Enzenbach C et al.** Erythrocyte membrane phospholipid fatty acids, desaturase activity, and dietary fatty acids in relation to risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) – Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 127–142.
- Kröger J, Schulze MB.** Recent insight into the relation of D5 desaturase and D6 desaturase activity to the development of type 2 diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 4–10.
- Žák A, Burda M, Vecka M et al.** Fatty acid composition indicates two types of metabolic syndrome independent of clinical and laboratory parameters. *Physiol Res* 2014; 63(Suppl. 3): S375–S385.
- Saito E, Okada T, Abe Y et al.** Abdominal adiposity is associated with fatty acid desaturase activity in boys: implications for C-reactive protein and insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 88: 307–311.
- Armutcu F, Akyol S, Ucar F et al.** Markers in nonalcoholic steatohepatitis. *Adv Clin Chem* 2013; 61: 67–125.
- Jacobs S, Schiller K, Jansen E et al.** Association between erythrocyte membrane fatty acids and biomarkers of dyslipidemia in the EPIC – Potsdam. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 517–525.
- Njoroge SW, Seegmiller AC, Katrangi W et al.** Increased D5- and D5-6 desaturase, cyclooxygenase-2, and lipoxygenase-5 expression and activity associated with fatty acid and eicosanoid changes in cystic fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1811: 431–440.
- Macáček J, Vecka M, Žák A et al.** Plasma fatty acid composition in patients with pancreatic cancer: correlations to clinical parameters. *Nutr Cancer* 2012; 64: 946–955.
- He C, Qu X, Wan J et al.** Inhibiting delta-6 desaturase activity suppresses tumor growth in mice. *PLoS One* 2012; 7(10): e47567.
- Pender-Cudlip MC, Krag KJ, Martini D et al.** Delta 6-desaturase activity and arachidonic acid synthesis are increased in human breast cancer tissue. *Cancer Sci* 2013; 104(6): 760–764.
- Vařeka T, Vecka M, Jiráček R et al.** Plasma fatty acid profile in depressive disorder resembles insulin resistance state. *Neuroendocrinol Lett* 2012; 33(Suppl. 2): 83–86.
- Liu Y, Jandacek R, Rider T et al.** Elevated delta-6 desaturase (FADS2) expression in the postmortem prefrontal cortex of schizophrenic patients: relationship with fatty acid composition. *Schizophr Res* 2009; 109: 113–120.
- Liu Y, McNamara RK.** Elevated delta-6 desaturase (FADS2) gene expression in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorders. *J Psychiatr Res* 2011; 45:269–272.
- Calon F, Limbo, Yang F et al.** Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuron* 2004; 43: 633–645.
- Schaeffer L, Gohlke H, Müller M et al.** Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1745–1756.
- Malerba G, Schaeffer L, Xumerle L et al.** SNPs of the FADS gene cluster are associated with polyunsaturated fatty acids in a cohort of patients with cardiovascular disease. *Lipids* 2008; 43: 289–299.
- Zietemann V, Kröger J, Enzenbach C et al.** Genetic variation of the FADS1 FADS2 gene cluster and n-6 PUFA composition in erythrocyte membranes in

the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – Potsdam. *Br J Nutr* 2010; 104: 1748–1759.

38. Kwak JH, Paik JK, Kim OY et al. FADS gene polymorphisms in Koreans: association with $\omega 6$ polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids, lipid peroxides, and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2011; 214: 94–100.

39. Sergeant S, Hugenschmidt CE, Rudock ME et al. Differences in arachidonic acid levels and fatty acid desaturase (FADS) gene variants in African Americans and European Americans with diabetes or the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2012; 107: 547–555.

40. Mathias RA, Vergara C, Gao L et al. FADS genetic variants and omega-6 polyunsaturated fatty acid metabolism in a homogeneous island population. *J Lipid Res* 2010; 51: 2766–2774.

41. Bokor S, Dumont J, Spinneker A et al. Single nucleotide polymorphisms in the FADS gene cluster are associated with delta-5 and delta-6 desaturase activities estimated by serum fatty acid ratios. *J Lipid Res* 2010; 51: 2325–2333.

42. Nakayama K, Bayasgalan T, Tazoe F et al. A single nucleotide polymorphism in the FADS1/FADS2 gene is associated with plasma lipid profiles in two genetically similar Asian ethnic groups with distinctive differences in lifestyle. *Hum Genet* 2010; 127: 685–690.

43. Tanaka T, Shen J, Abecasis GR et al. Genome-wide association study of plasma polyunsaturated fatty acids in the InCHIANTI Study. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000338.

44. Stančáková A, Paananen J, Soininen P et al. Effects of 34 risk loci for type 2 diabetes or hyperglycemia on lipoprotein subclasses and their composition in 6,580 nondiabetic Finish men. *Diabetes* 2011; 60: 1608–1616.

45. Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet* 2009; 41: 56–65.

46. Dumont J, Huybrechts I, Spinneker A et al. FADS1 genetic variability interacts with dietary α -linolenic acid intake to affect serum non-HDL-cholesterol concentrations in European adolescents. *J Nutr* 2011; 141: 1247–1253.

47. Sones Y, Kido T, Ainuki T et al. Genetic variants of the fatty acid desaturase gene cluster are associated with plasma LDL cholesterol in Japanese males. *J Nutr Sci Vitaminol* 2013; 59: 325–335.

48. Solakivi T, Kunnas O, Jaaakkola O et al. Delta-6-desaturase gene polymorphism is associated with lipoprotein oxidation in vitro. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 80.

49. Truong H, DiBello JR, Ruiz-Narvaez E et al. Does genetic variation in the D6-desaturase promoter modify the association between α -linolenic acid and the prevalence of metabolic syndrome? *Am J Nutr* 2009; 89: 920–925.

50. Liu F, Li Z, Lv X, Ma J. Dietary polyunsaturated fatty acid intake modifies the effect of genetic variation in fatty acid desaturase 12 on coronary artery disease. *Plos One* 2015; 10: e0121255.

51. Lu Y, Feskens EJ, Dollé ME et al. Dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid intake interacts with FADS1 genetic variation to affect total and HDL-cholesterol concentrations in the Doetinchem Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 258–265.

52. Hellstrand S, Sonestedt E, Ericson U et al. Intake levels of dietary long-chain PUFAs modify the association between genetic variation in FADS and LDL-C. *J Lipid Res* 2012; 53: 1183–1189.

53. Cormier H, Rudkowska I, Paradis AM et al. Association between polymorphisms in the fatty acid desaturase gene cluster and the plasma triacylglycerol response to an n-3 PUFA supplementation. *Nutrients* 2012; 4: 1026–1041.

54. Cormier H, Rudkowska I, Thifault E et al. Polymorphism in fatty acid desaturase (FADS) gene cluster: effects on glycemic controls following an omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) supplementation. *Genes* 2013; 4:485–498.

55. Ebbesson SOE, Lopez-Alvarenga JC, Okin PM et al. Heart rate is associated with markers of fatty acid desaturation: the GOCADAN study. *Int J Circumpolar Health* 2012; 71: 17343.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Tel.: 224 962 506

e-mail: zak.ales@email.cz

Hodnocení a léčba portální hypertenze

Radan Brůha, Jaromír Petrtýl

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 22–26

SOUHRN

Jaterní cirhóza je závažným stavem, který zkracuje život nemocného. Prognóza je limitována komplikacemi portální hypertenze, která je nevyhnutelným důsledkem jaterní cirhózy. Výše portální hypertenze je prognostickým faktorem dekompenzace cirhózy, krvácení z jícnových varixů i samotné mortality pacientů s cirhózou. V hodnocení portální hypertenze se používá metoda měření jaterního žilního tlakového gradientu (HVPG – hepatic venous pressure gradient).

Měření HVPG se v klinické praxi využívá při:

1. diagnostice portální hypertenze,
2. stanovení prognózy pacientů s jaterní cirhózou,
3. stanovení či změně léčebného postupu v prevenci krvácení z jícnových varixů,
4. stanovení postupu v léčbě akutního krvácení z varixů.

Snížení HVPG pod 12 mmHg nebo o 20 % oproti výchozí hodnotě při léčbě betablokátory významně snižuje riziko následného krvácení z varixů i dalších komplikací portální hypertenze. Hodnota HVPG vyšší než 20 mmHg je spojena s vysokým rizikem recidivy krvácení z jícnových varixů a může posloužit v rozhodování o časném TIPS. Měření HVPG je sice invazivní, ale jednoduchá, reprodukovatelná a poměrně bezpečná katetrizační metoda s minimem komplikací. Měření HVPG by mělo být rutinní metodou v centrech specializovaných na léčbu pacientů s jaterními chorobami.

KLÍČOVÁ SLOVA

cirhóza; HVPG (tlakový gradient z jaterní žíly); krvácení z jícnových varixů; portální hypertenze

SUMMARY

Brůha R., Petrtýl J. Evaluation and treatment of portal hypertension

Liver cirrhosis is a serious disease shortening the life expectancy. Unavoidable consequence of cirrhosis is portal hypertension, which usually limits the prognosis by its complications. Portal hypertension is a prognostic factor for cirrhosis decompensation, variceal bleeding and even the mortality in cirrhotic patients. In the evaluation of portal hypertension hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurement is used.

Measurement of HVPG is used in clinical praxis in these situations:

1. diagnosis of portal hypertension,
2. evaluation of prognosis of patients with cirrhosis,
3. monitoring the treatment efficacy in the prevention of variceal bleeding,

4. management of acute variceal bleeding.

Decrease of HVPG below 12 mmHg or at least for more than 20% of initial value in the treatment by beta-blockers is associated with the lower risk of bleeding from varices or other complications. HVPG above 20 mmHg is associated with the high risk of early rebleeding from varices and can discriminate those patients profiting from early TIPS.

HVPG measurement is an invasive, but simple, reproducible and safe catheterization technique with minimal complication rate. The most frequent complication could be incorrect assessment of obtained values. HVPG measurement should be a routine technique in centers specialized to liver diseases.

KEYWORDS

cirrhosis; HVPG (hepatic venous pressure gradient); portal hypertension; variceal bleeding

ÚVOD

Cirhóza jater vzniká postupným vývojem chronického jaterního onemocnění, jehož důsledkem je přestavba lobulární a vaskulární architektury jater v cirhotické uzly. Nevyhnutelnou součástí jaterní cirhózy je přítomnost portální hypertenze, která je odpovědná za většinu život ohrožujících komplikací samotné cirhózy. Mezi tyto komplikace patří především vývoj jícnových a žaludečních varixů a krvácení z nich, ascites a hepatorenální syndrom (1).

Vznik a vývoj cirhózy je dynamický a do určité fáze i vratný proces postupné fibrotizace jaterní tkáně, trvající většinou více desetiletí. Diagnóza jaterní cirhózy bývala dříve histologická, nepostihovala však její dynamický vývoj, pokročilost choroby a neumožňovala blíže klasifikovat jednotlivá stadia cirhózy. V poslední době se ukazuje potřeba klasifikace jaterní cirhózy, která by lépe odpovídala klinickému stavu a prognóze pacienta. Nový systém hodnocení cirhózy (viz tab. 1) je založen i na měření výše portální hypertenze

a rozděluje pacienty především na základě kompenzace či dekompenzace (2). Necirhotická fáze jaterní fibrózy se histologicky klasifikuje jako F1–F3 (HVPG je v mezích normy do 5 mmHg), histologicky zjevná cirhóza se označuje jako F4. Kompenzovaná jaterní cirhóza je charakterizovaná nepřítomností jícnových varixů, případně přítomností varixů, které dosud nekrváceli. Riziko úmrtí je u těchto skupin poměrně nízké. Klinická dekompenzace je definována jako přítomnost ascitu, krvácení z jícnových varixů nebo jaterní encefalopatie. S objevením se komplikací se výrazně zhoršuje prognóza pacienta.

Portální hypertenze je definována jako zvýšení tlakového rozdílu mezi portální žílou a systémovým žilním řečištěm. Portální hypertenzi lze přesně objektivizovat pouze invazivním měřením tlaku v portální žíle a v jaterní žíle. Přímé měření tlaku v portální žíle je však příliš invazivní a navíc neposkytne informaci o skutečném tlakovém gradientu ve vztahu k systémovému žilnímu oběhu. Proto se k hodnocení

Tab. 1 Stadia jaterní cirhózy

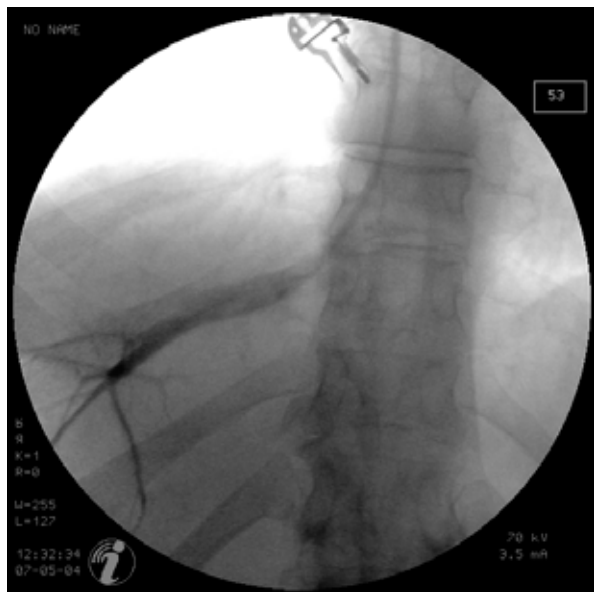
Fibróza	F1–F3	F4	F4	F4	F4
HVPG		> 6 mmHg	> 10 mmHg	> 12 mmHg	> 16 mmHg
Klinické stadium	není cirhóza	stadium 1 kompenzovaná cirhóza	stadium 2 kompenzovaná cirhóza	stadium 3 dekompenzovaná cirhóza	stadium 4 dekompenzovaná cirhóza
Komplikace		jícnové varixy	krvácení z varixů ascites encefalopatie	krvácení z varixů ascites encefalopatie	krvácení z varixů ascites encefalopatie bakteriální infekce hepatorenální syndrom
Jednoroční mortalita		1 %	3 %	10–30 %	60–100 %

Pozn.: **HVPG** = tlakový gradient z jaterní žíly

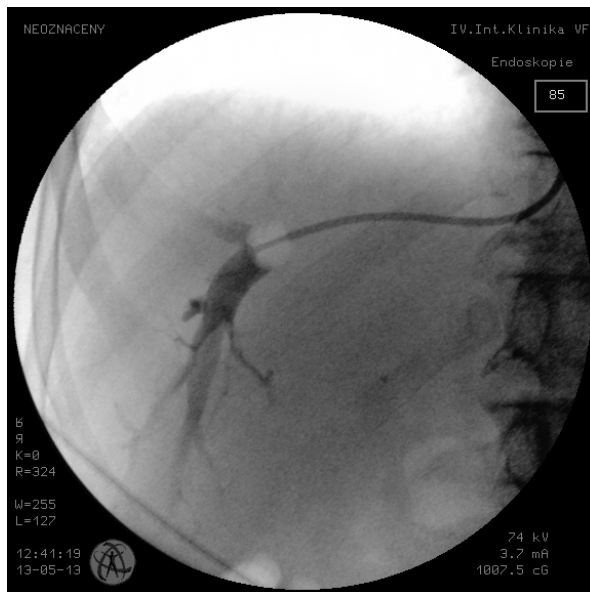
výše portální hypertenze využívá metoda nepřímého měření přeneseného portálního tlaku při katetrizaci jaterních žil, která umožní i současné změření tlaku ve volné jaterní žíle. Metoda nepřímého měření přeneseného portálního tlaku prostřednictvím zaklínění katétru v periferii jaterní žíly byla poprvé popsána před 60 lety (3), Teprve v posledním desetiletí se však tato tento postup dostává do běžné klinické praxe (4). Tlak ve volné jaterní žíle označujeme FHVP (free hepatic venous pressure – volný tlak v jaterní žíle) (viz obr. 1) a tlak v zaklínění WHVP (wedged hepatic venous pressure – tlak v zaklínění jaterní žíly) (viz obr. 2). Rozdíl těchto dvou hodnot označujeme jako HVPG (hepatic venous pressure gradient – tlakový gradient z jaterní žíly). U většiny pacientů s jaterní cirhózou HVPG odpovídá skutečnému tlakovému rozdílu mezi portální žilou a systémovým žilním řečištěm.

HVPG u zdravého člověka nepřesahuje 4–5 mmHg, hodnoty přesahující tuto hranici odpovídají portální hypertenzi. Jícnové varixy se začínají tvořit při hodnotách HVPG kolem 10 mmHg a tato hodnota také definuje přítomnost klinicky významné portální hypertenze (5). Další mezní hodnotou HVPG je 12 mmHg – riziko krvácení z jícnových varixů souvisí právě s touto hodnotou (6).

Metoda katetrizace jaterních žil je sice invazivní vyšetření, jeho komplikace jsou však poměrně malé. Základní podmínkou správného měření HVPG je dodržení standardního postupu (7, 8). Nejrizikovějším místem je punkce centrální žíly (vena jugularis, subclavia či femoralis). V souvislosti s manipulací s katétre v oblasti pravé síně se mohou objevit srdeční arytmie, ty se však téměř vždy upraví po vytažení či upravení polohy katétru. Nelze ani vyloučit



Obr. 1 Pozice katétru v jaterní žíle při odečítání volného tlaku (FHVP)



Obr. 2 Pozice katétru v jaterní žíle při měření tlaku v zaklínění (WHVP)

alergickou reakci na podání kontrastní látky. Nejčastější komplikací v širším pojetí je však nesprávná interpretace naměřených hodnot.

KLINICKÉ VYUŽITÍ HVPG LÉČBA AKUTNÍHO KRVÁČENÍ Z VARIXŮ

Několik prací hodnotilo souvislost mezi výší HVPG a úspěchem léčby akutního krvácení z jícnových varixů (9–11). K měření HVPG by v tomto případě mělo dojít velmi časně po krvácení – nejlépe do 24 hodin. Hodnoty HVPG vyšší než 16 či 20 mmHg byly v této souvislosti spojeny s významně horší úspěšností standardní farmakologické či endoskopické léčby a měly být vodítkem při časně indikaci k TIPS (transjugulární intrahepatální spojka). Většina starších prací však hodnotila význam měření HVPG u pacientů, u nichž nebyl aplikován současný standardní léčebný postup při akutním krvácení – tj. kombinace medikamentózní a endoskopické léčby a preventivní podávání antibiotik.

Význam časného měření HVPG při standardním léčebném postupu u pacientů s krvácením z jícnových varixů byl hodnocen teprve nedávno (12). Je pravdou, že i v této práci byla hodnota HVPG > 20 mmHg spojena s významně horší úspěšností léčby, ale prakticky podobný prognostický význam měly základní klinické parametry – Childovo-Pughovo skóre, hypotenze a známky šoku při přijetí pacienta. Při současně léčbě krvácení z jícnových varixů je mortalita velmi nízká (10–20 %) a ve zmiňované práci bylo 78 % pacientů, kteří měli HVPG > 20 mmHg úspěšně léčeno standardním postupem a nepotřebovalo TIPS.

Ještě nedávno platilo, že indikací k urgentní TIPS by měla být klinická situace (tj. pokračující krvácení nebo časná recidiva krvácení) a ne jen samotná vysoká hodnota HVPG. Objevují se však názory (13, 14), že samotná vysoká hodnota HVPG by měla být indikací k zavedení TIPS. Z těchto důvodů není stále zřejmý jednoznačný klinický význam měření HVPG při akutním krvácení z jícnových varixů.

SEKUNDÁRNÍ PREVENCE KRVÁČENÍ Z VARIXŮ

Krvácení se v průběhu jednoho roku opakuje až u 60 % pacientů, každá další epizoda krvácení je spjata s 20% mortalitou. Prevence krvácení je proto nezbytná (15), metodou sekundární prevence krvácení z varixů je v dnešní době kombinace endoskopické ligace a dlouhodobého podávání betablokátorů (16). Krom snížení rizika recidivy krvácení neselektivní betablokátorů snižují též bakteriální translokaci (17).

Bylo publikováno několik studií, které hodnotí přínos opakovaného měření HVPG v sekundární prevenci krvácení z jícnových varixů (18–20); podrobná metaanalýza studií hodnotících opakované měření HVPG po krvácení z jícnových varixů prokázala, že pokles HVPG pod 12 mmHg nebo alespoň o 20 % oproti výchozí hodnotě při léčbě betablokátorů je spojen s významně nižším počtem recidiv krvácení (21). Není však zřejmé, jaká je nejvhodnější doba k provedení opakovaného měření HVPG od zahájení léčby betablokátorů. V některých studiích to bylo s odstupem až 3 měsíců, zdá se však, že kratší doba je vhodnější (2–4 týdny). K hodnocení účinnosti betablokátorů lze též využít sledování změny HVPG po jednorázové i. v. aplikaci propranololu (22). Čím delší je interval od vstupního měření, tím spíše se objeví recidiva krvácení dříve, než se kontrolní měření HVPG uskuteční. Časnější měření HVPG tak dříve odhalí pacienty nereagující

na léčbu betablokátorů dostatečným poklesem portálního tlaku, kteří jsou indikováni k jiné léčbě.

Hodnocení léčebné odpovědi je složité. Neexistuje nepřímá neinvazivní metoda, která by přesně posoudila výši portální hypertenze. Zlatým standardem v hodnocení portální hypertenze je tedy stále katetrizace jaterních žil a změřením jaterního tlakového žilního gradientu. Nepřímo se lze orientovat změnou srdeční frekvence – pokles o 25 % nebo pod 55/min by měl znamenat pozitivní odpověď. Lze tak orientačně titrovat dávku betablokátoru, ale na tento parametr se nelze spolehnout vždy.

Sekundární prevence krvácení z jícnových varixů je tak jasnou indikací k opakovanému měření HVPG (metoda léčby „a la carte“) (23), neboť nedostatečná účinnost betablokátorů by měla vést ke změně léčby – tj. přidání nitrátů nebo úvaze o jiné léčbě. Žádná jiná metoda krom opakovaného měření HVPG tuto informaci nedá. Podobný postup byl zmiňován i na konsenzuální konferenci Baveno 5 (24), existují však rovněž názory, že rutinní měření HVPG v této indikaci a v podmínkách denní rutinní klinické praxe není nutné (25). Hlavním argumentem je nedostatek studií na větším počtu pacientů.

PRIMÁRNÍ PREVENCE KRVÁČENÍ Z VARIXŮ

Mnoha studiemi je dokázáno, že podávání neselektivních betablokátorů v primární prevenci krvácení z varixů vede ke snížení počtu krvácení i ke zlepšení přežití (26). Endoskopická ligace v primární prevenci krvácení byla v některých studiích spjata s menším počtem krvácení při srovnání s podáváním neselektivních betablokátorů, ale celková ani ke krvácení vztažená mortalita se nelišily (27). Podávání neselektivních betablokátorů bylo spojeno s menším počtem fatálních komplikací ve srovnání s endoskopickou ligací (28). Endoskopická ligace se tak v této indikaci většinou používá u pacientů, kteří nemohou užívat neselektivní betablokátorů (29).

K problematice měření HVPG v indikaci primární prevence je k dispozici méně údajů. Zdá se, že pravděpodobnost krvácení z jícnových varixů je vyšší u pacientů, u kterých nedošlo při léčbě betablokátorů k dostatečnému snížení HVPG (30). Není však jasné, co v této souvislosti znamená „dostatečné“ snížení HVPG. Ví se, že farmakologické snížení HVPG pod 12 mmHg kompletně zamezí prvnímu krvácení (31), nebylo však prokázáno, že snížení HVPG o > 20 % oproti výchozí hodnotě má v této situaci podobný účinek. Dle některých údajů postačí ke klinickému efektu v primární prevenci i snížení HVPG o 10 % oproti výchozí hodnotě. Není zcela zřejmé, zda opakované měření HVPG u pacientů léčených v primární prevenci krvácení z varixů má dostatečný klinický význam (32).

SOUČASNÉ PŘEDVĚZENÍ JATERNÍ BIOPSIE TRANSJUGULÁRNÍ CESTOU

Určitým „bonusem“ katetrizace jaterních žil je možnost provést současně transjugulární jaterní biopsii (33). Je to poměrně bezpečná metoda umožňující získat vzorek jaterní tkáně i za podmínek, kdy je klasická perkutánní biopsie příliš riziková.

PROGNOSTICKÝ VÝZNAM HVPG

Vývoj jaterní cirhózy u jednotlivého pacienta je složité přesně odhadnout. Pro hodnocení pokročilosti onemocnění se používá Childova-Pughova klasifikace a v poslední době též skóre MELD. Jedním z dalších možných prognostických faktorů je výše portální hypertenze daná hodnotou HVPG

(34). Je známo, že hodnota HVPG je jedním z nejlepších nezávislých prognostických parametrů v hepatologii (35, 36). Pacienti s HVPG ≤ 10 mmHg mají 90% šanci, že se jim v průběhu dalšího sledování nevytvorí varixy a nepřejdou do stadia dekompenzace cirhózy. U pacientů s HVPG > 10 mmHg se v průběhu 2 let objeví dekompenzace u 22 %.

Měření HVPG je doporučováno provádět u všech pacientů s jaterní cirhózou jako screeningové vyšetření na přítomnost klinicky významné portální hypertenze (tj. HVPG > 10 mmHg), neboť tyto nemocní jsou ohroženi rozvojem komplikací cirhózy (37). Bylo prokázáno, že výše HVPG je zásadní pro tvorbu jícnových varixů (38), tvorbu ascitu (39), krvácení z jícnových varixů (6) a je prediktivním faktorem přežití pacientů s ethylickou jaterní cirhózou po krvácení z jícnových varixů (40). Je též prokázáno, že farmakologické ovlivnění HVPG snižuje riziko prvního krvácení z jícnových varixů i jeho recidivy (18).

Vysoká hodnota HVPG je spjata s rizikem vývoje hepatocelulárního karcinomu (41), změna HVPG při antivirové léčbě má význam pro další vývoj jaterní choroby (42).

Hodnota HVPG může být též jedním z prognostických kritérií při akutní alkoholové hepatitidě. Rincon a jeho spolupracovníci popsali, že mezi pacienty s akutní alkoholovou hepatitidou, kteří měli při časném měření HVPG ≤ 22 mmHg, zemřelo jen 13 %, zatímco ve skupině s hodnotou > 22 mmHg dosahovala mortalita 66 % (43).

ZÁVĚR

Měření HVPG je v dnešní době jedním z nejpřesnějších parametrů v hodnocení portální hypertenze. Z původně diagnostického vyšetření se stala metoda, která je důležitou součástí při hodnocení prognózy pacientů s cirhózou a portální hypertenzí, včetně posouzení rizika vzniku komplikací, jakými jsou hepatocelulární karcinom, krvácení z varixů, ascites, hepatorenální syndrom a jaterní encefalopatie.

Hodnota HVPG měřená jednorázově či opakovaně může předpovídat projevy dekompenzace jaterní cirhózy. Snižení portálního přetlaku v průběhu farmakologické léčby betablokatory vede ke snížení počtu komplikací cirhózy a k prodloužení přežití (44).

Měření HVPG by tak v dnešní době mělo být běžnou prací v péči o pacienty s jaterní cirhózou ve specializovaných centrech.

Podporováno: IGA MZČR NT 12290, SVV 260156/2015 UK a MZČR-RVO VEN64165.

Seznam použitých zkratk

FHVP	free hepatic venous pressure (volný tlak v jaterní žíle)
HVPG	hepatic venous pressure gradient (tlakový gradient z jaterní žíly)
TIPS	transjugulární intrahepatální spojka
WHVP	wedged hepatic venous pressure (tlak v zaklíněné jaterní žíly)

Literatura

1. Ehrmann J, Hůlek P. Hepatologie. Praha: Grada Publishing 2010, 616 stran.
2. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1445–1449.

3. Myers JD, Taylor WJ. Occlusive hepatic venous catheterization in the study of the normal liver, cirrhosis of the liver and noncirrhotic portal hypertension. *Circulation* 1956; 13: 368–380.

4. Thalheimer U, Leandro G, Samonakis DN et al. Assessment of the agreement between wedge hepatic vein pressure and portal vein pressure in cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 601–608.

5. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167–176.

6. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419–424.

7. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004; 39: 280–282.

8. Zipprich A, Winkler M, Seufferlein T, Dollinger MM. Comparison of balloon vs. straight catheter for the measurement of portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1351–1356.

9. Ready JB, Robertson AD, Goff JS, Rector WG jr. Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure. *Gastroenterology* 1991; 100: 1403–1410.

10. Villanueva C, Ortiz J, Minana J et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2001; 121: 110–117.

11. Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1623–1630.

12. Abraldes JG, Villanueva C, Banares R et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008; 48: 229–236.

13. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370–2379.

14. Monesillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004; 40: 793–801.

15. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P et al. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997; 25: 63–70.

16. Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud LL. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1155–1165.

17. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58: 911–921.

18. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056–1059.

19. McCormick PA, Patch D, Greenslade L et al. Clinical vs haemodynamic response to drugs in portal hypertension. *J Hepatol* 1998; 28: 1015–1019.

20. Villanueva C, Lopez-Balaguer JM, Aracil C et al. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 757–765.

21. Albillos A, Banares R, Gonzalez M et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1116–1126.

22. Villanueva C, Aracil C, Colomo A et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology* 2009; 137: 119–128.

23. Bureau C, Peron JM, Alric L et al. "A la carte" treatment of portal hypertension: adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002; 36: 1361–1366.

24. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762–768.

25. Thalheimer U, Bellis L, Puoti C, Burroughs AK. Should we routinely measure portal pressure in patients with cirrhosis, using hepatic venous pressure gradient (HVPG) as a guide for prophylaxis and therapy of bleeding and rebleeding? *No. Eur J Intern Med* 2011; 22: 5–7.

26. Cheng JW, Zhu L, Gu MJ, Song ZM. Meta analysis of propranolol effects on gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1836–1839.

- 27. Gluud LL, Krag A.** Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD004544.
- 28. Funakoshi N, Duny Y, Valats JC et al.** Meta-analysis: beta-blockers versus banding ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Ann Hepatol* 2012; 11: 369–383.
- 29. Dell'Era A, Sotela JC, Fabris FM et al.** Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients: a cohort study. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 936–943.
- 30. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D et al.** The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32: 930–934.
- 31. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND et al.** Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99: 1401–1407.
- 32. Hicken BL, Sharara AI, Abrams GA et al.** Hepatic venous pressure gradient measurements to assess response to primary prophylaxis in patients with cirrhosis: a decision analytical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 145–153.
- 33. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S et al.** Transjugular liver biopsy – indications, adequacy, quality of specimens, and complications – a systematic review. *J Hepatol* 2007; 47: 284–294.
- 34. Armonis A, Patch D, Burroughs A.** Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology* 1997; 25: 245–248.
- 35. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E et al.** Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology* 1996; 111: 701–709.
- 36. Triantos CK, Nikolopoulou V, Burroughs AK.** Review article: the therapeutic and prognostic benefit of portal pressure reduction in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 943–952.
- 37. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G et al.** Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 481–488.
- 38. Bosch J, Mastai R, Kravetz D et al.** Hemodynamic evaluation of the patient with portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 309–317.
- 39. Morali GA, Sniderman KW, Deitel KM et al.** Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites? *J Hepatol* 1992; 16: 249–250.
- 40. Conn HO, Grace ND, Bosch J et al.** Propranolol in the prevention of the first hemorrhage from esophagogastric varices: A multicenter, randomized clinical trial. The Boston-New Haven-Barcelona Portal Hypertension Study Group. *Hepatology* 1991; 13: 902–912.
- 41. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G et al.** Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009; 50: 923–928.
- 42. Burroughs AK, Groszmann R, Bosch J et al.** Assessment of therapeutic benefit of antiviral therapy in chronic hepatitis C: is hepatic venous pressure gradient a better end point? *Gut* 2002; 50: 425–427.
- 43. Rincon D, Lo Iacono O, Ripoll C et al.** Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 841–848.
- 44. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J et al.** Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 902–908.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
Tel.: 224 962 506
Fax: 224 923 524
e-mail: bruha@cesnet.cz

pr Lékaře.cz

- +** on-line vzdělávání lékařů a lékárníků
- +** kurzy ohodnoceny kredity ČLK
- +** kurzy napříč specializacemi
- +** absolvování kurzů zdarma

Více na www.prolekare.cz/kreditované-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová
info@prolekare.cz

MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Prevence kolorektálního karcinomu

Tomislav Švestka, Tomáš Krechler

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 27–29

SOUHRN

Kolorektální karcinom je jedním z nejčastějších nádorů v současnosti. Mortalita tohoto nádoru může být snížena časným diagnostickým procesem. Screeningové testy jsou schopné detekovat polypy a nádorové onemocnění již

v jejich brzkém období (imunochemické testy, kolonoskopie i další rozvíjející se metody virtuální kolonoskopie aj.).

KLÍČOVÁ SLOVA

kolorektální karcinom, screeningové testy, diagnostika

SUMMARY

Švestka T., Krechler T. Preventing colorectal cancer Colorectal cancer is one of the most frequently diagnosed cancer at the present. The mortality can be reduced by early investigations. Screening tests are able to detect both

early adenomatous polyps and cancers soon (immunochemical tests, colonoscopy and other methods – virtual colonoscopy etc.).

KEYWORDS

colorectal cancer, screening tests, diagnostics

ÚVOD

Nádorová onemocnění jsou v dnešní době problémem nejen lékařským, ale představují i nemalou ekonomickou zátěž, neboť celková léčba těchto nemocných je finančně velmi nákladná. Kolorektální karcinom (KRK) je v ekonomicky vyspělých zemích jedním z nejčastějších zhoubných nádorů trávicího traktu. Během posledních 30 let se jeho incidence zvýšila více než trojnásobně. Prevalence KRK ročně narůstá o 2–3 %. V evropských statistikách se KRK stává nejčastějším zhoubným onemocněním u obou pohlaví hned za karcinomem plic u mužů a karcinomem prsu u žen. V České republice je – podobně jako v dalších zemích bývalého východního bloku – výskyt KRK celosvětově nejvyšší. Ročně je v ČR nově diagnostikováno přes 8200 pacientů a z nich zhruba polovina na KRK zemře. Z výše uvedeného vyplývá, že dlouhodobá orientace na primární a sekundární prevenci je nezbytná (1, 2).

Závěry posledních dlouhodobých studií ukazují, že změna ke zdravému způsobu života patří k základním předpokladům příznivého rozvoje lidského organismu. Spolu s pravidelnou prevencí představuje účinnou formu snížení incidence závažných, zejména nádorových onemocnění. Světová zdravotnická organizace (WHO) spolu s dalšími organizacemi publikují pravidelně kodexy, informace a zejména doporučení, která systematicky navrhuji preventivní opatření nejen ve vyspělých, nýbrž i rozvojových zemích s cílem snížení výskytu jednotlivých nádorových chorob (3).

PRIMÁRNÍ PREVENCE

Účelem primární prevence je odstraňování, popřípadě omezování příčin, které se podílejí na vzniku nádorového onemocnění. Tento druh prevence je založen na znalosti patogenese nádorového onemocnění, na výsledcích léčby, právě tak jako na epidemiologických poznatcích. Tak lze – kromě základního onemocnění – objasnit i vztah nádorových onemocnění k zevnímu prostředí (stravovací návyky,

životní styl, socioekonomické poměry aj.). Je znám vliv řady rizikových činitelů zevního prostředí, které se na vzniku nádorového bujení jednoznačně podílejí. Obecně lze říci, že mezi ně patří kouření, alkohol, ionizující záření, nepříznivý vliv chemických a biologických kancerogenů.

Znám je vliv výživy a problematický příjem nadbytku energie spojeného s nedostatkem tělesného pohybu. Způsob výživy a vztah k nutričním faktorům je sledován již dlouhodobě a je předmětem podrobnějších výzkumů. Porovnáváním různých dat se odhaduje vliv výživy na vznik nádorů až v 30–35 % (4). Mezi jednoznačná rizika patří obezita a nadměrný příjem tuků s vysokým obsahem nasycených mastných kyselin. Tím dochází i ke zvýšené tvorbě žlučových kyselin, jež za určité situace mohou působit kancerogenně. Rovněž nedostatečný příjem vitaminů (skupina A, D, E), stopových prvků a zejména vlákniny může zvyšovat riziko karcinomů.

Je však třeba říci, že možnosti primární prevence jsou do určité míry omezené. Jejím základním předpokladem je celkové zlepšení kvality životního prostředí a stravovacích návyků. Uváží-li se, že z pohledu medicíny se za jednu generaci považuje věkový interval kolem 20 let, lze očekávat pozitivní výsledek primární prevence za 2–3 generace, tedy za 40–60 let (5–9).

SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

Z výše uvedeného vyplývá, že z hlediska ovlivnění epidemiologie KRK zůstává nejvýznamnějším a nejvíce efektivním nástrojem sekundární prevence KRK. Celoplošný program screeningu KRK byl v České republice zahájen v roce 2000.

Sekundární prevence je cíleně zaměřena na diagnostiku počínajícího nebo již vzniklého nádorového onemocnění tlustého střeva (screening) a dále na dispenzarizaci u vybraných vysoko rizikových skupin populace (pozitivní anamnéza neoplazie v rodině, nespecifické střevní záněty, hereditární syndromy). Dosažení tohoto cíle vyžaduje v první řadě zcela nezbytný kvalifikovaný přístup lékaře. Tento při-

stup musí vést k co nejrychlejšímu stanovení raného stadia onemocnění (preventivní programy). Pro KRK je příznačné dlouhotrvající asymptomatické období. Diagnóza tohoto onemocnění v tomto období je jednoznačně spojena s lepší prognózou pacienta. Pokud je naopak KRK diagnostikován již ve stadiu klinické manifestace, je chirurgicky kurabilní asi u 50 % pacientů. Proto podle české legislativy mají asymptomatictí jedinci ve věku nad 50 let právo na bezplatné vyšetření stolice na okultní krvácení (10–12). Sekundární prevence sleduje včasné odhalení počínajícího KRK. Z tohoto důvodu musí být onkologická prohlídka spolu s vyšetření per rectum součástí rutinního vyšetření pacienta ve všech lékařských oborech.

TESTY NA OKULTNÍ KRVÁCENÍ

Sekundární prevence spočívá v cyklickém vyšetření stolice na okultní krvácení u bezpříznakových jedinců ve věku nad 50 let. Toto vyšetřování je v současné době nejvýznamnější metodou vedoucí ke zlepšení časné diagnostiky KRK (test na okultní krvácení [TOKS]). Až doposud se používaly testy (gTOKS) založené na reakci guajakové pryskyřice (peroxidázová reakce), které prokazovaly přítomnost hemoglobinu ve stolici. Toto vyšetření však vyžadovalo pro pacienty určité stravovací omezení před provedením testu (falešná pozitivita při příjmu červeného masa nebo falešná negativita po požití např. kyseliny askorbové aj.). Tuto skupinu testů označujeme za detekční, nikoliv preventivní, neboť testy mají nízkou citlivost pro časný záchyt adenomů. Rovněž u karcinomu senzitivita nepřesahuje 50 %, specifická testů dosahuje 95–98 %. Vzhledem k těmto vlastnostem jsou tyto testy v poslední době opouštěny (13).

V současné době se používají novější imunochemické testy s výrazně vyšší senzitivitou a specifitou spojené s lepší manipulací a absencí dietních opatření, což přispívá ke zlepšení compliance pacientů k tomuto vyšetření. Jde o jednoduché testy, které mohou pacienti snadno technicky provádět. Jsou založeny na imunochemických principech (iTOKS, FIT), které spočívají v reakci specifických protilátek proti lidskému hemoglobinu, přičemž jejich výsledek lze kvalifikovat a kvantifikovat pomocí analyzátorů jak v ambulancním sektoru, tak i v nemocničních zařízeních. Imunochemické testy jsou obecně dvakrát citlivější ve srovnání s guajakovými testy. Senzitivita kvantitativních testů u KRK se udává 94 %, specifická 88 %. U větších polypů dosahuje senzitivita 67 %, specifická 91 %. Stále diskutovanou otázkou zůstává v této souvislosti stanovení optimální hodnoty pozitivního výsledku (cut-off) kvantitativního testu, která se pohybuje u citlivějších testů v rozmezí cut-off 75–100 ng/ml (14).

DALŠÍ MOŽNOSTI TESTOVÁNÍ, DETEKCE MARKERŮ

Rozvoj molekulární biologie otevírá další možnosti detekce časných adenomových lézí či iniciálních stadií KRK založené na detekci mutací (PCR metody) nebo biočipové technologii DNA, a to jak ve stolici, tak v krvi.

Ve stolici se stanovují bodové mutace KRAS, APC, mutace markerů nestability BAT 26, P53, dalšími jsou test integrity DNA, detekce biomarkerů (CNRIPI, INA, MAL, SNCA, SPG20). Obecně je u těchto testů vysoká senzitivita (50–93 %) s poklesem specifity. Časová a finanční náročnost je u těchto testů zatím vysoká.

Stanovení markerů v krvi je možné, neboť proces methylace DNA má zásadní roli v regulaci genové exprese při etiopatogenezi KRK. Pro KRK se u těchto testů senzitivita obecně udává kolem 67 % a specifická 88 % (DNA test). K dalším testům patří stanovení matrix metaloproteinázy 2 (MMP 2 test), tkáňového inhibitoru metaloproteinázy 2 (TIMP 2), detekce protilátek proti cirkulujícímu RPH3AL (rabphilin 3A-like protein), sledování cirkulujících cytokinů či lidského leukocytárního antigenu G spolu s HLA-G. Testy jsou považovány spíše za detekční než preventivní, neboť pozitivita testu je vázána na angioinvasi zhoubného nádoru. V současné době probíhá řada validačních studií zabývajících se novými markery, včetně prvních komerčně dostupných testů používaných v praxi. Výsledky těchto studií prokázaly vhodnost jejich rutinního používání v klinické praxi.

Imunologické testy (v posledních letech vyvíjené stále s vyšší senzitivitou a specifitou) však nestačí k úspěšnosti samotného screeningového programu, jehož výsledkem je snížení úmrtnosti na KRK. Úspěšnost screeningu musí být založena na vysokém pokrytí populace, které by mělo představovat minimálně 45 %, resp. 65 % cílové populace. To by představovalo ideální stav. Bohužel je třeba konstatovat, že počet pacientů, kteří podstoupí screening, není v České republice optimální, i když každý rok počet vyšetřených pacientů stoupá. Podle posledních údajů dosáhlo v roce 2012–2013 celkové pokrytí populace 26,5 %.

KOLONOSKOPICKÉ VYŠETŘENÍ

Positivita výše uvedených testů je jednoznačnou indikací k provedení kolonoskopického vyšetření. Od roku 2006 do března 2015 bylo v rámci screeningu v České republice provedeno celkem 170 814 kolonoskopií. Z toho bylo 141 353 vyšetření provedeno u osob s pozitivním TOKS (15).

S touto skutečností souvisí i nově zavedená alternativní sekundární prevence. Tou se stala screeningová kolonoskopie prováděná u pacientů ve věku 55 let a výše. Po absolvování kolonoskopie není testování na okultní krvácení ve stolici prováděno po dobu 10 let. Tato metoda je alternativou pro pacienty, kteří nechtějí nebo nejsou schopni podstupovat pravidelné lékařské kontroly v dlouhodobém horizontu (16).

V roce 2014–2015 přichází do praxe nová forma adresného zvaní cílové populace k sekundárnímu screeningu KRK. Tato nová, prospěšná forma screeningu (každý měsíc 120 tisíc občanů) vede ke stupňující se poptávce po kolonoskopických vyšetřeních. V České republice je vybudována poměrně rozsáhlá síť státních a soukromých endoskopických pracovišť, která jsou v posledních letech svou kapacitou jen obtížně schopna zvládnout nárůst endoskopických vyšetření. I při maximální snaze o reorganizaci chodu endoskopických pracovišť a stále trvajícím nadšení a úsilí lékařů-endoskopistů a endoskopických sester však dochází k výraznému prodloužení objednacích dob na kolonoskopické vyšetření. Ty nyní dosahují v průměru 1–3 měsíce (17, 18).

Novou možností a příslibem ve vyšetření a detekci KRK je virtuální kolonoskopie (CT kolonografie), která se již rutinně provádí na řadě pracovišť. Senzitivita KRK a polypů větších než 10 mm je kolem 90 % se specifitou 86 %. Výsledky virtuální kolonoskopie ukazují vysokou senzitivitu v detekci nádorových lézí u symptomatických pacientů.

Velmi podobná je situace u MRI kolonografie, při které je senzitivita detekce KRK téměř 100 % a specifická se pohybuje v rozmezí 90–99 % (19).

Zdokonalené konstrukce endoskopických kapslí v posledních letech představují zlepšení technických parametrů. Existuje dokonalejší vizuální pohled na sliznici tlustého střeva, boční optika umožňuje panoramatické zobrazení sliznice, pozitivem je i větší šíře zorného pole při lepší variabilitě osvětlení, automatická regulace frekvence snímání aj. Senzitivita polypů > 6 mm je 63–88 %, specificita 64–94 %. Vzdor zlepšení současných technických parametrů a vývoji ovšem endoskopické kapsle zatím nejsou alternativou kolonoskopického screeningu KRK (20, 21).

TERCIÁRNÍ PREVENCE

Terciární prevence představuje sledování pacientů s léčeným nádorovým onemocněním. Jejím cílem je časná diagnóza recidivy nebo relapsu nádorového onemocnění.

ZÁVĚR

Praktický lékař i lékař-specialista (gastroenterolog) hrají při podezření na nádorové onemocnění trávicí trubice významnou úlohu. Jejich základním úkolem je nejen časná diagnostika nádorového onemocnění potvrzená histologickým nálezem, ale zejména prevence nádorových onemocnění, která významnou měrou přispívá ke zvyšování úspěšnosti časně diagnózy KRK. Vzhledem k biologické rozmanitosti nádorových onemocnění je třeba diagnostický postup provádět cíleně, urychleně a uváženě. Tento postup spočívá v odpovědné indikaci jednotlivých vyšetřovacích metod a v jejich vhodné kombinaci při dodržování pravidla postupu od jednoduchého vyšetření (neinvazivní) k vyšetření složitějšímu (invazivní).

Tato práce byla podpořena programem PRVOUK-P25/LF1/2 Univerzity Karlovy v Praze a projektem RVO-VFN64165/2015.

Literatura

1. Dušek L, Mužík T, Pavlík T et al. Epidemiologie zhoubných nádorů trávicího traktu v České republice - současný stav a predikce. *Gastroent Hepatol* 2012; 66: 331–339.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225–249.
3. Whitlock EP, Lin JS, Liles E et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149: 638–658.
4. Treyzon L, Ohnany G, Herber D. Colon cancer. In: Heber D et al. *Nutritional Oncology* (2nd ed.). San Diego: Academic Press, Elsevier 2006, p. 423–435.
5. Blackburn G, Waltman B. Obesity and insulin resistance. In: McTiernan A. *Cancer Prevention and Management through Exercise and Weight Control. Nutrition and Disease Prevention* (1st ed.). New York: CRC Press 2005, p. 301–316.

6. Fearon ER, Sommefeld GT. Molecular biology of colorectal cancer. In: Devita VT jr., Lawrence TS, Rosenberg SA. *Principles and Practice of Oncology* (8th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins 2008, p. 1218–1232.
7. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. Cancer screening in the United States, 2007: a review of current guidelines, practices, and prospects. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 90–104.
8. Giouleme O, Diamantidis MD, Katsaros MG. Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanism. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 444–448.
9. Chan A, Giovannucci E. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2169–2180.
10. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, Weiss DG. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med* 2005; 142: 81–85.
11. Sox HC. Office-based testing for fecal occult blood: do only in case of emergency. *Ann Intern Med* 2005; 142: 146–148.
12. Zavoral M, Závada F. Screeningová kolonoskopie – nové horizonty, nová zodpovědnost. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2008; 62: 61–67.
13. Holl L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M et al. Screening for colorectal cancer, randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010; 59: 62–68.
14. Zavoral M, Grega T, Vojtěchová G, Suchánek Š. Screening kolorektálního karcinomu. *Postgrad med* 2014; 16: 771–780.
15. Zavoral M, Suchánek Š, Grega T et al. 15 let programu „Screening kolorektálního karcinomu“ v České republice – úskalí a úspěchy. In: *Aktuální gastroenterologie XXX*. 2015; 8–9.
16. Zavoral M, Závada F. Screeningová kolonoskopie – nové horizonty, nová zodpovědnost. *Čes Slov Gastroenterol Hepatol* 2008; 62: 61–67.
17. Nosek V. Kolorektální screening a projekt adresného zvaní – zpětná vazba. *Gastroent Hepatol* 2014; 68: 255.
18. Zavoral M, Špičák J, Suchánek Š. Vyjádření ke zpětné vazbě na program adresného zvaní ke kolorektálnímu screeningu. *Gastroent Hepatol* 2014; 68: 256–257.
19. Ozsunar Y, Coscun G, Delibas N et al. Diagnostic accuracy and tolerability of contrast enhanced CT colonoscopy in symptomatic patients with increased risk for colorectal cancer. *Eur J Radiol* 2008; 5: 1–6.
20. Zavoral M, Májek O, Tachecí I et al. Porovnání účinnosti kolonické kapslové endoskopie a kolonoskopie v detekci polypů a karcinomů tlustého střeva a konečnicku – multicentrická, prospektivní, cross-over studie. *Gastroent Hepatol* 2014; 68: 218–232.
21. Špičák J, Kovářová JT. Pokroky ve screeningu kolorektálního karcinomu. *Postgrad Med* 2012; 14: 1–9.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Tomislav Švestka, CSc.

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
Tel.: 224 962 479
e-mail: tsvest@vfn.cz

Spolek lékařů Litomyšl si dovoluje pozvat na 414. přednáškový večer,
pořádaný ve středu 11. 5. 2016 od 17 hod. v salonku hotelu Zlatá hvězda v Litomyšli

Program:

Endokrinologie pro praktické lékaře s důrazem na štítnou žlázu

MUDr. Lucie Krejčí, endokrinologie Pardubice

Současná pozice chirurga v diagnostice a terapii onemocnění štítnice

prim. MUDr. Josef Hájek, ORL odd. Orlickoústecké nemocnice

Za výbor Spolku lékařů Litomyšl prim. MUDr. Vladimír Liška, Ph.D., předseda

Vývoj znalostí o idiopatických střevních zánětech

Petr Hrabák, Pavel Hrabák, Markéta Štajnerová, Aleš Novotný, Karel Lukáš

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 30–33

SOUHRN

Crohnovou nemocí a ulcerózní kolitidou trpěli lidé i před mnoha staletími, výskyt byl ovšem pravděpodobně velmi nízký a znalosti o střevních zánětech prakticky žádné. Zájem o tyto choroby začal růst až od 2. poloviny 19. století. Přes veškeré pokroky v medicíně je však jejich etiologie stále nejasná. Diagnostika se dlouho opírala především o klinické a rentgenové nálezy, endoskopické vyšetření se dostalo do praxe až v průběhu 70. let 20. století. První výrazné pokroky v léčbě

přišly během 40. a 50. let minulého století se zavedením aminosalicylátů, antibiotik a kortikoidů. Vrcholem konzervativní terapie je biologická léčba, ale nelze opomenout důležitost chirurgické léčby. Cílem tohoto článku je stručně charakterizovat vývoj znalostí o idiopatických střevních zánětech, především v minulém století.

KLÍČOVÁ SLOVA

idiopatické střevní záněty, ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc

SUMMARY

Hrabák P., Hrabák P., Štajnerová M., Novotný A., Lukáš K. The evolution of knowledge about the inflammatory bowel diseases

Crohn's disease and ulcerative colitis has affected people for many centuries however its incidence most likely used to be very low. The knowledge of the idiopathic intestinal inflammation at that time was also very limited – an interest about the disease has emerged since the second half of 19th century. Despite all the progress in medicine its etiology still remains unclear. Diagnosis had for a long been based only on clinical investigation and later radiography,

endoscopy came in to use in the 1970s. First significant advances in therapy came during the 1940s and 1950s with the invention of aminosalicylates, antibiotics and corticoids. The most advanced conservative therapy today is biological treatment although the importance of gastrointestinal surgery should not be overlooked. The aim of this article is to briefly review the development of knowledge of the idiopathic intestinal inflammation with an emphasis on the 20th century.

KEYWORDS

inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease

ÚVOD

V následujícím textu upozorňujeme na různé teorie o idiopatických střevních zánětech (ISZ) a léčebných modalitách, jak se objevovaly především v průběhu 20. století. První ucelnější zmínky o nemocech, jež dnes nazýváme idiopatickými střevními záněty, ovšem sahají do 19. století. Tehdy byly první zkušenosti získávány z pitevnických nálezů zemřelých, kteří většinou trpěli horečnatými průjmy a bolestmi břicha. Můžeme najít i starší zmínky o nemocech, které se nápadně podobají dnes známým ISZ.

Již v roce 1769 G. B. Morgagni ve slavném spisu „De Sedibus et Causis Morborum...“ popsal ulcerace a perforace na distálním ileu a mezenterální lymfadenopatii u mladého muže, jenž zemřel na průjmy a horečky po 2 týdnech (1). Sir Samuel Wilks v roce 1859 v Londýně poprvé použil pojem „ulcerózní kolitida“ (UC) u ženy, která zemřela po průjmovém onemocnění s febriliemi, jež trvalo několik měsíců (2).

Na počátku 20. století byly v západoevropských zemích dokumentovány již stovky různých kazuistik. Tehdy UC zahrnovala zánětlivé změny charakteru mělkých i hlubokých vředů, jizvení, včetně píštělí jak na tenkém, tak i tlustém střevě. Konaly se velké mezinárodní kongresy, kde odborníci diskutovali nad příznaky, rizikovými faktory a léčbou (3). Diagnostika se opírala především o klinické projevy a teh-

dejší možnosti kultivovat některé bakterie. J. P. Lockhart-Mummery v Londýně použil roku 1907 elektricky osvětlený proktosigmoideoskop k diagnostice UC (4) a popsal i několik případů karcinomů u pacientů s tímto onemocněním. O několik let později Laurel ve Švédsku aplikoval k diagnostice dvoukontrastní nálev (5). V roce 1913 Dalziel použil první pojem „ileitida“ u několika pacientů se zánětlivými změnami a stenózami na ileu i tlustém střevě (6). Předstihl tak Crohna o 19 let. Domníval se, že příčinou bylo tehdy nově popsané *Mycobacterium paratuberculosis*.

OBDOBÍ LÉČEBNÝCH EXPERIMENTŮ

Léčba byla v počátcích 20. století z dnešního pohledu spíše „experimentální“ a řídila se především podle dobové nejpůvodnější teorie o vzniku ISZ. Během tohoto období bylo identifikováno mnoho infekčních agens zodpovědných za horečnaté průjmy, např. *E. coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, a byla proto také považována za pravděpodobně vyvolavatele ISZ. Léčebně byly zkoušeny různé extrakty např. z prasečích střev a žaludků (7), jater (8), jedové tinktury a genciánová violeť (9), insuflace rekta peroxidem či horkou vodou (10). Hurst intravenózně aplikoval antidysenterické sérum (11), Leusden podporoval podávání autogenní

vakcíny ze stolice (12), jiní zkoušeli tyfoidní vakcínu (13). J. B. B. Crohn na Mayo Clinic věnoval velkou pozornost bakterií *Diplostreptococcus*. Zhotovil autovakcínu, kterou následně pacientům aplikoval. Výsledky však nebyly příliš povzbudivé (14). Mezi první operační zákroky na přelomu 19. a 20. století patřily appendikostomie, cékostomie s následnou irigací střeva různými roztoky. Pacienti však trpěli hojnými komplikacemi, především těžkými záněty a rozvratem vnitřního prostředí při derivační stomii, nezřídka proto i umírali (15).

Ve 30. a 40. letech se došlo k mnoha zásadním událostem. V roce 1932 B. B. Crohn, L. Ginzburg a G. D. Oppenheimer publikovali v časopisu JAMA práci o „regionální ileitidě“ jako samostatné nozologické jednotce (16). U celkem 14 pacientů popsali na terminálním ileu zánětlivé změny se strikturami a píštělemi. V té době se do povědomí odborné lékařské veřejnosti dostalo Crohnovo jméno, i když on sám nikdy tento název nepoužil a „obviňoval“ z popularizace tohoto pojmenování B. Broockeho, který jej poprvé uvedl v editoriale časopisu *The Lancet*. Choroba se stejně tak mohla jmenovat podle A. A. Berga, vedoucího lékaře a chirurga. Ten ale odmítl být spoluautorem a dalším v abecedním pořadí byl právě B. B. Crohn. V následujících letech bylo zjištěno, že Crohnova nemoc (CN) může postihovat vyšší etáže tenkého střeva včetně žaludku s jícnem (17).

PSYCHICKÉ A DIETNÍ FAKTORY

Nově začaly být ISZ považovány za prototyp psychosomatického onemocnění. Murray si všiml jasné časové souvislosti mezi emočními poruchami pacientů a následným vzplanutím či relapsem UC (18). Pokud došlo u osobností citově nezralých (nebo např. psychosexuálně retardovaných, puntičkářů, nerozhodných a často i závislých na rodičích) k silnému emočnímu zážitku, jako byl třeba rozvod či sociální odloučení, často docházelo k rozvoji typických příznaků ulcerózní kolitidy. To navíc potvrdil Almy v experimentech, kdy emoční stres dokázal indukovat nejen zvýšenou peristaltiku, ale i změny na sliznici tlustého střeva: sekreci hlenu, překrvení a deterioraci cévní kresby (19). Psychoterapie se zaměřením na kontrolu stresu a psychoanalýza byly tehdy neodmyslitelnou součástí léčby.

Nárůst incidence ISZ především v industrializovaných zemích obrátil pozornost k možnému vlivu dietních opatření. Za rizikový faktor byly považovány potravinové alergie. A to i přesto, že eliminační a dietní úpravy nepřinesly větší léčebný úspěch (20). V protinfekční léčbě ovšem byly učiněny nové pokroky. Došlo především k masové výrobě a distribuci Flemingova penicilínu. Prvotní nadšení však brzy vyprchalo, protože prolongovaná ATB léčba ztrácela svůj efekt. Zásadní vliv na terapii měl až objev sulfanilamidů v roce 1935 (21). O několik let později Nana Svartzová ve Stockholmu použila nově syntetizovaný salazosulfapyridin k léčbě artritidy a následně využila jeho protizánětlivého účinku i u pacientů s ulcerózní kolitidou (22).

Zřejmě nejstarší zmínku o střevních zánětech u nás je možno nalézt v Pelnářově „Pathologii a terapii nemocí vnitřních“, kde popisuje záněty tlustého střeva a ileitis proliferativa, nemoc podrobně popisuje a cituje práci Crohnovu, Ginzburgovu a Oppenheimerovu (23). V poválečném Československu byl ústřední postavou gastroenterologie Zdeněk Mařatka, zprvu na II. interní klinice Všeobecné nemocnice v Praze a později v nemocnici Na Bulovce. První monografii nazvanou „Colitis ulcerosa“ vydal roku 1948 (24).

ROZVOJ CHIRURGICKÝCH A RADIOLOGICKÝCH METOD, POKROKY VE FARMAKOTERAPII

V chirurgické léčbě došlo v daném období k odklonu od irigačních operací, zkoušely se bypassové operace či resekce. V počátcích byly výsledky bypassových operací lepší, dlouhodobé výsledky ovšem byly příznivější u pacientů, kteří podstoupili resekční výkon (25). Akutní operace pro ulcerózní kolitidu měly až 30–50% mortalitu při provedení pouhé ileostomie, kolektomie měla mortalitu okolo 8 % podobně jako elektivní operace (26).

V průběhu 50. let došlo k dalšímu rozvoji radiologických metod, což usnadnilo identifikaci a rozsah zánětlivých změn včetně stenóz (27). Morson a Lockhart-Mummery publikovali práce, které definitivně odlišily Crohnovu kolitidu od ulcerózní kolitidy (28). Do té doby postižení tračnicku sám B. Crohn i odborné kruhy dlouho striktně odmítali. Segmentální postižení pravého tračnicku bylo pokládáno za podtyp ulcerózní kolitidy. Trvalo dalších 6 let, než americká odborná lékařská společnost byla ochotna tyto změny připustit a změnit dosavadní hypotézy (29). Proti proudu šel v 50. letech Crockett (30), který pokládal psychologické projevy za následek chronického, rekurujícího a frustrujícího onemocnění. Tento koncept neztratil nic na aktuálnosti ani dnes.

Dramatický vliv na snížení mortality přineslo použití adrenokortikotropního hormonu ke konci 40. let (31) a následné studie prokázaly výrazný protizánětlivý efekt především prednisonu, methylprednisolonu, hydrokortisonu a dalších kortikosteroidů (32). Radikální léčba lobotomií ve snaze o ablaci patologického ložiska v mozku patří jistě mezi raritní události (33). V chirurgické léčbě byla populární subtotální kolektomie s ileorektální anastomózou. S novými technikami se však objevily i nové problémy, kterým museli chirurgové čelit, např. potíže s kontinencí nebo péče o stomie (34).

V období 60. a 70. let si mnozí autoři začali všimnout vyššího rodinného výskytu ISZ, což zadalo podnět k bližšímu studiu genetických vazeb (35). Začal také být populární výzkum imunitního systému. Byly podezřívány sérové protilátky reagující s antigeny střevní sliznice (36). Později byly obviňovány různé lymfokiny a cytokiny či prostaglandiny (37).

NÁSTUP ENDOSKOPICKÉ DIAGNOSTIKY

Zásadní roli v diagnostice hraje endoskopické vyšetření celého tlustého střeva. V roce 1965 byla Provenzalem na Sardinii provedena první totální kolonoskopie na světě, i když technika byla z dnešního pohledu neobvyklá (38). K rozvoji kolonoskopického vyšetření ve světě došlo až v 70. letech, do tehdejšího Československa přivezl první kolonoskop Zdeněk Mařatka (39). Ten spolu se svým blízkým spolupracovníkem a významným endoskopistou Janem Nedbalem vydal o několik let dříve rozsáhlou práci, ve které publikovali podrobné údaje o 607 pacientech, „Colitis ulcerosa v Československu“ (40), později i další odborné texty (41). Na svých nespočetných publikacích spolupracoval Mařatka i s prof. Josefem Novákem, který nemocné s ulcerózní kolitidou operoval v nemocnici Na Bulovce. Mařatka upozorňoval na renální komplikace provázející ileostomie a upřednostňoval v této době ileorektální anastomózu (42). Ulcerózní kolitidou se zabývali rovněž pracovníci II. interní kliniky v Brně, odkud vyšly zajímavé práce o UC (43). Nesmírně záslužná je epidemiologická studie výskytu střevních zánětů

v naší zemi, zpracovaná Bitterem a tehdejšími krajskými odborníky pro gastroenterologii (44).

V medikamentózní léčbě došlo k novým objevům. Ačkoliv byl purinový analog 6-merkaptopurin syntetizován již v 50. letech, k léčbě ISZ začal být používán až roku 1962 (45). Důvodem byla tehdejší neznalost adekvátního dávkování, proto se manifestovaly především nežádoucí imunosupresivní účinky. Také azathioprin byl zprvu podáván ve vyšších toxických dávkách. Až v roce 1975 byly prezentovány studie, které prokázaly jeho pozitivní dlouhodobý a steroid-šetrný efekt, při dávkování 2–3 mg/kg (46). Ačkoliv aminosalicyláty byly užívány již od objevu Nany Svartzové, až v roce 1977 byla prokázána účinnost samotné 5-ASA (47). Také methotrexát, cytostatikum používané k onkologické léčbě již v 50. letech, byl začleněn do léčby ISZ až roku 1989 (48).

MIKROBIOM V CENTRU POZORNOSTI

Koncem minulého století pokračoval výzkum některých infekčních agens, ale kauzální příčina nebyla nikdy potvrzena. Např. *Mycobacterium paratuberculosis* bylo identifikováno metodou PCR z krve velkého množství pacientů s CN, stejně tak byl zjištěn vysoký titr protilátek v séru. I přes pasterizaci byla potvrzena přítomnost v malém procentu komerčně dostupných mléčných produktů a také v mateřském mléce. Význam těchto nálezů je stále nejasný (49). Velká pozornost byla recentně věnována viru spalniček, neboť v séru nemocných s CN byl nalezen zvýšený titr protilátek, virus byl nalezen také v granulomech. V jednu dobu byla atenuovaná vakcína podezřívána jako riziková z rozvoje ISZ. Tyto teorie však byly postupně vyvráceny (50).

V současnosti je hlavním tématem zájmu střevní mikrobiom, který podle různých odhadů obsahuje až několik desítek bilionů bakterií patřících k cca 500 různým druhům. Naprostou většinu bakterií nelze vůbec kultivovat a tyto druhy lze detekovat pouze díky novým možnostem sekvenování genomu (51). Bylo opakovaně prokázáno, že složení střevního mikrobiomu se u stejného jedince proměňuje v čase, je ovlivnitelné dietou a mění se také během různých infekčních i neinfekčních nemocí (52). Ve střevě jsou tři hlavní bakteriální rody: Actinobacteria, Bacteroidetes a Firmicutes. U ISZ bylo prokázáno snížení Firmicutes a zvýšení Bacteroidetes a spousty jiných poddruhů, např. *E. coli*. Složitě interakce střevního mikrobiomu se slizničním imunitním systémem pravděpodobně hrají významnou roli v patogenezi ISZ, a jsou proto v současné době hlavním objektem vědeckého bádání (53).

Se střídavým úspěchem byly doporučovány různé diety s omezením cukrů, tuků, s vysokým či nízkým obsahem vlákniny (54). Zvýšený příjem především jednoduchých cukrů byl významným faktorem pro rozvoj CN (55). Dieta s omezením jednoduchých cukrů však neměla vliv na udržení remise (56). Zvýšený příjem sulfátů v různých potravinách a následně zpracování sulfát-redukujícími bakteriemi v tračníku byl jedním z mnoha dalších předpokládaných vyvolatelů nemoci. Léčba však opět neměla předpokládaný efekt (57). V posledních letech se znovu objevují studie, které poukazují na zvýšené riziko vzplanutí UC vlivem zvýšeného příjmu sulfátů (58). Za možnou příčinu vzniku slizničních lézí byly dokonce v jednu dobu podezřívány zubní pasty, respektive jejich jednotlivé složky (např. silikáty, kalcium pyrofosfát) (59). Jiní autoři se snažili prokázat, že aditiva přidávaná do jídel (oxidy silikonu, titanium) se akumulují

v lymfatickém systému střeva a tím patologicky stimulují slizniční imunitní systém (60). I tyto závěry se ukázaly jako nesprávné (61).

MODERNÍ ÉRA VÝZKUMU A LÉČBY

Výzkum imunitního systému se i nadále těší velké oblibě, poznatky jsou velmi rozsáhlé a ukazují tak složitost problematiky vzájemné interakce s vnějším prostředím (62). O vlivu samotné nutrice na průběh ISZ nebylo během prvních dekád 20. století téměř nic známo. V roce 1948 Miller dosáhl remise u několika pacientů aplikací proteinového hydrolyzátu sondou do distálního tenkého střeva (63). Přesto však znalosti o významu nutrice nebyly nijak valné až do 90. let, kdy se parenterální a enterální výživa, včetně střevního klidu, stala běžnou léčebnou modalitou.

Oproti dřívějším chirurgickým technikám „čím více, tím lépe“ se v 80. letech objevily první tendence k minimálním resekcčním výkonům (64). Mezi nejběžnější výkony v současnosti patří strikturoplastiky, odlehčující stomie a proktokolektomie s ileo-pouch-anální anastomózou.

Moderní éru terapie reprezentují biologická léčiva. V roce 1998 byl americkým Úřadem pro kontrolu léků a potravin (FDA) schválen k léčbě CN infliximab, chimérická monoklonální protilátka proti TNF- α (65). S odstupem byla indikace rozšířena na UC. Součástí nejnovější terapie jsou humánní monoklonální protilátky adalimumab a golimumab. Loni byl na trh uveden nový preparát vedolizumab, který selektivně ovlivňuje imunitní reakci v trávicím traktu. Je tak nadějí pro pacienty, kteří nereagují nebo jsou rezistentní na předešlá anti-TNF- α léčiva.

Práce byla podpořena programem PRVOUK-P25/LF1/2 Univerzity Karlovy v Praze a projektem RVO-VFN64165/2015.

Seznam použitých zkratk

ISZ	idiopatické střevní záněty
CN	Crohnova nemoc
UC	ulcerózní kolitida

Literatura

- 1. Morgagni GB.** The seats and causes of disease investigated by anatomy. In: Johnson and Payne (eds.). Five Books Containing a Great Variety of Dissections with Remarks (Translated from the Latin of John Baptist Morgagni by Benjamin Alexander). In Three Volumes. A Millar and T Cadell, London, 1769.
- 2. Wilks S.** Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. London Medical Gazette 1859; 2: 264.
- 3. Kirschner JB.** The historical antecedents of inflammatory bowel disease concepts. In: Inflammatory Bowel disease (4th ed.). Williams and Wilkins, Baltimore, 1994; 3–27.
- 4. Lockhart-Mummery JP.** The causes of colitis: with special reference to its surgical treatment, with an account of 36 cases. Lancet 1907; 1: 1638.
- 5. Lee S, Crean M.** History of Radiology. European Society of Radiology, 2012. URL: www.myESR.org
- 6. Dalziel TK.** Chronic interstitial enteritis. Br Med J (Clin Res) 1913; 2: 1068–1070.
- 7. Gill AM.** Chronic ulcerative colitis clinical experiments with pig's intestine. Lancet 1944; 246: 536–537.
- 8. Cheney G.** Injection of highly concentrated liver extract in treatment of idiopathic ulcerative colitis. Arch Intern Med 1939; 63: 813–829.
- 9. Logan AH.** Chronic ulcerative colitis cured with iodine. Med Clin North Am 1923; 7: 105–112.
- 10. Phillips S.** A Discussion on ulcerative colitis. Proc R Soc Med 1909; 2: 88–90.
- 11. Hurst AF.** Ulcerative colitis. Guys Hosp Rep 1921; 71: 26–41.

- 12. Leusden JT.** Observation of colitis ulceration with a contribution to the knowledge of the pathogenetic effects of colon bacilli. *Ned Tijdschr Geneesk* 1921; 2: 2890–2905.
- 13. Lups S, Baker AJ.** Vaccine therapy in ulcerative colitis. *Am J Dig Dis* 1935; 2: 139–160.
- 14. Bargin J, Logan A.** The etiology of chronic ulcerative colitis: experimental studies with suggestions for a more rational form of treatment. *Arch Intern Med* 1925; 36: 818–829.
- 15. Strauss AA.** Ulcerative colitis. *Surg Clin North Am* 1923; 3: 1033–1042.
- 16. Crohn BB, Ginzburg L, Openheimer GD.** Regional ileitis: a pathological and clinical entity. *JAMA* 1932; 99: 1323–1329.
- 17. Brown PW, Bargin JA, Weber HM.** Chronic inflammatory lesion of the small intestine, regional enteritis. *Am J Dig Dis* 1934; 1: 426–431.
- 18. Murray CD.** Psychogenic factors in the etiology of ulcerative colitis. *Am J Dig Dis* 1930; 180: 239–247.
- 19. Almy TP, Tulin M.** Alterations in colonic function in man under stress. I. Experimental production of changes simulating the irritable colon. *Gastroenterology* 1947; 8: 616–626.
- 20. Andresen AFR.** Ulcerative colitis – an allergic phenomenon. *Am J Dig Dis* 1942; 9: 91–96.
- 21. Domagk G.** Ein Beitrag zur Chemotherapie der Bakteriellen Infektionen. *Deutsch Med Wochenschr* 1935; 61: 250–253.
- 22. Svartz N.** Salazopyrin – a new sulfanilamide preparation. A therapeutic result in rheumatoid arthritis. B. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations on treatment with sulfanilamide preparations. *Acta Med Scand* 1942; 110: 577–590.
- 23. Pelnář J.** Pathologie a terapie nemocí vnitřních II. Bursík a Kohout, Praha, 1934, s. 190, 231.
- 24. Mařatka Z.** Colitis ulcerosa. Česká grafická unie, Praha, 1948.
- 25. Dixon CF.** Regional enteritis. *Ann Surg* 1938; 108(5): 857–866.
- 26. Cave HW, Thompson JE.** Mortality factors in the surgical treatment of ulcerative colitis. *Ann Surg* 1941; 114: 46–55.
- 27. Job EE, Finkelstein A.** Interesting X-ray findings in a case of acute fulminating ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1947; 8: 213–220.
- 28. Morson BC, Lockhart-Mummery HE.** Crohn's disease of the colon. *Gastroenterologia* 1959; 92: 168–173.
- 29. Janowitz HD, Lindner AE, Marshak RH.** Granulomatous colitis. *JAMA* 1965; 191: 121–124.
- 30. Crockett RW.** Psychiatric findings in Crohn's disease. *Lancet* 1952; 1: 946–949.
- 31. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF.** The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11 dehydrocorticosterone) (compound E) and of pituitary adenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24: 181–197.
- 32. Truelove SC, Witts IJ.** Cortisone in ulcerative colitis. Report on therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041–1048.
- 33. Levy R, Wilkins H, Herrmann J et al.** Experiences with prefrontal lobotomy for intractable ulcerative colitis; preliminary report. *JAMA* 1956; 160: 1277–1280.
- 34. Brooke BN.** The management of an ileostomy, including its complications. *Lancet* 1952; 2: 102–104.
- 35. Kirsner JB, Spencer JA.** Family occurrences of ulcerative colitis, regional enteritis, and ileocolitis. *Ann Int Med* 1963; 59: 133–144.
- 36. Kirsner JB, Goldgraber MB.** Hypersensitivity, autoimmunity and the digestive tract. *Gastroenterology* 1960; 38: 536–562.
- 37. Gould SR.** Prostaglandins, ulcerative colitis, and sulphasalazine. *Lancet* 1975; 2: 988.
- 38. Provenzale L, Camerata R, Revignas A.** La coloscopia totale trans-anale mediante una metodica originale (osservazioni preliminari). *Rass Med Sarda* 1966; 69: 149–160.
- 39. Mařatka Z.** Paměti. Karolinum, Praha, 1977.
- 40. Nedbal J, Mařatka Z.** Colitis ulcerosa v Československu. *Vnitř Lék* 1967; 13: 1054–1063.
- 41. Mařatka Z, Nedbal J.** Dnešní stav diagnostiky a terapie zánětlivých nemocí tlustého střeva. In: Mařatka Z (ed.). *Pokroky v gastroenterologii*. Avicenum, Praha, 1975; 283–300.
- 42. Mařatka Z, Nedbal J, Niederle B et al.** Operations for severe ulcerative colitis with reference to advantages of ileorectal anastomosis over permanent ileostomy. *Proc R Soc Med* 1966; 59: 129–130.
- 43. Vokurka V.** Imunologické pojetí ulcerosní kolitidy. Thomayerova sbírka 436. SZN, Praha, 1965.
- 44. Bitter J, Dyrhonová V, Komárková O a kol.** Nespecifické střevní záněty v České republice. *Čs Gastroenterol Výž* 1992; 46: 313–321.
- 45. Bean RHD.** The treatment of chronic ulcerative colitis with 6-mercaptopurine. *Med J Aust* 1962; 49: 592–593.
- 46. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, Kirsner JB.** A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 721–724.
- 47. Azad-Khan AK, Piris J, Truelove SC.** An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; 2: 892–895.
- 48. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD et al.** Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353–356.
- 49. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Collins MT.** Population-based case control study of seroprevalence of *Mycobacterium paratuberculosis* in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1129–1135.
- 50. Robertson DJ, Sandler RS.** Measles virus and Crohn's disease: a critical appraisal of the current literature. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 51–57.
- 51. Lawson RD, Coyle WJ.** The noncolonic microbiome: does it really matter? *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 259–262.
- 52. Li M, Wang B, Zhang M et al.** Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2117–2122.
- 53. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H et al.** Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012; 13: R79.
- 54. Guthy E.** Ätiologie des morbus Crohn: Was spricht für Fette als mögliche Ursache? *Deutsch Med Wochenschr* 1983; 45: 1729–1733.
- 55. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G.** Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology* 1992; 3: 47–52.
- 56. Ritchie JK, Wadsworth J, Lennard-Jones JE, Rogers E.** Controlled multicentre therapeutic trial of an unrefined carbohydrate, fibre rich diet in Crohn's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295: 517–520.
- 57. Scheppach W.** Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas: a placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2254–2259.
- 58. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS et al.** Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53: 1479–1484.
- 59. Sullivan SN.** Hypothesis revisited: toothpaste and the cause of Crohn's disease. *Lancet* 1990; 336: 1096–1097.
- 60. Evans SM, Ashwood P, Warley A et al.** The role of dietary microparticles and calcium in apoptosis and interleukin-1beta release of intestinal macrophages. *Gastroenterology* 2002; 123: 1543–1553.
- 61. Lomer MC, Hutchinson C, Volkert S et al.** Dietary sources of inorganic microparticles and their intake in healthy subjects and patients with Crohn's disease. *Br J Nutr* 2004; 92: 947–955.
- 62. Hanauer SB.** Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(Suppl. 1): S3–S9.
- 63. Machella TE, Miller TG.** Treatment of idiopathic ulcerative colitis by means of a "medical ileostomy" and an orally administered protein hydrolysate-dextrimaltose mixture. *Gastroenterology* 1948; 10: 28–45.
- 64. Lee EC, Papaioannou N.** Minimal surgery for chronic obstruction in patients with extensive or universal Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl* 1982; 64: 229–233.
- 65. Kornbluth A.** Infliximab approved for use in Crohn's disease: A report on the FDA GI Advisory Committee conference. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 328–329.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Petr Hrabák

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
Tel.: 224 962 427
e-mail: Petr.Hrabak@vfn.cz

Realimentační syndrom

¹Stanislav Ševela, ¹František Novák, ²Antonín Kazda, ²Helena Brodská

¹IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

²Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 34–40

SOUHRN

Realimentační syndrom (RS, v anglické literatuře refeeding syndrome), ač v odborných kruzích známý již více než 60 let, je stále obklopen řadou nejasností – není například jednotná a ustálená jeho definice, stejně tak jeho diagnostika v klinické praxi kolísá od naprostého opomíjení až po prevenci jeho rozvoje do takové míry, že může být i zbytečně omezoována realimentace pacienta. Jako realimentační syndrom označujeme soubor klinických příznaků metabolických a elektrolytových změn, které se projevují u pacientů ve stavu podvýživy z nedostatku živin po znovuoobnovení či významném zvýšení jejich příjmu. Tyto změny se týkají zejména iontů fosfátových, dále pak kalia, magnézia a natria, s nímž je také spojena změna vodního hospodářství. Nezávládnutý proces realimentace může vést k poruchám energetického metabolismu, elektrického

potenciálu buněk, s příslušnými klinickými projevy.

Plně rozvinutý realimentační syndrom bývá naštěstí poměrně vzácný, nicméně může být pro pacienta fatální. Častěji se však vyskytují komplikace realimentace, které zvyšují pacientovu morbiditu a prodlužují hospitalizaci. Přitom jde o jevy snadno ovlivnitelné, a tak znalost a respektování jejich rizika může významně přispět ke zlepšení stavu pacienta. Problematikou se zabývala i řada odborných společností, jež vydaly svá doporučení.

Cílem tohoto přehledového článku je seznámit čtenáře nejen s aktuálními poznatky o podstatě, riziku a přístupu k realimentačnímu syndromu, ale také nastínit možný přínos a využití procesu realimentace v klinické praxi.

KLÍČOVÁ SLOVA

malnutrice, realimentace, hypofosfatemie, realimentační syndrom

SUMMARY

Ševela S., Novák F., Kazda A., Brodská H. Refeeding syndrome

Despite being known more than 60 years, refeeding syndrome (RS) still bears many uncertainties. For example, its definition is not clear and definite, and the attitude to it varies from the complete neglect to over-prevention.

The term "refeeding syndrome" refers to electrolyte and metabolic changes occurring in malnourished patients after the readministration of nutrition. These changes concern especially to phosphates and ions. Potassium, magnesium, sodium and fluids balance are involved. The changes lead to cell energetic metabolism and electric potential distur-

bances, with related clinical symptoms.

Fully developed refeeding syndrome is quite rare; nevertheless it can be fatal for the patient. However, even its development can lead to many complications increasing the patient's morbidity and the length of stay in the hospital. Yet the refeeding syndrome is more or less predictable and if kept in mind also preventable. The aim of this article is to get the reader to know more about this metabolic phenomenon and possible attitudes towards it.

KEYWORDS

malnutrition, realimentation, hypophosphataemia, refeeding syndrome

ÚVOD

První popisy realimentačního syndromu se objevují v době po druhé světové válce, a to u dlouhodobě hladovějících a podvyživených vězňů, kteří vykazovali kardiální a neurologické poruchy poté, co začali dostávat výživu. Nejprve byly tyto problémy připisovány zejména dysfunkci gastrointestinálního traktu, nicméně bližší zkoumání přineslo poznatky týkající se zásadního vlivu iontových dysbalancí (1). Později byl tento syndrom ověřen i v případech hladovkových protestů, u jedinců s mentální anorexií nebo chronických alkoholiků. Další pozornosti se tomuto fenoménu dostalo v období 70. a 80. let 20. století, kdy se objevoval jako jedna z komplikací v té době stále více rozvíjející se parenterální výživy (2, 3).

Definovat realimentační syndrom je poměrně obtížné, resp. jeho definice stále není ujednocena, což mimo jiné komplikuje i jeho sledování a větší studie. Jeho principem, tedy i základem definice, jsou těžké elektrolytové změny a přesuny tekutin spojené s metabolickými abnormalitami u podvyživených pacientů, u nichž je obnoven nebo významně posílen přísun živin, bez ohledu na to, zda se tak děje formou perorální, enterální, nebo parenterální.

Definice jsou nicméně nepřesné, resp. není shoda na konkrétních kritériích nebo určení prahových hodnot dotčených elektrolytů. K tomu přistupují i velmi variabilní klinické projevy (1, 4, 5).

Charakteristickým znakem, který lze zaznamenat téměř u všech pacientů, je hypofosfatemie, obvykle se jedná o hodnoty < 0,5 mmol/l. Spíše než absolutní hodnoty však může být pro symptomatologii důležitější rychlost jejich poklesu. Lze pozorovat i další elektrolytové dysbalance, zejména pak hypokalemii, hypomagnezemi, poruchy sodíkové a vodní rovnováhy, komplexní změny v metabolismu základních živin: glukózy, tuků a proteinů. U mnoha pacientů lze prokázat i deficit vitamínů, z nichž klíčový se zdá být vitamin B1 – thiamin. Z klinických projevů jsou v popředí zejména poruchy kardiální, neuromuskulární a respirační (6).

Incidence tohoto syndromu není vzhledem k jeho chybějící jednotné definici také přesně známa. Například výskyt hypofosfatemie je dle studií v USA udáván v závislosti na její definici kolem 0,2–3,1 % v rámci obecné populace pacientů. Výrazně vyšší se udává v selektovaných skupinách, například 14–37 % u pacientů geriatrických, 25 % u onkologicky nemocných, a dokonce 44 % u pacientů na pooperačním

intenzivním lůžku. Je také známo, že subnormální hodnoty fosfátu jsou spojeny s horšími klinickými výsledky (2, 4).

Incidence malnutrice v nemocnici, která je jedním z hlavních rizikových faktorů vzniku RS, činí podle jedné britské studie 1–15 % u obecné populace pacientů přijatých k hospitalizaci a až 35–65 % u dlouhodobě hospitalizovaných (7).

Souběžně s metabolickými změnami a ztrátami tělesné hmoty klesá i množství intracelulárních minerálů a vitamínů. Při dlouhodobém hladovění jsou úbytkem funkční tkáně postiženy rovněž vitálně důležité orgány jako srdce, kdy úbytek myokardu má i své klinické dopady při realimentaci (9).

Kontrolní mechanismy a redistribuce iontů mezi kompartmenty zůstávají obvykle dobře zachovány i při malnut-

Tab. 1 Klinické projevy (podle 3, 12)

Hypofosfatemie	Kardiovaskulární	srdeční selhání, kardiogenní šok, arytmie, hypotenze
	Renální	akutní tubulární nekróza, metabolická acidóza
	Muskuloskeletální	rhabdomyolýza, svalová slabost, myalgie
	Neurologické	delirium, poruchy vědomí až koma, křeče
	Endokrinní	hyperglykemie, inzulinová rezistence
	Hematologické	hemolýza, dysfunkce leukocytů
Hypokalemie	Kardiovaskulární	hypotenze, arytmie, tachy-/bradykardie, srdeční zástava
	Respirační	hypoventilace, paréza dýchacích svalů a respirační selhání
	Muskuloskeletální	svalová slabost, rhabdomyolýza, svalové záškuby
	Gastrointestinální	paralytický ileus, zácpa, anorexie, nauzea
	Metabolické	metabolická alkalóza
Hypomagnezemie	Kardiovaskulární	paroxysmální arytmie, poruchy repolarizace
	Respirační	hypoventilace, respirační selhání
	Neuromuskulární	slabost, únava, svalové křeče, ataxie, vertigo, parestezie, deprese
	Gastrointestinální	abdominální bolesti, průjemy, zvracení, anorexie, nauzea
Deficit thiaminu	Neurologické	Wernickeho syndrom (oftalmoplegie, ataxie, zmatenost), Korsakovův syndrom (psychóza, amnézie, konfabulace, apatie)
	Kardiovaskulární	městnavé srdeční selhání („vlhká ber-beri“)
	Metabolické	laktátová acidóza

PATOFYZIOLOGIE

Procesy, které vedou k realimentačnímu syndromu, jakož i syndrom samotný nejlépe pochopíme, podíváme-li se blíže na metabolismus živin a klíčových iontů při hladovění a sytosti.

Primárním zdrojem energie je pro většinu buněk glukóza. Přijatá potrava se ukládá ve formě glykogenu, další přebytký energetický příjem je poté uložen do tukových rezerv.

Při krátkodobém hladovění je, zejména vlivem hormonu glukagonu, glykogen štěpen za zisku glukózy. Při vyčerpání zásob glykogenu, k němuž dochází obvykle do 24–48 hodin, je glukóza získávána procesem glukoneogeneze, který jako své zdroje využívá aminokyseliny (převážně ze svalů) a mastných kyselin (z tukové tkáně). Iničiální fáze prostého hladovění je tedy spojena se zvýšenou degradací proteinů, zvláště svalového původu.

Pakliže hladovění pokračuje, hlavním energetickým zdrojem se stávají mastné kyseliny a jejich štěpné produkty ketolátky, a to i pro orgány, které jinak primárně využívají glukózu, jako je například mozek. Některé buňky, kupříkladu erytrocyty, však potřebují glukózu i nadále. Snižuje se také bazální metabolismus o 20–25 %. Tímto nastavením organismus snižuje potřebu glukózy a šetří proteiny. Vše popsané platí pro tzv. hladovění prosté, které se vyznačuje nepřítomností významnější zánětlivé reakce v těle (8).

rici, proto jsou sérové koncentrace iontů zpravidla v mezích normy. Nelze z nich tedy vyvozovat míru případného deficitu. I přes těžkou podvýživu také u prostého hladovění nemusí být nutně snížena hladina albuminu.

Situace je složitější při stresovém hladovění, které je mimo jiné charakterizováno vystupňovaným katabolismem proteinů, a dále při užívání některých léků, případně při onemocnění orgánů podílejících se na metabolismu dotčených iontů. Příkladem mohou být hypokalemie a hypomagnezemie při užívání diuretik či laxancií, při chronických průjmech u malabsorpčních onemocnění, případně naopak hyperkalemie při renálním selhání a podobně. Obecně lze také říci, že pokračující stresové nastavení metabolismu je překážkou realimentace.

Při obnovení energetického příjmu – realimentaci – pak mimo jiné dojde k nárůstu glykemie, která stimuluje sekreci inzulínu, a naopak klesá sekrece glukagonu. Tento zásadní hormonální zvrát vede ke stimulaci anabolických procesů a zvýšení metabolického obrátu. Přitom stoupá potřeba intracelulárních iontů, zejména fosfátů a magnézie, podobně jako vitamínů coby enzymových kofaktorů. Inzulín dále stimuluje vstup glukózy s kaliem do buněk. Dochází k manifestaci celotělového deficitu těchto iontů, rychlým poklesům jejich koncentrací v séru, a tím i příslušným klinickým projevům.

PATOFYZIOLOGIE ZMĚN HLADIN JEDNOTLIVÝCH IONTŮ

Fosfáty jsou hlavním intracelulárním aniontem, který tvoří složku buněčných membrán a je zásadní pro mnoho buněčných procesů. Aktivují enzymy a posly signálních drah, ukládají energii ve formě ATP. Ovlivňují také afinitu hemoglobinu ke kyslíku, čímž mají vliv na dodávku kyslíku tkáním. Fosfáty jsou integrální součástí nukleových kyselin a podílejí se na acidobazické rovnováze jako pufr. Fosforylace glukózy je také prvním krokem samotné glykolýzy i syntézy glykogenu.

V krvi se nachází ve formě fosfátového aniontu volného a vázaného na proteiny. Normální koncentrace v séru dospělých je kolem 1 mmol/l (0,75–1,5 mmol/l). U člověka je asi 85 % fosfátu vázáno v kostech, zbytek je distribuován ve tkáních. Krev a extracelulární tekutina představují pool asi 15 mmol (465 mg) anorganického fosfátu, který tvoří rovnováhu mezi absorbovaným fosfátem z potravy, z/do kostí, do buněk a vylučovaným ledvinami (10).

Celotělová deplece fosfátu a s ní i pokles hladiny v séru se projeví při realimentaci, kdy se zejména vlivem anabolického působení inzulínu zvýší potřeba fosfátu v buňkách. Zvýší se tedy jeho absorpce buňkami a koncentrace v séru rychle klesá, dříve než je ho organismus schopen uvolnit z kostní tkáně. Symptomatické mohou být již rychlé poklesy k hodnotám < 0,35 mmol/l. Závažné projevy lze očekávat při hodnotách < 0,15 mmol/l. Vývoj hypofosfatemie bývá považován za hlavní ukazatel samotného RS. Můžeme předpokládat, že do jisté míry odráží intracelulární potřebu fosfátu s následnou poruchou energetického a signálního metabolismu buněk (11, 12).

Objevují se symptomy, které s hypofosfatemií souvisí, jako malátnost, parestezie, porucha svalové koordinace až paralýza, svalová slabost. Nebezpečné je především riziko hyperkapnického ventilacího selhávání v důsledku slabosti dýchacího svalstva. Dále se může rozvinout srdeční selhání a často bývá přítomná encefalopatie, která se projevuje zmateností až progredující poruchou vědomí do úrovně kómatu.

V erytrocytech je fosfát mimo jiné součástí 2,3-bisfosfoglycerátu (2,3-DPG), jehož snížená koncentrace zvyšuje afinitu hemoglobinu k O₂, čímž přispívá ke tkáňové hypoxii. Kromě toho při poruše energetického metabolismu erytrocytů může docházet k hemolýze. Poruchou signálních drah leukocytů při depleci fosfátů je narušena jejich funkce (13).

Hypofosfatemie se samozřejmě nemusí vyskytovat jen při RS, mohou se na ní dále podílet léky jako inzulín, adrenalin, dopamin, salbutamol, xanthinové deriváty, erythropoetin či stimulační faktory granulocytů. Depleci fosfátů ještě může kromě proteinkalorické malnutrice zhoršovat i hypovitaminóza D (4).

Draslík je hlavním intracelulárním kationtem, v buňkách je udržován činností Na⁺/K⁺-ATPázy (sodíkové pumpy), která tak zásadně přispívá k vytvoření elektrického potenciálu na buněčné membráně. Tímto draselný kationt ovlivňuje neuromuskulární dráždivost (13).

Podobně jako u fosfátu i celotělové zásoby draslíku klesají při dlouhodobém hladovění. Rovněž při stresových stavech, které vedou k hyperkortikalismu/hyperaldosteronismu, dochází ke zvýšeným ztrátám draslíku v moči. Přesto jeho sérová hladina může být udržena také v relativně normálních mezích, při renálním selháním dokonce i zvýšena. Navíc je při hodnocení kalemie třeba vzít do úvahy též aktuální hodnoty acidobazické rovnováhy (každý pokles sérového pH o 0,1 zvýší kalemii přibližně o 0,6 mmol/l a naopak).

Celotělový nedostatek draslíku se projeví při přechodu do anabolického stavu jako důsledek zvýšeného vstupu do buněk, podmíněného inzulínem. Důsledkem klesající kalemie může být i život ohrožující porucha srdečního rytmu. Mezi další projevy hypokalemie patří svalová slabost, v extrémních případech až rhabdomyolýza. Může se vyvinout rovněž paralytický ileus nebo respirační selhání (13).

Hypokalemie je zřejmě nejčastější elektrolytovou dysbalancí, její příčinou jsou vedle realimentace častěji zvýšené ztráty draslíku například stolicí při průjmech nebo ledvinami vlivem diuretik.

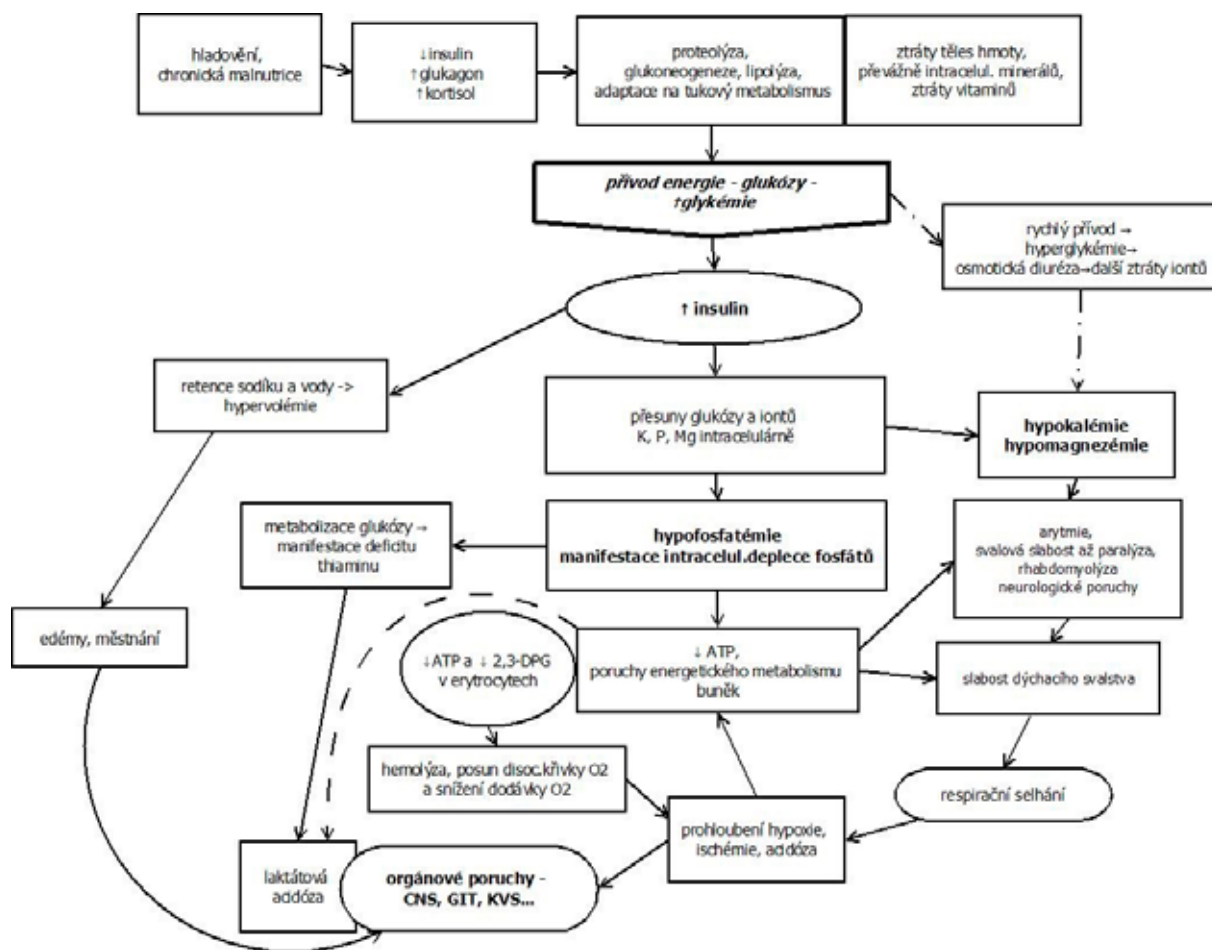
Magnézium je dalším důležitým, převážně intracelulárním iontem, který působí jako kofaktor v mnoha enzymových systémech, včetně metabolismu sacharidů, oxidativní fosforylace a tvorby ATP. Hořčík je zásadní pro strukturální integritu nukleových kyselin a ribosomů, ovlivňuje také membránový potenciál buněk. Jeho deficit může vést k arytmiím nebo neuromuskulárním komplikacím, zejména v kombinaci s deficitem kalía.

Nízká hladina magnézia má navíc vliv i na samotnou kalemii zvýšením ztrát kalía v distálním tubulu ledvin. Hypomagnezemie tedy může být příčinou nekorigovatelné hypokalemie, jež se upraví až po substituci magnézia, ale také hypokalciemie, neboť má vliv na vylučování parathormonu (13, 14).

Kromě deplece iontů jsou významné i deficity vitaminů, zvláště **thiaminu**, který je důležitým kofaktorem klíčových enzymů syntézy ATP a metabolismu cukrů, například komplexu pyruvátdehydrogenázy. Nedostatek thiaminu vede k akumulaci pyruvátu, jenž je dále metabolizován na laktát a hromadí se. V důsledku těžkého deficitu se tedy může vyvinout laktátová acidóza. Zásoby thiaminu mohou být vyčerpány už po 4 týdnech nízkého příjmu, u kriticky nemocných i rychleji (15). Jeho deficit vede v extrémních formách až k Wernickeově encefalopatii (eventuálně Korsakovově syndromu), srdečnímu selhání a již zmíněné laktátové acidóze. Jde o předvídatelnou a snadno odvrátitelnou komplikaci realimentace (2, 11).

Na deficit thiaminu bychom měli pomýšlet zejména v rámci diferenciální diagnostiky nevysvětlitelného srdečního selhání, laktátové acidózy a neurologických poruch u pacientů s předchozí anamnézou alkoholismu nebo těžší malnutrice bez ohledu na příčinu. Může se také vyskytovat u pacientů na dlouhodobé parenterální výživě bez adekvátní substituce, u těhotných žen s dlouhodobou nevolností a zvracením, až charakteru hyperemesis gravidarum, nebo u pacientů po bariatrických operacích. Symptomy spojené s thiaminovým deficitem jsou velmi nespecifické, zejména u kriticky nemocných. To je příčinou jeho nerozpoznání s potenciálně závažnými důsledky. Z tohoto důvodu bychom měli u rizikových pacientů vitamin B1 suplementovat ještě před zahájením realimentace. Podle několika studií jsou zvláště kritické stavy spojeny s thiaminovou deplecí nejen absolutní, ale i relativní (2, 15).

Dalším přímým důsledkem realimentace se zvýšením hladin inzulínu je snížení vylučování **natria** v distálním segmentu nefronu. Tento jev doprovází z osmotických důvodů retence vody (16). Ta se může podílet na vzniku otoků nebo v kombinaci se sníženou funkční kardiální rezervou, která je často jen důsledkem malnutrice (9), i na oběhovém selhávání. K dalšímu zhoršení kardiální funkce může přispět již zmíněná tkáňová hypoxie při hypofosfatemii nebo deficitu thiaminu.



Obr. 1 Klinický obraz realimentačního syndromu (volně podle 12)

Jako další možný mechanismus poruchy orgánových funkcí byl diskutován vliv podané výživy, zejména tedy glukózy, na metabolismus, kdy inzulin supresí lipolýzu a glukoneogeneze vedl ke stavu hypoglykémie a hypotriglyceridemie bez adekvátní dodávky živin (17).

Ačkoliv patofyziologie realimentace je již dobře popsána, okolnosti, za nichž se projeví realimentační syndrom, a důvody, proč mají někteří pacienti tendenci k výraznějším symptomům, nejsou ještě zcela vyjasněny. Klinický obraz RS je dosti variabilní, může se poměrně rychle měnit a rozvíjet. Příznaky se objevují obvykle během prvních 5 dnů po zahájení výživy u chronicky nebo těžce podvyživených (4). Jednotlivé symptomy souvisejí převážně se změnami iontové rovnováhy (viz výše a obr. 1).

RIZIKOVÍ PACIENTI, MARKERY, DIAGNOSTIKA

Základem prevence RS je vytipování rizikových pacientů na základě známých rizikových faktorů, především známek malnutrice a stavů, které k ní zpravidla vedou.

Rizikovní pacienti (5, 18):

- psychogenní poruchy příjmu potravy, mentální anorexie, bulimie
- onkologičtí pacienti
- chronický abúzus alkoholu
- pooperační stavy
- staří lidé, zejména žijící dlouhodobě v ústavech
- dlouhodobé hospitalizace
- chronická malnutrice - marasmus, dlouhodobé hladovění
- malabsorpční syndromy
- stresová malnutrice po odeznění inzultu
- chronické orgánové dysfunkce, těžší CHOPN, pokročilí srdeční selhání, jaterní cirhóza
- chroničtí uživatelé antacid (snížený příjem fosfátu vázaním solemi hořčíku)
- chroničtí uživatelé diuretik (vysoké dávky zejm. furosemidu)
- těžká obezita s váhovým úbytkem, bariatrické výkony
- nekontrolovaný diabetes mellitus (deplece iontů)

V rozpoznání rizikového pacienta také mohou pomoci kritéria, která jsou doporučována britským National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (19) (viz tab. 2).

Tab. 2 Rizikové faktory (dle NICE)

Velké	BMI < 16 kg/m ²
	nechtěný váhový úbytek > 15 % za 3–6 měsíců
	nizký/žádný příjem > 10 dní
	primárně nízké hladiny fosfátu, draslíku a hořčíku, nízký prealbumin
Malé	BMI < 18,5 kg/m ²
	nechtěný váhový úbytek > 10 % za 3–6 měsíců
	nizký/žádný příjem > 5 dní
	anamnéza abúzu alkoholu či léků – zejména inzulin, antacida, diuretika, chemoterapie
Vysoké riziko mají pacienti s 1 velkým nebo 2 malými faktory (úroveň D)	

Speciální pozornost si zaslouží pacienti s dlouhodobým abúzem alkoholu. U alkoholiků je vysoký výskyt nejen iontových dysbalancí, malnutrice a hypovitaminózy, ale také hepatopatie a z ní vyplývajících metabolických poruch. Další významnou rizikovou skupinou jsou pacienti dlouhodobě nebo recentně opakovaně hospitalizovaní. Hlavními příčinami rizika u této skupiny jsou mimo jiné snížený příjem a imobilizace.

Relativně závažným problémem výše uvedených kritérií je závislost na podrobné anamnéze, která u akutně přijatých pacientů často není dostupná. Proto existuje snaha o nalezení objektivnějších kritérií, zejména laboratorních ukazatelů, jež by byly schopné predikovat riziko vývoje RS.

Za laboratorní marker samotného RS je obecně považována především hypofosfatemie (2, 6). Bohužel vstupní hodnoty sérového fosfátu stejně jako dalších iontů nejsou vhodné pro predikci rizika jeho vývoje. V případě jejich patologických hodnot je spíše než na riziko RS třeba pomýšlet na nějaké jiné komplikující onemocnění. Podobně je tomu i u rutinně vyšetřované sérové koncentrace albuminu, která nám snížením častěji ukazuje na stresový stav a stresové hladovění než na vlastní tíži malnutrice.

Prealbumin, běžně uznávaný ukazatel nutričního stavu, je mimo jiné dobrým prediktorem délky hospitalizace, mortality nebo předoperačního rizika. Vzestup prealbuminu je však spíše odrazem zotavování organismu po zánětlivém inzultu než zlepšeného stavu výživy. Nízká hladina prealbuminu s hodnotami < 0,20 g/l byla nezávislým prediktorem rozvoje hypofosfatemie a nízká hladina prealbuminu společně s velmi nízkou tělesnou hmotností také predikovala riziko vývoje hypoglykemie (20).

Dalšími možnými prediktory závažnosti rizika rozvoje RS, resp. rizika vzniku závažné hypofosfatemie, jsou hladina IGF-1 aleptinu. Tyto parametry korelují s mírou poklesu fosfátu, a tedy i s rizikem vývoje realimentačního syndromu (21). Bohužel stanovení těchto hormonů není běžně dostupné, a tak se nedá v praxi využít. Jinou možností je hodnocení nutričního stavu pomocí ultrazvukového vyšetření tělesného složení. Jedná se o měření svalové hmoty a tukové tkáně. Metody však bude nezbytné ještě standardizovat, nicméně některé studie v tomto směru se jeví jako slibné (22, 23).

Celkově jsou možnosti předpovídání rizika vzniku RS velmi omezené. Většina parametrů je podložena pouze observačními studiemi, popisy kazuistik a názory expertů (2, 21).

PREVENCE A LÉČBA RS

Stále neexistuje všeobecná shoda v otázce léčby RS. Praxe a doporučení jsou často rozdílné. Většinou však převažuje konzervativní přístup, který můžeme pozorovat v doporučeních britské NICE: start low, go slow (19). V současné době však přibývá důkazů pro agresivnější postup při realimentaci za předpokladu, že důsledně monitorujeme klinický stav pacienta, jeho vnitřního prostředí a dostatečně a včas substituujeme příslušné ionty.

Tab. 3 Doporučení týkající se přístupu k pacientům v riziku

monitorování a včasná substituce iontů, zejm. K, P, Mg, sledování trendů
adekvátní výživa: zpočátku denní dávka proteinů 1–1, 2g/kg, tuků s esenciálními MK do 0,5 g/kg, energie do 20 kcal/kg, u velmi rizikových 15 kcal/kg
potenciální riziko hypoglykemie při přerušení výživy – iniciálně výživa kontinuální; dávky sacharidů zpočátku limitované 100–150 g G/den, rychlostí < 4 mg/kg/min
klinické kontroly: známky retence tekutin, pečlivá bilance tekutin; denní hmotnost, lze-li; přírůstek > 0,25 kg/den (resp. 1–1,5 kg/týden) je obvykle na vrub retence tekutin; zabránit přetížení tekutinami
sledování neurologických symptomů (zmatenost, spavost...)
kalkulovat další průběžné ztráty (např. derivační sonda, píštěle, průjmy); komorbidity, farmakoterapie...
uvažovat nálož sodíku zejména u pacientů v riziku srdečního selhání (500 ml F1/1 = 4,5 g soli; s výhodou tedy koncentrované roztoky bez elektrolytů)
intenzivní rehabilitace dle možnosti

Cílem nutriční podpory by mělo být především obnovit funkční svalovou hmotu, imunitní funkce a současně předejít metabolickým komplikacím, které potenciálně vedou k vážným orgánovým selháním, zejména u těžce podvyživených pacientů v nejvyšším riziku. Tito pacienti při správném postupu nejlépe profitují z dostatečné výživy (24). Příliš konzervativní přístup u těchto nemocných vede ke zbytečnému prodlužování doby léčby a přináší vyšší riziko vzniku komplikací (25). Navíc se zdá, že vysoce riziková pacienta jsou stále ohroženi rozvojem realimentačního syndromu, bez ohledu na podanou dávku výživy.

Mnohem důležitější než výše energetického příjmu, resp. jeho restrikce, je monitorování změn iontů a jejich včasná korekce (26). Případné iontové dysbalance je vhodné upravit ještě před zahájením nutriční podpory výživy. Toto by však nemělo být důvodem pro zbytečný odklad adekvátní nutriční podpory. Doporučuje se před vlastním zahájením výživy podat thiamin v dávce 100–300 mg podle naléhavosti, nejlépe parentálně (přípravek Vitamin-B1-Ratiopharm 50 mg/1 ml, celkem 2 ml/1 amp., intravenózně, v ČR je aktuálně dostupný pouze v rámci individuálního léčebného programu; alternativou je Thiamin, Léčiva, intramuskulárně/subkutánně).

V počátku realimentace je vhodný kontinuální přísun výživy. Důvodem je možná deplece zásob glykogenu a z ní plynoucí riziko rozvoje hypoglykemie při náhlém přerušení přívozu zejména glukózy. V případě možnosti monitorování pacienta a dostupnosti pravidelných laboratorních kontrol začínáme iniciální dávkou kolem 100–150 g glukózy/24 hodin,

1–1,2 g/kg/den aminokyselin a 20 g tuků (se zastoupením esenciálních mastných kyselin). Celkový energetický příjem by měl činit 20 kcal/kg/den, v případě vysoce rizikových i 15 kcal/kg/den; např. u 70 kg vážícího nemocného je to cca 1000 kcal/den. Tyto hodnoty jsou vyšší než značně konzervativní doporučení NICE. Existují však i práce prokazující bezpečnost podávání vyšších iniciálních dávek výživy (kolem 1550 kcal/den) ve vyváženém per os dietě a přídavicích (27) nebo 1500–1800 kcal enterálně se zastoupením relativně menšího množství sacharidů (26). V případě dobré tolerance a korekce vnitřního prostředí je možno dávku výživy navyšovat přibližně o 200 kcal/den tak, abychom cílových hodnot dosáhli nejpozději během jednoho týdne.

V průběhu prvních dnů realimentace pravidelně kontrolujeme sérové hladiny iontů, zvláště kalia, fosfátů a magnézia. Dále monitorujeme acidobazickou rovnováhu a laktatemii. V případě výrazných posunů i vícekrát denně až do stabilizace, dále stačí 1× denně. S výhodou stanovujeme také odpady minerálů v moči, což nám nepřímo ukazuje na míru deplece celkových zásob v organismu. Při podávání výživy a suplementací iontů je nutné vzít do úvahy i přidružená onemocnění a jejich léčbu. Významné jsou často ztráty iontů průjmy, píštělemi, zvracením nebo při zavedené gastrické sondě, případně je důležitý vliv poruch renálních funkcí.

Nejvyšší riziko **hypofosfatemie** bývá v prvních 72 hodinách realimentace. Substituce by proto měla být zahájena již při sestupném trendu fosfatemie, ještě před vývojem výše popsaných klinických projevů. Hranicí pro substituci je hladina fosfatemie < 0,6 mmol/l. Denní dávka fosfátů potřebná pro substituci se může zvláště v prvních dnech pohybovat okolo 0,3–0,6 mmol/kg, ale i více. Pozor však na potenciální komplikace příliš agresivního hrazení fosfátů, jako je zejména hypokalcemie nebo tvorba kalcifikací. Prokázána byla bezpečnost a efektivita podávání 50 mmol fosfátů během 24 hodin (12). Každopádně by rychlost podávání fosfátů neměla překročit 7,5 mmol/hod. U pacientů s renální nedostatečností obvykle dávku redukuje na polovinu až třetinu (12, 28).

Z parenterálních přípravků používaných k substituci je pro častý souběh hypofosfatemie a hypokalemie při realimentaci velmi výhodný magistraliter připravovaný jednodolární roztok kalium dihydrogenfosfátu 13,6%. Pokud je riziko hyperkalemie, typicky při renálním selhání, máme k dispozici 8,6% roztok natrium hydrogenfosfátu, který v 1 ml obsahuje 0,3 mmol fosfátu, případně jednodolární roztok glukózo-1-fosfátu (glucose-1-phosphat 1 molar, Fresenius, 1 amp./10 ml). Při intenzivní realimentaci na jednotkách intenzivní péče je výhodná možnost podávání koncentrovaných roztoků přímo do centrální žíly. Pokud jsme odkázáni jen na periferní přístup, ředíme maximálně 50 mmol fosfátu do 500 ml fyziologického roztoku. Z farmaceutického hlediska je ještě důležité, že se pro riziko vysrážení nesmějí míchat roztoky fosfátu s roztoky kalicia a magnézia.

Při hodnocení **hypokalemie** je nutné vzít do úvahy i aktuální hodnoty acidobazické rovnováhy (pokles sérového pH zvýší kalemii; acidóza nám tedy maskuje hypokalemii) (13). Množství roztoků draslíku potřebné k substituci vychází z úbytku celkových zásob kalicia, které u zdravého člověka činí asi 35–45 mmol/kg. U těžké podvýživy může tento deficit dosáhnout až 10–15 mmol/kg. Při výpočtu suplementace vycházíme z bazální denní potřeby kalicia, která u pacienta bez významných ztrát činí 0,5–1,2 mmol/kg. K tomu pak přičítáme potřebu k doplnění deficitu zásob. Velmi přibližně činí toto navyšení 40 mmol kalicia na den při kalemii < 3,9 mmol/l, ale

při hodnotách < 3,0 mmol/l to může být až 120 mmol kalicia na den. Časté laboratorní kontroly kalemie jsou v těchto případech nutností. Průměrná potřeba substituce kalicia u pacientů s intenzivní realimentací bývá kolem 3 mmol/kg/den. Korekce je také velmi závislá na funkci ledvin, upravujeme ji s ohledem na diurézu a odpady v moči. Při diuréze < 600–900 ml/den se doporučuje nepodávat více než 2/3 odhadovaného množství a při oligurii ještě méně (13).

Svízelnost korekce hypokalemie v praxi vyplývá i z bezpečnostních limitů pro podávání roztoků kalicia, zejména na standardních odděleních. Do periferie podáváme koncentrace maximálně 40 mmol draslíku/litr krystaloidu, lépe pomocí infuzní pumpy. Tento postup snižuje i riziko rozvoje neinfekčního zánětu kanylované žíly. Pokud substituujeme draslík při rozvinuté hypokalemii, není vhodné používat pro ředění roztoky glukózy. Glukóza podporuje vstup kalicia do buněk, a hladina draslíku tak může dále klesnout. Bezpečná rychlost podání kalicia je do 20 mmol/hod v kontinuální infuzi, přičemž při rychlostech > 10 mmol/hod se doporučuje monitorovat EKG. Z bezpečnostního hlediska by však maximální denní dávka neměla, pokud to není zcela nezbytné, překročit 200 mmol kalicia. Při oligurii < 300 ml/den by měla být podávána maximální denní dávka třetinová (13).

Pro substituci máme k dispozici 7,45% roztok kalium chloridu, který je jednodolární, nebo již výše uvedený kalium dihydrogenfosfát. Tyto jsou v praxi obvykle dostačující. Pokud se potřebujeme vyhnout náloži chloridů či fosfátu, můžeme použít jednodolární roztok kalium malátu (Fresenius Kabi) s mírně alkalizujícím účinkem.

Při substituci **magnézia** vycházíme z faktu, že u podvyživených pacientů je deficit obvyklý. Navíc je nezbytné počítat s redistribucí magnézia ve tkáních, která trvá 36–48 hodin. Po tuto dobu nevádí, když jsou hladiny hořčíku v séru vyšší, protože při pokračujícím deficitu opět poklesnou. Navíc pokles magnézemie se objevuje spíše po několika dnech od zahájení realimentace, na rozdíl od rychleji klesajícího fosfátu (11). K parenterální substituci máme k dispozici magnézium sulfát 10% (0,42 molární, 10 ml ampule obsahuje 1 g magnézia) a 20% (0,84 molární, 10 ml ampule obsahuje 2 g). Podáváme naředěný ve 100–250 ml krystaloidu rychlostí maximálně 8 mmol za hodinu. Při vyšších rychlostech podávání je překročen renální práh vylučování a významná část takto podaného magnézia je bezprostředně vyloučena ledvinami. Obvyklá denní dávka by neměla překročit 8–10 g, zejména pokud pacient není monitorován. U nemocných s poškozením renálních funkcí opět redukuje substituční dávky, optimálně na polovinu i více. Retenci natria a vody monitorujeme pomocí denního vážení za standardních podmínek. Bohužel ne všichni pacienti jsou schopni se vážit. Cílem je váhový přírůstek 1–1,5 kg/týden, rychlejší nebo vyšší značí zadržování tekutin.

Pokud je pacient klinicky stabilní a laboratorní parametry vnitřního prostředí jsou upraveny a rovněž stabilní, můžeme rychleji postupovat v navyšování dávky výživy až do cílových hodnot. Naopak u těžko korigovatelných, nebo dokonce symptomatických iontových dysbalancí je naprosto nezbytné podávání výživy alespoň zpomalit nebo přechodně zastavit. Zastavení realimentace nesmí být náhlé, protože hrozí hypoglykemie, jak již bylo zmíněno výše.

V rámci komplexního přístupu k pacientovi hraje zásadní roli kvalitní rehabilitace, a to nejen jako anabolický stimulus pro obnovu funkční svaloviny. S rizikem RS se lze setkat i v ambulantní péči, kde dodržování přísných kritérií NICE má své opodstatnění, neboť je omezena možnost pacienty

sledovat. I v ambulantní péči je kromě vlastní nutriční podpory zásadní rovněž dostatečná substituce iontů, v těchto případech v perorální formě.

POZITIVNÍ KLINICKÝ VÝZNAM PROJEVŮ REALIMENTACE

RS je závažnou komplikací podávání výživy v průběhu realimentace. Proto jsou doporučení velmi konzervativní a směřují především k prevenci RS. Nicméně subklinické realimentační projevy jako hypofosfatemie a případně další iontové změny mohou sloužit i jako velmi pozitivní signál anabolismu a anabolického potenciálu organismu.

Známka anabolického potenciálu organismu je pak pro klinika významným vodítkem, zejména v případech, kdy váháme ohledně efektivity podávané nutriční podpory. Například u stavů těžké malnutrice pacientů s pokročilým onemocněním může být snížení vlastního příjmu potravy jen méně významnou částí problému vedoucího k malnutrici. Pokud organismus anabolický potenciál nemá, nutriční intervence sama velmi pravděpodobně nebude adekvátním řešením problému.

Dále detekce iontových změn náležitých k realimentaci mohou signalizovat pozitivní obrát ve stonání pacienta a přechod z katabolismu do fáze rekonvalescence s výrazně lepší tolerancí příjmu živin a s možností jejich navýšení.

ZÁVĚR

Realimentační syndrom ve své plně rozvinuté formě je komplikace potenciálně fatální, naštěstí však v této podobě vzácná. Je ovšem také komplikací, které lze při správném realimentačním postupu plně předcházet. Zejména u rizikových pacientů je třeba způsobem odpovídajícím intenzitě realimentace monitorovat sérové elektrolyty, zejména fosfáty, kalium a magnezium, s náležitou substitucí. Dynamika laboratorních změn a pečlivé sledování vývoje klinického stavu jsou dobrými vodítky. Navíc zachycení změn především v sérových koncentracích minerálů, které náležejí k projevům realimentace, jsou pro nás nespornou a veskrze pozitivní známkou nástupu anabolického stavu pacienta.

Práce byla podpořena projektem OPPK CZ.2.16/3. 1. 00/24012.

Seznam použitých zkratk

RS realimentační syndrom
NICE National Institute for Health and Care Excellence

Literatura

- Rio A, Whelan K, Goff L et al. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open* 2013 Jan 11; 3(1); pii: e002173; doi: 10.1136/bmjopen-2012-002173.
- Boateng AA, Sriram K, Mequid MM, Crook M. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition* 2010; 26(2): 156–167.
- de Andrade Viana L, Burgos MG, de Andrade Silva R. Refeeding syndrome: clinical and nutritional relevance. *Arq Bras Cir Dig* 2012; 25(1): 56–59.
- Skipper A. Refeeding syndrome or refeeding hypophosphatemia: a systematic review of cases. *Nutr Clin Pract* 2012; 27(1): 34–40.
- Mehanna H, Nankivell PC, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome – awareness, prevention and management. *Head Neck Oncol* 2009 Jan 26; 1: 4; doi: 10.1186/1758-3284-1-4.
- Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(1): 90–97.

- Khan LU, Ahmed J, Khan S, Macfie J. Refeeding syndrome: a literature review. *Gastroenterol Res Pract* 2011; pii: 410971; doi: 10.1155/2011/410971.
- Berg JM, Stryer L. Food intake and starvation induce metabolic changes. In: *Biochemistry*. W.H. Freeman, New York, 2002.
- Alden SB et al. Left ventricular function in malnutrition. *Am J Physiol* 1987; 253(2 Pt 2): H380–H387.
- Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. National Academies Press, Washington (DC), 1997.
- Winston AS. The clinical biochemistry of anorexia nervosa. *Ann Clin Biochem* 2012; 49(Pt 2): 132–143.
- Terlevich A, Hearing SD, Woltersdorf WW et al. Refeeding syndrome: effective and safe treatment with Phosphates Polyfusor. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(10): 1325–1329.
- Jabor A. *Vnitřní prostředí*. Grada Publishing, Praha, 2008, s. 45–68.
- Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(10): 2649–2652.
- Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14(6): 610–617.
- DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55(4): 845–855.
- Shimizu K, Ogura H, Wasa M et al. Refractory hypoglycemia and subsequent cardiogenic shock in starvation and refeeding: report of three cases. *Nutrition* 2014; 30(9): 1090–1092.
- Walmsley RS. Refeeding syndrome: screening, incidence, and treatment during parenteral nutrition. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(Suppl 4): 113–117.
- National Collaborating Centre for Acute Care (UK). *What to give in hospital and the community*. In: *Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition*. National Collaborating Centre for Acute Care, London, 2006.
- Gaudiani JL, Sabel AL, Mehler SS. Low prealbumin is a significant predictor of medical complications in severe anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2014; 47(2): 148–156.
- Elenenai MO, Alaghand-Zadeh J, Sherwood R et al. Leptin and insulin growth factor 1: diagnostic markers of the refeeding syndrome and mortality. *Br J Nutr* 2011; 106(6): 906–912.
- Mourtzakis M, Wischmeyer S. Bedside ultrasound measurement of skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17(5): 389–395.
- Tillquist M, Kutsogiannis DJ, Wischmeyer PE et al. Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38(7): 886–890.
- Gentile MG. Enteral nutrition for feeding severely underfed patients with anorexia nervosa. *Nutrients* 2012; 4(9): 1293–1303.
- Garber AK, Mauldin K, Michihata N et al. Higher calorie diets increase rate of weight gain and shorten hospital stay in hospitalized adolescents with anorexia nervosa. *J Adolesc Health* 2013; 53(5): 579–584.
- Agostino H, Erdstein J, Di Meglio G. Shifting paradigms: continuous nasogastric feeding with high caloric intakes in anorexia nervosa. *J Adolesc Health* 2013; 53(5): 590–594.
- Golden NH, Keane-Miller C, Sainani KL, Kapphahn CJ. Higher caloric intake in hospitalized adolescents with anorexia nervosa is associated with reduced length of stay and no increased rate of refeeding syndrome. *J Adolesc Health* 2013; 53(5): 573–578.
- Brown KA, Dickerson RN, Morgan LM et al. A new graduated dosing regimen for phosphorus replacement in patients receiving nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30(3): 209–214.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Stanislav Ševela

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
Tel.: 224 962 506
Fax: 224 923 524
e-mail: stanislav.sevela@vfn.cz

Historie IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze

Petr Bartůněk

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 41–44

SOUHRN

V roce 2015 oslavili lékaři a sestry IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze 70. výročí jejího založení. Článek rekapituluje přínos kliniky v oboru interního lékařství, a to zvláště s přihlédnutím k oborům angiologie, hepatogastroenterologie a lipidologie. Komentuje rovněž současné aktivity kliniky i možnosti jejího dalšího rozvo-

je. Pozornost je zaměřena také na tradici vysoké etické i profesionální úrovně odborné péče v souladu s normami, jež při jejím zrodu ustanovil zakladatel pracoviště prof. MUDr. Bohumil Prusík, DrSc.

KLÍČOVÁ SLOVA

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

SUMMARY

Bartůněk P. History of the 4th Department of Internal Medicine of the First Faculty of Medicine at Charles University and the General University Hospital in Prague

In 2015, the doctors and nurses of the 4th Department of Internal Medicine of the First Faculty of Medicine, Charles University and the General University Hospital in Prague celebrated the 70th anniversary of its founding. The article summarizes the clinic's contribution to the field of internal medicine, and particularly to angiology, hepatogastroenter-

ology and lipidology. It comments the clinic's current activities and the possibilities of its further development. Attention is also paid to the tradition of high ethical and professional standards of medical care in accordance with the norms established by the clinic's founder, prof. MUDr. Bohumil Prusík.

KEYWORDS

history, 4th Department of Internal Medicine of the First Faculty of Medicine at Charles University and the General University Hospital in Prague

ÚVOD

V květnu roku 2015 jsme oslavili 70. výročí založení IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Toto významné jubileum nás vybízí k zamýšlení nad minulostí kliniky, jejími současnými aktivitami i možnostmi dalšího rozvoje. Proto bychom na následujících stránkách chtěli připomenout některé skutečnosti, jež mohou přispět k objektivnímu, nezaujatému hodnocení. Zvláště bychom chtěli zdůraznit, že vysoká úroveň odborné a lidské péče o svěřené pacienty byla vždy považována za primární úkol kliniky, stejně jako lékařský výzkum a výchova nových generací lékařů a zdravotnických pracovníků. Tradice kliniky je pro nás všechny velkým závazkem.

IV. interní klinika byla založena 9. května 1945 **prof. MUDr. Bohumilem Prusíkem, DrSc.**, v prostorách bývalé II. německé interní kliniky. Z dnešního pohledu byla už na svém počátku koncipována jako moderní klinické pracoviště. Vedle 7 lůžkových oddělení se 160 lůžky měla velmi dobře vybavené biochemické a hematologické laboratoře, endoskopii, oddělení fyzikální léčby, dietní kuchyni, která byla výukovou bází Vyšší dietní školy, založené v roce 1934 z iniciativy Ženského výrobního spolku za podpory profesora Prusíka. Tato dietní škola byla první ve střední Evropě a jedna z prvních v Evropě vůbec. Součástí kliniky bylo i samostatné radiodiagnostické oddělení, které patřilo mezi první ve světě, kde se prováděly arteriografie. Původní práce v tomto kontextu publikovali prof. B. Prusík a doc. L. Volicer už v roce 1928.

ANGIOLOGICKÁ A KARDIOLOGICKÁ TRADICE

Pod vedením prof. Prusíka a prof. Reiniše vznikla na IV. interní klinice angiologická škola, která se zasloužila o vznik angiologických pracovišť po celé republice. Zvláštní pozornost byla věnována tehdy poměrně značně rozšířené chorobě, tzv. Buergerově nemoci – pro tyto nemocné byl vyčleněn zvláštní pokoj.

Nejbližším spolupracovníkem Prusíkovým byl **prof. MUDr. Zdeněk Reiniš, DrSc.** (1914–1984). Od prvních let svého působení na klinice se zabýval diagnostikou a léčbou tepenných chorob, především Buergerovou chorobou a účinky kyseliny nikotinové; spolu s docentem Václavem Skopem prováděl arteriografická vyšetření. Postupně se soustředil na dva základní směry výzkumu: experimentální studium aterogeneze a epidemiologii kardiovaskulárních onemocnění. U různých druhů zvířat, především u kuřat, prokázal vliv ekologických faktorů na průběh cholesterolového žíru. Koncem 50. let zahájil s profesorem Prusíkem epidemiologický výzkum rizikových faktorů ischemické choroby srdeční a ischemické choroby dolních končetin u venkovského obyvatelstva v horské, podhorské a nížinné oblasti severních Čech, s použitím kritérií zavedených ve Spojených státech amerických Ancelem Keysem. Po deseti letech uskutečnil profesor Reiniš prospektivní epidemiologickou studii u zaměstnanců automobilového průmyslu, pro něž připravil primárně preventivní akci „Chraň své srdce“. Zásluhou profesora Reiniše byl již v roce 1972 zaveden registr srdečních infarktů v okrese Mladá Boleslav.

Z nejvýznamnějších členů angiologické skupiny je nutno jmenovat **doc. MUDr. Josefa Pokorného, CSc.** (1915–2003), který se zabýval diagnostikou a léčbou tepenných onemocnění. Výzkumně sledoval vůbec největší sestavu pacientů s Buergerovou chorobou a spolu s prof. R. Vaněčkem objasnil histologickou skladbu migrujících flebitid. Zajímal se též o imunologické aspekty aterosklerózy. Jako jeden z prvních ve světě prováděl ve spolupráci s prof. V. Bartošem z I. chirurgické kliniky podvazy koronárních tepen u psů a připravil předpoklady pro léčbu aortokoronárními by-passy, jejíž zavedení do praxe mu však bohužel nebylo umožněno.

Vynikajícím angiologem byl též **doc. MUDr. Antonín Krčilek, CSc.** (1916–1994), zakladatel československé flebologie, čestný člen mnoha zahraničních společností. **As. MUDr. D. Zoulek** se zabýval problematikou hyperabdukčního a Raynaudova syndromu. **Doc. MUDr. V. Skop, CSc.** (1916–1967), rentgenolog kliniky, prováděl první angiokardiografie v republice, **MUDr. O. Červený** zavedl na klinice metodu lymfografie. V angiologické skupině pracoval též **MUDr. M. Ondřejčák**, který se později stal zakladatelem slovenské internistické angiologie v Bratislavě. Několik let zde působil i pozdější přednosta Interní kliniky Nemocnice Pod Petřínem prof. O. Gregor.

V angiologické tradici kliniky pokračoval od roku 1958 **doc. MUDr. Vladimír Puchmayer, CSc.** (1929–2008), který byl přednostou kliniky v letech 1989–1995. Vypracoval metodiku rehabilitace pacientů s tepennými a žilními chorobami, která byla postupně zavedena po celé republice. Jako první u nás měřil dopplerovské indexy a zavedl systémovou trombolýzu chronického aortoilického uzávěru, podílel se na zavedení metody dilatace sklerotických tepen podle Dottera.

Od poloviny 80. let prováděl na IV. interní klinice invazivní angiologické výkony **doc. MUDr. Miroslav Bulvas, CSc.** se spolupracovníky (**MUDr. M. Chocholou, CSc.**, **MUDr. Z. Sommerovou, MUDr. R. Urbanovou, MUDr. P. Vařejkou**). K běžným výkonům patřily perkutánní transluminální angioplastiky, zavádění stentů, aspirační tromboembolektomie, nově byla zavedena metoda farmakomechanické sprayové trombolýzy. Flebologii se věnovaly **MUDr. J. Herdová** a **MUDr. I. Muchová**. Po odchodu z IKEM působil několik let v angiologické skupině **doc. MUDr. J. Linhart, DrSc.** Kliničtí pracovníci angiologické skupiny si byli od počátku vědomi významu následné a preventivní péče, a proto spolupracovali s lázeňskými léčebnými ústavy (Lázně Jáchymov, Císařské lázně v Teplicích, léčebna primáře Baudyš v Konstantinových Lázních, která stále nese název Prusíkův ústav).

Prusíková klinika není myslitelná bez kardiologie. V prvních dvou desetiletích byl vedoucím kardiologem **as. MUDr. J. Neumann**, který se zabýval zejména diagnostikou chlopnových vad a dal podnět ke vzniku kardiokirurgického střediska, v němž byly zastoupeny kliniky interní (II. a IV.) a chirurgické (I. a II.). Po odchodu **as. Neumanna** vedl kardiologické oddělení kliniky **as. MUDr. J. Buriánek, CSc.**, který byl nucen v roce 1968 emigrovat.

Kardiologii se postupně věnovali **MUDr. R. Adamec, MUDr. S. Vinogradov**, později primář kliniky, **MUDr. K. Goričan, MUDr. J. Šnobl, MUDr. J. Bruthans, MUDr. J. Veselka**, současný přednosta kardiologické kliniky FN Motol, a **MUDr. V. Mrázek**, později primář kliniky. V 80. letech **as. Vinogradov** a **doc. Bartůněk** vyvinuli ve spolupráci s odborníky z ČVUT originální zařízení pro přenos EKG po telefonu (TELSAR). **Doc. P. Bartůněk** se stal členem pracovní skupiny

pro lymeskou borreliózu, která byla ustanovena v roce 1986 při MZ ČR a zaměřil se na diagnostiku a léčbu kardiální formy borreliózy. **As. MUDr. K. Goričan, CSc.**, vede na klinice echo-kardiografickou laboratoř, vyšetřuje sonograficky mozkové a periferní tepny, provádí katetizační výkony. V 90. letech působil na klinice bývalý předseda České kardiologické společnosti prof. **MUDr. Vladimír Dufek, CSc.**

S angiologií byl na klinice od počátku spojen zájem o problematiku metabolismu lipidů. Základy pro tento další nosný obor kliniky položil **prof. MUDr. Jiří Skořepa, DrSc.** (1921–2003), který zde působil od roku 1949 a vedl kliniku v letech 1980–1986. Byl to zkušený internista a pedagog, věnoval se též tropickému lékařství, ale jeho hlavní zájem patřil vědeckému výzkumu. Ve svých průkopnických studiích se soustředil na kinetiku enzymů, metabolismus mastných kyselin a na úlohu lipidů v ateroskleróze i v patogenezi zhoubných nádorů. Jako jeden z prvních kliniků využíval ke zpracování dat moderní výpočetní techniku. Byl čestným členem četných vědeckých společností v zahraničí, nositelem pamětní medaile Humboldtovy univerzity. Profesor Skořepa vedl na klinice speciální ambulanci pro poruchy metabolismu lipidů, kterou založil v roce 1972, a Výzkumnou laboratoř pro analýzu lipidů (od roku 1980).

Na klinice se jakožto na jednom z prvních pracovišť v Československu začaly provádět analýzy lipoproteinů pomocí elektroforetických a ultracentrifugačních metod. Postupem doby byly tyto analýzy obohaceny o chromatografické metody (analýzy lipidů) a molekulárně biologická vyšetření (analýzy polymorfismů některých kandidátních genů lipoproteinového metabolismu). Problematikou lipidů se zabývali prof. **MUDr. Petr Hrabák, DrSc.**, přednosta kliniky v letech 1986–1990, dále **RNDr. E. Tvrzická, CSc.**, a **Ing. P. Mareš, CSc.** Lipidologie je nejen součástí preventivně kardiologických programů, ale i v posledních letech pěstované nutriční a metabolické podpory. Garantem oboru je prof. **MUDr. Aleš Žák, DrSc.**, který patří k předním odborníkům v experimentální a klinické lipidologii u nás. Od roku 2000 je přednostou kliniky.

Ve výzkumné angiologické laboratoři pracoval **doc. MUDr. Josef Hladovec, CSc.**, jehož publikace o žilní a tepenné trombóze jsou často citovány v zahraniční literatuře, stejně jako originální metoda počítání deskvamovaných endotelií v krvi. Hlavním předmětem jeho výzkumu na IV. interní klinice byla úloha homocysteinu a kyslíkových radikálů v ateroskleróze.

Výzkumem patogeneze arteriální hypertenze se na začátku padesátých let zabýval **doc. MUDr. Evžen Eiselt, CSc.** Od roku 1958 se problematice arteriální hypertenze věnoval prof. **MUDr. Adolf Slabý, DrSc.**, žák profesora Reiniše a jeden z jeho spolupracovníků při výzkumu epidemiologie a prevence ischemické choroby srdeční. Na klinice profesor Slabý sledoval pacienty s renální a vazorennální hypertenzí. Po návratu ze stipendijního pobytu v Kardiologickém institutu v Mexiku se soustředil na výzkum systému renin – angiotenzin.

Rheumatologii reprezentoval na IV. interní klinice **doc. MUDr. Ota Riedl, CSc.** (1915–1983), který se zabýval též klinickou farmakologií a toxikologií (spolu s prof. Vladimírem Vondráčkem vydal velkou monografii *Klinická toxikologie*). Dlouhá léta zastával funkci zástupce přednosta kliniky, byl členem prezidia Čs. lékařské společnosti J. E. Purkyně, předsedou České internistické společnosti ČLS JEP, vedoucím redaktorem Sborníku lékařského a Časopisu lékařů českých.

GASTROENTEROLOGIE JAKO DRUHÝ NOSNÝ PILÍŘ

Vedle angiologie s kardiologií se druhým nosným pilířem kliniky stala gastroenterologie. Mezi první spolupracovníky profesora Prusíka patřil gastroenterolog a dietolog **prof. MUDr. Josef Mašek, DrSc.**, který se později stal ředitelem Ústavu pro výzkum výživy lidu. Byl autorem první monografie věnované gastrokopii, která vyšla v roce 1951.

Hlavní zásluha o rozvoj gastroenterologie na IV. interní klinice pak náleží v pořadí druhému přednostovi kliniky **prof. MUDr. Mojmír Fučík** (1913–2011), který toto pracoviště vedl v letech 1959–1980. Od roku 1946 se věnoval diagnostice a terapii gastrointestinálních onemocnění. Zaváděl endoskopické a jiné vyšetřovací metody (sám uskutečnil přes 4 tisíce gastrokopií rigidním přístrojem) i nové způsoby léčby. Spolu s MUDr. F. Tionem prováděl již v roce 1947 jaterní punkce. Od roku 1957 řídil Výzkumnou gastroenterologickou laboratoř, v níž probíhal výzkum fyziologie trávicího traktu, patofyziologie bolesti a etiopatogeneze vředové nemoci. Profesor Fučík byl prorektorem Univerzity Karlovy, předsedou České gastroenterologické společnosti ČLS JEP, zasloužil se o vydání několika učebnic interní propedeutiky.

Výraznou osobností gastroenterologické skupiny byla **doc. MUDr. Markéta Jablonská, DrSc.** (1920–2001). Výzkumně se zabývala hepatologií a žlučední sekrecí, později soustředila svůj zájem na problematiku kolorektálního karcinomu. Pracovala jako vědecká sekretářka České gastroenterologické společnosti ČLS JEP, po profesoru Fučíkovi jako předsedkyně, zorganizovala četné odborné akce, mj. pravidelně pořádala Gastroenterologické dny v Karlových Varech. S gastroenterologií úzce souvisí dietologie, která se stala celoživotním odborným zájmem doc. MUDr. Květy Soukupové, CSc.

Pod vedením profesora Fučíka vyrostla na klinice řada výborných gastroenterologů: doc. J. Kohout, CSc., as. MUDr. J. Pražák, doc. MUDr. R. Ronský, CSc., as. MUDr. M. Svitavský, CSc., který se zasloužil o vybudování moderního diagnostického oddělení v letech 1986–87, as. MUDr. T. Švestka, as. MUDr. K. Hrubant, as. MUDr. L. Řezníková, as. MUDr. I. Šindelářová a mnoho dalších. V 80. letech přibyl doc. MUDr. J. Kotrlík, CSc., v 90. letech MUDr. K. Lukáš, CSc., současný primář kliniky, a as. MUDr. J. Petřtýl, CSc., kteří zavedli nové endoskopické metody, prof. MUDr. M. Lukáš, CSc. (nyní předseda České gastroenterologické společnosti ČLS JEP), dále prof. MUDr. Z. Mareček, CSc., as. MUDr. E. Dražná, CSc., as. MUDr. A. Novotný, doc. MUDr. M. Kaláb, CSc., MUDr. M. Bortlík, doc. MUDr. P. Urbánek, CSc. V oboru hepatologie navázali na práce doc. Jablonské doc. MUDr. R. Brůha, CSc., a doc. MUDr. T. Krechler, CSc. Ve stejné době bylo ke klinice připojeno gastroenterologické oddělení FP, do té doby autonomní, reprezentované prof. MUDr. P. Fričem, DrSc., a doc. MUDr. M. Dvořákem, CSc.

Sonografickou diagnostikou se v současnosti zabývají as. MUDr. R. Šroubková, as. MUDr. A. Novotný, as. MUDr. J. Mengerová, as. MUDr. K. Dvořák, Ph.D., a MUDr. R. Hainer.

Doc. MUDr. V. Hainer, CSc., s doc. MUDr. M. Kunešovou, CSc., a doc. MUDr. V. Štichem, Ph.D., vybudovali na IV. interní klinice obezitologické pracoviště, s nímž aktivně spolupracovala významná vědecká pracovnice prof.

MUDr. Jana Pařízková, DrSc. V roce 1985 byla dokončena výstavba obezitologické jednotky se speciální vyšetřovnou a vlastními lůžky. Tato jednotka byla v 90. letech transformována v Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity VFN, došlo však ke zrušení lůžkové základny. V roce 1997 bylo obezitologické centrum převedeno na III. interní kliniku, od roku 2002 je součástí Endokrinologického ústavu v Praze.

Klinika získala jako druhé pracoviště v Praze hyperbarickou komoru, takže mohlo být v roce 1993 otevřeno oddělení hyperbarické oxygenoterapie určené především pro léčbu trofických arteriálních defektů. Prvním vedoucím lékařem nového oddělení byl MUDr. V. Doležal, CSc., po něm převzala vedení MUDr. J. Zapletalová a v současné době zde působí MUDr. S. Svobodová.

Od ledna 1993 bylo ke IV. interní klinice na několik let přiřazeno moderně vybavené oddělení zátěžové medicíny, v němž působili MUDr. Jaroslav Větvička (v současnosti předseda lékařské komise Českého olympijského výboru a šéflékař českého olympijského týmu), MUDr. Ing. Lubomír Poušek, MBA, který v roce 1996 založil Centrum biomedicínského inženýrství ČVUT, psycholožka PhDr. Blanka Čepická a další.

SOUČASNÁ PODOBA A VÝHLEDY DO BUDOUČNA

Klinika prošla v průběhu let celou řadou rekonstrukcí a stavebních úprav, které umožnily trvalé zkvalitňování péče o nemocné. Nicméně zásadní byla generální rekonstrukce v letech 1987–1990, jejímž největším přínosem bylo vybudování oddělení akutní medicíny tvořené koronární jednotkou, jednotkou intenzivní metabolické péče a angiologickou jednotkou se zázemím nového katetrizačního sálu. Angiologická jednotka byla prvním pracovištěm toho druhu v Československu.

Opakované organizační změny (restrukturalizace interních klinik v roce 1998 s delimitací angiologie, resp. delimitace akutní kardiologie v roce 2014/15) vedly k postupné redukci lůžkového fondu a některých speciálních služeb, jež byly pro kliniku tradiční. V současné době se klinika věnuje vedle všeobecného lékařství především hepatogastroenterologii a intenzivní péči. Pro tuto péči je k dispozici 80 lůžek, přičemž pro standardní péči je vyhrazeno 59 a pro intenzivní 21 z nich. Základnou pro ambulantní péči tvoří poradny: gastroenterologická, lipidologická, diabetologická, kardiologická a pro poruchy výživy.

Nedílnou součástí kliniky jsou výzkumné laboratoře, kam patří Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Hepatologická laboratoř jako společné pracoviště s Ústavem lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN (ÚLBLD) a Lipidová laboratoř (rovněž společné pracoviště s ÚLBLD).

Klinika tvoří od svého počátku výukovou základnu pro 1. lékařskou fakultu Univerzity Karlovy. Jen v roce 2014 jí prošlo 432 posluchačů všeobecné lékařství, 151 zubního lékařství a celkem 88 studentek bakalářských zdravotnických oborů i navazujícího magisterského studia. Vedle toho se klinika věnovala celkem 101 zahraničním studentům, jejichž výuka probíhá v angličtině. Na výuce participuje celkem 50 pedagogů, z toho 5 profesorů, 7 docentů, 27 odborných asistentů, 4 asistenti a 7 lektorů.

Věřím, že i v budoucnu IV. interní klinika setrvá jako nedílná součást 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní

nemocnice a bude důsledně dbát na to, aby etická i profesionální úroveň pracoviště respektovala normy, které při jejím zrodu ustanovil její zakladatel prof. MUDr. Bohumil Prusík, DrSc.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK
a Všeobecné fakultní nemocnice
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
Tel.: 224 962 512
e-mail: pbart@lf1.cuni.cz

AKTUALITY

První elektronické volby v ČLS JEP

Průkopníkem elektronických voleb v České lékařské společnosti JEP se stala Sekce mladých gastroenterologů ČGS.

Volby její Rady proběhly ve spolupráci se společností GS & A. Vlastní volbě předcházela výběr kandidátů, poté, co návržení potvrdili svoji kandidaturu, proběhla volba v období od 7. do 27. března 2016.

Zvolení byli (v pořadí získaných hlasů) MUDr. Přemysl FALT, Ph.D., MUDr. Filip SHON, MUDr. Pavel KLVANA ml., MUDr. Martin LUKÁŠ, MUDr. Barbora PIPEK a MUDr. Michal ŠTĚPÁN. Předsednictvo ČLS JEP podporuje elektronické volby do orgánů ČLS, organizačních složek i sekcí. Podrobnější pokyny rozešle sekretariát ČLS JEP předsedům organizačních složek.

redakce

Role mikroRNA u nádorů hlavy a krku se zaměřením na sinonazální karcinom

Helena Kovaříková, Marcela Chmelařová, Vladimír Palička

Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 45–50

SOUHRN

MikroRNA jsou malé (18–25 nt) nekódující molekuly RNA, které se účastní regulace genové exprese a mají vliv na tumorigenezi. V budoucnosti by mohly být využívány jako biomarkery a terapeutické cíle u nádorových onemocnění.

Nádory hlavy a krku jsou šestým nejčastějším maligním onemocněním na světě. Patří mezi ně i sinonazální karcinom, vzácné onemocnění objevující se v oblasti epitelu dýchacího traktu, které je z molekulárního hlediska velmi málo prostudované.

MikroRNA mají vliv na patogenezi nádorů hlavy a krku byly v rámci tohoto článku rozděleny do tří kategorií: mikroRNA související s invazivností a tvorbou metastáz, mikroRNA fungující jako onkogeny a mikroRNA asociované s HPV statutem a kouřením. Předpokládáme, že mikroRNA zařazené do těchto kategorií by mohly být součástí mechanismů regulace také u sinonazálního karcinomu.

KLÍČOVÁ SLOVA

epigenetika, mikroRNA, nádor hlavy a krku, sinonazální karcinom

SUMMARY

Kovaříková H., Chmelařová M., Palička V. The Role of microRNA in head and neck cancer focusing on sinonasal carcinoma

MicroRNAs are small (18–25 nt) noncoding RNA molecules that are part of gene expression regulation and influence tumorigenesis. They could possibly be used as biomarkers and therapeutic targets in cancer in the future.

Head and neck cancer is the sixth most common malignancy worldwide. These also include sinonasal carcinoma, a rare disease arising in the epithelium of respiratory tract, which is

very poorly studied from the molecular perspective.

MicroRNAs that have influence on pathogenesis of head and neck tumors have been divided into three categories: microRNAs associated with invasiveness and metastatic processes, microRNAs operating as oncogenes and microRNAs associated with HPV status and smoking. We expect that the described microRNAs could be part of regulatory mechanisms also in sinonasal carcinoma.

KEYWORDS

epigenetics, microRNAs, head and neck cancer, sinonasal carcinoma

ÚVOD

Nádory hlavy a krku (HNC) jsou útvary vznikající v epitelové výstelce aerodigestivního traktu a zahrnují tumory rtů, ústní dutiny, nosní dutiny, vedlejších dutin nosních a slinných žláz hrtanu a hltanu. Karcinom dlaždicového epitelu hlavy a krku (HNSCC) je nejčastějším subtypem nádorů této oblasti. Tvoří více než 90 % celosvětového výskytu HNC (1).

Rizikovým faktorem výskytu těchto malignit, a to především nádorů oblasti dutiny ústní a orofaryngu, je konzumace alkoholu a tabákových výrobků. Přítomnost lidských papilomavirů (HPV) v organismu zvyšuje riziko výskytu především u orofaryngeálního karcinomu. S tím souvisí fakt, že prevalence tohoto nádoru globálně roste a věková hranice vzniku tumoru klesá (2).

Rané fáze onemocnění jsou přednostně léčeny chirurgickým zákrokem nebo radioterapií, zatímco u tumorů v pokročilém stadiu je využívána kombinace chirurgického zákroku a postoperační radioterapie, eventuálně radikální chemoradioterapie s využitím cisplatin (3). Celosvětově je každý rok nově diagnostikováno více než 550 tisíc případů HNC a přibližně 300 tisíc lidí na tyto nádory každoročně umírá. U mužů se tyto tumory vyskytují častěji než u žen, a to poměry 2:1 až 4:1 (4). Nejvyšší prevalence HNC je v rozvo-

vých zemích především v jihovýchodní Asii, což je spojováno s oblíbeností konzumace betelových ořechů v tomto regionu (5). V roce 2012 bylo v České republice diagnostikováno 1554 případů nádorů hlavy a krku a 765 pacientů na toto onemocnění v roce 2012 zemřelo (6).

Karcinomy dutiny nosní a vedlejších nosních dutin (SNC) tvoří 3 % všech maligních onemocnění vyskytujících se v oblasti hlavy a krku (7). Sinonazální karcinom dlaždicového epitelu (spinoocelulární karcinom, SSCC) je nejčastějším typem těchto nádorů, následovaný sinonazálním adenokarcinodem intestinálního typu (ITAC), k méně běžným subtypům patří nediferencovaný sinonazální karcinom (SNUC) a další. Incidence těchto nádorů je < 4,5 % na 1 milion, vyskytují se ve větší míře u mužů než u žen, což koresponduje s vyšším rizikem výskytu u některých profesí, a objevují se nejčastěji kolem 65. roku života. I při použití agresivní kombinované léčby je medián přežití u SNC méně než 18 měsíců a po dobu 5 let zůstává naživu pouze 20 % pacientů (2, 8). Mezi časté symptomy tohoto onemocnění patří změna ostrosti vidění, diplopie, lakrimace nebo proptóza. Dále se pak objevují nosní obstrukce, otok nosní sliznice, citlivost nosu, epistaxe, bolest hlavy nebo bolest v oblasti obličeje (9).

Nádory sinonazální oblasti se ve vyšší míře objevují u kuřáků cigaret, největší vliv má tabákový kouř na vznik

karcinomu dlaždicového epitelu (10). Dlouhodobě se také zkoumá role HPV při kancerogenezi SNC. Přibližně 20–27 % pacientů s SNC je HPV-pozitivních. Důležitým faktorem se ukázal být high risk HPV (HPV-HR) typu 16, jenž byl nalezen přibližně u 90 % HPV-pozitivních SSCC. U těchto tkání byla rovněž nalezena vysoká exprese p16INK4a. Ukázalo se, že exprese p16 je spolehlivým markerem pro HPV status u SSCC, nikoliv však u ostatních subtypů nádorů této oblasti. Pacienti s HPV-pozitivním nálezem mají výrazně lepší prognózu než u HPV-negativního SNC (11–13).

Dalším rizikovým faktorem vzniku nádorů v sinonazální oblasti je profesní vystavení specifickým karcinogenním látkám. Mezi rizikové substance patří dřevěný a kožený prach, formaldehyd a další (14). Kvůli vdechování dřevěného prachu zejména z tvrdého dřeva patří mezi ohrožené profese pracovníci se dřevem (výrobci nábytku, modelů ze dřeva a tesaři). U ITAC byl objasněn jeden z mechanismů vzniku malignit tak, že vdechování dřevěného prachu z tvrdého dřeva vede k výskytu chronického zánětu, který způsobuje mutagenézi TP53 a kancerogenezi (15). Mezi další ohrožené profese patří pracující s kůží (výrobci bot a zaměstnanci koželužen), u nichž je rizikovým faktorem vdechování koženého prachu, dále pak osoby přítomné při elektrolytické rafinaci niklu (10).

EPIGENETICKÉ MODIFIKACE DNA

Epigenetické změny jsou definovány jako dědičné změny v genové expresi, které nejsou doprovázeny změnami v sekvenci DNA. Zahrnují metylaci DNA, acetylaci histonů a posttranskripční modifikace pomocí mikroRNA (miRNA). Při methylování DNA dochází k navázání methylové skupiny na cytosin v pozici C5 nacházející se v dinukleotidu cytosin-guanin (CpG). Methylace je uskutečňována pomocí enzymu DNA methyltransferázy, která přenáší methylovou skupinu z S-adenosyl-methioninu. Výsledkem procesu je vznik 5' methylcytosinu. Dinukleotidy CpG nejsou v genomu rozmístěny rovnoměrně, ale jsou soustředěny do oblastí se zvýšeným výskytem CpG, které jsou nazývány CpG ostrůvky. Tyto oblasti se často vyskytují v promotorových oblastech genů (16, 17).

DNA methylace je důležitá pro správný vývoj jedince, a to zejména při inaktivaci chromosomu X, imprintingu a ochraně proti transpozonomům (18). Poruchy methylace jsou spojovány se vznikem různých onemocnění, zejména maligních nádorů. Při globální hypomethylaci u nádorových buněk dochází ke ztrátě methylace v repetitivních DNA sekvencích vedoucí k nestabilitě chromosomů, reaktivaci transpozonů a ztrátě imprintingu (17). Další důležitou epigenetickou modifikací při vzniku tumorů je hypermethylace CpG ostrůvků v promotorové oblasti tumorsupresorových genů, která často vede k zabránění transkripce (16). Informace o DNA methylaci, expresi genů a typech nádorů jsou sdruženy v databázi MethyCancer (19).

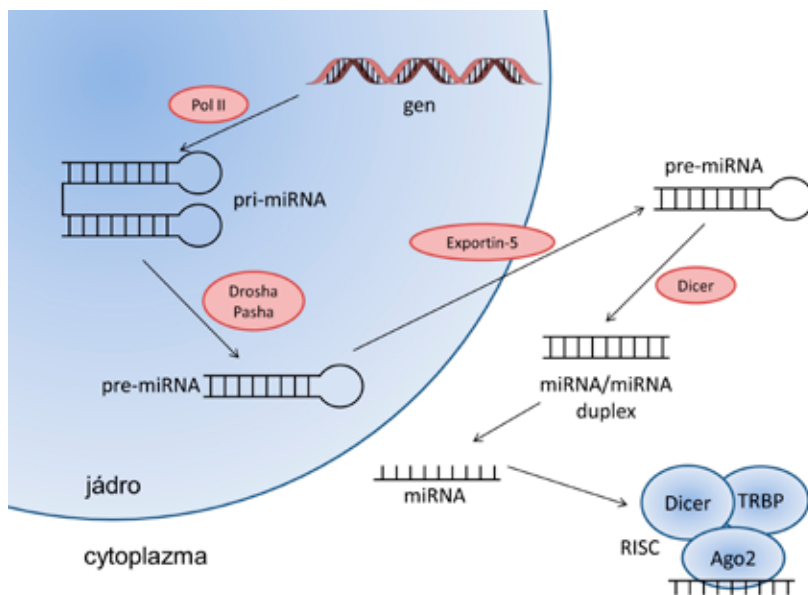
Změny ve struktuře chromatinu probíhají pomocí posttranslačních modifikací histonových proteinů, jako je acetylace, methylace a fosforylace. Acetylace lysinových zbytků v molekule histonů probíhá za katalýzy histon-acetyltransferáz. Tento proces vede ke změnám ve struktuře nukleosomového vlákna, což umožňuje transkripčním faktorům přístup k promotorům genových lokusů a zahájení transkripce. Acetylace je reverzibilní proces a její neutralizace probíhá pomocí enzymů histon-deacetyláz. Správná funkce posttranslačních modifikací histonových proteinů je důležitá pro vývojové procesy organismu. Deregulace acetylace je spojována s nádorovým bujením a vznikem dalších poruch (20).

Tento přehledový článek je zaměřen na jednu z nejčastěji sledovaných epigenetických alterací, a to na posttranskripční regulaci pomocí miRNA.

mikroRNA

MiRNA jsou krátké (přibližně 22 nukleotidů) nekódující molekuly RNA, které se účastní regulace genové exprese a byly poprvé objeveny při experimentech s hádátkem *Caenorhabditis elegans* v roce 1993 (21). Poznatky o miRNA jsou sdružovány v on-line databázi miRBase, která zahrnuje miRNA nomenklaturu, sekvence, anotace funkce a předpovědi možných cílů. V současné době je v databázi přítomno 28 645 miRNA záznamů (vydání 21), z čehož 1881 sekvencí je lidského původu (22, 23). Primární funkce miRNA je negativní regulace translace proteinů pomocí komplexu RISC tím, že se vážou ke komplementárním sekvencím na 3' UTR (nepřekládané oblasti).

Při biogenezi miRNA (viz obr. 1) vzniká nejprve primární transkript miRNA (pri-miRNA). Ten je v jádře zastřiženo pomocí komplexu ribonukleáza III enzymu Drosha a proteinu Pasha vázajícího dsRNA za vzniku prekurzorové vlásky miRNA (pre-miRNA) o velikosti 70 nt (24). Ta je pomocí exportního faktoru Exportin-5 přenesena do cytoplazmy



Obr. 1 Schéma biogeneze mikroRNA

my, kde dochází k sestřihu pomocí dalšího ribonukleáza III enzymu Dicer, čímž vznikne duplex miRNA o velikost 22 nt (25). Jedno z vláken duplexu se připojí ke komplexu RISC (RNA-induced silencing complex) obsahujícímu proteiny Argonaute2 (Ago2), Dicer a TRBP (transactivating response RNA-binding protein). V tomto komplexu slouží miRNA k rozpoznávání a připojení cílové mRNA při procesu RNA interference.

Calin et al. (26) poprvé popsali vliv miRNA na vznik rakoviny, konkrétně miR-15 a miR-16. Geny kódující tyto dvě miRNA byli lokalizovány na chromosomu 13q14. Tato oblast je deletovaná u více než 65 % pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL). Lu et al. (27) zjistili, že profil exprese miRNA se liší u různých typů nádorových onemocnění. Navíc prokázali, že profily miRNA jsou různé i mezi pacienty se stejným typem nádoru, tudíž se z nich dá odvodit původ nádoru a jeho vývoj. Zároveň pozorovali downregulaci nebo

upregulaci některých miRNA v porovnání se zdravou tkání. Tato zjištění ukazují, že miRNA profilování může napomoci k přesnější diagnóze a prognóze onemocnění a lze je použít i pro diagnostiku histologicky špatně identifikovatelných nádorů.

Studiem mikroRNA u sinonazálního karcinomu se dosud zabývali pouze Ogawa et al. (28), kteří zkoumali souvislost downregulace miR-34a s rezistencí k cis-diaminodichlorplatině (CDDP). Studie ukázala, že miR-34a je důležitým markerem prognózy pro léčbu SSCC pomocí CDDP. Autoři zároveň poukazují na možnost, že na regulaci chemosenzitivity nádoru na CDDP by se mohly podílet i další miRNA.

Studium miRNA u nádorů hlavy a krku se zaměřuje především na karcinom dlaždicového epitelu hlavy a krku, která je nejčastějším subtypem HNC. Mnoho vědeckých týmů se zabývá profilováním miRNA s odlišnou expresí miRNA oproti zdravé tkáni (viz tab. 1).

Tab. 1 Přehled mikroRNA s odlišnou úrovní exprese u nádorů hlavy a krku v porovnání se zdravou tkání a jejich předpokládaná funkce

MikroRNA	Předpokládaná role	Typ nádoru	Autor
let-7	tumor supresor	HNSCC	31
miR-9	asociace s HPV,	OPSCC	39, 41, 43
	asociace s kouřením		
miR-15a	asociace s HPV	HNSCC	38
miR-20b	asociace s HPV	OPSCC	41
miR-18a	asociace s HPV	OPSCC	39
miR-21	onkogen, tvorba metastáz	HNSCC	31, 35, 36, 37
miR-22	asociace s HPV	HNSCC	40
miR-29a	asociace s HPV	HNSCC	40
miR-33	asociace s HPV	OPSCC	39, 40
miR-34a	rezistence k CDDP, tvorba metastáz	SNC, HNSCC	28, 35
miR-106	asociace s HPV	HNSCC	40
miR-106-363 klastr	asociace s HPV	HNSCC	38
miR-143	exprese aktivinu A, asociace s HPV	OSCC, OPSCC	34, 38
miR-145	exprese aktivinu A, asociace s HPV	OSCC, OPSCC, HNSCC	34, 38, 40, 42
	asociace s kouřením		
miR-155	asociace s HPV	OSCC	39, 40
miR-181a, miR-181b	asociace s HPV	HNSCC	40
rodina miR-200	regulace EMT	HNSCC, OSCC, SpCC	29, 30, 31, 32
	tumor budding		
miR-218	asociace s HPV	HNSCC	40
rodina miR-205	regulace EMT	SpCC	33
miR-221	asociace s HPV	HNSCC	40
miR-223	asociace s HPV	OPSCC	39
miR-375	tumor supresor	HNSCC	31
miR-497	asociace s HPV	HNSCC	40

Pozn.: **HPV** = lidský papilomavirus; **CDDP** = cis-diaminodichlorplatina; **EMT** = epitelově-mezenchymový transfer; **OPSCC** = orofaryngeální karcinom dlaždicového epitelu; **HNSCC** = karcinom dlaždicového epitelu hlavy a krku; **SNC** = karcinom dutiny nosní a vedlejších dutin nosních; **OSCC** = karcinom dlaždicového epitelu dutiny ústní; **SpCC** = sarkomatoidní karcinom hlavy a krku.

MIKRORNA SOUVISEJÍCÍ S INVAZIVNOSTÍ A TVORBOU METASTÁZ

U některých miRNA byla objevena souvislost s rychlostí růstu a rozšiřování nádorových onemocnění, a mohly by tak sloužit jako markery nádorů hlavy a krku. Patří mezi ně miRNA rodiny miR-200 (miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141 a miR-429), které hrají důležitou roli při potlačování tumoru. Děje se tak pomocí regulace exprese transkripčních faktorů s motivem zinkového prstu ZEB1 a ZEB2, které jsou hlavními regulátory epitelově-mezenchymového transferu (EMT) pomocí přímého potlačení E-kadherinů. EMT je proces, při němž jsou epitelové buňky přeměněny na buňky mezenchymové, které mají schopnost migrace a invaze, což vede k procesu tvorby metastáz a zrychlenému postupu nádoru (29). Exprese některých miRNA může být ovlivněna přítomností molekuly hepatocytového růstového faktoru (HGF), což je pleiotropní molekula, která funguje jako mitogen, motogen nebo morfogen u mnoha buněk a podílí se na EMT. Susuki et al. (30) pozorovali u tkáně HNSCC downregulaci miR-200c a miR-27b po stimulaci HGF. HGF. Exprese ZEB1 byla upregulována 3 a 6 hodin po stimulaci HGF s E-kadherin (cílová molekula ZEB1) byla downregulována 8 hodin po stimulaci.

Ve tkáni nádorů dochází také k deregulaci některých mikroRNA, a to konkrétně upregulaci miR-21, miR-200c a miR-34a a naopak downregulaci miR-375. Exprese let-7a, miR-200c a miR-34a je výrazně vyšší u orofaryngeálního karcinomu než u laryngeálního karcinomu. Upregulace miR-34 je spojována p16 pozitivním orofaryngeálním karcinomem (31). Jensen et al. (32) našli downregulaci miRNA rodiny miR-200 i u shluků nádorových buněk při procesu nazývaném tumor budding u karcinomu dlaždicového epitelu dutiny ústní (OSCC).

U sarkomatoidního karcinomu hlavy a krku (SpCC) dochází k výrazné downregulaci miRNA rodiny miR-200 a miR-205 v porovnání s tkání HNSCC. SpCC je smíšený nádor skládající se z SCC a maligních větvenovitých buněk. Tato zjištění dokazují předpokládanou roli EMT při vzniku SpCC vedoucí ke ztrátě E-kadherinů a desmosomálních kadherinů (33).

Bufalino et al. (34) detekovali u tkáně OSCC downregulaci miR-143 a miR-145 vedoucí ke zvýšené expresi aktivinu A. Přítomnost aktivinu A je u OSCC asociována s výskytem metastáz na lymfatických uzlinách, nádorovou diferenciací a kratší dobou přežití a navíc reguluje apoptózu, proliferaci a invazivnost buněk.

MIKRORNA JAKO ONKOGEN

MiR-21 je jedním z nejlépe prostudovaných miRNA onkogenů, jehož zvýšená exprese byla detekována nejen u HNSCC, ale i v dalších solidních nádorových tkáních (nádory plic, prsu, pankreatu, mozku, prostaty, žaludku, jater tlustého střeva a lymfomy). Yan et al. (35) ve svém výzkumu naznačují, že miR-21 se spolu s miR-34ac, p53 a NF- κ B koordinovaně podílí na regulaci skupiny genů přispívajících k metastatickému procesu u HNSCC. Tyto miRNA se pomocí specifických transkripčních faktorů účastní regulace tumor supresorových genů (TP63), genů ovlivňujících progresi nádorů (ITGA5, CDKN1A) a genů ovlivňujících metastatické procesy (IL8, ICAM1). Sun et al. (36) publikovali výsledky, které potvrzují nejen vyšší expresi miR-21 u HNSCC než u zdravých epitelálních buněk, ale také roli miR-21 při regulaci proliferace

buněk u HNSCC. Děje se tak pomocí negativní regulace tumor supresorového genu PDCC4 na posttranskripční úrovni, kdy se miR-21 váže na netranslatovanou oblast na 3' konci PDCC4 mRNA. PDCC4 se na molekulární úrovni váže na eukaryotický iniciační faktor 4a (eIF4A), inhibuje ho a tím ovlivňuje translaci proteinů. Navíc PDCC4 inhibuje transaktivaci a inhibitor cyklindependentní kinázy p21.

Piao et al. (37) úspěšně demonstrovali potenciální využití kationtových nanočástic zapouzdřených s anti-miR-21 jako nového terapeutika pro léčbu HNSCC. Výsledkem léčby s anti-miR-21 byla inhibice proliferace buněk, zkrácení doby klonogenního přežití, inhibice invaze a migrace buněk a zvýšení apoptózy u HNSCC tkáně.

MIKRORNA ASOCIOVANÉ S HPV STATUTEM A KOUŘENÍM

Infekce HPV je v oblasti problematiky nádorů hlavy a krku spojována především s orofaryngeálním SCC (OPSCC). HPV-pozitivních je asi 70 % OPSCC a 20-25 % všech HNSCC. Identifikace miRNA spojených s HPV-pozitivitou by mohla v budoucnu pomoci s objevením terapeutických cílů u HPV-indukovaných nádorů. Lajer et al. (38) ve své studii sledovali změny v expresi miRNA mezi HPV-pozitivní a HPV-negativní HNSCC tkání. MiRNA profil u HPV pozitivní tkáně se výrazně lišil od negativní tkáně. Identifikovali několik miRNA, které se účastní HPV patogeneze, a to miR-15a/miR-16/, miR-143/miR-145 a miR-106-363 klast. Gao et al. (39) identifikovali 5 miRNA, které korelovaly s transkripční aktivitou HPV: miR-9, mi-31, miR-223, miR-155 a miR-18a. K dalším poznatkům dospěli Wald et al. (40), kteří hledali expresní miRNA profil u HPV16-pozitivních HNSCC buněčných linií. Identifikovali 3 miRNA, jež byly upregulované v HPV-pozitivní tkáni: miR-363, miR-497, miR-33, a 8 miRNA, které byly ve stejné tkáni downregulované: miR-155, miR-181a, miR-181b, miR-29a, miR-218, miR-22, miR-221 a miR-142-5p. Hui et al. (41) naopak asociovali s HPV/p16 statusem upregulované miRNA: miR-20b a miR-9.

Expozice látkám uvolňovaným při žvýkání nebo kouření tabáku patří k rizikovým faktorům vzniku nádorů hlavy a krku především v oblasti dutiny ústní a okolí. Ukázalo se, že tabákové výrobky mohou ovlivňovat profil exprese miRNA. Jednou z miRNA, u které dochází k downregulaci v důsledku vystavení tabáku u OSCC, je miR-145. Tato miRNA je umlčována hypermethylací a regulována proteinem p53 v důsledku expozice cigaretovému kouři (42). Nikotin naproti tomu v tkáních zvyšuje expresi miR-9, což je represor E-kadherinu, který účastní se kontroly migrace a proliferace buněk (43).

ZÁVĚR

Posttranskripční modifikace pomocí miRNA hrají důležitou roli v patogenezi různých nádorových onemocnění, a to i tumorů hlavy a krku. V různých studiích byly prokázány rozdíly v úrovni exprese jednotlivých miRNA mezi zdravou a nádorovou tkání. Nádory hlavy a krku jsou díky anatomicky komplexní stavbě oblasti a složitým vzorcům postupu nádoru obtížně léčitelné, proto je důležité hledat alternativní terapie.

MiRNA se snadno izolují z krve, ze séra nebo tkání po biopsii a nepodléhají přílišné degradaci, proto jsou vhodnými kandidáty pro využití jakožto biomarkery nejen pro nádorová, ale i pro další onemocnění. Navíc by mohly být vyvinuty

specifické terapie, jejichž cílem by bylo inhibovat nebo napodobovat specifické miRNA a regulovat tak vývoj choroby.

Přestože se mnoho vědeckých týmů věnuje sledování změn v expresi miRNA u nádorů hlavy a krku, u tkání sinonazálního karcinomu byla doposud identifikována pouze jedna miRNA (mi-34a), která by mohla sloužit jako prognostický marker tohoto onemocnění. U nádorů v sinonazální oblasti by mohl být cílem výzkumu profil exprese mikroRNA souvisejících s invazivností a tvorbou metastáz, fungujících jako onkogeny a asociovaných s HPV statutem a kouřením u nádorů hlavy a krku.

Seznam použitých zkratk

Ago2	protein Argonaute2
CDDP	cis-diaminodichlorplatina
CLL	chronická lymfocytová leukemie
CpG	dinukleotid cytosin-guanin
eIF4A	eukaryotický iniciační faktor 4a
EMT	epitelově-mezenchymový transfer
Exp5	exportin-5
HGF	hepatocytový růstový faktor
HNC	nádory hlavy a krku
HNSCC	karcinom dlaždicového epitelu hlavy a krku
HPV	lidský papilomavirus
HPV-HR	high risk lidský papilomavirus
ITAC	sinonazální adenokarcinom intestinálního typu
MANEC	smíšený adenoneuroendokrinní karcinom
miRNA	mikroRNA
MS-MLPA	methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification
OPSCC	orofaryngeální karcinom dlaždicového epitelu
OSCC	karcinom dlaždicového epitelu dutiny ústní
pre-miRNA	prekurzorová mikroRNA
pri-miRNA	primární transkript mikroRNA
RISC	RNA-induced silencing complex
SNC	karcinom dutiny nosní a vedlejších dutin nosních
SNUC	nediferencovaný sinonazální karcinom
SpCC	sarkomatoidní karcinom hlavy a krku
SSCC	sinonazální karcinom dlaždicového epitelu
TRBP	transactivating response RNA-binding protein
UTR	nepřekládaná oblast mRNA

Literatura

1. **Andreghetto FM, Klingbeil MFG, Soares RM et al.** Evaluation of microRNA expression in head and neck squamous cell carcinoma cell lines and in primary culture of oral keratinocytes. *Einstein (São Paulo)* 2011; 9(4): 442–448.
2. **Van Dijk BA, Gatta G, Capocaccia R et al.** Rare cancers of the head and neck area in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48(6): 783–796.
3. **Sharma A, Jagadesan P, Chaudhari P et al.** Six years analysis of compliance to weekly Concurrent Chemo-Radiotherapy in Head and Neck Carcinomas. *Clin Otolaryngol* 2015 Nov 2; doi: 10.1111/coa.12580.
4. **Hashibe M, Brennan P, Chuang SC et al.** Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(2): 541–550.
5. **Joshi P, Dutta S, Chaturvedi P, Nair S.** Head and neck cancers in developing countries. *Rambam Maimonides Med J* 2014 Apr 28; 5(2): e0009; doi: 10.5041/RMMJ.10143.
6. **SVOD: Epidemiologie nádorů v České republice.** URL: www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#
7. **Batsakis JG, Rice DH, Solomon AR.** The pathology of head and neck tumors: squamous and mucous-gland carcinomas of the nasal cavity, paranasal sinuses, and larynx, part 6. *Head Neck Surg* 1980; 2(6): 497–508.

8. **Cerilli LA, Holst VA, Brandwein MS et al.** Sinonasal undifferentiated carcinoma: immunohistochemical profile and lack of EBV association. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(2): 156–163.
9. **Musy PY, Reibel JF, Levine PA.** Sinonasal undifferentiated carcinoma: the search for a better outcome. *Laryngoscope* 2002; 112(8 Pt 1): 1450–1455.
10. **t Mannetje A, Kogevinas M, Luce D et al.** Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *Am J Ind Med* 1999; 36(1): 101–107.
11. **Alos L, Moyano S, Nadal A et al.** Human papillomaviruses are identified in a subgroup of sinonasal squamous cell carcinomas with favorable outcome. *Cancer* 2009; 115(12): 2701–2709.
12. **Syrjanen K, Syrjanen S.** Detection of human papillomavirus in sinonasal carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Hum Pathol* 2013; 44(6): 983–991.
13. **Laco J, Sieglava K, Vosmikova H et al.** The presence of high-risk human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA transcripts in a subset of sinonasal carcinomas is evidence of involvement of HPV in its etiopathogenesis. *Virchows Arch* 2015.
14. **Mensi C, Consonni D, Sieno C et al.** Sinonasal cancer and occupational exposure in a population-based registry. *Int J Otolaryngol* 2013; 672621; doi: 10.1155/2013/672621.
15. **Pérez-Escuredo J, Martínez JG, Vivanco B et al.** Wood dust-related mutational profile of TP53 in intestinal-type sinonasal adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2012; 43(11): 1894–1901.
16. **Esteller M.** Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(11): 1148–1159.
17. **Laurent L, Wong E, Li G et al.** Dynamic changes in the human methylome during differentiation. *Genome Res* 2010; 20(3): 320–331.
18. **Jones PA, Baylin SB.** The Epigenomics of Cancer. *Cell* 2007; 128(4): 683–692.
19. **He X, Chang S, Zhang J et al.** MethyCancer: the database of human DNA methylation and cancer. *Nucleic Acids Res* 2008; 36: D836–D841.
20. **Strahl BD, Allis CD.** The language of covalent histone modifications. *Nature* 2000; 403(6765): 41–45.
21. **Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V.** The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75(5): 843–854.
22. **Homo sapiens miRNAs (1881 sequences) [GRCh38].** URL: www.mirbase.org/cgi-bin/mirna_summary.pl?org=hsa
23. **Wong N, Wang X.** miRDB: an online resource for microRNA target prediction and functional annotations. 2015.
24. **Lee Y, Jeon K, Lee JT et al.** MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. *Embo J* 2002; 21(17): 4663–4670.
25. **Lund E, Dahlberg JE.** Substrate selectivity of exportin 5 and Dicer in the biogenesis of microRNAs. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2006; 71: 59–66.
26. **Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M et al.** Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(24): 15524–15529.
27. **Lu J, Getz G, Miska EA et al.** MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435(7043): 834–838.
28. **Ogawa T, Saiki Y, Shiga K et al.** miR-34a is downregulated in cis-diaminodichloroplatinum treated sinonasal squamous cell carcinoma patients with poor prognosis. *Cancer Science* 2012; 103(9): 1737–1743.
29. **Tamagawa S, Beder LB, Hotomi M et al.** Role of miR-200c/miR-141 in the regulation of epithelial-mesenchymal transition and migration in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Mol Med* 2014; 33(4): 879–886.
30. **Susuki D, Kimura S, Naganuma S et al.** Regulation of microRNA expression by hepatocyte growth factor in human head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 2011; 102(12): 2164–2171.
31. **Kalfert D, Pesta M, Kulda V et al.** MicroRNA profile in site-specific head and neck squamous cell cancer. *Anticancer Res* 2015; 35(4): 2455–2463.
32. **Jensen DH, Dabelsteen E, Specht L et al.** Molecular profiling of tumour budding implicates TGFbeta-mediated epithelial-mesenchymal transition as a therapeutic target in oral squamous cell carcinoma. *J Pathol* 2015; 236(4): 505–516.
33. **Zidar N, Bostjancic E, Gale N et al.** Down-regulation of microRNAs of the miR-200 family and miR-205, and an altered expression of classic and desmosomal cadherins in spindle cell carcinoma of the head and neck—hallmark of epithelial-mesenchymal transition. *Hum Pathol* 2011; 42(4): 482–488.
34. **Bufalino A, Cervigne NK, de Oliveira CE et al.** Low miR-143/miR-145

cluster levels induce activin A overexpression in oral squamous cell carcinomas, which contributes to poor prognosis. *PLoS One* 2015; 10(8): e0136599.

35. Yan B, Li H, Yang X et al. Unraveling regulatory programs for NF- κ B, p53 and microRNAs in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2013; 8(9): e73656.

36. Sun Z, Li S, Kaufman AM et al. miR-21 increases the programmed cell death 4 gene-regulated cell proliferation in head and neck squamous carcinoma cell lines. *Oncol Rep* 2015; 32: 2283–2289.

37. Piao L, Zhang M, Xie X et al. Nanoparticle delivery of anti-microRNA-21 reduces the tumorigenicity of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88(2): 514–515.

38. Lajer CB, Garnæs E, Friis-Hansen L et al. The role of miRNAs in human papilloma virus (HPV)-associated cancers: bridging between HPV-related head and neck cancer and cervical cancer. *Br J Cancer* 2012; 106(9): 1526–1534.

39. Gao G, Gay HA, Chernock RD et al. A microRNA expression signature for the prognosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2013; 119(1): 72–80.

40. Wald AI, Hoskins EE, Wells SI et al. Alteration of microRNA profiles in squamous cell carcinoma of the head and neck cell lines by human papillomavirus. *Head Neck* 2011; 33(4): 504–512.

41. Hui AB, Lin A, Xu W et al. Potentially prognostic miRNAs in HPV-associated oropharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19(8): 2154–2162.

42. Pal A, Melling G, Hinsley EE et al. Cigarette smoke condensate promotes pro-tumorigenic stromal-epithelial interactions by suppressing miR-145. *J Oral Pathol Med* 2013; 42(4): 309–314.

43. Yu MA, Kiang A, Wang-Rodriguez J et al. Nicotine promotes acquisition of stem cell and epithelial-to-mesenchymal properties in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2012; 7(12): e51967.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Ing. Helena Kovaříková

Ústav klinické biochemie a diagnostiky

Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Tel.: 495 833 864

e-mail: kovariko@lfhk.cuni.cz

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
Společnost sociálního lékařství a řízení péče o zdraví ČLS JEP
Kancelář Světové zdravotnické organizace v ČR
si Vás dovoluje pozvat na

SEMINÁŘ

který se koná ve středu **20. dubna 2016 v 9:30 hod.** ve velkém sále Lékařského domu v Praze 2, Sokolská 31,
na téma

Zdravotní gramotnost jako součást programu Zdraví 2020

Program:

Zahájení

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D.

Úvodní slovo Hlavního hygienika ČR MUDr. Vladimíra Valenty, Ph.D.

Akční plán Rozvoje zdravotní gramotnosti k Národní strategii Zdraví 2020

prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.

Výsledky reprezentativního šetření zdravotní gramotnosti v ČR a jak dále s výzkumem v této oblasti

PhDr. Zdeněk Kučera

Přestávka

Jak mohou Zdravá města přispět k rozvoji zdravotní gramotnosti?

Ing. Petr Švec

Získávání informačních zdrojů pro občana do fondů Národní lékařské knihovny

PhDr. Helena Bouzková, PhDr. Eva Lesenková, Ph.D.

V rámci semináře je plánována moderovaná diskuse k tématu „Jakými konkrétními aktivitami rozvíjet zdravotní gramotnost populace v České republice?“.

Předpokládané zakončení do 12:30 hod.

Těšíme se na Vaši účast.

doc. Ing. Mgr. Martin Dlouhý, Dr., MSc.
Společnost sociálního lékařství a řízení péče o zdraví

Česká sekce International College of Surgeons a Jubilejní světový chirurgický kongres

Karel Novák

Česká sekce ICS

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 51–53

SOUHRN

Informace o nejstarší světové chirurgické organizaci International College of Surgeons (ICS) a o její české národní sekci včetně proběhlého Jubilejního světového chirurgického kongresu v roce 2015 v České republice.

KLÍČOVÁ SLOVA

International College of Surgeons, chirurgie, světová chirurgická organizace, Jubilejní světový chirurgický kongres 2015

SUMMARY

Novák K. Czech section of International College of Surgeons and Jubilee surgical world congress

The information concerning the oldest world surgical organisation International College of Surgeons (ICS), its Czech national section and the

Jubilee surgical world congress in 2015 in Czech Republic is presented.

KEYWORDS

International College of Surgeons, surgery, world surgical organisation, Jubilee world surgical congress 2015

ÚVOD

V roce 2015 zaujaly část odborné i laické veřejnosti informace o konání Jubilejního světového kongresu organizace International College of Surgeons (dále ICS), který se uskutečnil v České republice. Úspěch tohoto kongresu, doceněný až dosud více v cizině než doma, vybízí k uveřejnění bližších informací jak o ICS, tak o uvedeném kongresu. Již předem patří dík České lékařské společnosti J. E. Purkyně za její dosavadní vstřícnost i za možnost publikovat tento článek ve významném prezidiálním časopisu.

CO JE ICS?

International College of Surgeons je nejstarší světovou chirurgickou organizací. Je jedinou z těchto organizací, která oficiálně spolupracuje se Světovou zdravotnickou organizací, a na rozdíl od dalších mezinárodních chirurgických organizací je její působnost skutečně globální.

Byla založena v roce 1935 v Ženevě z iniciativy chirurga s maďarskými a židovskými kořeny Maxe Thoreka a u jejího zrodu stáli další významní chirurgové, mezi nimi v popředí i český profesor Arnold Jirásek, který byl rovněž prvním zvoleným světovým prezidentem ICS v letech 1936–1938. V průběhu druhé světové války Max Thorek přenesl sídlo organizace do USA a zajistil pro ni nové, důstojné prostředí v Chicagu, kde od mládí po emigraci své rodiny z Uher žil a vykonával obrovský kus záslužné práce. V Chicagu sídlí ICS dodnes. Max Thorek se v USA vypracoval mezi nejpřednější světové chirurgy, zejména v oblasti chirurgie jícnu a problematiky kvality chirurgické práce, zároveň však proslul jako filantrop a mnohovrstevná osobnost. Ač zakladatel,

nikdy nebyl prezidentem ICS, zato však dlouhá léta obětavě vykonával náročnou práci jejího sekretáře a pokladníka.

Dnes má organizace ICS šest kontinentálních federací, desítky národních sekcí a její členové působí ve více než 100 zemích celého světa. Je organizací výběrovou, o čemž svědčí i celkový počet jejích členů (fellows) v celém světě, který činí necelých 5 tisíc. ICS dbá na vysokou odbornou a morální kvalitu svých členů. Vydává vlastní impaktovaný časopis International Surgery, organizuje pravidelně světové, kontinentální a národní kongresy i další setkání a řadu dalších forem mezinárodních styků a chirurgické pomoci. Snaží se přenášet moderní chirurgii z vyspělých do méně rozvinutých zemí celého světa. Disponuje bohatou sbírkou z chirurgické historie ve svém vlastním zcela výjimečném a krásném muzeu v Chicagu. Každému, kdo se dostane do Chicaga, vřele doporučujeme jeho návštěvu.

ČESKÁ SEKCE ICS

Československá a později Česká sekce ICS patří k nejstarším. Za obou totalitních režimů byla jako nositel demokracie v medicíně trnem v oku oficiálním politickým kruhům a její činnost byla buď znemožněna, nebo silně omezoována. V Československu se však díky svým národním prezidentům nikdy nestala služkou nedemokratického systému a raději, zejména v době normalizace, stála poněkud v ústraní.

Dosavadní prezidenti Československé a České sekce ICS:

1935–1960 prof. MUDr. Arnold Jirásek
1960–1972 prof. MUDr. Emerich Polák
1972–1984 prof. MUDr. Zdeněk Šerý, DrSc.
1984–2010 prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
2010–2015 prof. MUDr. Karel Novák, DrSc.

Od 1. 1. 2016 se ujímá funkce prezidenta doc. MUDr. Jiří Vokurka, CSc., a od 1. 1. 2018 znovu profesor Karel Novák. V ICS je nově zavedeno dvouleté volební období a je volen prezident elect.

O renesanci činnosti české sekce se v období samostatné České republiky zasloužil profesor Miloš Hájek. V roce 1999 a opět v roce 2005 uspořádala dva kontinentální kongresy a vedle dalších mezinárodních aktivit rozvinula spolupráci s vyspělou chirurgií japonskou. Iniciátorem byl japonský profesor Osahiko Abe a spoluzakladatelem této tradice prof. Hájek. Česká sekce ICS se snaží otevřít styky s moderní světovou chirurgií i pro ty kolegy, kteří nemají ani finanční, ani časové možnosti z hlediska dlouhodobých vzdělávacích pobytů nebo návštěv finančně náročných kongresů v zahraničí. V České republice byla registrována jako občanské sdružení, od letošního roku bude zapsaným spolkem. Hmotně se Česká sekce ICS opírá jen o členské příspěvky a sponzorské dary. Řádní členové, kteří prošli náročným procesem přijímacího řízení, mohou se svolením ústředí ICS používat za jménem titulu FICS.

Na konci roku 2015 měla ICS 42 členů, z toho 10 profesorů, 6 docentů, 14 primářů a 11 dalších specialistů. V porovnání se základnou dalších evropských sekcí patří nyní česká sekce jak k nejvýznamnějším, tak k neaktivnějším. Nemůže početně konkurovat velkým sekcím lidnatých států světa, jako jsou USA, Čína, Indonésie nebo Indie, ale svými aktivitami, které vyvrcholily světovým kongresem, se s nimi může měřit. Má rovněž své webové stránky: www.icsczech.cz

JUBILEJNÍ SVĚTOVÝ CHIRURGICKÝ KONGRES ICS V PRAZE A V PLZNI, 9.–12. ZÁŘÍ 2015

Myšlenka zorganizovat poprvé v historii tuto akci v České republice při příležitosti 80. výročí založení ICS uspěla při kandidatuře v australském Brisbane v roce 2012. Kongres byl koncipován jako významná odborná i společenská událost k oslavě ICS. Snaha představit při něm světu nejen českou chirurgii, ale hlavně naši vlast jako vyspělou zemi s velkými tradicemi, osobitou kulturou, zlepšujícím se zdravotnictvím i pohostinnými lidmi s sebou přinesla vysoké nároky na finanční zabezpečení kongresu.

Na kongresu, jehož hlavním tématem byly „Perspektivy chirurgie ve třetím tisíciletí z interdisciplinárního pohledu na všech kontinentech“, zaznělo 170 prezentací. Bylo registrováno přesně 500 účastníků, mimo studentů a VIP. Pro české chirurgy a studenty byly vytvořeny mimořádně příznivé podmínky. Organizátoři považují výše uvedený rozsah kongresu v rámci aktuálně komplikovaných možností v Česku a Slovensku za úspěch. Vedle toho navštívilo společenskou část kongresu více než 500 dalších hostů z řad odborné i laické veřejnosti, a to jak při slavnostním zahájení v Karolinu, tak zejména při zakončení kongresu ve Velké synagoze v Plzni. Tam nejen účastníci kongresu, ale i stovky laiků z domova i z ciziny vyslechli závěrečnou slavnostní přednášku světového prezidenta ICS prof. Yik Hong Ho z Austrálie a závěrečnou vysoce pozitivní hodnotící řeč bývalého prezidenta ICS profesora Adela F. Ramzyho z Egypta. Oba texty jsou dostupné na webových stránkách www.ics.czech. Spojení popularizace chirurgické vědy se závěrečným koncertem v podmanivém prostředí třetí největší synagogy světa, symbolizujícím osobnost Maxe Thoreka, vyvolalo obrovský vřelý aplaus více než 700 účastníků a dodatečné ohlasy některých z nich.

Odbornou úroveň kongresu lze označit za vysokou. Z významných osobností ze světa je nutné jmenovat zejména Američany Jacobse (série videoprezentací náročných laparoskopických operací), Talbota, Pribaze a našeho krajana Bohdana Pomahače jako reprezentanty rekonstrukční chirurgie. V bloku chirurgie transplantační se na vysoké úrovni představili Hakim a Payne z Royal Medical Society z Velké Británie, Haberal z Turecka, Schlitt z Německa a plně v něm obstál i náš Jiří Froněk. V přednáškách věnovaných obecně chirurgickým problémům a otázkám, jako jsou spolupráce s WHO, kvalita chirurgie, hygiena, technizace chirurgie, integrované operační sály a hybridní operace, vynikli Bullita, Dietl a Schulze z Německa, Stam z Nizozemska nebo výborný student Wangoo z Austrálie. Jako špičky v gastroenterochirurgii a onkochirurgii se představili hlavně Japonci Maeda, Fujita, Yamamoto, Ohta, Fujimura, Hirata, Masumori a další. Jim zdárně sekundovali i někteří čeští chirurgové mladší a střední generace. Část těchto sdělení odezněla na velmi zdařilém satelitním 23. česko-japonském sympoziu v Ústí nad Labem. Téma uplatnění chirurgie v reprodukční medicíně uchopili Chan z Hongkongu spolu s domácími Petrem Lošanem a Zdenkou Ulčovou-Gallovou. Z Tchaj-wanu se dostavil velký tým neurochirurgů v čele s profesorkou A. L. Kwan. Prezentovali převážně práce teoretické, zatímco čeští účastníci se v této sekci více zaměřili na moderní témata praktická. Další sdělení z mamologie, endokrinochirurgie, cévní chirurgie, hrudní chirurgie, plastické a estetické chirurgie sice ne vždy naplnila přednáškové sály při paralelně organizovaných sekcích a blocích, ale kdo projevil zájem, určitě mohl získat mnohé nové poznatky. Vynikající ohlas měly přednášky v tzv. českém okénku, kde kardiochirurgii reprezentoval prof. Jan Pirk, úspěchy traumatologického týmu v Nepálu jeho vedoucí prim. Petr Nestrojil a prezentoval se i dr. Pomahač, byt dnes působí v cizině.

Organizátoři zajistili možnost publikovat sdělení přednesená na kongresu v impaktovaném časopisu *European Surgery* a je pozitivem, že této možnosti využily desítky českých autorů. Po světovém kongresu se objevili noví zájemci o členství v ICS. Mnoho desítek kladných ohlasů z celého světa organizátory velmi těší, ač nejlépe sami vědí, co vše ještě mohlo být uděláno lépe. Příští kongres ICS se bude konat ve dnech 23.–26. října 2016 v japonském Kjótu a je na něm již zajištěna účast 26 členů České sekce ICS.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Karel Novák, DrSc., FICS
prezident České sekce ICS 2010–2015
Žižkova 748, 337 01 Rokycany
Tel.: 371 724 149
e-mail: karnova@tiscali.cz



PODĚKOVÁNÍ

JUBILEE WORLD CONGRESS TO THE 80th ANNIVERSARY OF THE FOUNDING OF THE ICS

Perspectives of surgery in the third millennium in all continents, from the interdisciplinary point of view

Jménem domácího organizačního týmu Jubilejního světového chirurgického kongresu International College of Surgeons děkuji všem, kteří se zasloužili o úspěšný průběh této ojedinělé a na české poměry mimořádné akce. Kongres, který se konal v Praze, Plzni a z části i v Ústí nad Labem 9. až 12. září 2015, přinesl řadu sdělení mimořádně vysoké kvality a svojí celkovou odbornou i společenskou úrovní uspokojil účastníky z desítek zemí všech kontinentů. Svědčí o tom množství děkovných ohlasů z celého světa. Důstojné zahájení v Karolinu, veřejné vyvrcholení v Plzni i další momenty kongresu zůstanou dlouho v paměti účastníků z řad odborné i laické veřejnosti.

Poděkování v prezidiálním časopisu ČLS JEP je nutné mimo jiné i proto, že to byla právě Česká lékařská společnost, která České sekci ICS pomohla oslovit řadu odborných společností a téměř úplně tak zamezit kolizím s dalšími akcemi. Čeští chirurgové i další lékaři, včetně mladé generace, dostali na světovém kongresu dostatek příležitostí za výhodných podmínek a věříme, že své aktivní či pasivní účasti nelitovali. Škoda, že jich nebylo ještě více. V době psaní článku vrcholí příprava publikací jejich prací v impaktovaném časopisu. Velký dík patří i spolupracujícím univerzitám, v čele s Univerzitou Karlovou. Více informací nejen o Jubilejním světovém kongresu ale i o celé ICS, o její České národní sekci a jejích aktivitách naleznete v paralelně publikovaném informativním článku.

Všem doma i v zahraničí, kteří svojí prací, finanční, věcnou i morální podporou přispěli k důstojnému a úspěšnému průběhu a výsledku kongresu, patří opakované upřímné poděkování České sekce ICS a nepochybně i zahraničních účastníků. Doufejme, že až za dvacet let bude International College of Surgeons, nejstarší světová chirurgická organizace, slavit stoleté jubileum od svého založení, najdou se mezi dnes nastupující mladou a střední chirurgickou generací odborně i organizačně zdatní a vlastenecky i altruisticky citící osobnosti, které na tento pokus zařadit českou chirurgii na přední místo v očích světa, úspěšně naváží. Přejme jim k tomu lepší podmínky a štěstí s velkou odvahou. Do ICS mají dveře otevřené.

prof. MUDr. Karel Novák, DrSc., FICS
prezident České sekce ICS 2010-2015

Významné životní jubileum profesora Gunna



V únoru letošního roku se dožívá v plném tvůrčím a pracovním nasazení, dobré duševní i fyzické kondici pozoruhodného životního jubilea profesor Sisvan William A. Gunn, MD, MS, FRCS, FRCSI(Hon), DSc(Hon), Dr.h.c., ze Ženevy. Kanadský chirurg, celosvětově uznávaný vědecký i organizační pracovník, průkopník zdravotnických záchranných systémů,

který se zasloužil o vznik a rozvoj oboru medicíny katastrof, humanitární medicíny a chirurgie v rozvojových zemích či zemích tzv. třetího světa. Několik desetiletí úzce spolupracoval také s představiteli československého a následně českého zdravotnictví a medicínského školství, zejména s Univerzitou Karlovou v Praze a Českou lékařskou společností J. E. Purkyně.

William Gunn se narodil 10. února 1926 na Kypru, tehdy pod britskou správou, kde jeho otec, vojenský lékař, působil jako velitel britské vojenské nemocnice. Lékařská studia absolvoval v Ženevě. Ve své doktorské práci se zabýval hemostatickými účinky trombinu při operacích mozku, což byly prvotní experimenty, které později vedly k vývoji dnes v chirurgii běžně užívaného fibrinového lepidla. Převážnou část svého odborného působení však od roku 1967 věnoval práci pro Světovou zdravotnickou organizaci (WHO). Působil zde např. jako vedoucí oddělení záchranných operací, vedoucí kabinetu prezidentů Světového zdravotnického shromáždění WHO, styčný pracovník s univerzitami, poradce WHO pro účinky jaderné války na zdraví a zdravotní služby, jako prezident Lékařské společnosti WHO a poradce WHO pro OSN, UNESCO, UNICEF, EU, CIOMS i v řadě jiných funkcí.

Díky svému působení ve WHO se stal průkopníkem moderního přístupu k odstraňování zdravotnických následků hromadných neštěstí a katastrof. Je autorem vědecké metodologie relativně mladé disciplíny – medicíny katastrof. Jeho vzdělávací programy pomohly významně zlepšit připravenost lékařů a dalších zdravotníků k poskytování zdravotnické pomoci za mimořádných podmínek. Vyvinul a ve WHO prosadil výrobu souprav zdravotnického materiálu umožňujících rychlé zahájení záchranných prací při hromadném výskytu obětí. Obsahují vybavení k poskytování základní zdravotní péče o 10 tisíc postižených po dobu 3 měsíců. Soupravy jsou rozmístěny na vhodných místech ve světě, takže je možno dopravit je rychle na místo katastrofy.

Prof. Gunn vždy dokázal účinným způsobem realizovat svou tvůrčí invenci v praktické činnosti ve prospěch celosvětově působících organizací. Vybuodoval např. Evropské centrum pro medicínu katastrof, Lékařskou společnost WHO, byl spoluzakladatelem Světové asociace medicíny katastrof

a urgentní medicíny (WADEM), Asijsko-pacifické konference medicíny katastrof (APCDM) a v roce 1985 spoluzakládal dnešní Euro-Mediterranean Council for Burns and Fire Disasters (MBC). Mnoho let pracoval jako prezident International Federation of Surgical Colleges (IFSC). V roce 2000 inicioval vznik Mezinárodní asociace humanitární medicíny (IAHM) nesoucí jméno prvního ředitele WHO Brocka Chisholma, v níž dosud pracuje jako prezident. Dominantním principem činnosti této asociace a de facto stěžejní ideou a motivací veškerého díla Williama Gunna je předpoklad, že zdraví je základním lidským právem a současně mostem k míru.

Prof. Gunn je autorem nebo spoluautorem více než 300 odborných publikací, 20 monografií, mezi kterými najdeme tituly jako *Humanitarian Medicine* (2005), *Understanding the Global Dimensions of Health* (2005), *Concepts and Practice of Humanitarian Medicine* (2008) aj. Také u nás jsou dobře známá obě vydání jeho celosvětově v praxi hojně využívaných slovníků *Dictionary of Disaster Medicine and Humanitarian Relief* (1990, 2013). Prof. Gunn rovněž založil několik renomovaných odborných časopisů, v nichž řadu let působil jako vedoucí redaktor, např. *Prehospital and Disaster Medicine* (WADEM), *Annals of Burns and Fire Disasters* (MBC), *Journal of Humanitarian Medicine* (IAHM). V mnoha dalších redakčních radách působil a působí jako expert a konzultant dosud.

Prof. Gunn je v odborných kruzích dobře znám i u nás z mnohaleté spolupráce ve více oblastech. Jeho aktivní poradenská pomoc v naší zemi se stala důležitým podnětem pro vybudování moderní zdravotnické záchranné služby po roce 1992 a pro přípravu a formulování zdravotnických částí zákonů č. 239/2000 Sb., o Integrovaném záchranném systému, a č. 240/2000 Sb., o krizovém řízení. Jeho dlouholetá spolupráce s představiteli oboru popáleninové medicíny na 3. LF UK prospěla pracovnímu rozvoji popáleninových pracovišť v Praze, Ostravě, Brně i Hradci Králové.

Pracovní zásluhy a mimořádné osobnostní kvality profesora Gunna byly na mezinárodním poli oceněny dlouhou řadou cen a formálních uznání. Mezi jinými stojí za zmínku, že William Gunn je profesorem tří univerzit, nositelem kříže a stuhu Řádu sv. Agáty v San Marinu, několika ocenění Royal Society of Medicine od OSN a Rady Evropy za služby humanitární medicíně, nositelem čestných doktorátů několika univerzit, držitelem cen učených společností i lékařských asociací. Zmíňme zde, že mezi nimi si prof. Gunn mimořádně cení čestného doktorátu Univerzity Karlovy (2004) i udělení Pamětní zlaté medaile České lékařské společnosti J. E. Purkyně (2006). V roce 2014 mu byla udělena prestižní mezinárodní Meneghettiho cena za přínos vědě a humanismu.

Kromě vědecké práce na poli medicíny se jeho vpravdě renesanční osobnost promítá i do oblasti historie, kultury a umění. Zejména raná historie medicíny ho zaujala natolik, že ji přednášel na lékařské fakultě v kanadské Britské Kolumbii. Do hloubky studoval život, umění a kulturu původního obyvatelstva na severozápadním pobřeží Kanady a stal se respektovaným „Honorary Medicine Man“ těchto

kmenů s přiděleným osobním jménem Kwekwala-gila (Zachránce duchů). Jeho publikace Totem Poles of British Columbia se stala klasickým dílem oboru, což vedlo k jeho přijetí za člena Královského antropologického institutu. Prof. Gunn je nadšeným sběratelem krásných knih a sestavil cennou sbírku historických map. Miluje rovněž hudbu, zejména operní tvorbu. Sami můžeme potvrdit, že při jeho cestách do Prahy bychom těžko našli být krátký pobyt bez návštěvy naší opery.

Profesor William Gunn je mimořádnou osobností, jejíž práce přinesla prospěch tisícům ohrožených lidských životů

na celém světě a inspiraci řadě jeho spolupracovníků a následovníků. Stal se tím nejlepším mezinárodním vyslancem medicíny a opravdového humanismu, respektovaným společenstvem bez rozdílu rasy, národnosti, náboženství, kultury i sociálně-ekonomického postavení. Do dalších let mu přejeme pevné zdraví, neutuchající elán a energii a mnoho krásných společných chvil v rodinném kruhu s manželkou Jean, dvěma dcerami a vnoučaty i s mnoha přáteli na všech kontinentech.

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha
doc. MUDr. Leo Klein, CSc., Hradec Králové

K 85. narozeninám prof. MUDr. PhDr. Eugena Strouhala, DrSc.

Prof. MUDr. PhDr. Eugen Strouhal, DrSc., oslavil dne 24. ledna 2016 v plné aktivitě své 85. narozeniny. Je významnou osobností jak v lékařských kruzích, tak i mezi odborníky v oblasti archeologie, antropologie a paleopatologie, zvláště v souvislosti s vědeckým zkoumáním a poznatky z četných expedic do Egypta.



Po 3 letech působení v Biologickém ústavu LF UK v Plzni vyhrál konkurz na místo v Československém egyptologickém ústavu, kde mimo své tři odbornosti působil i jako expediční lékař. Kromě účasti na výzkumu Ptahšepsovy pyramidy v Abusíru u Káhiry se účastnil tří archeologicko-epigrafických expedic do Nubie v rámci Mezinárodní akce na záchranu nubijských památek UNESCO (1961, 1964, 1965). V letech 1965 a 1967 inicioval a organizoval antropologicko-lékařské expedice za Núbijci, z nichž vyšla jeho monografie „Antropology of the Egyptian Nubian Men“ (Anthropologie 2007; 45/2–3). V letech 1969–1970, 1985 a 1989 se v rámci nubijské záchranné akce UNESCO podílel na zpracování rozsáhlých antropologických souborů z rakouských vykopávek v Sajále.

Po vpádu cizích vojsk v roce 1968 odmítl členství v „obrozené straně“ a uchýlil se do Náprstkova muzea, kde zpracoval sbírku egyptských starožitností, významně obohacenou o předměty z československých výzkumů. V roce 1973 se stal v americkém Detroitu jediným evropským zakladatelem paleopatologické asociace a tento nový obor spolu s prof. Vyhnánkem a doc. Stloukalem zavedl též u nás. Po same-

tové revoluci byl povolán zpět na Univerzitu Karlovu do Ústavu dějin lékařství 1. lékařské fakulty UK, kde přednášel nejen pro posluchače lékařství, ale též pro antropology z Přírodovědecké fakulty UK a pro egyptology.

Za archeologickou publikaci o nubijském pohřebišti Vádí Kitna mu Varšavská univerzita v roce 1991 udělila vědecký titul „doktor habilitowany“. O rok později se habilitoval antropologickou prací o diachronním vývoji populace egyptské Nubie; v roce 1995 byl jmenován profesorem dějin lékařství a lékařské deontologie. Od roku 1993 přednáší v cyklech „Univerzity 3. věku“ 1. LF UK v Praze. Byl pozván též k přednáškám z fyzické i kulturní antropologie na Západočeskou univerzitu v Plzni, kam dojížděl do roku 2002.

Aktivně působil v redakčních radách několika vědeckých časopisů. Vlastní bibliografie prof. Strouhala zahrnuje 1125 vědeckých i populárně vědeckých článků, dále vědecké monografie, cestopisy, stovky referátů z vědeckého života a recenzí. Největšího úspěchu dosáhla kniha „Život starých Egyptanů“ (první české vydání v roce 1989). Do roku 2007 vyšla v 19 vydáních v 9 jazycích ve 12 státech (např. i v USA a Japonsku). Získala cenu J. Rothbauma jako nejlepší kniha roku 1992 nakladatelství Oklahomské univerzity v Normanu v USA.

Významné jsou i publikace „Základy paleopatologie“ (Horáčková L., Strouhal E., Vargová L., 2004) a „Trpěli i dávní lidé nádory? Histologie a paleopatologie nádorů, zvláště zhoubných“ (Strouhal E., Němečková A., 2008). Se spoluautory Břetislavem Vachalou a Hanou Vymazalovou vydal 1. díl trilogie „Lékařství starých Egyptanů“ (2010), 2. díl je v tisku a 3. díl v přípravě. Anglický překlad 1. dílu vydalo v roce 2014 nakladatelství Americké univerzity v Káhiře.

Prof. Eugen Strouhal byl jmenován čestným členem 6 zahraničních a 4 domácích vědeckých společností a za svou činnost byl oceněn 8 pamětními medailemi. U příležitosti 85. narozenin mu předsednictvo České lékařské společnosti JEP udělilo zlatou medaili Jana Evangelisty Purkyně za celoživotní dílo.

Přejeme našemu jubilantovi do mnoha příštích let pevné zdraví a stálý životní elán, potěšení v rodině a radost z dalších publikací a vědeckých úspěchů.

Ad multos annos!

Přemysl Klír

Za poskytnutí fotografie prof. Strouhala redakce děkuje Ústavu dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK v Praze.

Zemřel profesor František Kölbel



27. března 2016 zemřel prof. MUDr. František Kölbel, DrSc., FACC, emeritní přednosta interní kliniky 2. LF UK a FN Motol, dlouholetý předseda Spolku lékařů českých v Praze.

František Kölbel se narodil 13. července 1933 v Praze v úřednické rodině, jeho otec zemřel brzy, již v roce 1949. Po maturitě na gymnáziu byl přijat na Lékařskou fakultu Univerzity Karlovy v Praze, studium absolvoval s vyznamenáním v roce 1957. Po promoci nastoupil na umístěnkou do nemocnice v Čáslavi, ale již po roce získal na základě konkurzního řízení místo sekundárního lékaře na 3. interní klinice prof. Josefa Charváta. Pracoval jako sekundární lékař, složil dvě atestace z vnitřního lékařství (1960, 1963) a v roce 1964 se stal odborným asistentem.

V roce 1965 obhájil práci „Metabolismus kyseliny močové a jeho odchyly“ a dosáhl titulu kandidáta věd. Poté získal zahraniční stipendium International Cardiology Foundation a v letech 1965–1967 pracoval jako research fellow ve výzkumné laboratoři prof. Mommaertse na Kalifornské univerzitě v Los Angeles, kde se zabýval studiem proteosyntézy v srdečním svalu při pokusné srdeční hypertrofii. Po návratu na kliniku se otázkám mechanismu vzniku hypertrofie myokardu intenzivně věnoval spolu s prof. Vratislavem Schreiberem a výsledkem byl velmi prestižní a prioritní objev endogenního digoxin-like faktoru, který vzniká v organismu jako reakce na srdeční přetížení.

Na přelomu 60. a 70. let vznikla z iniciativy profesora Charváta velmi aktivní kardiologická skupina, která velmi rychle učinila ze 3. interní kliniky tehdejší Fakulty všeobecného lékařství UK jedno z nejprestižnějších kardiologických pracovišť v zemi. Rentgenolog Jan Vančura provedl na klinice historicky první koronarografii v celém tehdejší Československu a byla zde zřízena jedna z prvních koronárních jednotek. Klinika také získala jeden z prvních echokardiografických přístrojů a systémů pro holterovské ambulantní monitorování EKG, byla zde napsána první učebnice echokardiografie v češtině a mnoho dalšího. Z této skupiny později vzešlo několik přednostů pražských kardiologických pracovišť a předsedů České kardiologické společnosti. Vůdčí osobností kardiologie byl v té době právě František Kölbel, od roku 1979 Fellow of the American College of Cardiology. V roce 1986 byl jmenován docentem pro obor vnitřního lékařství, o tři roky později obhájil doktorskou disertační práci. Profesorem vnitřního lékařství byl jmenován v roce 1992.

Kromě problematiky srdeční hypertrofie se výzkumně věnoval také kardiovaskulárnímu systému ve stáří a vrozeným srdečním vadám u dospělých. Byl úspěšným řešitelem několika grantů IGA MZ ČR, členem řady odborných společností včetně několika mezinárodních. Aktivně se podílel na osamostatnění novodobé České kardiologické společnosti, v jejímž výboru vykonával funkci místopředsedy a pokladníka. Profesor Kölbel byl velmi aktivní publikačně, je autorem nebo spoluautorem sedmi monografií a šesti titulů skript, publikoval více než 240 odborných článků v domácích a 40 odborných prací v zahraničních periodikách.

Organizoval řadu mezinárodních kardiologických symposií: Adaptability of the Cardiac Muscle (Praha, 1974), Hormones and the Heart (Praha, 1983), Adult Congenital Heart Disease (Praha, 1998). Jako asistent generálního sekretáře se podílel na organizaci XVI. světového kongresu vnitřního lékařství (ISIM) v roce 1982 v Praze – bylo to poprvé, co se tento kongres konal „na východě“, a byla to dlouho jedna z největších, ne-li vůbec největší lékařská odborná akce, jaká se zde uskutečnila.

V roce 1990 získal prof. Kölbel místo přednosty Interní kliniky 2. LF UK a FN Motol v Praze, tuto funkci vykonával do roku 1999. Po dobu deseti let (1998–2008) byl také předsedou Spolku lékařů českých v Praze.

František Kölbel byl nejen vynikající klinik a klinický výzkumník, ale také člověk velmi společenský, se smyslem pro povinnost i diplomatičnost, bylo-li jí zapotřebí. Byl skvělý tanečník při různých oslavách a úporný fotbalista při fotbalových utkáních na podzimních výjezdních zasedáních kliniky v Rožmitálu pod Třemšínem. Donedávna pravidelně navštěvoval různé akce na „své“ 3. interní klinice a nechyběl při tradiční vzpomínce u hrobu profesora Charváta na Štědrý den odpoledne.

Česká lékařská společnost ztrácí v profesoru Františku Kölbelovi člověka bytostně optimistického, celoživotně pracovitěho a tvůrčího.

Čest jeho památce!

Štěpán Svačina, Jaromír Hradec

Odešel lékař, vědec a muzikant, profesor Jiří Tichý



Přední neurolog prof. MUDr. Jiří Tichý, DrSc., zemřel po delším stonání 26. února 2016. Byl nejen skvělým klinikem a úspěšným vědeckým pracovníkem, ale veřejnosti je znám také jako zakladatel a umělecký vedoucí dixielandu 1. LF UK s téměř padesátiletou historií pravidelného vystupování v klubech, na slavnostech a na plesech lékařské fakulty.

Jiří Tichý se narodil se 6. dubna 1929 v Praze. Na Fakultě všeobecného lékařství UK promoval v roce 1953. Již jako medik provedl se svojí budoucí manželkou rozsáhlou studii pitevního materiálu zaměřenou na výskyt aterosklerózy a malignit. Po několikaleté praxi v Ústí nad Labem, Karlových Varech a Terezíně získal v roce 1957 místo sekundáře Neurologické kliniky a později vědeckého pracovníka v Laboratoři pro patofyziologii nervové soustavy u akademika Kamila Henna.

Výzkumně se věnoval studiu lipidů v mozkomíšním moku a jejich srovnávání s lipidy séra. Je autorem originálních metod extrakce likvorových lipidů, chromatografie polárních a neutrálních lipidů na tenkých vrstvách s kvantitativní denzitometrií, publikoval práce o složení mastných kyselin v jednotlivých třídách lipidů pomocí plynové chromatografie a zejména jeho způsob chromatografického dělení esterů cholesterolu podle stupně nenasycenosti mastných kyselin ve srovnání s plynovou chromatografií byl mezinárodně velmi uznáván. Cenné zkušenosti získal pobytem u prof. Svennerholma v Göteborgu. V roce 1965 obhájil kandidát-

skou disertační práci na téma „Cholesterol v mozkomíšním moku“ a v roce 1969 doktorskou disertační práci „Cholesterol v CNS“. Habilitace Jiřího Tichého se (přes opakované návrhy prof. Vymazala) uskutečnila až v roce 1988 a v roce 1990 byl jmenován profesorem neurologie.

V roce 1990 se prof. Tichý stal přednostou Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze a ve stejném roce byl zvolen i děkanem 1. LF UK. Období, kdy vedl kliniku i fakultu, bylo plné organizačních a sociálních změn. Umožnil jak velký rozvoj oboru neurologie, jehož praktické důsledky přišly až o pár let později, tak i rychlý přerod 1. lékařské fakulty UK v moderní vzdělávací a výzkumnou instituci. Byl prvním předsedou oborové rady pro postgraduální studium v oboru Neurovědy a prošel řadou funkcí ve vědeckých radách (MZ, UK, ČSAV, IPVZ, 1. LF UK).

Vědecko-výzkumná a publikační činnost prof. Tichého obsahuje více než 200 původních, přehledových a sborníkových článků, 2 monografie (z toho 1 v zahraničí), 4 kapitoly v kolektivních monografiích a 2 učebnice. Hlavní tematikou jeho prací byla neurochemie a likvorologie, klinická neurologie a v posledních letech i otázky spojené s lateralitou a hemisferální dominancí.

S profesorem Jiřím Tichým ztrácíme nejen významnou osobnost české neurologie a Univerzity Karlovy, ale také renesančního člověka, který svými činnostmi obohatil mnoho lidí ve svém okolí. Mimo jiné byl odchovancem Sokola a skoro celý život aktivním sportovcem.

Čest jeho památce!

Karel Šonka, Evžen Růžička

Jubilanti

V březnu 2016 se dožívají významného jubilea následující členky a členové České lékařské společnosti JEP.

85 let

prof. MUDr. Blanka Brůnová, DrSc., Praha
MUDr. František Kovařík, Přerov

80 let

prof. MUDr. Jarmila Boguszaková, DrSc., Praha
MUDr. Miluše Dušková, Praha
doc. MUDr. Jarmila Fialová, CSc., Olomouc
MUDr. Olga Majerová, Praha
MUDr. Hana Mikulíčková, Liberec
MUDr. Milena Pípalová, Hořovice
MUDr. Dagmar Vaňásková, Ostrava
MUDr. Jana Višková, Litoměřice
doc. MUDr. Lubomír Kužela, DrSc., Praha
doc. MUDr. Otakar Měříčka, CSc., Praha
prof. MUDr. Tibor Németh, DrSc., Praha

75 let

MUDr. Jindra Baborská, Brno
MUDr. Ludmila Burešová, Praha
MUDr. Danuška Dreslerová, Brno

MUDr. Julie Filipczyková, Třinec
MUDr. Bronislava Kocourková, Brno
MUDr. Jana Krausová, Praha
MUDr. Eva Kučerová, Ústí nad Labem
Věra Kunová, Praha
MUDr. Jana Paletová, Opava
MUDr. Viktorie Škutová, Ostrava
MUDr. Emilie Teplá, Nové Město nad Metují
MUDr. Eva Vrbová, Plesná u Chebu
MUDr. Stanislav Bambas, Brandýs nad Labem – Stará Boleslav
MUDr. Jan Beaufort, Černošice
MUDr. Josef Cyprich, CSc., Praha
doc. MUDr. Jozef Hoza, CSc., Hořovice
RNDr. Jiří Král, Horní Beřkovice
MUDr. Jiří Laštůvka, Ústí nad Labem
MUDr. Jaroslav Nechuta, Boskovice
MUDr. Josef Pařenica, Moravské Budějovice
MUDr. Karel Roztočil, CSc., Praha

Gratulujeme!

KALENDÁŘ ODBORNÝCH AKCÍ – DUBEN/KVĚTEN 2016

HUMOR V PSYCHOTERAPII

Termín konání: 1. dubna 2016, 10–14 hod.
Místo konání: Lékařský dům, Sokolská 31, Praha 2
Pořadatel: Česká psychoterapeutická společnost ČLS JEP

KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE V INTENZIVNÍ MEDICÍNĚ – SEMINÁŘ

Termín konání: 5. dubna 2016, 9.30 hod.
Místo konání: Lékařský dům, Sokolská 31, Praha 2
Program:

- nozokomiální pneumonie – diagnostika a léčba
- terapie infekcí kůže a měkkých tkání
- invazivní mykotické infekce – novinky z TIMM 2015
- zamyšlení nad interpretací bakteriální citlivosti/rezistence

Pořadatel: Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP

XXXIII. CELOSTÁTNÍ KONFERENCE PERINATOLOGIE A FETOMATERNÁLNÍ MEDICÍNY S MEZINÁRODNÍ ÚČASTÍ

Termín konání: 7.–9. dubna 2016
Místo konání: Severočeské divadlo, Ústí nad Labem
Hlavní odborné téma: růstová restrikce plodu a nová klasifikace CTG (FIGO 2015)
Pořadatel: sekce perinatologie a fetomaternální medicíny České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP

AKADEMIE UMĚLÉ PLICNÍ VENTILACE

Termín konání: 12.–13. dubna 2016
Místo konání: Hotel Tereziánský dvůr, Hradec Králové
Pořadatel: Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UK a FN Hradec Králové

48. KONFERENCE GYNEKOLOGIE DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH

Termín konání: 14.–16. dubna 2016
Místo konání: MY Hotel, Lednice
Hlavní odborné téma: problematika bolestí břicha.
Pořadatel: Česká společnost gynekologie dětí a dospívajících ČLS JEP

KLINICKÝ DEN KLINICKÉ SEKCE ČSNM ČLS JEP

Termín konání: 23. dubna 2016, 9.30 hod.
Místo konání: Lékařský dům, Sokolská 31, Praha 2
Hlavní odborné téma: problematika patologie lymfatického systému a koncept sentinelové uzliny
Pořadatel: Česká společnost nukleární medicíny ČLS JEP

XXVIII. CELOSTÁTNÍ PRACOVNÍ KONFERENCE LABORANTŮ A SESTER HARRACHOVSKY 2016

Pracovní setkání NLP zajímavých se o novinky v oboru transfuzní služby a hematologie
Termín konání: 24.–26. dubna 2016
Místo konání: Hotel Sklář, Harrachov
Program a témata: hematologie, koagulace, imuno-hematologie, dárcovství krve, správná laboratorní praxe, vzdělávání NLP
Pořadatel: transfuzní sekce České asociace sester, sekce laborantů a sester Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP, sekce laborantů České hematologické společnosti ČLS JEP

VYBRANÉ KAZUISTIKY Z EMERGENTNÍ DĚTSKÉ PSYCHIATRIE – SEMINÁŘ

Termín konání: 5. května 2016, 16.30 hod.
Místo konání: Lékařský dům, Sokolská 31, Praha 2
Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP, Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR

VII. HRADECKÝ POSTGRADUÁLNÍ KURZ V ENDOKRINOLOGII

Termín konání: 12.–14. května 2016
Místo konání: Univerzita Hradec Králové
Program a témata: tyreologie, laboratorní diagnostika, reprodukční medicína, steroidy, diabetes a metabolismus, osteologie ad.
Pořadatel: Česká endokrinologická společnost ČLS JEP

PŘEDNÁŠKOVÉ VEČERY SPOLKU ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE (DUBEN – ČERVEN 2016)

Přednáškové večery **Spolku českých lékařů** se konají vždy od **17.00 hodin** v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31. Více informací: www.scl-praha.cz

HENNERŮV VEČER NEUROLOGICKÉ KLINIKY 1. LF UK A VFN V PRAZE

11. dubna 2016

Nervosvalová onemocnění

- Martin Forgáč: Svalové dystrofie
- Lucie Baránková: Amyotrofická laterální skleróza
- Jiří Böhm: Strasti a slasti diagnostiky nervosvalových onemocnění (kazuistiky)
- Tomáš Kalous: Axonální formy Guillainova-Barrého syndromu

PŘEDNÁŠKOVÝ VEČER INTERNÍ KLINIKY 2. LF UK A FN MOTOL V PRAZE

18. dubna 2016:

- Milan Kvapil: Vnitřní lékařství, základ klinické medicíny
- Pavlína Piňhová: Ischemická choroba u pacientek s diabetes mellitus 1. typu
- Miroslava Horáková: Současné možnosti terapie kardiorenálního syndromu
- Radan Keil: Urgentní endoskopie na Interní klinice 2. LF UK a FN: 20 let zkušeností
- Jiří Charvát, Ondřej Hloch: Přínos jednotky intenzivní metabolické péče pro terapii polymorbidních meziobrových pacientů v kritickém stavu

PŘEDNÁŠKOVÉ VEČERY SPOLKU ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE (DUBEN – ČERVEN 2016)

Přednáškové večery **Spolku českých lékařů** se konají vždy od **17.00 hodin** v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.
Více informací: www.scl-praha.cz

TRAPLŮV VEČER ÚSTAVU PRO PÉČI O MATKU A DÍTĚ V PRAZE-PODOLÍ

25. dubna 2016

Endometrióza

- Jaroslav Feyereisl: Úvodní slovo
- Jan Drahoňovský: Chirurgická léčba hluboké endometriózy v ŰPMD, interdisciplinární přístup
- Jiří Hanáček: Management ovariální endometriózy
- Jitka Řezáčová: Endometrióza ve vztahu k poruchám plodnosti
- Mária Simonidesová: Současné postavení hormonální léčby v léčení endometriózy
- Lubomír Hašík: Diagnostika endometriózy - zobrazovací metody

POPELKŮV VEČER KLINIKY DĚTSKÉ A DOSPĚLÉ ORTOPEDIE A TRAUMATOLOGIE 2. LF UK A FN MOTOL V PRAZE

2. května 2016

Nejčastější patologie v oblasti kolenního kloubu u dětí a dospělých a jejich řešení

- Tomáš Trč: Úvodní slovo
- David Stehlík: Patologická anatomie kolenního kloubu
- Tomáš Trč: Poranění menisků
- Martin Hanus: Poranění vazů
- Vojtěch Havlas: Onemocnění a poranění chrupavky
- Tomáš Trč: Patologie v oblasti náhrady kolenního kloubu

PURKYŇŮV VEČER ÚSTAVU PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE 1. LF UK V PRAZE

9. května 2016

Počítačové a experimentální modely v patologické fyziologii

- Jiří Kofránek: Biokybernetika v patofyziologii
- Marek Mateják: Integrativní (pato)fyziologie
- Jiří Kofránek: Schola ludus pro 21. století - výukové simulační hry s modely patofyziologických procesů
- Petr Maršálek: Kódování zvuku v hlemýždi
- Luděk Šefc: Nové multimodální preklinické zobrazovací centrum na 1. LF UK

POLÁKŮV VEČER CHIRURGICKÉ KLINIKY 3. LF UK A FN KRÁLOVSKÉ VINOHRADY V PRAZE

16. května 2016

Sesterská péče - pilíř komplexní léčby pacientů na chirurgii

- Robert Gürlich: Úvodní slovo
- František Vyhnaněk: Sesterská péče ve FNKV od prof. Poláka k současnosti
- Milena Bendlová: Současné postavení sester na Chirurgické klinice FNKV
- Martina Rumlová: Operační sál - místo naděje na uzdravení

- Ivana Šturmová, Pavlína Viesnerová: Práce sestry na JIP
- Alena Boudníková, Ivana Pitelková: Sestra v péči o pacienty se stomií
- Ivana Kohutová: Chirurgická ambulance, místo první linie
- Jakub Štefka: Sesterská péče - pilíř komplexní léčby pacientů na chirurgii

PRUSÍKŮV VEČER IV. INTERNÍ KLINIKY

1. LF UK A VFN V PRAZE

23. května 2016

- Jaroslav Macásek, Tomáš Vařeka, Štěpánka Coubalová, Miroslav Zeman: Současná diagnóza revmatoidní artritidy a latentní TBC infekce - úloha internisty
- Gabriela Grusová, Marie Valinová, Eva Vařejková, Karel Hrubant: Koincidence jaterní cirhózy a kolorektálního karcinomu - nutnost individuálního posouzení perioperačního rizika
- Marie Valinová, Gabriela Grusová, Eva Vařejková, Karel Hrubant: Stevensův-Johnsonův syndrom - problematika z pohledu internisty
- Eva Meisnerová, Aleš Novotný, Tomáš Krechler, David Hoskovec: Inoperabilní tumor?
- Štěpánka Coubalová, Magdaléna Dušejovská, Tomáš Vařeka, Jaroslav Macásek, Karel Hrubant: Shyeův-Dragerův syndrom

KABRHELŮV VEČER ÚSTAVU HYGIENY A EPIDEMIOLOGIE 1. LF UK A VFN V PRAZE

30. května 2016

Rizikové faktory zdraví netradičně

- Milan Tuček: Úvodní slovo
- Milan Tuček: Noční práce a rakovina
- Eva Kudlová: Význam různých druhů sacharidů ve stravě pro zdraví člověka
- Milena Buřová: Toxické endogenní produkty v potravinách a jak jim čelit?
- Eva Králíková: Rizikový faktor tabák
- Anna Schlenker: Zdravotní rizika expozice vibracím v pracovním prostředí
- Vladimír Bencko: Odmítání očkování jako vážný problém veřejného zdravotnictví

18. PŘEDNÁŠKOVÝ VEČER SPOLKU SLOVENSKÝCH LEKÁROV V BRATISLAVĚ

6. června 2016

- Peter Celec: Úvodné slovo
- Ľubomíra Rothová: Diagnostické využitie slín
- Julius Hodosy: Testosterón a mozgové funkcie - význam pre autizmus?
- Barbora Vlčková: Úloha fetálnej DNA v patogenéze pre eklampsie
- Peter Celec: Metabolické účinky kolových nápojov

BMW EFFICIENT DYNAMICS.
NIŽŠÍ SPOTŘEBA. VÍCE RADOSTI Z JÍZDY.

Nové BMW řady 3



www.renocar-bmw.cz

Radost z jízdy



NOVÉ BMW ŘADY 3.

BEZKONKURENČNÍ RADOST Z JÍZDY.

LÉKAŘI, OPTIMALIZUJTE SVÉ NÁKLADY S RADOSTÍ

„V Renocar u jsme pro Vás připravili mimořádnou nabídku. Nové BMW řady 3 s výbavou v hodnotě 130.000,- a balíčkem servisních prací na 5 let/100.000 km zdarma.“

MUDr. Miloš Vránek - obchodní ředitel

ZA 8 599 Kč BEZ DPH/MĚSÍC*

Rádi Vám poskytneme vůz dle vašeho výběru k testovací jízdě.
Více se dozvíte na www.renocar.cz a u našich prodejců.

Renocar Praha, Lipová 280, Praha - Čestlice (D1, EXIT 8), tel.: 261 393 600, lekarum@renocar.cz
Renocar Brno, Řípská 5C, Brno - Slatina (D1, EXIT 201), tel.: 548 141 548, lekarum@renocar.cz

Otevřeno 7 dní v týdnu

* Nabídka operativního leasingu je kalkulovaná na vůz BMW 318i Sedan za podmínek 0% akontace, 48 měsíců, 20 000 km/rok, obsahuje povinné ručení, havarijní pojištění, GAP, pojištění skel, balíček servisních služeb BMW Service Inclusive obsahující servisní prohlídky po dobu 5 let nebo do najetí 100 000 km, přihlášení/odhlášení vozu, silniční daň a koncesionářský poplatek. Splátka s DPH činí 10 405 Kč. Nabídka je určena pro plátce DPH a platí do 31. 3. 2016.

Služby BMW Financial Services v České republice jsou nabízeny prostřednictvím UniCredit Leasing CZ, a.s. a UniCredit Fleet Management, s.r.o.

Kombinovaná spotřeba paliva a emise CO₂ nového BMW řady 3: 3,9–7,7 l/100 km, 102–179 g/km.