

7  
2016/155

VYDÁVÁ  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ  
SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ



# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

## Z OBSAHU:

Osteoporóza u mužů  
Štěpán J.

Transplantace Langerhansových ostrůvků v léčbě  
syndromu porušeného vnímání hypoglykemie.  
Vyhodnocení pilotního programu a porovnání  
s transplantací pankreatu  
Zahradnická M. et al.

Sekulární trend v tělesné výšce a hmotnosti dospělé  
populace v České republice  
Kopecký M. et al.

Klinické hodnocení poruch acidobazické rovnováhy:  
Hendersonův-Hasselbalchův, nebo Stewartův-Fenclovův  
přístup?  
Matoušovic K. et al.

Nekódující RNA – od nepotřebných po nepostradatelné  
Votavová H., Brdička R.

Správný postup při indikaci a provádění pitev v České  
republice  
Vojtíšek T. et al.

Nástrahy diagnostického procesu aneb „zamyšlení nad  
myšlením lékařů“  
Štefan M., Chrdle A.

## **PŘEDNÁŠKOVÉ VEČERY SPOLKU ČESKÝCH LÉKAŘŮ (LEDEN 2017)**

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](http://www.scl-praha.cz)

### **KLAUSŮV VEČER GYNEKOLOGICKO-PORODNICKÉ KLINIKY 1. LF UK A VFN V PRAZE**

**23. ledna 2017**

#### **Urogynekologie**

- Martan A. Řešení recidivující inkontinence moči
- Mašata J. Řešení komplikací spojených s použitím tahuprostých pásek
- Mašata J. Laparoskopická sakropexe - nový trend v řešení POP?
- Švábík K. Interdisciplinární řešení gynekologických komplikací - píštěle
- Hubka P. Řešení rozsáhlých poranění perinea, dlouhodobý management

### **KUKULŮV VEČER 1. CHIRURGICKÉ KLINIKY 1. LF UK A VFN V PRAZE**

**30. ledna 2017**

#### **Aktuální chirurgie slinivky břišní**

- Hořejš J. Zobrazovací metody onemocnění pankreatu
- Kimleová K, Krška Z. Genetika zánětů a nádorů slinivky břišní
- Ulrych J. Akutní pankreatitida
- Hoskovec D. Chronická pankreatitida - z pohledu chirurga
- Krška Z. Nádory slinivky - chirurgická léčba
- Frýba V. Paliativní léčba onemocnění pankreatu

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

### Původní práce

Zahradnická M. et al. Transplantace Langerhansových ostrůvků v léčbě syndromu porušeného vnímání hypoglykemie. Vyhodnocení pilotního programu a porovnání s transplantací pankreatu. .... 349

Kopecký M. et al. Sekulární trend v tělesné výšce a hmotnosti dospělé populace v České republice. .... 357

### Přehledové články

Štěpán J. Osteoporóza u mužů. .... 340

Matoušovic K. et al. Klinické hodnocení poruch acidobazické rovnováhy: Hendersonův-Hasselbalchův, nebo Stewartův-Fenclov přístup?. .... 365

Votavová H., Brdicka R. Nekódující RN – od nepotřebných po nepostradatelné. .... 370

Vojtíšek T. et al. Správný postup při indikaci a provádění pitev v České republice. .... 377

Štefan M., Chrdle A. Nástrahy diagnostického procesu aneb „zamyšlení nad myšlením lékařů“ ..... 383

### Kongresové zpravodajství

Kinkorová J. Druhá transatlantická konference o personalizované medicíně. .... 386

### Dějiny lékařství

Čech P. David Hunter Hubel (1926–2013) ..... 389

### Recenze

Antidiabetika – historie, současnost a perspektivy ..... 392

O psychologických souvislostech porodních bolestí ..... 392

## CONTENTS

### Original articles

Zahradnická M. et al. Islet transplantation as a treatment for hypoglycemia unawareness syndrome. Evaluation of the pilot program and comparison with pancreas transplantation. .... 349

Kopecký M. et al. The secular trend in body height and weight in the adult population in the Czech republic. .... 357

### Review articles

Štěpán J. Osteoporosis in men. .... 340

Matoušovic K. et al. Clinical evaluation of acid-base status: Henderson-Hasselbalch, or Stewart-Fenclov approach? ..... 365

Votavová H., Brdicka R. Non-coding RNA – from useless to essential ..... 370

Vojtíšek T. et al. Correct indications and performing of autopsies in the Czech republic. .... 377

Štefan M., Chrdle A. The challenges of diagnostic reasoning or "how doctors think" ..... 383

### Conference news

Kinkorová J. The 2<sup>nd</sup> Transatlantic Conference on Personalized Medicine (TCPM). .... 386

### History of medicine

Čech P. David Hunter Hubel (1926–2013) ..... 389

### Reviews

Antidiabetic drugs – history, the present and prospects ..... 392

The Psychological Context of Labour Pain. .... 392

<http://www.cls.cz>

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

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: [www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych](http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych)

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

Kontakt pro dotazy: [info@prolekare.cz](mailto: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](mailto:nto@cls.cz); [cзма@cls.cz](mailto: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](http://www.ipredplatne.sk)  
Email: [info@ipredplatne.sk](mailto:info@ipredplatne.sk), [objednavky@ipredplatne.sk](mailto: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](mailto:nto@cls.cz)

Rukopis byl předán do výroby 7. 12. 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 upozorní, 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](http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny)



Čas. Lék. čes. 2016; 155: 339

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

po čísle 3 je toto vydání dalším v letošním roce, do kterého zařazujeme články, jež jsme dostali v průběhu roku a z důvodu pevného rozsahu každého výtisku jsme je nemohli publikovat v tematických číslech.

Redakce i redakční rada Časopisu lékařů českých si velmi považuje, že dostává žádosti o publikování přehledových i původních prací od odborníků z velmi rozdílných oborů i pracovišť a že akceptováním těch nejlepších může zprostředkovat široké odborné obci jak novinky, tak současný pohled na problematiku nejrůznějších oblastí medicíny a příbuzných oborů. Pevně věřím, že tomu tak bude i nadále, a jsme připraveni všem autorům poskytnout ten nejpečlivější redakční servis.

Není úkolem – a ani se nesluší – aby vedoucí redaktor zařazené články hodnotil. Přesto si dovoluji k tomuto vydání pár poznámek:

„Vlajkovou lodí“ čísla je přehledová práce o mužské osteoporóze, která by rozhodně neměla zůstat ve stínu převažující

problematiky osteoporózy postmenopauzální. Profesor Jan Štěpán se metabolickým osteopatiím věnuje nejméně čtyři desetiletí a bezesporu patří k největším osobnostem tohoto oboru.

Aktuální přehled shrnující správný postup při indikaci a provádění pitev v České republice, připravený ve spolupráci soudních lékařů a právníků, bude pro mnoho našich čtenářů patřit k těm nejpozorněji čteným a věřím, že jim konečně poskytne srozumitelný návod jak si počínat v oblasti, kterou před dvěma roky tak nešťastně postihlo legislativní selhání našich zákonodárců.

A konečně do adventní doby patří i malé zamyšlení. Myslím, že úvaha dr. Marka Štefana o nástrahách diagnostického procesu je přesně tím, co bychom stále měli mít – ku prospěchu svých pacientů – na paměti.

**Petr Sucharda**

# Osteoporóza u mužů

Jan Štěpán

Revmatologický ústav, Praha

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 340–348

## SOUHRN

S prodlužující se délkou života se osteoporóza stává zdravotním, sociálním a ekonomickým problémem také u mužů. Zlomeniny obratlů a v oblasti kyčle jsou spojeny s morbiditou a mortalitou u mužů. Pro klinickou diagnostiku a rozhodování o léčbě jsou nezbytná klinická vyšetření, osteodenzitometrie, laboratorní testy a hodnocení individuální pravděpodobnosti zlomenin. U mužů byla klinickými studiemi prokázána účinnost farmakoterapie osteoporózy. V prevenci zlomenin mužů lze užít farmakoterapii osteoporózy, ale mimořádně významná jsou opatření vedoucí ke zlepšení svalové síly a koordinace a opatření ke snížení rizika pádů.

## KLÍČOVÁ SLOVA

epidemiologie, osteodenzitometrie, osteoporóza, prevence, riziko zlomenin, terapie

## SUMMARY

### Štěpán J. Osteoporosis in men

The health burden of osteoporosis in men is expected to increase with an aging population and increasing life expectancy. Both hip and vertebral fractures are associated with increased morbidity and mortality in men. The clinical evaluation, measurement of bone mineral density using dual-energy X-ray absorptiometry, laboratory tests and fracture risk assessment is now recognized as the standard for diagnosis of osteoporosis in males, and a preferred approach to guide treatment decisions. Clinical trials have demonstrated efficacy of several treatment options available for men with osteoporosis. Moreover, clinical interventions to improve physical performance could also reduce the risk of future fractures.

## KEYWORDS

epidemiology, bone densitometry, osteoporosis, prevention, risk of fracture, therapy

## ÚVOD

S prodlužující se délkou života se osteoporóza stává zdravotním, sociálním a ekonomickým problémem také u mužů. Osteoporóza je definována jako onemocnění skeletu, které je charakterizováno sníženou pevností a zvýšeným rizikem zlomenin, přičemž pevnost kostí je výrazem zejména denzity a kvality kostní hmoty (1). Za osteoporotické (nízko-traumatické) se označují zlomeniny, k nimž dochází po nepřiměřeně malém úrazovém ději, např. po pádu ze stoje. Jeden z pěti padesátiletých mužů prodělá během dalšího života nízko-traumatickou zlomeninu. U mužů je vyšší pravděpodobnost zlomeniny než karcinomu prostaty (2). Muže postihuje každá třetí zlomenina proximálního femuru (viz tab. 1) (3).

**Tab. 1** Pravděpodobnost prodělání zlomeniny po 50. roce (podle: 3)

Typ zlomeniny	Muži (%)	Ženy (%)
distální radius	4,8	20,8
proximální femur	10,7	22,9
obratle	8,3	16,1
proximální humerus	4,1	12,9
jiné	22,4	46,4

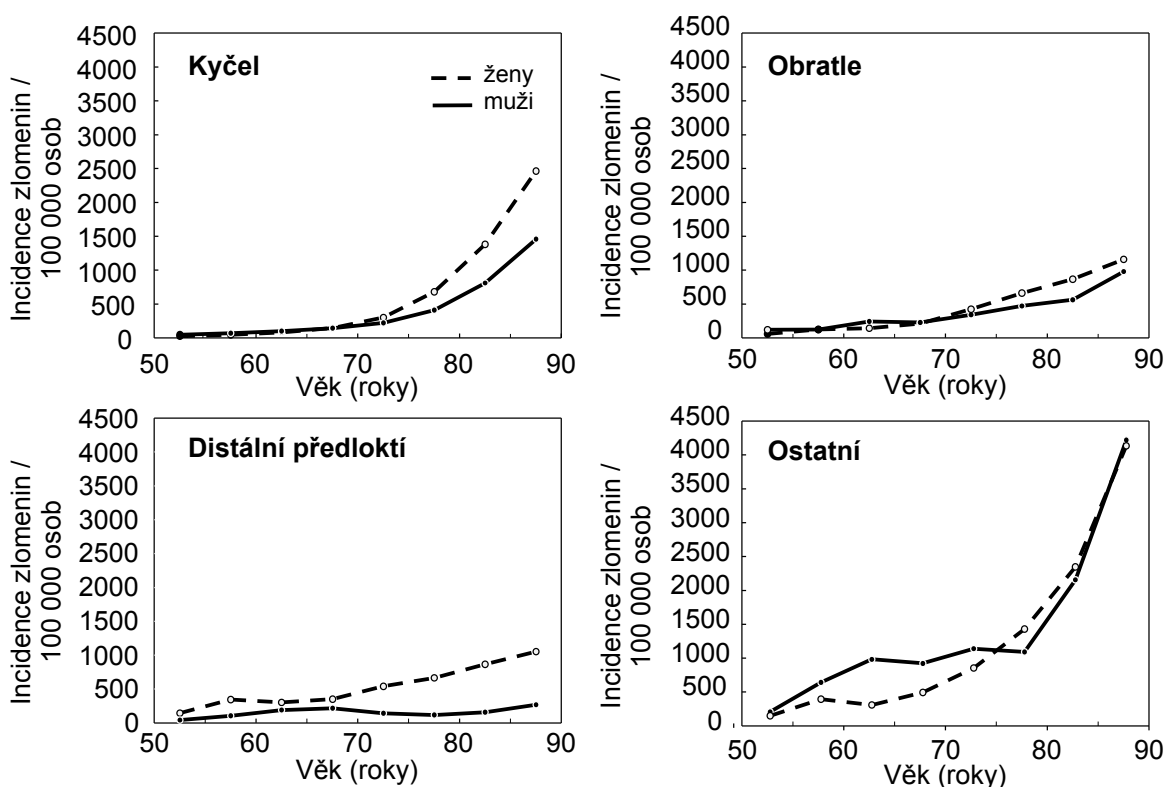
Prevalence osteoporózy u českých mužů není dobře známa. Odhaduje se, že ve věku  $\geq 50$  let má denzitu kostního minerálu (BMD) v osteodenzitometrické kategorii osteoporózy (T-skóre  $\geq -2,5$ ) kolem 6,6 % českých mužů (103 tisíc z 1,71 milionu), a některou ze zlomenin utrpí za rok 1,6 % mužů (28 tisíc z 1,71 milionu, z toho ve věku  $\geq 75$  let kolem 10 tisíc mužů) (4). Podle českých statistických údajů utrpělo v roce 2009 zlomeninu proximálního femuru 9471 žen a 3833 mužů  $\geq 50$  let a 7444 žen a 3579 mužů  $\geq 75$  let (5). Incidence všech typů zlomenin narůstá s věkem (viz obr. 1).

Po zlomenině v oblasti kyčle má pouze 20 % mužů uchovávanu původní nezávislost na dopomoci. Polovina všech mužů po zlomenině v oblasti kyčle odchází do domovů dlouhodobé péče. Osteoporotické zlomeniny proximálního femuru i obratlů jsou asociovány se zvýšeným rizikem úmrtí v dalších 5–10 letech (6). Ve všech věkových kategoriích je mortalita u mužů vyšší než u žen (7). V prvním roce po zlomenině kyčle umírá 37 % mužů a 20 % žen (8, 9).

Syndrom osteoporózy je klinickou manifestací řady onemocnění a stárnutí. Riziko osteoporózy a zlomenin ve vyšším věku závisí mj. na dosažení možného maxima vrcholové kostní hmoty (*peak bone mass*). Muži dosahují *peak bone mass* kolem 18. roku věku (10). Samotná volumetrická BMD ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) je u obou pohlaví obdobná a s věkem se podstatně nemění, ale při měření duální rentgenovou absorpciometrií (DXA) je hodnota plošné BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) u mladých mužů o 8–10 % vyšší než u žen. Vytváření vrcholové kostní hmoty je úzce vázáno na genetické faktory, výživu, fyzickou aktivitu a hormonální změny během puberty. Kostní trámce se během puberty zesilují více u chlapců než u dívek (11). U mladých mužů je průřez kostí o 40 % větší než u žen, tloušťka kortexu je obdobná (12). To vše je spojeno s významným rozdílem v mechanické odolnosti kosti, který zčásti vysvětluje nižší riziko zlomenin u mužů ve vyšším věku (13). I když je pohlavní dimorfismus skeletu komplexní, jsou to zejména androgeny a větší svalová hmota a aktivita, které stimulují periostální novotvorbu a rozšiřování průměru kosti.

## KLASIFIKACE A RIZIKOVÉ FAKTORY OSTEOPORÓZY A ZLOMENIN U MUŽŮ

Jakkoli jsou příčiny úbytku a zhoršování kvality kostní hmoty u mužů individuálně značně rozdílné, lze je rozdělit na primární (idiopatická a involuční osteoporóza) a sekun-



**Obr. 1** Incidence zlomenin u českých mužů a žen v závislosti na věku a pohlaví (podle: 4, 5)

dární (viz tab. 2). U pacientů s idiopatickou osteoporózou chybí průkaz sekundárních příčin úbytku kostní hmoty, není zde konstituční hubenost ani pozdní nástup puberty. Charakteristické jsou symptomatické fraktury obratlů ve věku 30–70 let a stresové fraktury kostí končetin. Osteoporóza v rodinné anamnéze svědčí pro významnou úlohu genetických faktorů, ať už je to polymorfismus genu pro kolagen typu I, aromatázu, IGF-1, LRP5, receptor pro vitamin D nebo estradiol (14–16). Histomorfometricky se prokazuje snížení kostní novotvorby, jehož příčinou je dysfunkce osteoblastů (17, 18).

Involuční osteoporóza je nejvýznamnější příčinou osteoporózy a nízkotraumatických zlomenin u mužů. Stárnutí je i u mužů spojeno s významnými změnami množství, kvality a architektury kosti. Protože se u zdravých mužů kolem 50. roku života neuplatňuje dočasně zrychlený úbytek zejména trabekulární kostní hmoty, ke kterému dochází u žen po menopauze, není ani u starších mužů porušena mikroarchitektura kosti a konektivita kostních trámčů tak výrazně jako u žen (19). Přesto se i u mužů již ve středním věku ztenčují kostní trámce, ale počet trámčů významně neklesá (20, 21). Úbytek kortikální kostní hmoty se u obou pohlaví prokazuje již kolem 65. roku. U obou pohlaví je po 65. roce věku srovnatelná jak rychlost úbytku kostní hmoty s věkem, tak i rychlost nárůstu incidence zlomenin obratlů a proximálního femuru (viz obr. 1). Ke zlomeninám dochází nejčastěji po 70. roce věku, typicky v oblasti proximálního femuru (22). Pokud u starších mužů není průkazná sekundární příčina úbytku kostní hmoty, jsou významným kritériem involuční osteopo-

rózy hraničně nižší markery kostní novotvorby a nezvýšené biochemické markery osteoresorpce. Nízká remodelace kosti je spojena s hromaděním mikropoškození, která navozují apoptózu osteocytů a mohou snižovat mechanickou sílu kosti (23). Důsledkem nízké remodelace je také glykace kostního kolagenu, hromadění pentosidinu a zhoršování elasticity kosti. Protože však i u starších mužů pokračuje periostální apozice kostní hmoty, uchovává se nárůstem průměru kosti mechanická síla kosti u mužů lépe než u žen (24).

S věkem u mužů klesají sérové koncentrace sexagenů, zvyšují se sérové koncentrace SHBG, klesá produkce růstového hormonu, IGF-1, funkce osteoblastů a kostní novotvorba (25, 26). Pokles sérové koncentrace sexagenů u mužů v závislosti na věku (27) zčásti vysvětluje nárůst endokortikální osteoresorpce a porotizace kortikální kosti s věkem. Díky metabolickým konverzím testosteronu zůstává i u starších mužů sérová koncentrace biologicky dostupného estradiolu významně vyšší než u žen po menopauze (28). Estradiol tlumí remodelaci endokortikální kosti a porotizaci kortexu. Incidence zlomenin se u mužů zvyšuje až při sérových koncentracích celkového estradiolu < 60 pmol/l (29).

Mimofádně důležitým faktorem nárůstu rizika zlomenin je u mužů současný úbytek kostní hmoty a svalové hmoty a síly s věkem (30, 31). Mezi svalovou a kostní hmotou je u mužů i u žen velmi úzká asociace (32). Na interakci metabolismu kosti a svalů se uplatňují genetické faktory, vlivy prostředí v časném vývoji, fyzická aktivita (mechanostat) a endokrinní vlivy, ale také faktory tvořené kostí a ovlivňující metabolismus svalů a naopak faktory tvořené svailem a ovlivňující

**Tab. 2** Etiologie sekundární osteoporózy u mužů (podle: 22, 36, 95–97)

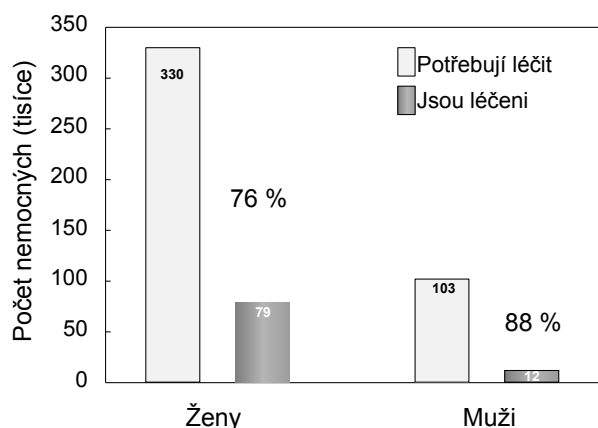
Endokrinopatie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• primární a sekundární hypogonadismus (15 % mužů s osteoporózou)</li> <li>• hyperkortisolismus (20 % mužů s osteoporózou)</li> <li>• diabetes mellitus 1. a 2. typu</li> <li>• hypertyreóza</li> <li>• primární hyperparatyreóza</li> <li>• sekundární hyperparatyreóza (insuficience a deficience vitamínu D)</li> <li>• hypopituitarismus s deficitem růstového hormonu</li> </ul>
Idiopatická hyperkalciurie ( $\geq 300$ mg/24 hod)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 % mužů s osteoporózou</li> </ul>
Toxické vlivy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alkoholismus (15 % mužů s osteoporózou)</li> <li>• kouření cigaret</li> <li>• těžké kovy (olovo, kadmium)</li> </ul>
Chronická obstrukční bronchopulmonální choroba	
Chronické nefropatie s retencí dusíkatých látek (prevalence 1,8 %)	
Hyponatremie	
Chronická gastrointestinální onemocnění (prevalence 4,5 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• malabsorpce: celiakie (prevalence 1 %), zánětlivá střevní onemocnění</li> <li>• primární biliární cirhóza</li> <li>• stavy po resekci žaludku, Billroth II</li> </ul>
Chronická neuromuskulární onemocnění	
Dlouhotrvající významné snížení mobility a imobilizace	
Stavy po transplantaci orgánů	
Systémové choroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zánětlivá revmatická onemocnění (revmatoidní artritida, axiální spondylartritida, systémový lupus); hodnota hsCRP je na BMD nezávislým rizikovým faktorem neobratlových fraktur</li> <li>• systémová mastocytóza (prevalence 3/10 000)</li> <li>• mnohočetný myelom</li> <li>• jiná nádorová onemocnění</li> </ul>
Úbytek kostní hmoty navozený léky	<ul style="list-style-type: none"> <li>• glukokortikoidy (&gt; 5 mg prednisonu denně déle než 6 měsíců; prevalence 14,9 %)</li> <li>• supresní léčba hormonů štítné žlázy</li> <li>• androgen-deprivační terapie</li> <li>• antikonvulziva (prevalence 1,5 %)</li> <li>• některá antidiabetika (thiazolidindiony), antidepressiva, inhibitory protonové pumpy,</li> <li>• chemoterapie</li> </ul>
Monogenní poruchy (rodinná anamnéza zlomenin)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>osteogenesis imperfecta</i></li> <li>• Marfanův syndrom</li> <li>• hypofosfatazemie</li> <li>• <i>osteoporosis pseudoglioma</i> syndrom</li> </ul>

metabolismus kostní hmoty (33). Pomocí vysokorozlišující periferní QCT byla prokázána významná pozitivní korelace mezi svalovou hmotou těla a objemem a tloušťkou kostních trámčů a mezi svalovou hmotou těla a tloušťkou kortikální kostní hmoty (34). Pokles svalové síly kvadricepsu je u mužů nezávislým prediktorem rizika zlomenin (35).

Při sekundární osteoporóze se uplatňují validované rizikové faktory, které jsou asociovány s pravděpodobností prodělat zlomeninu. U starších mužů i žen je to zejména zvýšená resorpce kosti navozená sekundární hyperparatyreózou při insuficienci nebo deficienci vitamínu D. Některý z rizikových faktorů, jež se podílejí na onemocnění skeletu, je prokázán až u poloviny všech mužů s osteoporózou a nízkotraumatickými zlomeninami (viz tab. 2). Nejvýznamnějšími jsou abúzus alkoholu, hyperkortisolismus a hypogonadismus (36).

## DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA ÚBYTKU KOSTNÍ HMOTY A ZLOMENIN

V klinické praxi nelze výpověď osteodenzitometrického vyšetření (osteodenzitometrickou kategorií BMD) zaměřit za klinickou diagnózu osteoporózy ani ji užít k určení intervenčního prahu, nebo dokonce způsobu terapie (37). Hodnota BMD  $-2,5$  T-skóre je ve vztahu k riziku zlomenin dostatečně specifická, ale není dostatečně senzitivní. Tento poznatek reflektuje výše uvedená definice osteoporózy (1). Protože v České republice je pro úhradu léčby zvažována především osteodenzitometrická diagnóza onemocnění, je klinická diagnóza osteoporózy stanovena pozdě, a dokonce i po zlomenině je léčeno mnohem méně mužů než žen (viz obr. 2).



**Obr. 2** Zajištění léčby osteoporózy v České republice (podle: 4)

Klinická diagnóza osteoporózy má vycházet z anamnézy a klinického vyšetření doplněného hodnocením výsledku DXA, radiologického vyšetření (zejména morfometrie obratlů) a laboratorního vyšetření (38). Úbytek kostní hmoty, zlomeniny při nepřiměřeně nízkém traumatu a bolest kostí při nepřiměřeném zatížení se totiž v různém stupni zjišťují i při jiných klinicky významných situacích (osteomalacie, Pagetova kostní choroba, fibrózní dysplazie, osteomyelitida obratlů). Léčebné postupy při těchto onemocněních jsou zásadně odlišné od postupů při osteoporóze, a diferenciální diagnostika stavů s uvedenými klinickými projevy je proto velmi významná.

Osteodenzitometrická kategorie stupně poklesu BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) se stanoví pomocí DXA v bederní páteři nebo v proximálním femuru, případně v oblasti distálního radia. Z tohoto hlediska osteodenzitometrickou kategorií osteoporózy definovala Světová zdravotnická organizace (a později *International Osteoporosis Foundation*, *National Osteoporosis Foundation* a *International Society for Clinical Densitometry*) poklesem denzity kostního minerálu (BMD) o  $-2,5$  směrodatné odchylky (T-skóre) a více. Doporučeným referenčním standardem, podle kterého se vypočítává T-skóre u žen i u mužů, je databáze pro zdravé ženy, bělošky, ve věkovém rozmezí 20–29 let (NHANES III) (37, 39–42). Prevalence osteopenie (BMD v rozmezí  $-1$  až  $-2,5$  SD) a osteoporózy se však významně liší, použije-li se referenční databáze pro ženy nebo pro muže. V americké populaci mělo v prvním případě osteoporózu 1–4 %, zatímco při použití databáze pro muže 3–6 % mužů (43). U mužů, kteří mají při denzitometrickém vyšetření jen osteopenii (nikoli osteoporózu), vzniká 61 % neobratlových zlomenin a 58 % zlomenin proximálního femuru (44–46). Problematičnost výpovědi DXA u mužů potvrzuje i skutečnost, že ve věku  $\geq 50$  let má BMD  $\leq -2,5$  T-skóre 3× více českých žen než mužů, zlomeninu však každoročně ročně utrpí 2 % žen i mužů.

Osteodenzitometrické vyšetření je doporučováno u všech mužů ve věku 70 let a starších a zejména u mužů po nízkotraumatické zlomenině (včetně morfometrické deformity obratlů), při onemocněních nebo léčbě navozujících úbytek kostní hmoty, u mužů s genetickou dispozicí zlomenin a před zahájením léčby glukokortikoidy a antiandrogeny. U posléze uvedené skupiny pacientů je doporučeno kontrolní měření BMD po 6 měsících léčby. V ostatních klinických situacích

je opakování osteodenzitometrického vyšetření doporučeno po 1–2 letech. Výpověď rychlosti poklesu BMD proximálního femuru o riziku zlomeniny však lze vzhledem k variabilitě opakovaných měření BMD posuzovat až s odstupem desítky let (47) a v některých studiích nebyla potvrzena (48). Interpretaci změn BMD páteře ve vyšším věku komplikují mj. degenerativní hyperostotické změny, deformity obratlů, těžká skolióza, cévní kalcifikace, osteoartróza, osteomalacie. Výpovědní hodnota měření BMD v krčku femuru není zaměnitelná s výpovědí měření míst skeletu s převážně trámčitou strukturou.

Poklesem BMD lze vysvětlit jen 4násobek nárůstu rizika zlomeniny proximálního femuru mezi 50 a 80 roky věku, ale riziko zlomenin se v tomto období zvyšuje 30krát. Na tomto fenoménu se nezávisle na změnách BMD významně podílí zhoršení kvality kostní hmoty s věkem nebo navozené sekundárními příčinami (49, 50). Kvalitu kostní hmoty v klinické praxi neumíme měřit; chceme-li numericky vyjádřit individuální pravděpodobnost fraktury kyčle (případně hlavní osteoporotické zlomeniny) během následujících 10 let podle klinických rizikových faktorů, je doporučen nástroj FRAX (51–53). Postup vychází z incidence zlomenin a mortality v závislosti na věku v dané geografické oblasti, kterou koriguje podle individuálních údajů o prodělané zlomenině, zlomenině kyčle u rodičů, užívání glukokortikoidů, diabetu, BMI, sekundární osteoporóze, revmatoidní artritidě, kouření cigaret a nadměrné konzumaci alkoholu, případně o BMD u daného pacienta ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)). Nejde však o nástroj pro diagnostiku osteoporózy, názory na jeho klinickou výpověď u mužů se liší (54, 55) a v České republice není způsob použití FRAX v klinické praxi doporučen (38).

## ÚPRAVA MODIFIKOVATELNÝCH FAKTORŮ RIZIKA ZLOMENIN A NEFARMAKOLOGICKÁ OPATŘENÍ KE SNÍŽENÍ RIZIKA ZLOMENIN

Prevence osteoporózy u mužů se řídí obecnými principy zajištění optimálního vývoje skeletu během dospívání a udržení maxima kostní hmoty v dospělosti a vyšším věku. Prevence osteoporózy u mužů ve zvýšeném riziku zlomenin spočívá v zajištění přiměřené fyzické aktivity, přiměřeného příjmu vápníku a bílkovin v potravě, přiměřeného zásobení vitamínem D a v úpravě nebo vyloučení sekundárních příčin úbytku kostní hmoty. Pokud je u dospělých mužů s osteopenií potvrzena dostatečná produkce sexagenů a nejsou přítomné další příčiny sekundární osteoporózy, nedošlo k fraktuře a není zrychlená kostní remodelace, postačuje přiměřený přívod živin, vápníku potravou a vitamínu D potravou a insolací. Jestliže dostatečné zásobení vápníkem a vitamínem D není dosažitelné z přirozených zdrojů, je vhodné individuálně zvážit nutnost suplementace vápníkem a vitamínem D.

Tělesná hmotnost se má udržovat přiměřeně výšce postavy, protože neúměrně nízká hmotnost je rizikovým faktorem osteoporózy. Pro zajištění doporučeného příjmu vápníku je doporučena vyvážená strava. Pokud v jídelníčku chybí mléko a mléčné výrobky (denně půl litru nízkotučného mléka, 65 gramů tvrdého tvarohu nebo eidamského sýra nebo čtvrt litru bílého jogurtu), je u mužů ve zvýšeném riziku zlomenin vhodné doplnit 0,5 g vápníku (večer při jídle). Doporučený denní přívod 800 IU vitamínu D je vhodné zajistit celoročně při osteoporóze i při osteopenii. Vitamin D se uplatňuje také úpravou myopatie navozené hypovitaminózou D a následně



snížením rizika pádů a tím i zlomenin (zejména u starších osob v ústavní péči).

Základním opatřením pro zpomalení úbytku kostní hmoty při involuční osteoporóze je udržení či zvýšení svalové hmoty a síly. Metaanalýza 44 studií provedených v letech 1989–2013 (56) potvrdila význam svalové hmoty a fyzické aktivity pro prevenci úbytku kostní hmoty v populaci. Doporučují se cvičení, která zatěžují skelet, a pravidelné zatěžování skeletu rychlou chůzí, a to 2–4 hodiny denně. Fyzicky aktivní muži mají významně nižší riziko zlomenin v oblasti kyčle než muži s nízkou fyzickou aktivitou (57). Otázka frekvence a stupně fyzické zátěže nutné pro vytvoření už dříve ztracené kostní hmoty není dořešena. Klinické studie však neprokázaly osteoanabolický účinek těchto opatření (58–60). Naproti tomu komplexní a vysoce intenzivní intervalový trénink, zatím u žen s nízkou BMD, může navodit nárůst kostní hmoty (61, 62). Může se přitom pozitivně uplatňovat řada faktorů tvořených ve svalu při cvičení (33, 63).

### LÉČBA SEKUNDÁRNÍ OSTEOPORÓZY

Léčba osteoporózy má být kauzální. Protože polovina až dvě třetiny onemocnění osteoporózou u mužů mají prokazatelné sekundární příčiny úbytku kostní hmoty, je předpokladem zahájení jakékoli léčby klinické a laboratorní vyšetření a zjištění příčiny osteoporózy. Pokud je u mužů s nízkou kostní hmotou prokázána některá z příčin sekundární osteoporózy (viz tab. 2), je nutné včas léčit základní příčinu úbytku kostní hmoty.

### FARMAKOTERAPIE OSTEOPORÓZY U MUŽŮ

Cílem léčby osteoporózy je udržet nebo zlepšit množství a kvalitu kostní hmoty, a zabránit tak zlomeninám a zachovat nebo zlepšit kvalitu života. V ČR jsou léčebná opatření zajištěna jen u desetiny mužů a u čtvrtiny žen, kteří (podle osteodenzitometrického vyšetření) trpí osteoporózou (viz obr. 2). U mužů se roční náklady na léčení zlomenin v oblasti kyčle odhadují na 920 mil. Kč, na léčení všech fraktur pak na 2,2 mld. Kč. Na prevenci zlomenin u mužů se vydává 175 mil. Kč, tedy 13 % částky, kterou u mužů stojí jejich léčba (4).

V klinické praxi je nutné před zahájením terapie u jednotlivých pacientů vyloučit jiná metabolická a nádorová kostní onemocnění a během léčby individuálně ověřovat očekávanou účinnost léku. Osteoporóza je chronickým onemocněním a jedním z problémů je nedostatečná adherence k léčbě (schopnost a ochota pacienta dodržovat doporučený léčebný režim, *compliance* a *perzistence*) (64). Léčbu perorálními aminobisfosfonáty ukončují během 3 let více než 2/3 mužů, léčbu teriparatidem ukončuje do 18 měsíců čtvrtina mužů (65). U starších a křehkých pacientů může být i při plné adherenci účinnost léčby nízká (66). Při všech způsobech farmakoterapie osteoporózy je nezbytné zajistit doporučený příjem vápníku a vitamínu D.

V České republice jsou pro léčbu osteoporózy u mužů registrovány aminobisfosfonáty (risedronát a kyselina zoledronová), stroncium ranelát, denosumab a teriparatid. Denosumab je u mužů registrován také k léčbě sekundární osteoporózy navozené androgen-deprivační terapií karcinomu prostaty, pokud je zvýšené riziko zlomenin. Zmíněné léky (kromě alendronátu a denosumabu) jsou uvedeny

v úhradové vyhlášce, podle které je hrazen také parenterální ibandronát (jen u mužů s denzitometricky potvrzenou osteoporózou a prodělanou zlomeninou).

### ANTIRESORPČNÍ LÉČBA

Cílem zpomalení remodelace kosti pomocí antiresorpčních léků je zpomalit ubývání kostní hmoty a zhoršování její mikroarchitektury. Pokud se stará kostní hmota neresorbuje, pokračuje její sekundární mineralizace (stoupá BMD). Vytváření nové kostní hmoty však tyto léky nenavozují. Aminobisfosfonáty inhibují farnesyldifosfát syntázy tlumí účinnost osteoklastů a navozují jejich apoptózu. Jednotlivé aminobisfosfonáty se liší nejenom stupněm vazby na kostní minerál, ale také stupněm biologického účinku a způsobem podávání. Denosumab ovlivněním signální dráhy ligandu pro RANK brání diferenciaci osteoklastů a tlumí jejich funkci a přežívání.

**Alendronát** (10 mg denně) v prospektivní studii u 241 mužů o průměrném věku 63 let (u třetiny pacientů byla nízká koncentrace testosteronu v krvi) a s BMD v páteři nebo v kyčli  $\leq -2,0$  SD zvyšoval po 2 letech BMD bederní páteře o 7,1 % a krčku femuru o 2,5 % a snížil riziko zlomenin obratlů ( $p = 0,02$ ) (67).

**Risedronát** (35 mg jednou za týden) v prospektivní studii u 284 mužů o průměrném věku 62 let, randomizovaných v poměru 2 : 1 do skupiny léčené a kontrolní, a s BMD v páteři  $\leq -2,5$  SD a v krčku femuru  $\leq -1$  SD (nebo s BMD v páteři  $\leq -1$  SD a v krčku femuru  $\leq -2$  SD) zvyšoval po 2 letech BMD bederní páteře o 4,5 % a byl zde trend ke snížení rizika zlomenin (68). Otevřená klinická studie potvrdila snížení rizika zlomenin obratlů (o 60 %) a neobratlových zlomenin (o 47 %) po 2 letech léčby mužů risedronátem (69). Další kontrolované studie prokázaly při 18měsíční léčbě risedronátem zvýšení BMD a snížení rizika zlomenin v oblasti kyčle u mužů po iktu a starších 65 let (70) a zvýšení BMD a snížení rizika zlomenin obratlů u mužů s Alzheimerovou chorobou (71).

**Ibandronát** (150 mg 1× za měsíc p. o.) v prospektivní studii u 132 mužů o průměrném věku 64 let a s průměrnou BMD v páteři a v krčku femuru  $\leq -2,1$  SD zvýšil po 12 měsících BMD bederní páteře o 2,4 % a v krčku femuru o 1,4 % proti skupině s placebem. (72).

**Kyselina zoledronová** (5 mg v infuzi jednou ročně) v prospektivní studii u 154 mužů o průměrném věku 64 let, zařazených na základě BMD v krčku femuru a prevalentních zlomenin, zvýšila po 2 letech BMD v bederní páteři o 6 % podobně jako alendronát (70 mg 1× za týden) u 148 mužů (73). Studie účinku kyseliny zoledronové na riziko zlomenin u mužů a žen (průměrný věk 75 let) po zlomenině v oblasti kyčle prokázala po roce léčby snížení rizika neobratlových zlomenin (74). Účinky léčby na BMD byly obdobné u žen i u mužů (75). Hojení zlomenin nebylo léčbou nepříznivě ovlivněno. Ve studii kontrolované placebem u 1199 mužů ve věku 50–85 let se při léčbě kyselinou zoledronovou snížilo po 2 letech relativní riziko zlomenin obratlů o 67 % (absolutně o 3,3 %) (76). Kyselina zoledronová významně snižuje markery kostní remodelace a zvyšuje BMD také u mužů s idiopatickou osteoporózou, hypogonadismem a glukokortikoidy indukovanou osteoporózou (73, 77). Podmínkou podání kyseliny zoledronové je dostatečná hydratace pacienta. Reakce akutní fáze (horečka, artralgie, myalgie) po infuzi uvádí 45 % pacientů; příznaky lze zmírnit opakovaným podáváním paracetamolu a většinou odeznívají do několika dnů.

**Denosumab** je plně lidská monoklonální protilátka proti ligandu RANK, která brání jeho vazbě na RANK (receptor aktivující jaderný faktor kappa B). Léčba denosumabem (60 mg s. c. po 6 měsících) v prospektivní studii kontrolované placebem u 219 mužů (průměrný věk 65 let) po 2 letech významně zvýšila BMD v bederní páteři o 8 %, v krčku femuru o 3,4 % a v distálním radiu o 0,7 % ( $p < 0,01$ ) (78). Studie neměla statistickou sílu pro hodnocení rizika zlomenin, ale změny BMD i sérových markerů remodelace kosti byly u mužů obdobné, jako tomu bylo ve studiích, které prokázaly snížení rizika zlomenin u mužů s androgen-deprivační terapií pro karcinom prostaty (79) a u žen s osteoporózou léčených denosumabem v registrační studii (80). Účinek denosumabu na snížení rizika zlomenin hodnotila dvojité zaslepená a kontrolovaná studie u 1468 mužů se sekundární vysokoobratovou osteoporózou navozenou androgen-deprivační terapií pro karcinom prostaty u mužů bez metastatického postižení. V porovnání s placebovou skupinou se při podávání denosumabu (s. c. 60 mg po 6 měsících) významně zvýšila BMD v bederní páteři, krčku femuru, celkovém proximálním femuru a radiu a po 3 letech byla incidence nových zlomenin obratlů u léčených mužů o 62 % nižší než v placebové skupině (1,5 vs. 3,9 %;  $p < 0,006$ ) (79).

**Stroncium ranelát** (2 g/den p. o.) v otevřené studii u mužů navodil po roce větší zvýšení BMD než alendronát (81). Ve studii kontrolované placebem u mužů o průměrném věku 73 let se po 2 letech zvýšila BMD bederní páteře i proximálního femuru (82). Stroncium uložené v kostech však absorbuje rentgenové záření více než vápník a výpověď osteodenzitometrie nekontrolovaně nadhodnocuje. Osteoanabolický, respektive duální účinek stroncium ranelátu nebyl prokázán ani při hodnocení biochemických markerů kostní remodelace, ani v histomorfometrických studiích nepárových i párových biopsií u žen s postmenopauzální osteoporózou léčených doporučenými dávkami SrR.

**Antiresorpční terapie není vhodná** při kontraindikaci podávání vápníku a vitamínu D, při koncentraci vápníku v séru  $< 2,1$  mmol/l a  $> 2,65$  mmol/l, při deficienci vitamínu D (sérová koncentrace 25-hydroxyvitamínu D  $< 25$  nmol/l) a při clearance kreatininu  $< 0,6$  ml/s. Stroncium ranelát se nedoporučuje pacientům s rizikem trombembolie, ischemickou chorobou srdeční a nekorigovanou hypertenzí, závažnou komplikací léčby může být syndrom DRESS (83). Perorální aminobisfosfonáty nejsou vhodné pro pacienty neschopné zůstat ve vzpřímené poloze po dobu 30 minut, při krvácení do gastrointestinálního traktu v posledním roce, při rekurentní či aktivní gastroduodenální vředové chorobě, gastroezofageálním refluxu nebo pokud je prokázána striktura, achalázie či porucha motility jícnu.

Osteonekróza čelisti jako **komplikace antiresorpční léčby** se uvádí při léčbě nádorových onemocnění (incidence 1–15 %), ale při antiresorpční léčbě osteoporózy je její riziko jen hraničně vyšší (0,001–0,01 %) proti její incidenci v běžné populaci ( $< 0,001$  %) (84). Zatímco etiologie osteonekrózy čelisti je multifaktoriální, je prokazatelná asociace antiresorpční terapie a atypických zlomenin (nejčastěji v subtrochanterické oblasti femuru a v průběhu diafýzy), která zajišťuje hojení mikropoškození kosti.

Aminobisfosfonáty i denosumab tlumí obnovování kvality kosti (remodelaci) rozdílným mechanismem účinků. Aminobisfosfonáty navozují apoptózu osteoklastů, osteoblastů i pro periostálních buněk. Tento mechanismus se může uplatnit rovněž při iritaci horního úseku zažívacího traktu (85–88). Jednotlivé aminobisfosfonáty ovšem tlumí remodelaci

různě silně (risedronát méně než alendronát) a po ukončení léčby přetrvává jejich efekt různě dlouho (u risedronátu kratší dobu než u alendronátu). Aminobisfosfonáty nejsou (na rozdíl od pyrofosfátu) enzymaticky hydrolyzovány a ukládají se v kosti na dobu desítek let. Léčba aminobisfosfonáty by proto měla trvat po dobu 3–5 let, po kterou klinické studie doložily bezpečnost léčby pro kost (89). Denosumab na rozdíl od aminobisfosfonátů nemá přímý účinek na osteoblasty. Útlum remodelace je pouze projevem spřažení funkce osteoklastů a osteoblastů a odeznívá po 6 měsících od podání léku. Přesto může být podávání denosumabu u pacientů s bazální utlumenou funkcí osteoblastů asociováno s rizikem atypické zlomeniny, zejména při současné terapii glukokortikoidy nebo u pacientů dříve léčených aminobisfosfonáty.

### OSTEOANABOLICKÁ LÉČBA

Pro léčbu osteoporózy u mužů a glukokortikoidy indukované osteoporózy u mužů je v České republice registrován rekombinantní fragment PTH 1–34 – **teriparatid**. Lék má plně zachovanou biologickou účinnost nativního PTH na kostní metabolismus a kalciofosfátový metabolismus. Kvalita novotvořené kostní hmoty je zcela normální. Teriparatid zvýšením osteoresorpce a převahou novotvorby zajišťuje nahrazení starší poškozené kosti novou kostní hmotou, jejíž množství je větší než množství odstraněné kosti. Kromě toho teriparatid navozuje vytváření nové kostní hmoty na klidových površích (90). Uplatňují se při tom osteoblasty rekrutované z buněk kambiové vrstvy periostu, zejména v místech svalových úponů.

Lék se aplikuje s. c. 1× denně pomocí injekčního pera. Zajištění dostatečného denního přívodu vápníku (1–1,5 g denně) a vitamínu D (800 IU denně) a zajištění přiměřené fyzické aktivity jsou nutným předpokladem pro plnou účinnost terapie. Doporučená doba podávání léku je 24 měsíců. V České republice je léčba u mužů hrazena, jen pokud selhala předchozí nejméně 2 roky trvající antiresorpční terapie a pokud pacient má zlomeniny nejméně 2 obratlů a současně BMD v bederní páteři horší než –2,9 T-skóre. Výjimkou je léčba glukokortikoidy indukované osteoporózy, kdy lze lék podávat mužům dříve neléčeným a bez preventivní fraktury.

V prospektivní studii u 437 mužů s idiopatickou osteoporózou navodil teriparatid (20 µg/den s. c. 1× za den) po 11 měsících sledování zvýšení BMD bederní páteře o 5,9 % a v krčku femuru o 1,5 % ( $p < 0,001$ ) (91). Stupeň zvýšení BMD při léčbě teriparatidem byl u mužů obdobný jako při léčbě teriparatidem u žen. Sledování pacientů z prospektivní studie po dalších 30 měsících prokázalo pokles BMD po ukončení léčby teriparatidem (92).

Účinnost teriparatidu při léčení glukokortikoidy indukované osteoporózy u mužů prokázala otevřená randomizovaná studie, kde dostávalo 45 mužů teriparatid a 47 mužů risedronát (93). Průměrný věk činil 56 let, medián denní dávky prednizonu 8,8 mg, medián léčby glukokortikoidy 6,4 roku; 39 % mužů mělo prevalentní zlomeninu a 33 % mužů bylo dříve léčeno aminobisfosfonáty. Volumetrická BMD (g/cm<sup>3</sup>) byla měřena v bederní páteři pomocí QCT. V Th12 byla pomocí vysokorozlišující QCT měřena mikrostruktura kosti a pomocí finite element analýzy biomechanická pevnost kosti. Po 18 měsících se BMD trámčité kosti obratlů zvýšila o 16,3 % u mužů léčených teriparatidem a o 3,8 % při léčbě risedronátem ( $p = 0,004$ ). Pevnost obratlů v kompresi, ventrálním stlačení a v torzi se zvýšila při léčbě teriparatidem o 26–34 %, statisticky významněji než při léčbě risedronátem

(4,2–6,7 %). Novou zlomeninu utrpěla desetina pacientů léčených risedronátem a žádný muž léčený teriparatidem.

Léčba teriparatidem je hrazena jen po dobu 2 let a po jejím ukončení BMD rychle klesá. Pokud pacienti dostávali po ukončení anabolické léčby antiestrogenové léky, BMD se udržela a riziko středních a těžkých deformit obratlů se snížilo o 83 % ( $p < 0,01$ ). Současné podávání teriparatidu a risedronátu u mužů zvyšuje BMD více než jednotlivé léky, není však výhodnější z hlediska snížení rizika zlomenin (94).

## ZÁVĚR A DISKUSE

Závěrem je nutné uvést, že porovnání účinnosti jednotlivých farmakoterapeutických opatření při léčbě osteoporózy u mužů má řadu omezení. Vzhledem k nízkému počtu pacientů v klinických studiích je průkaz účinnosti léků na snížení rizika zlomenin u mužů omezen na užití teriparatidu a denosumabu (zde u pacientů se sekundární osteoporózou). Proto je třeba pro klinickou praxi užít výsledků metaanalýzy, která hodnotila zvýšení BMD v bederní páteři a snížení rizika zlomenin u mužů při různých režimech léčby (viz obr. 3). BMD páteře se zvyšovala nejvíce při léčbě kyselinou zoledronovou. Riziko zlomenin u mužů nejlépe snižuje osteoanabolická léčba teriparatidem a nebo kyselina zoledronová. Tyto závěry opět potvrzují význam zlepšení kvality kostní hmoty pro snížení rizika zlomenin.

Práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR v rámci koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00023728 (Rheumatologický ústav). Autor prohlašuje, že není v souvislosti s tématem a publikací tohoto článku v konfliktu zájmů. Text práce nevznikl za žádné komerční nebo finanční podpory ani spolupráce, která by mohla být považována za potenciální konflikt zájmu. Autor obdržel honoráře za přednášky a za účast v International Advisory Board Amgen a Eli Lilly.

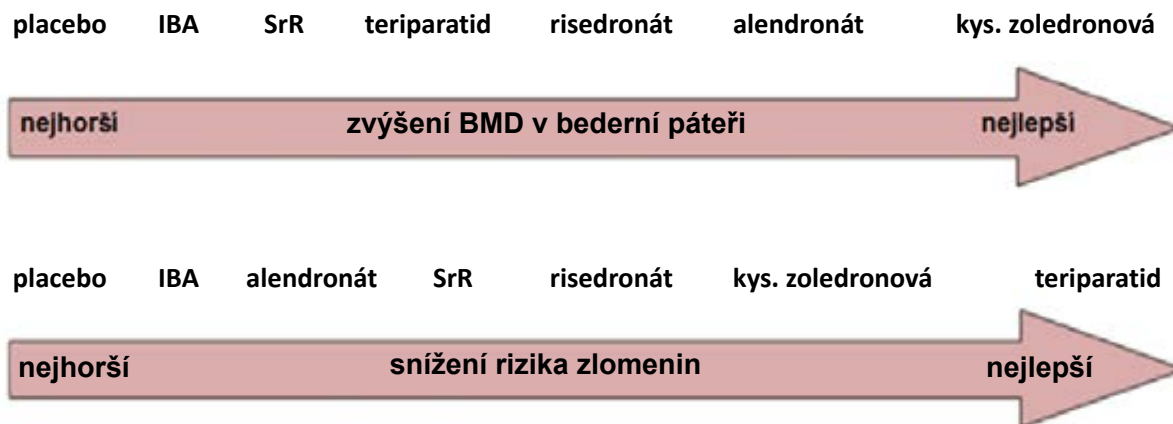
### Seznam použitých zkratk

<b>BMD</b>	denzita kostního minerálu
<b>BMI</b>	body mass index
<b>DRESS</b>	drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
<b>DXA</b>	duální rentgenová absorpciometrie
<b>IGF-1</b>	insulin-like growth factor 1
<b>LRP5</b>	low-density lipoprotein receptor-related protein 5
<b>PTH</b>	parathormon

<b>QCT</b>	kvantitativní výpočetní tomografie
<b>RANK</b>	receptor aktivující jaderný faktor kappa B
<b>SD</b>	směrodatná odchylka
<b>SHBG</b>	sex hormone-binding globulin
<b>SrR</b>	stroncium ranelát

## Literatura

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285(6): 785–795.
2. Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Epidemiology of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ 3<sup>rd</sup> (eds.): Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. Raven Press, New York, 1995: 133–154.
3. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl. 2: S3–S7.
4. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013; 8(137): 35–42.
5. Štěpán JJ, Vaculík J, Pavelka K et al. Hip fracture incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a basis of the country-specific FRAX model. *Calcif Tissue Int* 2012; 90(5): 365–372.
6. von Friesendorff M, McGuigan FE, Besjakov J, Akesson K. Hip fracture in men-survival and subsequent fractures: a cohort study with 22-year follow-up. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(5): 806–813.
7. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301(5): 513–521.
8. Poor G, Atkinson EJ, Lewallen DG et al. Age-related hip fractures in men: clinical spectrum and short-term outcomes. *Osteoporos Int* 1995; 5(6): 419–426.
9. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM et al. Survival experience of aged hip fracture patients. *Am J Public Health* 1989; 79(3): 274–278.
10. Seeman E. Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 4576–4584.
11. Kirmani S, Christen D, van Lenthe GH et al. Bone structure at the distal radius during adolescent growth. *J Bone Miner Res* 2009; 24(6): 1033–1042.
12. Riggs BL, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Robb RA et al. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 2004; 19(12): 1945–1954.
13. Khosla S. Update in male osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1): 3–10.
14. Cohen-Solal ME, Baudoin C, Omouri M et al. Bone mass in middle-aged osteoporotic men and their relatives: familial effect. *J Bone Miner Res* 1998; 13(12): 1909–1914.



**Obr. 3** Účinnost antiestrogenové a osteoanabolické léčby osteoporózy u mužů (upraveno podle: 98)  
Pozn.: IBA = ibandronát; SrR = stroncium ranelát



- 15. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierzczak H et al.** Deficient acquisition of bone during maturation underlies idiopathic osteoporosis in men: evidence from a three-generation family study. *J Bone Miner Res* 2003; 18(2): 303–311.
- 16. Ferrari SL, Deutsch S, Baudoin C et al.** LRP5 gene polymorphisms and idiopathic osteoporosis in men. *Bone* 2005; 37(6): 770–775.
- 17. Pernow Y, Hauge EM, Linder K et al.** Bone histomorphometry in male idiopathic osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2009; 84(6): 430–438.
- 18. Ostertag A, Collet C, Chappard C et al.** A case-control study of fractures in men with idiopathic osteoporosis: Fractures are associated with older age and low cortical bone density. *Bone* 2013; 52(1): 48–55.
- 19. Seeman E.** Pathogenesis of osteoporosis. *J Appl Physiol* 2003; 95(5): 2142–2151.
- 20. Aaron JE, Makins NB, Sagreya K.** The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop* 1987; 215: 260–271.
- 21. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA et al.** A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res* 2008; 23(2): 205–214.
- 22. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F et al.** Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995; 123(6): 452–460.
- 23. Schaffler MB, Choi K, Milgrom C.** Aging and matrix microdamage accumulation in human compact bone. *Bone* 1995; 17(6): 521–525.
- 24. Seeman E.** Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002; 359(9320): 1841–1850.
- 25. Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP et al.** Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011; 22(11): 2789–2798.
- 26. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al.** Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): 1802–1822.
- 27. Ferrini RL, Barrett Connor E.** Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 1998; 147(8): 750–754.
- 28. Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM.** Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3555–3561.
- 29. Mellstrom D, Vandenput L, Mallmin H et al.** Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2008; 23(10): 1552–1560.
- 30. Frost M, Nielsen TL, Brixen K, Andersen M.** Peak muscle mass in young men and sarcopenia in the ageing male. *Osteoporos Int* 2015; 26(2): 749–756.
- 31. Rezaei A, Dragomir-Daescu D.** Femoral strength changes faster with age than BMD in both women and Men: A biomechanical study. *J Bone Miner Res* 2015; 30(12): 2200–2206.
- 32. Ferretti JL, Capozza RF, COUNTRY GR et al.** Gender-related differences in the relationship between densitometric values of whole-body bone mineral content and lean body mass in humans between 2 and 87 years of age. *Bone* 1998; 22(6): 683–690.
- 33. Edwards MH, Dennison EM, Aihie Sayer A et al.** Osteoporosis and sarcopenia in older age. *Bone* 2015; 80: 126–130.
- 34. Madeira E, Mafort TT, Madeira M et al.** Lean mass as a predictor of bone density and microarchitecture in adult obese individuals with metabolic syndrome. *Bone* 2013; 59C: 89–92.
- 35. Pham HM, Nguyen ND, Center JR et al.** Contribution of quadriceps weakness to fragility fracture: A prospective study. *J Bone Miner Res* 2016; 31(1): 208–214.
- 36. Gennari L, Bilezikian JP.** Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(2): 399–419.
- 37.** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organisation*; Geneva, 1994.
- 38. Rosa J, Šenk F, Palička V.** Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy. Stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP 2015. *Osteologický bulletin* 2016; 20(4): 150–168.
- 39. Kanis JA, Gluer CC.** An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11(3): 192–202.
- 40. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al.** A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008; 42(3): 467–475.
- 41. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL et al.** Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998; 8(5): 468–489.
- 42.** Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. Dostupné na: <https://iscd.app.box.com/v/op-iscd-2015-adult>
- 43. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC jr et al.** Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12(11): 1761–1768.
- 44. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE et al.** Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34(1): 195–202.
- 45. Pasco JA, Lane SE, Brennan SL et al.** Fracture risk among older men: osteopenia and osteoporosis defined using cut-points derived from female versus male reference data. *Osteoporos Int* 2014; 25(3): 857–862.
- 46. Bliuc D, Alarkawi D, Nguyen TV et al.** Risk of subsequent fractures and mortality in elderly women and men with fragility fractures with and without osteoporotic bone density: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* 2015; 30(4): 637–646.
- 47. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA.** Femoral neck bone loss predicts fracture risk independent of baseline BMD. *J Bone Miner Res* 2005; 20(7): 1195–1201.
- 48. Leslie WD, Majumdar SR, Morin SN, Lix LM.** Why does rate of bone density loss not predict fracture risk? *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2): 679–683.
- 49. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC jr.** Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81(6): 1804–1809.
- 50. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C et al.** Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16(6): 581–589.
- 51. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al.** Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21 Suppl. 2: S407–S413.
- 52.** Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Report of a WHO Study Group. Kanis JA (ed). *University of Sheffield Medical School*, Sheffield, UK, 2007.
- 53. Leslie WD, Lix LM.** Comparison between various fracture risk assessment tools. *Osteoporos Int* 2014; 25(1): 1–21.
- 54. Fraser LA, Langsetmo L, Berger C et al.** Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX(R) tool: a population-based report from CaMos. *Osteoporos Int* 2011; 22(3): 829–37.
- 55. Ettinger B, Ensrud KE, Blackwell T et al.** Performance of FRAX in a cohort of community-dwelling, ambulatory older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int* 2013; 24(4): 1185–1193.
- 56. Ho-Pham LT, Nguyen UD, Nguyen TV.** Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(1): 30–38.
- 57. Forsen L, Bjorndal A, Bjartveit K et al.** Interaction between current smoking, leanness, and physical inactivity in the prediction of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1994; 9(11): 1671–1678.
- 58. Duckham RL, Masud T, Taylor R et al.** Randomised controlled trial of the effectiveness of community group and home-based falls prevention exercise programmes on bone health in older people: the ProAct65+ bone study. *Age Ageing* 2015; 44(4): 573–579.
- 59. Bello M, Sousa MC, Neto G et al.** The effect of a long-term, community-based exercise program on bone mineral density in postmenopausal women with pre-diabetes and type 2 diabetes. *J Hum Kinet* 2014; 43: 43–48.
- 60. McNamara A, Gunter K.** The influence of participation in Better Bones and Balance on skeletal health: evaluation of a community-based exercise program to reduce fall and fracture risk. *Osteoporos Int* 2012; 23(6): 1813–1822.
- 61. Gianoudis J, Bailey CA, Ebeling PR et al.** Effects of a targeted multimodal exercise program incorporating high-speed power training on falls and fracture risk factors in older adults: a community-based randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2014; 29(1): 182–191.
- 62. Watson SL, Weeks BK, Weis LJ et al.** Heavy resistance training is safe and improves bone, function, and stature in postmenopausal women with low to very low bone mass: novel early findings from the LIFTMOR trial. *Osteoporos Int* 2015; 26(12): 2889–2894.
- 63. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T et al.** The myokine Irisin increases cortical bone mass. *PNAS* 2015; 112: 12157–12162.
- 64. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S.** Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(1): 269–286.
- 65. Mikyas Y, Agodoa I, Yurgin N.** A systematic review of osteoporosis medication adherence and osteoporosis-related fracture costs in men. *Appl Health Econ Health Policy* 2014; 12(3): 267–277.

- 66. Greenspan SL, Perera S, Ferchak MA et al.** Efficacy and safety of single-dose zoledronic acid for osteoporosis in frail elderly women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175(6): 913–921.
- 67. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al.** Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343(9): 604–610.
- 68. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D et al.** Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009; 24(4): 719–725.
- 69. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A.** Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int* 2009; 29(3): 311–315.
- 70. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K.** Risedronate therapy for prevention of hip fracture after stroke in elderly women. *Neurology* 2005; 64(5): 811–816.
- 71. Sato Y, Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J.** The prevention of hip fracture with risedronate and ergocalciferol plus calcium supplementation in elderly women with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2005; 165(15): 1737–1742.
- 72. Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM et al.** Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone* 2010; 46(4): 970–976.
- 73. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD et al.** Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2010; 25(10): 2239–2250.
- 74. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al.** Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357(18): 1799–1809.
- 75. Boonen S, Orwoll E, Magaziner J et al.** Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(11): 2084–90.
- 76. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM et al.** Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1714–1723.
- 77. Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP et al.** Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone* 2012; 50(1): 289–295.
- 78. Langdahl BL, Teglbjaerg CS, Ho PR et al.** A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4): 1335–1342.
- 79. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N et al.** Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 745–755.
- 80. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al.** Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756–765.
- 81. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P.** Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung* 2010; 60(5): 267–272.
- 82. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G et al.** Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2): 592–601.
- 83. Jonville-Bera AP, Autret-Leca E.** Adverse drug reactions of strontium ranelate (Protelos) in France. *Presse Med* 2011; 40(10): e453–e462.
- 84. Khan AA, Morrison A, Hanley DA et al.** Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 30(1): 3–23.
- 85. Suri S, Monkkonen J, Taskinen M et al.** Nitrogen-containing bisphosphonates induce apoptosis of Caco-2 cells in vitro by inhibiting the mevalonate pathway: a model of bisphosphonate-induced gastrointestinal toxicity. *Bone* 2001; 29(4): 336–343.
- 86. Iwata K, Li J, Follet H, Phipps RJ, Burr DB.** Bisphosphonates suppress periosteal osteoblast activity independently of resorption in rat femur and tibia. *Bone* 2006; 39(5): 1053–1058.
- 87. Ma YL, Zeng QQ, Chiang AY et al.** Effects of teriparatide on cortical histomorphometric variables in postmenopausal women with or without prior alendronate treatment. *Bone* 2014; 59: 139–147.
- 88. Idris AI, Rojas J, Greig IR et al.** Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro. *Calcif Tissue Int* 2008; 82(3): 191–201.
- 89. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC et al.** Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016; 31(1): 16–35.
- 90. Lindsay R, Krege JH, Marin F, Jin L, Štěpán JJ.** Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. *Osteoporos Int* 2016; 27(8): 2395–2410.
- 91. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al.** The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18(1): 9–17.
- 92. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S et al.** Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 510–516.
- 93. Gluer CC, Marin F, Ringe JD et al.** Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28(6): 1355–1368.
- 94. Walker MD, Cusano NE, Sliney J et al.** Combination therapy with risedronate and teriparatide in male osteoporosis. *Endocrine* 2013; 44: 237–246.
- 95. Khosla S, Amin S, Orwoll E.** Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 2008; 29(4): 441–464.
- 96. Gielen E, Vanderschueren D, Callewaert F, Boonen S.** Osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(2): 321–335.
- 97. Ebeling PR.** Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1474–1482.
- 98. Chen LX, Zhou ZR, Li YL et al.** Comparison of bone mineral density in lumbar spine and fracture rate among eight drugs in treatments of osteoporosis in men: a network meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(5): e0128032.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.**

Revmatologický ústav  
Revmatologická klinika 1. LF UK  
Na Slupí 4, 128 50 Praha 2  
Tel.: 775 269 414  
e-mail: stepan@revma.cz

# Transplantace Langerhansových ostrůvků v léčbě syndromu porušeného vnímání hypoglykemie.

## Vyhodnocení pilotního programu a porovnání s transplantací pankreatu

<sup>1</sup>Martina Zahradnická, <sup>1</sup>Peter Girman, <sup>1</sup>Jan Kříž, <sup>2</sup>Zuzana Berková, <sup>2</sup>Tomáš Koblas, <sup>1</sup>Ema Vávrová, <sup>2</sup>Lucie Kosinová, <sup>2</sup>David Habart, <sup>2</sup>Eva Fábryová, <sup>2</sup>Eva Dovolilová, <sup>1</sup>Tomáš Neškudla, <sup>3</sup>Jan Peregrin, <sup>3</sup>Jozef Kováč, <sup>4</sup>Květoslav Lipár, <sup>4</sup>Matěj Kočík, <sup>1</sup>Lenka Némětová, <sup>5</sup>Jiří Svoboda, <sup>1</sup>František Saudek

<sup>1</sup>Klinika diabetologie, IKEM, Praha

<sup>2</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>3</sup>Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie, IKEM, Praha

<sup>4</sup>Klinika transplantační chirurgie, IKEM, Praha

<sup>5</sup>Datové centrum IKEM, Praha

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 349–356

### SOUHRN

Transplantace Langerhansových ostrůvků (TxLO) byla v roce 2005 zavedena v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) jako potenciálně bezpečnější alternativa transplantace pankreatu (TxP), jež dosud představovala metodu volby u diabetiků 1. typu s konzervativně nezvládnutelným syndromem porušeného vnímání hypoglykemie. Cílem práce je porovnat schopnost obou metod eliminovat závažné hypoglykemie a další komplikace.

Transplantaci Langerhansových ostrůvků od zavedení metody v roce 2005 do listopadu 2015 podstoupilo celkem 48 pacientů. Výsledky jsme hodnotili u 22 z nich, u kterých byl přítomen syndrom porušeného vnímání hypoglykemie. Počet transplantovaných ostrůvkových ekvivalentů činil 12 096 (6 933–16 705) IEQ/kg, byly podány v místním znečistitelném perkutánně pod radiologickou kontrolou do portální žíly. TxP podstoupilo od roku 1996 44 pacientů. Hodnotili jsme glykovaný hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), dávky inzulínu, C-peptid lačný a stimulovaný, frekvenci těžkých hypoglykemií a komplikace. Mediány (interquartile range) jsme porovnávali pomocí Wilcoxonova rank testu.

Po 1 i 2 letech od TxLO významně klesl HbA<sub>1c</sub>, byl měřitelný C-peptid, snížila se dávka inzulínu i frekvence hypoglykemií, 18 % příjemců bylo přechodně (maximálně 6 měsíců) bez potřeby inzulínu. Nejčastější komplikací bylo krvácení u 41 % pacientů. Jeden rok po TxP bylo 73 % pacientů bez potřeby inzulínu a hypoglykemií, 2 roky poté pak 68 % pacientů bez inzulínu a hypoglykemií, grafektomie proběhla u 20 % pacientů.

Transplantace Langerhansových ostrůvků i transplantace pankreatu vedly k obnově sekrece inzulínu a eliminovaly těžké hypoglykemie. TxP vedla častěji k nezávislosti na inzulínu za cenu závažnějších komplikací. TxLO je méně invazivní metoda, kterou je potřeba dále rozvíjet.

### KLÍČOVÁ SLOVA

transplantace Langerhansových ostrůvků, transplantace pankreatu, komplikace, hypoglykemie

### SUMMARY

**Zahradnická M. et al. Islet transplantation as a treatment for hypoglycemia unawareness syndrome. Evaluation of the pilot program and comparison with pancreas transplantation**

Islet transplantation (ITx) started in 2005 in IKEM as a potentially safer alternative to pancreas transplantation (PTx), which so far had represented the method of choice in type-1 diabetic patients with conservatively intractable hypoglycemia unawareness syndrome. The aim of the study was to compare these two methods with regard to severe hypoglycemia elimination and to frequency of complications.

Up to November 2015 a total number of 48 patients underwent ITx. The results from 22 patients with hypoglycemia unawareness were statistically analyzed. The mean number of transplanted islet equivalents was 12,096 (6,933–16,705) IEQ/kg administered percutaneously in local anesthesia under radiological control to the portal vein. 44 patients underwent PTx under 1996. We evaluated glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), insulin dose, fasting and stimulated C-peptide, frequency of severe hypoglycemia and complications. Medians (interquartile range) were analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.

One and two years after ITx, HbA<sub>1c</sub> decreased, C-peptide became significantly positive, insulin dose and frequency of severe hypoglycemia decreased and 18 % of ITx recipients were temporarily insulin-independent. Bleeding was present in 41 % of patients. One year after PTx, 73 % of patients were insulin and hypoglycemia-free, after two years 68 % of patients were insulin and hypoglycemia-free; graftectomy occurred in 20 % of recipients.

Both methods led to restoration of insulin secretion and severe hypoglycemia elimination. PTx made more recipients insulin-independent at the cost of serious complications.

### KEYWORDS

islet transplantation, pancreas transplantation, complications, hypoglycemia

## ÚVOD

Transplantace pankreatu (TxP) byla dosud považována za metodu volby pro léčbu pacientů s diabetem 1. typu provázeným konzervativně nezvládnutelným (1–3) syndromem porušeného vnímání hypoglykemie s oslabením kontraregulačních mechanismů poklesu glykemie. V poslední době se podařilo obnovit endogenní sekreci inzulínu a normalizovat kontraregulační odpověď na hypoglykémii také pomocí transplantace Langerhansových ostrůvků (TxLO) (4). Přínosem obou metod může být mimo jiné stabilizace dlouhodobých komplikací diabetu (5–7) a případně ochrana současně transplantované ledviny před rekurencí diabetických lézí (8).

Se zlepšujícími se výsledky transplantací LO, nárůstem počtu pacientů nezávislých na inzulínu a poklesem frekvence komplikací (9) nastala diskuse ohledně vhodnosti transplantace pankreatu vzhledem k vyššímu riziku chirurgických komplikací orgánové transplantace (10). Cílem této práce je proto zhodnocení pilotního projektu a porovnání výsledků pacientů po transplantaci Langerhansových ostrůvků (LO) a pankreatu s ohledem na počet závažných hypoglykemií, potřebu inzulínu, ukazatele metabolické kompenzace a komplikace transplantace v našem centru.

## PACIENTI A METODY TRANSPLANTACE LO

Od úplného začátku programu v roce 2005 do listopadu 2015 podstoupilo transplantaci LO celkem 48 pacientů; 22 pouze transplantaci samotných LO, 9 pacientů kombinovanou transplantaci LO společně s ledvinou nebo játry (ze stejného dárce), 8 pacientů dostalo ostrůvky po transplantaci ledviny a 9 pacientů prodělalo autotransplantaci LO izolovaných z vlastního pankreatu po jeho chirurgickém odstranění.

Hodnotili jsme pouze výsledky 22 pacientů s porušeným rozpoznáváním hypoglykemie po izolované transplantaci LO ( $n = 17$ ) a po transplantaci LO po ledvině ( $n = 5$ ), které byly provedeny v období od ledna 2006 do května 2014 a které bylo možné porovnat s výsledky pacientů po transplantaci pankreatu. Tito pacienti byli C-peptid negativní. Jednalo se o 12 mužů a 10 žen průměrného věku 44 (36–56) let (medián, *interquartil range*) s trváním diabetu 28 let (18–34) a BMI 23 kg/m<sup>2</sup> (19–25,4) (viz tab. 1).

9 pacientů podstoupilo celkem tři transplantace LO, 6 pacientů dvě a 7 pacientů jednu TxLO s průměrným počtem 12 096 (6933–16 705) ostrůvkových ekvivalentů (IEQ)/kg/pacienta. 15 pacientů bylo hodnoceno 24 měsíců od poslední TxLO, u ostatních byla doba sledování kratší (viz tab. 2).

Izolace probíhala za použití enzymu Collagenase NB1 Premium (Serva, Německo) podle modifikovaného Edmontonského protokolu. Celý tento postup byl již podrobněji popsán v Časopisu lékařů českých v roce 2011 (11). Po purifikaci, sběru tkáně a kultivaci o délce maximálně 24 hodin proběhla infuze perkutánně transhepatálním přístupem v místním znecitlivění pod radiologickou kontrolou do větve *vena portae*, pokud štěp obsahoval alespoň 300 000 IEQ.

Z imunosuprese byly podávány jako indukční terapie antithymocytární globulin a methylprednisolon. Dlouhodobá imunosupresivní léčba zahrnovala u všech pacientů kombinaci takrolimu společně se sirolimem. V období časně po transplantaci LO byly podávány heparin a inzulín kontinuálně nitrožilně a poté ještě týden nízkomolekulární heparin dle doporučení recentně publikovaných protokolů (12).

Věk dárce pankreatu byl 49 let (44–57), BMI 26 kg/m<sup>2</sup> (24–29), nejčastější příčinou smrti bylo intrakraniální krvácení (v 78 % případů) a průměrná doba studené ischemie činila 4,5 hodiny (2,6–7,4).

U příjemců LO jsme prospektivně hodnotili ukazatele metabolické kompenzace (HbA<sub>1c</sub>, potřebu inzulínu a variabilitu glykemií), C-peptid nalačno i stimulovaný před poslední TxLO (s maximálním počtem ostrůvkových ekvivalentů) a 1, 3, 6, 12 a 24 měsíců od ní, počet těžkých hypoglykemií (s bezvědomím a/nebo nutností pomoci druhé osoby) dle Clark/Gold skóre pro hodnocení poruchy rozpoznávání hypoglykemií (13, 14) před TxLO, 12 a 24 měsíců od transplantace, a dále komplikace po TxLO. Stimulovaný C-peptid byl měřen metodou meal-testu (podání standardního pokrmu se známým složením: sacharidy 60 g, proteiny 12,5 g, lipidy 12,6 g); C-peptid byl hodnocen ve 120. minutě.

Hodnocením výsledků kontinuálního měření glykemie v podkoží (záznam CGM – Dexcom senzor) byly posuzovány variabilita glykemií, tzv. MAGE (*mean amplitude of glycemic excursions*) (15) a procento času strávené v hypoglykémii (glykemie < 3,5 mmol/l), normglykémii (glykemie 3,5–7,2 mmol/l) a hyperglykémii (glykemie > 7,2 mmol/l). Pro statistické hodnocení byly použity pouze výsledky pacientů s dobrou renální funkcí; příjemci s vyšším stupněm renální insufi-

**Tab. 1** Pacienti po transplantaci Langerhansových ostrůvků (LO) a pankreatu – demografické charakteristiky příjemců a dárců

Příjemci LO	Věk (roky)	Pohlaví	Trvání diabetu (roky)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Počet ostrůvkových ekvivalentů (IEQ)/kg	C-peptid před Tx (nmol/l)	HbA <sub>1c</sub> před Tx (mmol/mol)	Dávka inzulínu před Tx (IU/kg)	Frekvence těžkých hypoglykemií na pacienta a rok
$n = 22$	44 (36–56)	M/F 12/10	28 (18–34)	23 (19–25,4)	12 096 (6933–16 705)	0	76 (73–90)	0,55 (0,5–0,6)	6 (4–8)
Dárci pankreatu	49 (44–57)*			26 (24–29)**					
Příjemci pankreatu ( $n = 44$ )	38 (33–51)	M/F 21/23	25 (17–30)	23,8 (21–25,7)	-	0	75 (71–84)	0,6 (0,4–0,8)	3 (2–6)
Dárci pankreatu	36 (29–38,5)*			23 (20–27)**					

Pozn.: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p = 0,00468$



**Tab. 2a** Doba sledování od poslední TxLO a parametry metabolické kompenzace u neuremických příjemců LO

Příjemci LO	Čas od poslední TxLO							
	1-3 M	3-6 M	6-9 M	9-12 M	12-15 M	15-18 M	18-21 M	21-24 M
1	2	2	1	1	1	2	2	3
2	2	2	1	1	2	2	3	3
* 3	2	1	1	1	1	1	1	2
Φ 4	3	3	3	3	2	2	3	3
Φ 5	3	3	3	2	2	3	3	3
6	2	2	2	2	3	3	3	3
7	2	2	1	1	2	2	2	3
*8	3	2	1	1	1	1	2	2
9	2	2	2	1	2	2	3	3
Φ 10	3	3	3					
Φ 11	3	3	3					
*12	2	1	1	1	2	2	3	
13	2	3	3	3				
14	2	3	3					
Φ 15	3	3	3					
*16	2	1	1	1	2			
17	2	1	1	2	2	2	3	3

**Tab. 2b** Parametry metabolické kompenzace u příjemců LO se sníženou renální funkcí

Příjemci LO	Čas od poslední TxLO							
	1-3 M	3-6 M	6-9 M	9-12 M	12-15 M	15-18 M	18-21 M	21-24 M
18	2	2	2	3	3	3	3	3
*19	1	1	1	1	1	1	2	2
20	2	2	2	2	3	3	3	3
21	2	2	2	2	2	3	3	3
*22	2	2	2	3	3	2	2	3

**Klíč:** Skupina 1:  $HbA_{1c} \leq 53$  mmol/mol a potřeba inzulínu  $\leq 10$  IU/den.

Skupina 2:  $HbA_{1c} \leq 60$  mmol/mol a potřeba inzulínu  $\leq 20$  IU/den.

Skupina 3:  $HbA_{1c} > 61$  mmol/mol a potřeba inzulínu  $> 20$  IU/den.

\* Označení pacienti neměli v době sledování těžké hypoglykemie.

Φ Označení pacienti mají neměřitelný C-peptid.

Žádný pacient ze skupiny 1 neměl po dobu nejlepší funkce těžké hypoglykemie.

ciencie před TxLO (viz tab. 2b) jsou hodnoceni zvlášť. Data jsou uvedena jako medián (*interquartil range*), hodnocení MAGE je průměr ± směrodatná odchylka, statistické hodnocení pomocí Wilcoxonova *signed-rank* testu.

Základním úkolem bylo zjistit, u jakého podílu studovaného souboru se podaří za 6 a za 12 měsíců po poslední transplantaci dosáhnout tzv. kompozitních kritérií, která zahrnují současně pozitivitu C-peptidu (koncentrace  $> 0,2$  nmol/l), snížení dávky inzulínu oproti stavu před transplantací o více než 30 %, nepřítomnost závažných hypoglykemií (vyžadujících pomoc druhé osoby nebo hospitalizaci) a dosažení hodnoty glykovaného hemoglobinu  $\leq 53$  mmol/mol. Za úspěch léčebné metody je považováno dosažení kompozitního ukazatele alespoň u poloviny léčených osob a jednotlivých součástí kompozitního ukazatele ve více než 70 % případů.

## TRANSPLANTACE PANKREATU

Od dubna 1996 do ledna 2014 podstoupilo transplantaci pankreatu 44 pacientů, celkově se jednalo o 50 zákroků (u 6 pacientů byl pankreas transplantován opakovaně). Jednalo se o 21 mužů a 23 žen průměrného věku 38 let (33–51) s trváním diabetu 25 let (17–30), BMI 23,8 kg/m<sup>2</sup> (21–25,7) (viz tab. 1).

U prvních 19 pacientů (1996–2004) byl štěp pankreatu uložen extraperitoneálně v pravé jámě kyčelní s drenáží exokrinní sekrece pankreatu do močového měchýře. V roce 2004 byla zavedena enterální drenáž exokrinního pankreatu s extraperitoneálním uložením štěpu (u 14 pacientů), jak jsme podrobněji popsali dříve (16). Od roku 2011 (u 11 pacientů) byla používána technika intraperitoneálního uložení štěpu pankreatu s žilní anastomózou do *vena portae*, arteriální

na *arteria iliaca communis* a s drenáží exokrinní sekrece štěpu pankreatu do ilea příjemce.

Z imunosupresiv byly podávány jako indukční terapie antithymocytární globulin, methylprednisolon a dále prednison 20 mg s postupným vysazením do 6 týdnů od Tx. Dlouhodobá imunosupresivní léčba zahrnovala u všech pacientů kombinaci takrolimu společně s mykofenolátem mofetilem.

Průměrný věk dárců pankreatu činil 36 let (29–38,5), průměrný BMI 23 kg/m<sup>2</sup> (20–27), nejčastější příčinou smrti bylo intrakraniální krvácení (v 65 % případů), studená ischemie trvala 5,2 hodiny (4–6,5).

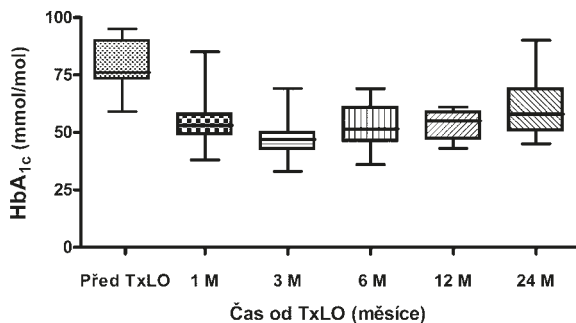
U příjemců pankreatu jsme retrospektivně hodnotili ukazatele metabolické kompenzace: HbA<sub>1c</sub>, potřebu inzulínu a přítomnost těžkých hypoglykemií. Stimulovaný C-peptid byl hodnocen metodou orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) se 75 g glukózy s odběrem C-peptidu ve 120. minutě 12 a 24 měsíců od Tx. Dále jsme hodnotili komplikace transplantace. Data jsou uvedena jako medián (*interquartil range*), ke statistickému hodnocení ukazatelů metabolické kompenzace před a po Tx byl použit Wilcoxonův *signed-rank* test.

**VÝSLEDKY**

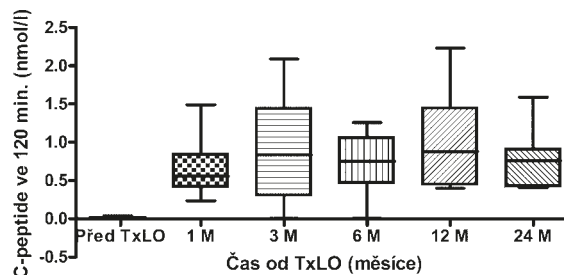
Před transplantací LO byl HbA<sub>1c</sub> 76 mmol/mol (73–90) medián (*interquartile range*) (viz obr. 1), C-peptid byl nedetekovatelný (viz obr. 2 a 3), denní potřeba inzulínu činila 0,55 (0,5–0,6) IU/kg (viz obr. 4) a těžkých hypoglykemií bylo v průměru 6 na pacienta a rok (4–8) (viz obr. 5).

Za měsíc po TxLO klesl HbA<sub>1c</sub> na 53 mmol/mol (50–58) (p = 0,00015), C-peptid nalačno činil 0,2 nmol/l (0,16–0,34) (p = 0,00015) a stimulovaný ve 120. minutě 0,56 nmol/l

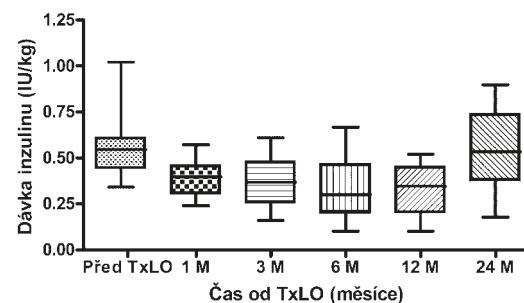
(0,42–0,76), dávka inzulínu se snížila na 0,4 IU/kg (0,3–0,5) (p = 0,01923). 3 měsíce po TxLO dosahoval HbA<sub>1c</sub> 47 mmol/mol (43–48) (p = 0,00015), C-peptid nalačno 0,176 nmol/l (0,121–0,334) (p = 0,00015) a stimulovaný ve 120. minutě 0,84 nmol/l (0,315–1,3), dávka inzulínu byla redukována na 0,4 IU/kg (0,3–0,5) (p = 0,02938). 6 měsíců po TxLO činil HbA<sub>1c</sub> 52 mmol/mol (48–58) (p = 0,00048), C-peptid nalačno 0,26 nmol/l (0,2–0,42) (p = 0,00074) a stimulovaný ve 120. minutě 0,75 nmol/l (0,51–0,97), dávka inzulínu byla 0,3 IU/kg (0,2–0,4) (p = 0,01539). 12 měsíců po TxLO dosahoval HbA<sub>1c</sub> 55 mmol/mol (50–58) (p = 0,00169), C-peptid nalačno 0,41 nmol/l (0,3–0,42) (p = 0,00169) a stimulovaný ve 120. minutě 0,88 nmol/l (0,5–1,4), dávka inzulínu byla 0,3 IU/kg (0,2–0,4) (p = 0,00379) a počet těžkých hypoglykemií se snížil na jednu na pacienta ročně (1–2) (p = 0,00256). 24 měsíců po TxLO činil HbA<sub>1c</sub> 58 mmol/mol (53–67) (p = 0,01618), C-peptid nalačno 0,2 nmol/l (0,16–0,28) (p = 0,00256), stimulovaný ve 120. minutě 0,76 nmol/l (0,49–0,85), dávka inzulínu byla 0,5 IU/kg (0,4–0,7) (p = 0,40129) a proběhly 4 těžké hypoglykemie/pacienta/rok (3–5) (p = 0,02938 (viz tab. 3).



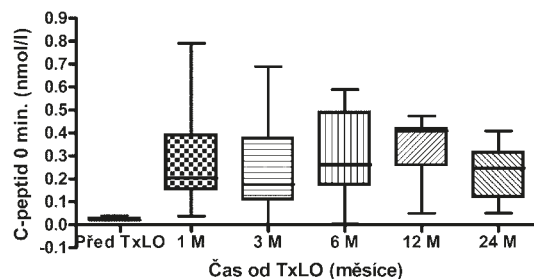
Obr. 1 Hodnoty glykovaného hemoglobinu před a po TxLO



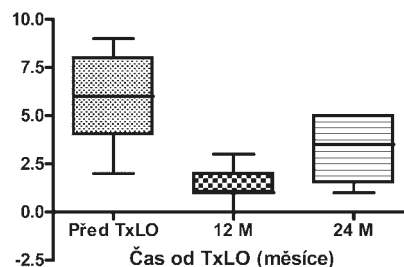
Obr. 3 Hodnoty C-peptidu po stimulaci před a po TxLO



Obr. 4 Potřeba inzulínu před a po TxLO



Obr. 2 Hodnoty C-peptidu nalačno před a po TxLO



Obr. 5 Frekvence těžkých hypoglykemií před a po TxLO

6 pacientů od poslední transplantace LO nemělo těžkou hypoglykemií, u 5 pacientů byl naopak neměřitelný C-peptid, žádný pacient neměl po dobu nejlepší funkce LO těžké hypoglykemie (viz tab. 2), 4 pacienti (18 %) byli přechodně nezávislí na inzulínu (viz tab. 3).

Hodnocením záznamů z kontinuálního měření glykemie v podkoží (CGM) jsme zjistili, že pacienti před TxLO strávili v hypoglykemií průměrně 4 % (2,8–5,3) doby, v normoglykemií 42 % (31–52) doby a v hyperglykemií 54 % (46–67) doby (viz obr. 6). 1 měsíc po TxLO byla hypoglykemie zaznamenána ve 3 % (2–5) doby ( $p = 0,0537$ ), normoglykemie ve 44 % (37–53) doby ( $p = 0,41294$ ) a hyperglykemie v 53 % (32–59) doby ( $p = 0,02018$ ) (viz obr. 7). 3 měsíce po TxLO byla hypoglykemie zaznamenána ve 2 % (1,7–5) doby ( $p = 0,04947$ ), normoglykemie v 59 % (46–60) doby ( $p = 0,02018$ ) a hyperglykemie v 39 % (33–52) doby ( $p = 0,0048$ ) (viz obr. 8). 6 měsíců po TxLO byly hypoglykemie zaznamenány v 1 % (0,9–1,9) doby ( $p = 0,04746$ ), normoglykemie v 68 % (48–71) doby ( $p = 0,03673$ ) a hyperglykemie v 31 % (27–41) doby ( $p = 0,00798$ ) (viz obr. 9).

Hodnocení lability diabetu proběhlo pomocí výpočtu *mean amplitude of glycaemic excursions* (MAGE), která dosahovala před TxLO  $7,4 \pm 3,9$  mmol/l, 1 měsíc od TxLO  $6 \pm 0,6$  mmol/l ( $p = 0,23576$ ), 3 měsíce po TxLO  $5,1 \pm 1,1$  mmol/l ( $p = 0,01831$ ) a 6 měsíců od TxLO  $5 \pm 0,8$  mmol/l ( $p = 0,01786$ ) (viz obr. 10).

Z komplikací TxLO bylo nejčastěji přítomno krvácení v oblasti vpichu u 9 pacientů (41 %), u 11 transplantací z celkového počtu 46 (24 %), z toho operační revize proběhla u 6 pacientů (27 %). Dále se vyskytl 1× ortostatický kolaps, 1× cholecystitida, 2× poranění žlučových cest a 2× intrahepatální hematom léčený konzervativně s příznivým vývojem.

Před transplantací pankreatu dosahoval HbA<sub>1c</sub> 75 mmol/mol (71–84) (viz obr. 11), C-peptid byl nedetekovatelný (viz obr. 12 a 13), denní potřeba inzulínu činila 0,6 IU/kg (0,4–0,8)

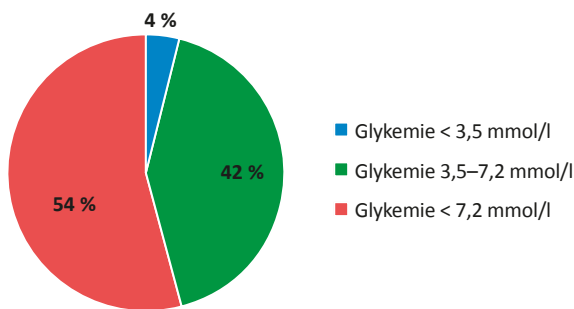
u všech pacientů a počet těžkých hypoglykemií byl 3 na pacienta za 1 rok (2–6) u 40 pacientů (91 %). 1 rok od transplantace pankreatu dosahovala hodnota HbA<sub>1c</sub> 37 mmol/mol (34–55) ( $p < 0,00001$ ), 73 % pacientů bylo bez nutnosti aplikace inzulínu, u 2 pacientů byla potřeba inzulínu  $\leq 20$  IU/den a HbA<sub>1c</sub>  $\leq 60$  mmol/mol, u 10 (22 %) pacientů došlo k afunkci a/nebo proběhla explantace štěpu. Hodnoty C-peptidu nalačno činily 1,03 nmol/l (0,76–1,39) a stimulovaného ve 120. minutě 1,96 nmol/l (1,14–2,39). 8 pacientů (18 %) mělo 2 (1–4) těžké hypoglykemie na pacienta a rok. Všichni tito pacienti byli ze skupiny selhávších. 2 roky od transplantace pankreatu dosahoval HbA<sub>1c</sub> 38 mmol/mol (36–58) ( $p < 0,00001$ ), 30 pacientů (68 %) bylo nadále bez nutnosti aplikace inzulínu, u 3 pacientů byla potřeba inzulínu  $\leq 20$  IU/den a HbA<sub>1c</sub>  $\leq 60$  mmol/mol a u 11 (25 %) pacientů došlo k afunkci štěpu. C-peptid nalačno byl 0,79 nmol/l (0,6–1,03) a stimulovaný ve 120. minutě 1,51 nmol/l (1,0–2,1) (tab. 3). Sedm pacientů (16 %) ze skupiny s afunkcí štěpu mělo 4 (2–5) těžké hypoglykemie na pacienta za jeden rok. Nejčastější příčinou selhání štěpu pankreatu byla akutní celulární rejeckce, a to u 8 pacientů, chronická rejeckce u 1 pacienta, u 2 pacientů nebyla příčina zjištěna.

Z celkového počtu 50 transplantací pankreatu proběhlo 10 pankreatektomií (20 %) v časném potransplantačním období, 4 pacienti poté následně podstoupili retransplantaci. Mezi příčiny explantace štěpu patřily 1× nekrotizující pankreatitida, 5× trombóza vena lienalis a/nebo vena portae štěpu, 2× krvácení, 2× infekce. K nejčastějším příčinám chirurgické revize v časném potransplantačním období ( $n = 10$ ) patřila infekce v oblasti štěpu pankreatu a/nebo krvácení. Porovnáním jednotlivých chirurgických technik bylo zjištěno, že v 1. období (1996–2004) proběhla graftektomie a/nebo revize u 9 pacientů z 19 (47 %), ve 2. období (2004–2011) u 8 pacientů ze 14 (57 %) a ve 3. období (od roku 2011) u 3 pacientů z 11 (27 %).

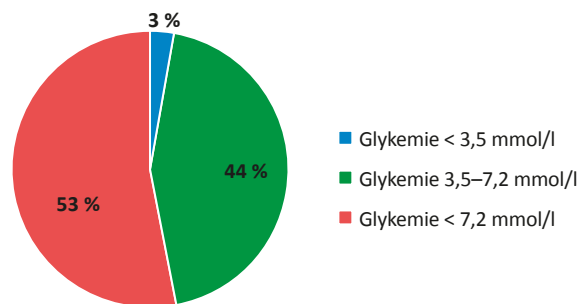
**Tab. 3** Ukazatele metabolické kompenzace po transplantaci Langerhansových ostrůvků

Čas od TxLO (měsíce)	HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	p	Dávka inzulínu (IU/kg) *	p	C-peptid nalačno (nmol/l)	p	C-peptid ve 120. min (nmol/l)	Frekvence těžkých hypoglykemií na pacienta a rok	p
1 M	53 (50–58)	0,00015	0,4 (0,31–0,45)	0,01923	0,2 (0,16–0,34)	0,00015	0,56 (0,42–0,76)		
3 M	47 (43–48)	0,00015	0,37 (0,26–0,45)	0,02938	0,18 (0,12–0,33)	0,00015	0,84 (0,32–1,3)		
6 M	52 (48–58)	0,00048	0,3 (0,2–0,4)	0,01539	0,26 (0,2–0,42)	0,00074	0,75 (0,51–0,97)		
12 M	55 (50–58)	0,00169	0,3 (0,2–0,4)	0,00379	0,41 (0,3–0,42)	0,00169	0,88 (0,5–1,4)	1 (0,8–2)	0,00256
24 M	58 (53–67)	0,01618	0,5 (0,4–0,7)	0,40129	0,2 (0,16–0,28)	0,00256	0,76 (0,49–0,85)	4 (3–5)	0,02938
<b>Čas od Tx pankreatu (měsíce)</b>									
12 M	37 (34–55)	$p < 0,00001$	0 u 73 % pacientů	$p < 0,00001$	1,03 (0,76–1,39)	$p < 0,00001$	1,96 (1,14–2,39)	0	$p < 0,00001$
24 M	38 (36–58)	$p < 0,00001$	0 u 68 % pacientů	$p < 0,00001$	0,79 (0,6–1,03)	$p < 0,00001$	1,51 (1,0–2,1)	0	$p < 0,00001$

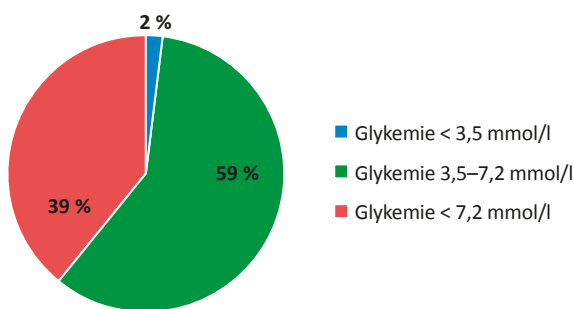
Pozn.: \* 18 % pacientů po TxLO bylo po přechodnou dobu nezávislých na inzulínu.



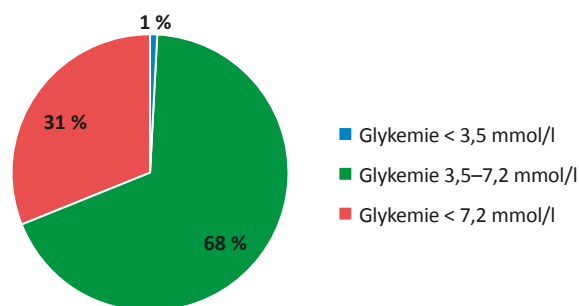
Obr. 6 Hodnocení CGM záznamu před TxLO



Obr. 7 Hodnocení CGM záznamu 1 měsíc od TxLO



Obr. 8 Hodnocení CGM záznamu 3 měsíce od TxLO



Obr. 9 Hodnocení CGM záznamu 6 měsíců od TxLO

Renální funkce byla u většiny pacientů po TxP stabilní, poklesu glykovaného hemoglobinu, redukcí výskytu těžkých hypoglykemií i významnému poklesu dávky inzulínu. Ve druhém roce přetrvával významný nárůst hladiny C-peptidu, snížení HbA<sub>1c</sub> i redukce počtu těžkých hypoglykemií, dávka inzulínu již nebyla významně nižší než před TxLO. Dle hodnocení záznamu z kontinuálního senzoru glykemie došlo po TxLO k výrazné stabilizaci diabetu.

## DISKUSE

V prvním roce od transplantace Langerhansových ostrůvků došlo k významnému vzestupu hladiny C-peptidu, poklesu glykovaného hemoglobinu, redukcí výskytu těžkých hypoglykemií i významnému poklesu dávky inzulínu. Ve druhém roce přetrvával významný nárůst hladiny C-peptidu, snížení HbA<sub>1c</sub> i redukce počtu těžkých hypoglykemií, dávka inzulínu již nebyla významně nižší než před TxLO. Dle hodnocení záznamu z kontinuálního senzoru glykemie došlo po TxLO k výrazné stabilizaci diabetu.

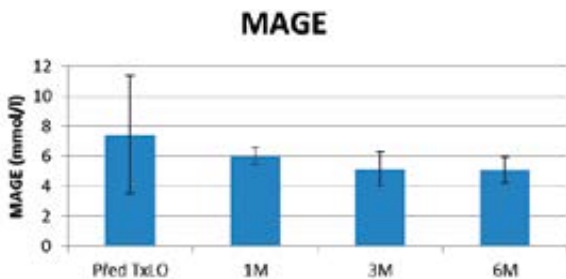
Primární kompozitní ukazatel 6 a 12 měsíců od poslední transplantace LO splnilo 45 % pacientů. Jednotlivé součásti

kompozitního ukazatele splnilo 6 a 12 měsíců od transplantace pro C-peptid 77 % pacientů, redukcí dávky inzulínu o  $\geq 30$  % jsme pozorovali u 72 % pacientů, nepřítomnost závažných hypoglykemií jsme zaznamenali u 68 % a HbA<sub>1c</sub>  $\leq 53$  mmol/mol u 60 % pacientů. Nejčastější komplikací transplantace LO bylo krvácení.

V prvním roce po transplantaci pankreatu měla většina pacientů výbornou funkci štěpu pankreatu bez nutnosti aplikace inzulínu, u 22 % pacientů však štěp selhal na podkladě rejekce či chirurgických komplikací s nutností jeho následného odstranění. Dva roky od transplantace pankreatu bylo 68 % pacientů stále bez potřeby inzulínu. Z chirurgických komplikací byly nejčastější infekce v oblasti štěpu pankreatu a/nebo krvácení. Po zavedení nové chirurgické techniky intraperitoneálního uložení štěpu došlo k výraznému poklesu četnosti komplikací s nutností chirurgické revize.

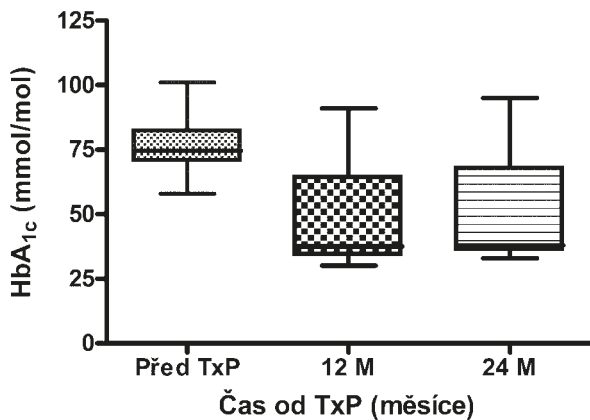
Transplantace Langerhansových ostrůvků nebo pankreatu jsou v obou případech léčebnou metodou pro diabetiky 1. typu s poruchou rozpoznávání hypoglykemií po selhání možností, které poskytuje intenzifikovaná inzulínová léčba. Ta dnes kromě strukturované a na hypoglykemie zaměřené edukace zahrnuje také použití moderních technologických postupů, jako jsou inzulínové pumpy a kontinuální monitorování hladiny glukózy v podkoží, i když jejich dostupnost zůstává zatím omezená (1–3).

Klinické hodnocení úspěšnosti transplantace LO by mělo vycházet z tzv. kompozitního ukazatele (kterým jsou nejčastěji zároveň měřitelný C-peptid, významné zlepšení hodnoty HbA<sub>1c</sub> a nepřítomnost těžkých hypoglykemií) (17,

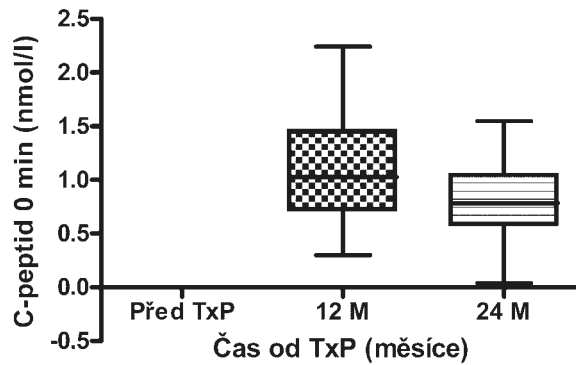


Obr. 10 Hodnocení lability diabetu (pomocí výpočtu MAGE – mean amplitude of glycemic excursions) u pacientů před a po TxLO

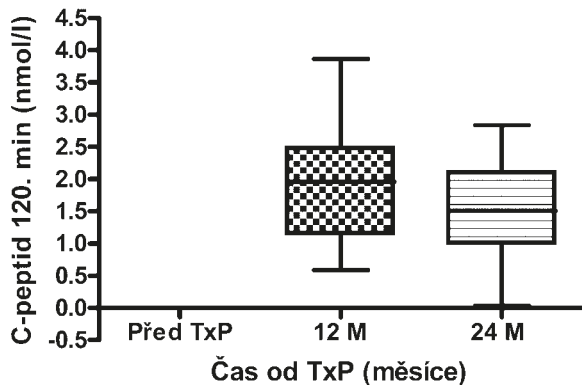




Obr. 11 Hodnoty glykovaného hemoglobinu před a po TxP



Obr. 12 Hodnoty C-peptidu nalačno před a po TxP



Obr. 13 Hodnoty C-peptidu po stimulaci po TxP

18), zatímco po transplantaci pankreatu bývá kritériem úspěchu nezávislost na inzulínu. Po transplantaci pankreatu dosáhlo v našem centru nezávislosti na inzulínu 73 %, resp. 68 % pacientů po 12 a 24 měsících od transplantace, přechodné nezávislosti na inzulínu po TxLO dosáhlo jen 18 % pacientů. Porovnáním s recentními světovými výsledky, kde po jednom roce od TxP dosahovalo nezávislosti na inzulínu 93 % pacientů a 90 % příjemců TxLO bylo po jednom roce rovněž bez potřeby inzulínu (19), máme zvláště u transplantací LO ještě mnoho rezerv.

Prvním a nejdůležitějším krokem je nutnost zlepšit techniku izolací Langerhansových ostrůvků a zvýšit tak výtěžnost izolačního procesu. Dalším prostorem ke zlepšení by mohla být alokace mladších dárců pankreatu k izolaci LO. Ti byli v naší sledované kohortě signifikantně starší v porovnání s těmi určenými k transplantaci pankreatu, a to 49 let (44–57) versus 36 let (29–38,5) ( $p < 0,05$ ). Měli rovněž vyšší BMI ve srovnání s dárci určenými k orgánové transplantaci (viz tab. 1), a to 26 kg/m<sup>2</sup> (24–29) vs. 23 kg/m<sup>2</sup> (20–27) ( $p = 0,00468$ ). Naše výsledky podporují závěry, jež publikovali Niclaussová a její spolupracovníci (20), kteří popsali lepší klinické výsledky transplantací LO ve skupině pacientů, kde byl dárci pankreatu mladší 45 let.

Cílem transplantace Langerhansových ostrůvků zůstává především stabilizace diabetu bez nutnosti dosažení nezávislosti na inzulínu. Její výhoda spočívá v podstatně menší

zátěži pro pacienta, zvláště pokud přidružené komorbidity činí operační výkon vysoce rizikovým, a v nižším výskytu komplikací, jež bývají lehčí než u transplantace pankreatu.

V současné době si transplantace LO a pankreatu nekonkurují, ale spíše se doplňují (21). Indikace k transplantaci pankreatu nebo LO se děje na základě posouzení celkového stavu pacienta, očekávaného cíle a významnou roli hraje také pacientovo přání. Transplantace LO je stále nová metoda, charakteristika příjemců LO se liší od příjemců transplantace pankreatu (většinou jde o starší pacienty, u nichž by byl operační výkon velmi rizikový, nebo se naopak jedná o mladé aktivní pacienty, kteří si větší chirurgický výkon nepřejí).

Světově významná centra (např. Ženeva či Edmonton) se specializují pouze na transplantaci LO a orgány si pro izolaci LO pečlivě vybírají. V našem centru je již dlouhodobě (od roku 1985) zavedená orgánová transplantace pankreatu s výbornými výsledky a nejlepší orgány jsou většinou určené k transplantaci pankreatu. V neposlední řadě se liší i financování obou typů výkonů. Transplantace pankreatu je hrazena z prostředků zdravotního pojištění podobně jako transplantace ledviny. U transplantace LO je hrazena ze zdravotního pojištění pouze hospitalizace, ostatní úkony včetně celého procesu izolace LO jsou v současné době financované pouze z grantových prostředků. Počet transplantací (a izolací) LO je tak výrazně limitován.

Ke zlepšení výsledků transplantací LO by tedy pomohlo zvýšení výtěžnosti počtu ostrůvků během izolace, dále alokace mladších dárců pankreatu srovnatelných s těmi pro orgánovou transplantaci a v neposlední řadě pokrytí nákladů na izolaci LO z prostředků zdravotního pojištění, jako je tomu např. ve Velké Británii (22), Švýcarsku a nověji i ve Francii (21).

Určité riziko také představuje možnost krvácení. Jeho nebezpečí jsme snížili zavedením nové metody s použitím fibrinového lepidla (Avitene Collagen Hemostat, Davol, A Bard Company, USA) aplikovaného do punkčního kanálu. Pokud by existovalo zvýšené riziko krvácení, je možné rovněž aplikovat ostrůvky laparotomicky malým řezem do dolní mezenterické žíly, podobně jako při současné transplantaci ledviny a LO, a vpich ošetřit suturou. Oproti perkutánní transhepatální aplikaci představuje tento postup menší riziko z hlediska vzniku krvácení do dutiny břišní a rozvoje intraparenchymového hematomu jater (23).

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s registračním číslem NT 14020-3/2013. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví vyhrazena.

Studie byla před zahájením schválena místní etickou komisí v rámci žádosti o udělení grantu. V souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nedochází ke střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

## Seznam použitých zkratk

<b>BMI</b>	body mass index
<b>IEQ</b>	islet equivalents (počet tzv. ostrůvkových ekvivalentů slouží k upřesnění počtu ostrůvků získaných izolací a použitých k transplantaci)
<b>MAGE</b>	mean amplitude of glycaemic excursions
<b>oGTT</b>	orální glukózový toleranční test
<b>TxLO</b>	transplantace Langerhansových ostrůvků
<b>TxP</b>	transplantace pankreatu

## Literatura

- Choudhary P, Rickels MR, Senior PA et al.** Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2015; 38(6): 1016–1029.
- Saudek F.** Transplantace pankreatu a pankreatických ostrůvků v léčbě diabetu. *Postgraduální medicína* 2012; 14: 11–18.
- Mindlová M, Saudek F.** Autonomní selhání způsobené recidivujícími hypoglykemiemi, jeho klinické hodnocení a terapie. *Praktický lékař* 2007; 87(1): 52–57.
- Rickels MR.** Recovery of endocrine function after islet and pancreas transplantation. *Curr Diab Rep* 2012; 12(5): 587–596.
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER et al.** Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339(2): 69–75.
- Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC et al.** Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990; 322(15): 1031–1037.
- Lee TC, Barshes NR, O'Mahony CA et al.** The effect of pancreatic islet transplantation on progression of diabetic retinopathy and neuropathy. *Transplant Proc* 2005; 37(5): 2263–2265.
- Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland DE et al.** Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. *Clin Transplant*. 2009; 23(4): 437–446.
- Barton FB, Rickels MR, Alejandro R et al.** Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999–2010. *Diabetes Care* 2012; 35: 1436–1445.
- Lehmann R, Graziano J, Brockmann J et al.** Glycemic control in simultaneous islet-kidney versus pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes: a prospective 13-year follow-up. *Diabetes Care* 2015; 38(5): 752–759.

**11. Saudek F, Girman P, Kříž J et al.** Léčba diabetu transplantací izolovaných Langerhansových ostrůvků. *Časopis lékařů českých* 2011; 150: 49–55.

**12. Koh A, Senior P, Salam A et al.** Insulin-heparin infusions peritransplant substantially improve single-donor clinical transplant success. *Transplantation* 2010; 89: 465–471.

**13. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA et al.** Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care* 1995; 18(4): 517–522.

**14. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM.** Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17(7): 697–703.

**15. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW et al.** Mean amplitude of glycaemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970; 19(9): 644–655.

**16. Girman P, Saudek F.** The IKEM pancreas and islet transplant program as part of healthcare for type 1 diabetes patients: retrospective analysis of outcome from 1983 to 2010. *Rev Diabet Stud*. 2011; 8(1): 35–43.

**17. Tiwari JL, Schneider B, Barton F, Anderson SA.** Islet cell transplantation in type 1 diabetes: an analysis of efficacy outcomes and considerations for trial designs. *Am J Transplant*. 2012; 12(7): 1898–1907.

**18. Alejandro R, Barton FB, Hering B, Wease S.** The CITR investigators. 2008 update from the collaborative islet transplant registry. *Transplantation* 2008; 86(12): 1783–1788.

**19. Moassesfar S, Masharani U, Frassetto LA et al.** A comparative analysis of the safety, efficacy, and cost of islet versus pancreas transplantation in nonuremic patients with type 1 diabetes. *Am J Transplant* 2016; 16(2): 518–526.

**20. Niclauss N, Bosco D, Morel P et al.** Influence of donor age on islet isolation and transplantation outcome. *Transplantation*. 2011; 91(3): 360–366.

**21. Niclauss N, Morel P, Berney T.** Has the gap between pancreas and islet transplantation closed? *Transplantation* 2014; 98(6): 593–599.

**22. Forbes S, McGowan NW, Duncan K et al.** Islet transplantation from a nationally funded UK centre reaches socially deprived groups and improves metabolic outcomes. *Diabetologia* 2015; 58(6): 1300–1308.

**23. Marada T, Lipár K, Adamec M et al.** Simultánní transplantace ledviny a Langerhansových ostrůvků. *Rozhledy v chirurgii* 2011; 90(2): 111–113.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Martina Zahradnická, Ph.D.**

Klinika diabetologie  
 Institut klinické a experimentální medicíny  
 Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4  
 Tel.: 261 362 299  
 e-mail: martina.zahradnicka@ikem.cz  
 mamd@ikem.cz

# Sekulární trend v tělesné výšce a hmotnosti dospělé populace v České republice

<sup>1</sup>Miroslav Kopecký, <sup>2</sup>Kateřina Kikalová, <sup>1</sup>Jiří Charamza

<sup>1</sup>Ústav pro studium odborných předmětů a praktických dovedností FZV UP v Olomouci

<sup>2</sup>Ústav normální anatomie LF UP v Olomouci

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 357–364

## SOUHRN

Sekulární změny v antropometrických parametrech odrážejí působení socioekonomických podmínek na jedince v interakci s dalšími faktory v průběhu 100–200 let. Cílem výzkumu bylo zjistit průměrnou tělesnou výšku a hmotnost u současné dospělé populace mužů od 19 do 94 let a žen od 19 do 86 let v České republice a porovnat průměrné hodnoty tělesné výšky a hmotnosti sledovaného souboru s referenčními hodnotami dospělé populace, které u nás byly zjištěny od roku 1895 do roku 2001.

Standardizovanou antropometrií byla změřena tělesná výška a hmotnost u 973 mužů ve věku 19–94 let a u 2606 žen ve věku od 19–86 let. Výzkum se uskutečnil v letech 2013–2015, použitými statistickými metodami byly t-test a jednofaktorová analýza rozptylu (ANOVA). Průměrná tělesná výška a hmotnost současného muže je 178,58 cm a 80,86 kg, u ženy činí 165,99 cm a 65,67 kg. Ženy vykazují proti mužům v průměrné tělesné výšce a hmotnosti významně nižší hodnoty – o 12,59 cm a 15,19 kg. Výsledky ukazují, že současní muži měří o 10,61 cm a váží o 9,01 kg více než muži v roce 1895. Současné ženy mají o 9,43 cm vyšší postavu, ale naopak váží o 0,58 kg méně než stejné staré ženy v roce 1895.

Porovnání výsledků od roku 1895 do roku 2015 ukazuje, že v současné době pravděpodobně dochází ke stagnaci či vyhasínání pozitivního sekulárního trendu v tělesné výšce mužů a žen. Hmotnost u mužů má stoupající trend, u žen je patrná stagnace.

## KLÍČOVÁ SLOVA

dospělá populace, tělesná výška, hmotnost, sekulární trend, antropologické výzkumy

## SUMMARY

**Kopecký M., Kikalová K., Charamza J. The secular trend in body height and weight in the adult population in the Czech republic**

Secular changes in anthropometric parameters reflect the effect of socio-economic conditions in interaction with other factors on individuals in the course of 100–200 years. The main aim of the research was to determine the average body height and weight for the current adult population of men 19 to 94 years old and women 19 to 86 years old in the Czech Republic, and to compare the average values of body height and weight of the monitored group with the reference values for the adult population observed in our country from 1895 to 2001.

Body height and weight were measured with standard anthropometry in 973 men aged 19–94 years and 2,606 women aged 19–86 years. The research was carried out from 2013 to 2015. Statistical tests: t-test, one-way analysis of variance (ANOVA). The average body weight and height of the current adult male is 178.58 cm and 80.86 kg, and of adult female 165.99 cm and 65.67 kg. When compared to men, women show significantly lower average height by 12.59 cm and lower weight by 15.19 kg. The results show that men today are about 10.61 cm higher and weigh 9.01 kilograms more than men in 1895. Today's women are about 9.43 centimeters taller, but weigh 0.58 kg less than women of the same age in 1895.

Comparison of results from 1895 to 2015 shows that at present there is likely stagnation or decline in the positive secular trend in body height among men and women. The weight of men is increasing while there is stagnation in the body weight of women.

## KEYWORDS

adult population, body height, body weight, secular trend, anthropological surveys

## ÚVOD

Sekulární trend je proces, který vede ke změnám v tělesném vývoji, růstu, velikosti nebo tvaru jedinců v určité populaci v rámci po sobě jdoucích generací žijících na stejném území. Jedná se o trend dlouhodobý (1–3). V posledním století pozorujeme u člověka nápadné růstové a vývojové urychlení. Zásadně se změnilo tempo postnatálního růstu, maturace i dosahované hodnoty adultní (3–5). Za posledních 100–200 let se ve všech zemích s vyšší socioekonomickou úrovní zvětšila tělesná výška a hmotnost dospělých a urychlil se růst a vývoj dětí a mládeže (4–6).

Tanner (7) uvádí, že dospělá tělesná výška reprezentuje nejen interakci genetických a ekologických faktorů, ale také

status sociální třídy, příjmu rodiny, vzdělání rodičů, úroveň hygieny a nemocnost. Odborníci se shodují v názoru (2), že sekulární trendy v antropometrických parametrech odrážejí socioekonomické změny a politické události v různých zemích. Za hlavní faktor ale považují socioekonomické podmínky. Velice výstižně tento fakt vyjádřil Tanner (8): „Růst je zrcadlem stavu společnosti.“

## HISTORICKÁ PERSPEKTIVA

Roku 1794 prof. J. A. Rieger, dobrý znalec českých poměrů, ve svém náčrtku „statistického zeměpisu Čech“ popsal somatický stav českého lidu následovně: „Po stránce tělesné jsou

Čechové střední výšky, nikoliv tlustí, ale svalnatí, houževnatí, pevní a silní.“ (sic) (9) Tělesná výška se zjišťuje od nepaměti při odvozech mladých mužů do vojenského výcviku (1–3, 9). Získané údaje tudíž představují výborný doklad o sekulárním trendu tělesné výšky v různých státech Evropy.

Matiegka (9) ve svém rozboru tělesné výšky uvádí, že průměrná výška 20letých branců při odvozech v letech 1889–1894 činila 165,7 cm. Zajímavé je jeho konstatování, že uvedený průměr se týká „mladíků teprve 20letých, kteří ještě několik let porostou (asi do 30–32 roků)“ (sic), a proto je nutné obyvatelstvo Čech považovat spíše za vysokorostlé nebo alespoň nadprůměrného vzrůstu v porovnání se všeobecným průměrem pro lidská plemena – pro muže dospělé, u kterých se uvádí průměrná tělesná výška 165 cm (9).

Matiegka (9, 10) při šetření, které prováděl v roce 1895 pro Národopisnou výstavu československou, zjistil u dospělých 24–50letých mužů průměrnou tělesnou výšku 169,2 cm a u dorostlých žen výšku 157,3 cm, tj. proti mužům o 12 cm nižší. Dále uvádí, že největší hmotnosti dosahují muži mezi 40. a 50. rokem, a to 72–73 kg. Jejich průměrná hmotnost pak činí 71 kg. Následně upřesňuje (9), že „odpočítáme-li váhu šatů, zbývá asi 69 kg“ (sic), a průměrná hmotnost ženy podle něj činí 65 kg. V uvedené době také Haškovec a Matiegka (11) provedli antropometrický výzkum mužů (n = 437) na pražské psychiatrické klinice. Zjistil, že průměrná výška činí 168,9 cm a hmotnost 60,9 kg.

Zjištěné hodnoty průměrné tělesné výšky a hmotnosti mužů a žen z roku 1895 v Čechách a na Moravě, tzn. v bývalém Rakousku-Uhersku, které uvádí Matiegka (9, 10), jsou zároveň základem pro srovnávací studie a hodnocení sekulárního trendu růstu dospělé populace pro následující antropologické výzkumy na území Československa (od roku 1918), později i v České republice (od roku 1993).

V meziválečném období se příliš nevěnovala pozornost sledování tělesných parametrů dospělé populace. Za zmínku stojí výzkum Knöbla (12) v Jeseníkách, kde proměřil dospělé obyvatelstvo ve 21 obcích. Cenný dokladový materiál pak předložil Malý (13), který zahrnuje vyšetření 567 sokolských závodníků ve věku od 18 do 50 let.

Po 2. světové válce byly antropologické výzkumy zaměřeny na sledování růstu obyvatelstva z regionálního hlediska (14, 15) nebo na profesní specializace, příkladem je celostátní sledování tělesných vlastností lesních dělníků (16, 17).

Systematické sledování somatického stavu dospělé populace bylo – vedle sledování dětí a mládeže – pravidelně od roku 1955 až do roku 1985 předmětem antropometrického měření na celostátních spartakiádách (s výjimkou roku 1970, kdy se spartakiáda nekonala). Spartakiádní výzkumy, využívající velké soustředění cvičenců z různých krajů republiky, se staly významným přínosem pro studium tělesných rozměrů dospělé československé populace. V roce 1955 řídili výzkum na I. celostátní spartakiádě Fetter, Titlbachová a Troníček, v roce 1960 na II. celostátní spartakiádě Fetter a Hajniš a v roce 1965 Fetter a Suchý (18). V roce 1975 navázali na tyto výzkumy Klementa, Machová a Menzelová (19). V této tradici pokračoval Bláha s kolektivem odborníků-antropologů při příležitosti Československé spartakiády 1980 (20, 21) a Československé spartakiády 1985 (22, 23).

V souvislosti s měřením dospělé populace je vhodné připomenout výzkum, který se uskutečnil v letech 1967–1974 (24) a výzkum z let 1970 a 1971 (25). Cenným příspěvkem k poznání naší populace byly výzkumy prováděné v rámci Mezinárodního biologického programu (IBP). Organizátorem

výzkumu na našem území byl doc. MUDr. V. Seliger (24). Součástí výzkumu v letech 1967–1974 bylo sledování somatického vývoje a fyzické zdatnosti u obyvatelstva ve věku od 12 do 55 let. Bylo sledováno 30 antropometrických údajů, tloušťka kožních řas pro stanovení procenta tuku v těle a fyzická zdatnost populace.

Ošancová a Hejda (25) uvádějí, že kromě dětí a mládeže výzkum zahrnoval věkové spektrum dospělé populace od 18 let do více než 70 let; v jeho rámci bylo změřeno celkem 942 osob (449 mužů, 493 žen). Soubor byl podroben komplexnímu vyšetření, které obsahovalo vyšetření klinické, somatometrické, sledování spotřeby potravin a biochemické parametry nutričního stavu.

V oblasti aplikované antropologie s využitím somatometrických parametrů v oděvním průmyslu byl proveden výzkum dospělé populace v letech 1990–1991 na území ČSFR, v němž byl sledován soubor 1000 mužů a 1066 žen ve věku 18–60 let (26). U celého souboru byly zjišťovány údaje o 42 somatometrických rozměrech u mužů a o 43 rozměrech u žen.

V následujících letech se u nás dospělá populace v rámci celostátních antropologických výzkumech nesledovala. Vlastní antropometrické měření dospělé populace bylo nahrazeno nepřímou metodou ve formě dotazníkového šetření, kdy oslovená dospělá osoba samohodnotí, resp. odhaduje svoji aktuální tělesnou výšku a hmotnost. Na tomto principu byly zjišťovány základní tělesné parametry dospělé populace při 5. a 6. celostátním antropologickém výzkumu dětí a mládeže (Česká republika), které proběhly v letech 1991 a 2001. V rámci těchto šetření dostávali rodiče dětí zahrnutých do výzkumu dotazníky, v nichž uvedli svoji tělesnou výšku a hmotnost (27, 28).

Sledováním základních somatických parametrů dospělé populace v České republice v rámci kontinuálního průzkumu výskytu obezity se od roku 2000 do roku 2013 zabývá agentura STEM/MARK (29–31). Prezentované výsledky průzkumu se věnují hodnocení BMI (kg/m<sup>2</sup>) a obvodu pasu (cm). V průzkumech z let 2000 (n = 3053), 2005 (n = 2096), 2008 (n = 2058), 2010 (n = 2065) a posledním z roku 2013 u souboru 2058 respondentů z celé České republiky však nejsou uváděny průměrné hodnoty tělesné výšky a hmotnosti, a proto nemůžeme porovnat výsledky našeho antropologického výzkumu s uvedenými průzkumy agentury STEM/MARK (29–31).

## METODIKA VÝZKUMU

Ve svém sdělení se zaměřujeme na hodnocení sekulárního trendu tělesné výšky a hmotnosti u české populace vycházející z údajů reprezentativních souborů mužů a žen, které byly měřeny v rámci antropologických výzkumů. Hlavním cílem našeho výzkumu bylo zjistit průměrnou tělesnou výšku a hmotnost u současné dospělé populace mužů od 19 do 94 let a žen od 19 do 86 let v České republice a získané výsledky porovnat s referenčními hodnotami dospělé populace, které u nás byly zjištěny od roku 1895 do roku 2001 v rámci reprezentativních transverzálních antropologických výzkumů.

Měření tělesné výšky a hmotnosti dospělé populace 19–94letých mužů a 19–86letých žen (viz tab. 1 a 2) bylo realizováno v průběhu let 2013–2015. Bylo vyšetřeno celkem 3579 probandů (973 mužů, 2606 žen).

Soubor tvoří jednak vysokoškolská studenti prezenčního a kombinovaného studia Univerzity Palackého v Olomouci (Fakulty zdravotnických věd, Přírodovědecké fakulty a Pedagogické fakulty) a dále muži a ženy, kteří byli měřeni



při několika zdravotně osvětových akcích pro širokou veřejnost. Sledovaný soubor tudíž zahrnoval probandy různých profesí a různé úrovně dosaženého vzdělání z celé České republiky. Měření dospělých osob proběhlo vždy na základě jejich ústního souhlasu a také souhlasu s anonymním publikováním naměřených parametrů.

Měření tělesné výšky a hmotnosti bylo prováděno podle metod standardizované antropometrie. Tělesná výška byla měřena antropometrem A-226 (32), tělesná hmotnost přístrojem InBody 230 (33). Tělesná výška a hmotnost byla měřena bez obuvi (naboso) a jen v nejnutnějším oblečení. Měření probíhala v uzavřených prostorech a měřené osoby tak měly možnost se svléknout v potřebném soukromí. U osob, které si nemohly nebo nechtěly z osobních důvodů svléknout oděv (šaty, kalhoty, u starších osob i s ohledem na zdravotní stav apod.), byla na diagnostickém přístroji InBody 230 provedena individuální úprava nastavení váhy v rozmezí od -0,5 do -1,0 kg.

Při zadávání hodnot tělesné výšky a data narození do diagnostického přístroje byl vypočítán věk jedince ke dni měření a osoba byla zařazena do příslušné věkové kategorie (viz tab. 3 a 4). Věkové kategorie pro porovnání sexuálního dimorfismu obou sledovaných dimenzí byly stanoveny podle členění WHO (4, 28). Věkové kategorie, které jsou uvedeny u referenčních souborů Československé spartakiády v letech 1955, 1960, 1965, 1975, 1980 a 1985 (18–23) a u 5. a 6. celostátního antropologického výzkumu dětí a mládeže v roce 1991 a 2001 (27, 28), kde se tělesná výška a hmotnost dospělé populace zjišťovaly pomocí dotazníkového šetření, jsou u sledovaného souboru respektovány.

Z naměřených somatických parametrů byly pro každou věkovou kategorii vypočteny:  $M$  = aritmetický průměr,  $Me$  = median,  $SD$  = směrodatná odchylka,  $VK$  = variační koeficient,  $R$  = variační rozpětí; určeny minimální a maximální hodnoty ( $x_{min}$ ,  $x_{max}$ ). Dále byly vypočítány meziroční rozdíly v tělesné výšce a hmotnosti (diff) v rámci sledovaného výzkumného souboru a rozdíly mezi průměrnými hodnotami sledovaných znaků mezi skupinami v příslušné věkové kategorii (d). Pro ověření normálního rozdělení dat byl použit Shapiro-Wilkův test normality.

Průměrné hodnoty tělesné výšky a hmotnosti sledovaného souboru mužů (dále jen Muži 2015) a žen (dále jen

Ženy 2015) byly porovnávány pomocí dvoustranného t-testu. Vzhledem k tomu, že u referenčních souborů mužů a žen měřených v průběhu československých spartakiád (dále jen ČS, resp. ČSS) a celostátních antropologických výzkumů v roce 1991 a 2001 (dále jen CAV) jsou stanoveny odlišné věkové kategorie, byl z publikovaných průměrných hodnot v příslušných věkových kategoriích vypočítán vážený aritmetický průměr ( $X$ ) (34). Z uvedeného důvodu také byly upraveny věkové kategorie sledovaného souboru Muži 2015 a Ženy 2015 tak, aby bylo možné porovnání probandů stejného stáří.

K porovnání průměrných hodnot sledovaného souboru Muži 2015 a Ženy 2015 a referenčních souborů ČSS a CAV, kde byly vypočítány vážené aritmetické průměry, byl použit jednostranný t-test. Pro statistické zhodnocení meziročních přírůstků v tělesné výšce a hmotnosti mužů a žen byla použita jednofaktorová analýza rozptylu (ANOVA) a Scheffeho *post-hoc* test. Statistické testy byly prováděny na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$  ( $*p < 0,05$ ) a  $\alpha = 0,01$  ( $**p < 0,01$ ) (34). Při hodnocení statistické významnosti zjištěných rozdílů ve velikosti znaků je nutné brát v úvahu, že při porovnávání skupin o vysokém počtu probandů vycházejí jako významné i velmi malé rozdíly. Z uvedených důvodů je nutné, jak uvádí Bláha a kol. (35), výsledky nepřeceňovat a brát v úvahu především skutečný biologický význam zjištěných rozdílů. Statistické zpracování výsledků bylo provedeno programem STATISTICA 12 CZ.

## VÝSLEDKY

Tělesná výška je nejčastěji zjišťovaným somatickým rozměrem při antropologických výzkumech. Tab. 1 a 2 prezentují souhrnné statistické charakteristiky souborů Muži 2015 a Ženy 2015. Z výsledků vyplývá, že ve 36 letech věku je muž průměrně 178,58 cm vysoký ( $Me = 179$  cm) a váží průměrně 80,86 kg ( $Me = 80,83$  kg). Průměrně vysoká žena ve věku 34 let měří 165,99 cm ( $Me = 166$  cm) a dosahuje průměrné hmotnosti 65,67 kg ( $Me = 63,75$  kg) (viz tab. 1 a 2). Z hlediska sexuálního dimorfismu činí rozdíl ve prospěch dospělého muže v porovnání s dospělou ženou v tělesné výšce 12,59 cm a v hmotnosti 15,19 kg.

Tab. 3 a obr. 1 uvádějí porovnání sexuálního dimorfismu v tělesné výšce mužů a žen od 19 do 89 let. Ve výsledcích uvádíme také věkovou kategorii *senilis* (75,00–89,99 roku) a u mužů i věkovou kategorii *kmetský věk* ( $\geq 90$  let), i když věková kategorie nespĺňuje požadavek tzv. biologického minima. Hlavním důvodem tak nízkého počtu mužů a žen v uvedených věkových kategoriích je jejich zdravotní stav, možnosti dopravy a někdy také nezájem o vlastní měření. Považujeme za vhodné ponechat uvedené kategorie v předkládané studii, protože dokládají určité vývojové trendy ve vývoji tělesné výšky a hmotnosti v nejstarším období ontogenetického vývoje (viz tab. 3 a 4, obr. 1 a 2).

Prvním důležitým poznatkem je, že u obou pohlaví dochází k postupnému snižování tělesné výšky v celém sledovaném věkovém období, avšak s rozdílným tempem. Vývoj tělesné výšky od období *adultus* (19,00–29,99 let) do období *maturus II* (45,00–59,99 let) ukazuje na stejné trendy

**Tab. 1** Statistické charakteristiky souboru 19–94letých mužů ( $n = 973$ )

Parametr	M	Me	$M_{min}$	$M_{max}$	R	SD	VK
Věk (roky)	36,57	30,00	19,00	94,00	75,00	17,69	48,39
Tělesná výška (cm)	178,58	179,00	159,50	202,00	42,50	6,70	3,75
Hmotnost (kg)	80,86	80,83	49,00	132,00	83,00	12,04	14,89

Pozn.:  $n$  = počet probandů;  $M$  = aritmetický průměr;  $Me$  = medián;  $M_{min}$  = minimální hodnota;  $M_{max}$  = maximální hodnota;  $R$  = variační rozpětí;  $SD$  = směrodatná odchylka;  $VK$  = variační koeficient.

**Tab. 2** Statistické charakteristiky souboru 19–86letých žen ( $n = 2606$ )

Parametr	M	Me	$M_{min}$	$M_{max}$	R	SD	VK
Věk (roky)	34,26	27,00	19,00	86,00	67,00	16,00	46,70
Tělesná výška (cm)	165,99	166,00	146,00	188,90	42,90	6,37	3,84
Hmotnost (kg)	65,67	63,75	47,60	128,50	80,90	11,62	17,69

Pozn.:  $n$  = počet probandů;  $M$  = aritmetický průměr;  $Me$  = medián;  $M_{min}$  = minimální hodnota;  $M_{max}$  = maximální hodnota;  $R$  = variační rozpětí;  $SD$  = směrodatná odchylka;  $VK$  = variační koeficient.

u mužů a žen. V uvedeném období je u mužů snížení tělesné výšky nepatrné (viz tab. 3 a obr. 1). Ani u žen nebyl zjištěn významný pokles mezi obdobími *maturus I* (30,00–44,99 let) a *maturus II* (viz tab. 3, obr. 1). Za uvedené období 41 let je snížení tělesné výšky u mužů o 0,92 cm a u žen o 1,67 cm.

Druhý poznatek vyplývá z trendu vývoje tělesné výšky mezi obdobími *maturus II* (45,00–59,99 roku) a *presenilis* (60,00–74,99 roku). U obou pohlaví byla zjištěna inflexe ve vývoji tělesné výšky, která se manifestuje jejím zřetelnějším poklesem. Mezi 60. a 74. rokem bylo zjištěno významné snížení tělesné výšky o 5,20 cm u mužů a o 3,95 cm u žen (viz tab. 3 a obr. 1) v porovnání s obdobím *maturus II*. Pokles tělesné výšky u mužů a žen je výrazný i v následujícím období *senilis* (75,00–89,99 let). Z porovnání průměrných tělesných výšek

mužů a žen v celém sledovaném období je zřetelný sexuální dimorfismus. Muži jsou ve věku 19–59 let ve všech věkových obdobích vyšší než ženy o 12,91–13,72 cm. Postupné snižování intersexuálního rozdílu je pak zaznamenáno v období *presenilis* (12,47 cm) a *senilis* (12,70 cm) (viz tab. 3 a obr. 1). Celkové výsledky ukazují, že průměrná tělesná výška za sledované období 19–89 let se u mužů snížila o 11,05 cm a u žen o 10,78 cm.

Výše uvedené snížení tělesné výšky od 19,00 do 89,99 let věku, tj. v průběhu 70 let života, je výsledkem společného působení genetických faktorů, životního stylu, zdravotního stavu jedince a v neposlední řadě anatomických a fyziologických involučních změn ve stáří (zvětšení hrudní kýfózy, atrofie meziobratlových plotének, kloubních chrupavek apod.).

Na rozdíl od tělesné výšky, která vykazuje u obou pohlaví

trvale sestupný trend, se u tělesné hmotnosti mezi 19 a 89 lety věku projevují odlišné vývojové tendence u mužů a žen (viz tab. 4, obr. 2) s tím, že křivka průměrných hodnot má u obou pohlaví konvexní průběh. Na rozdíl od tělesné výšky dochází k jejímu postupnému zvyšování – u mužů do období *maturus II*, v případě žen i v období *presenilis*. Přitom přírůstky v tělesné hmotnosti jsou výrazně vyšší než u tělesné výšky, u níž dochází k postupnému snižování (viz tab. 4 a obr. 2). Tím se také výrazně mění proporční vztahy, např. hmotnostně-výškový poměr a poměr jednotlivých komponent tělesného složení, u mužů a žen. V dalších obdobích dochází u mužů k opačnému

**Tab. 3** Porovnání tělesné výšky (cm) 19–89letých mužů a žen

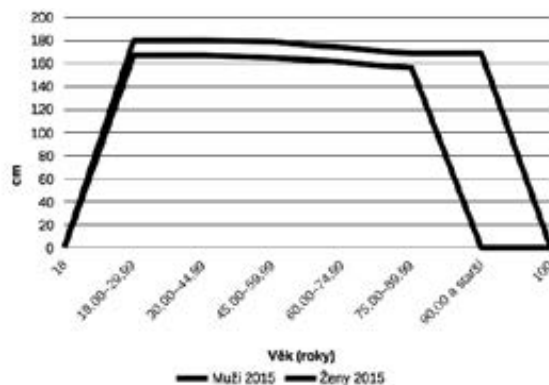
Věk	Muži 2015				Ženy 2015				d	t-test
	n	M	SD	diff	n	M	SD	diff		
19,00–29,99	479	179,85	6,46	–	1368	166,88	6,06	–	12,97	0,000**
30,00–44,99	154	179,60	6,92	–0,25	504	166,69	6,20	–0,19	12,91	0,000**
45,00–59,99	215	178,93	5,17	–0,67	491	165,21	6,29	–1,48**	13,72	0,000**
60,00–74,99	82	173,73	6,31	–5,20**	210	161,26	6,06	–3,95**	12,47	0,000**
75,00–89,99	37	168,80	4,33	–4,93**	33	156,10	6,83	–5,16**	12,70	0,000**
90,00 a starší	6	168,82	9,19	0,02	–	–	–	–	–	–

Pozn.: n = počet probandů; M = aritmetický průměr; SD = směrodatná odchylka; diff = rozdíl průměrných hodnot sousedních věkových kategorií a jejich statistická významnost (ANOVA); d = rozdíl průměrných hodnot mezi muži a ženami v příslušné věkové kategorii; t-test = hladina významnosti; \*\*p < 0,01.

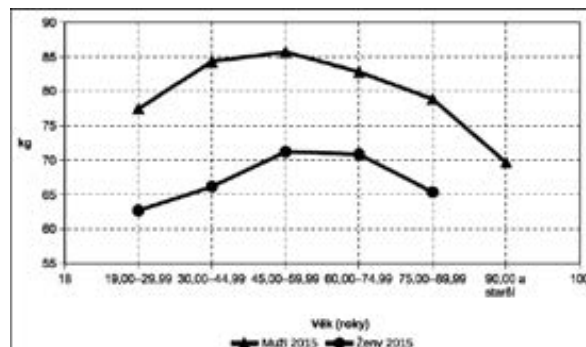
**Tab. 4** Porovnání tělesné hmotnosti (kg) 19–89letých mužů a žen

Věk	Muži 2015				Ženy 2015				d	t-test
	n	M	SD	diff	n	M	SD	diff		
19,00–29,99	479	77,45	11,73	–	1368	62,67	10,15	–	14,78	0,000**
30,00–44,99	154	84,34	11,95	6,59**	504	66,14	11,49	3,47**	18,20	0,000**
45,00–59,99	215	85,71	9,91	1,37	491	71,21	12,37	5,07**	14,50	0,000**
60,00–74,99	82	82,82	12,50	–2,89	210	70,84	12,46	–0,37	11,98	0,000**
75,00–89,99	37	78,86	9,86	–3,96**	33	65,35	8,36	–5,49**	13,51	0,000**
90,00 a starší	6	69,62	9,49	–9,24**	–	–	–	–	–	–

Pozn.: n = počet probandů; M = aritmetický průměr; SD = směrodatná odchylka; diff = rozdíl průměrných hodnot sousedních věkových kategorií a jejich statistická významnost (ANOVA); d = rozdíl průměrných hodnot mezi muži a ženami v příslušné věkové kategorii; t-test = hladina významnosti; \*\*p < 0,01.



**Obr. 1** Intersexuální dimorfismus v tělesné výšce (cm)



**Obr. 2** Intersexuální dimorfismus v tělesné hmotnosti (kg)

trendu, tj. ke snižování průměrné hmotnosti v období *presenilis*, u žen je zaznamenán obrat v průběhu křivky, kdy dochází ke snižování tělesné hmotnosti, až v období *senilis* (viz tab. 4 a obr. 2). Z hlediska sexuálního dimorfismu mají muži v porovnání se stejně starými ženami ve sledovaných obdobích průměrnou hmotnost vždy vyšší. Největší mezi-pohlavní rozdíl byl zjištěn v období *maturus I* (30,00–44,99 let), kdy muži mají průměrnou hmotnost o 18,20 kg vyšší než ženy (viz tab. 4 a obr. 2).

Z předkládaných výsledků rovněž vyplývá, že finální průměrnou tělesnou výšku a hmotnost mužů a žen z celé sledované populace ovlivňuje výběr věkových kategorií, ze kterých jsou vypočítány, jak dokládají tab. 3 a 4. Výsledky ukazují, že zahrnutí věkových období *presenilis*, *senilis* a *kmetický věk* do stanovení průměrné tělesné výšky a hmotnosti populace, může konečné hodnoty sledovaných základních parametrů podstatně ovlivnit.

## DISKUSE

Tělesná výška a hmotnost představují základní ukazatele tělesného stavu a současně se jedná o multifaktoriální znaky, které odrážejí genetické faktory a komplex životních podmínek minulé a současné populace.

Vývoj tělesné výšky v populaci dobře dokumentuje sledování tělesné výšky branců. Matiegka (9) uvádí, že průměrná tělesná výška českých 20letých branců „*jest asi 165,7 čili okrouhle též 166 cm*“ (sic) a je hned za Jihoslovany (Slovinsko, Chorvatsko). Za nimi následují Němci a další evropské národy a na posledním místě jsou pak Rusíni a Poláci.

Prokopec (36) podává přehled vývoje tělesné výšky u 18letých od roku 1921 do roku 1969. V roce 1921 byla průměrná tělesná výška branců 166,4 cm, v roce 1928 dosahovala 167,1 cm, v roce 1955 činila 170,1 cm a v roce 1969 byla průměrná tělesná výška 174,1 cm. Údaje o tělesné výšce branců pak Prokopec (37) doplňuje výzkumem tělesné výšky 18letých branců v Praze. Zjistil, že průměrná tělesná výška v 10 obvodech Prahy se pohybuje v rozmezí od 176 do 178,3 cm. Prokopec (38) dále provedl rozdělení tělesné výšky u souboru 20–49letých mužů a žen z výzkumu v letech 1967–1971, kde uvádí střední tělesnou výšku v rozmezí u mužů 160–169 cm a u žen 149–158 cm.

Průměrné hodnoty tělesné výšky 665 branců, měřených v letech 2001–2002, uvádí Jirkovský (39). Z výsledků vyplývá, že průměrná tělesná výška 18–19letých branců ( $n = 430$ ) je 179,5 cm a u 20–24letých branců ( $n = 225$ ) dosahuje 180,38 cm. Z výše uvedených výsledků je patrné, že průměrná tělesná výška 20letých mužů/branců se od roku 1895 do roku 2001 zvýšila o 14,38 cm. Prezentované údaje ze zaběhnutého systému sledování a z odvodů 18–20letých branců dokumentují postup sekulárního růstu průměrné tělesné výšky na našem území.

Vývojové změny v tělesné výšce mužů a žen od roku 1895 do roku 2015, tj. za posledních 120 let, prezentují tab. 5 a 6. Než přistoupíme k analýze vývoje tělesné výšky, upřesňujeme, že při analýze publikovaných dat jsme se potýkali s problematikou určení věkových kategorií a průměrných hodnot tělesné výšky a hmotnosti dospělé populace, které byly zjišťovány v rámci prezentovaných výzkumů (viz tab. 5 a 6).

Uváděné hodnoty tělesné výšky a hmotnosti u mužů a žen, které byly antropometricky vyšetřeny v roce 1895 (9) a v letech 1990–1991 (26), jsou prezentovány jako aritmetické průměry ( $M$ ) tak, jak je autoři uvádějí ve svých odborných publikacích. V případě Mezinárodního biologického výzkumu (dále jen IBP) (24) a československých spartakiád 1955, 1960,

1965 (18), 1975 (19), 1980 (20) a 1985 (23) byly uváděny rozdílné konečné věkové kategorie a nejsou k dispozici ani celkové průměrné hodnoty tělesné výšky a hmotnosti pro všechny věkové kategorie u měřené dospělé populace. Z těchto důvodů byly z publikovaných dat vypočítány vážené aritmetické průměry ( $X$ ), které jsou uváděny u příslušných věkových kategorií. V případě průměrných hodnot tělesné výšky a hmotnosti mužů a žen, jež byly získány formou dotazníkového šetření samotnými probandy z 5. CAV 1991 (27) a 6. CAV 2001 (28), se také jedná o vážené aritmetické průměry ( $X$ ) uváděných věkových kategorií. U sledovaného souboru mužů (dále jen Muži 2015) a žen (dále jen Ženy 2015) byly aritmetické průměry vypočítány vždy vzhledem k příslušným věkovým kategoriím uváděných výzkumů.

Tab. 5 a 6 ukazují, že průměrné hodnoty tělesné výšky a hmotnosti u mužů a žen od roku 1895 do roku 2015 postupně rostou, i když se vyskytují období stagnace či poklesu. Logicky nejvyšší rozdíl v tělesné výšce mužů a žen vykazuje období mezi roky 1895 a 1955. Za uvedené období 60 let se zvýšila průměrná tělesná výška mužů o 3,41 cm a žen o 3 cm. V následujícím období 1955–1960 dochází u mužů ke zvýšení tělesné výšky, které je vystřídáno obdobím stagnace, kdy v letech 1960 a 1965 dosahují účastníci československé spartakiády shodné tělesné výšky (viz tab. 5). Určitý pokles tělesné výšky u mužů (-2,09 cm) a žen (-1,27 cm) můžeme zaznamenat z výsledků výzkumu z let 1990–1991 (26) (viz tab. 5 a 6). Vysvětlení uvedeného poklesu tělesné výšky u obou pohlaví lze spatřovat také v tom, že do výzkumu byly podle autorů (26) zahrnuty převážně oblasti střední Moravy a jen v omezeném rozsahu i další české a slovenské lokality. Naproti tomu v námi prezentovaných výsledcích se jedná o referenční soubory, které byly změřeny nebo dotazovány na území celé České republiky.

Poslední antropologické výzkumy v roce 1991 (27) a 2001 (28), kdy oslovení rodiče měřených dětí pouze uváděli hodnoty své tělesné výšky a hmotnosti (samohodnocení tělesné výšky a hmotnosti), již naznačují postupnou stabilizaci a vyhasínání sekulárního trendu růstu tělesné výšky (2, 4). Pokud srovnáme antropometricky změřenou průměrnou tělesnou výšku našeho souboru mužů a žen s výsledky dotazníkového šetření z 6. CAV 2001, lze konstatovat, že dochází ke stagnaci tělesné výšky dospělé populace v důsledku vyznávání sekulárního trendu, tzn. dosahování vyšších finálních hodnot tělesné výšky, resp. i jiných znaků, a dovršení geneticky determinované tělesné výšky ve vzájemné interakci s environmentálními faktory.

Sekulární trend ukazuje na odlišný vývoj v tělesné hmotnosti u mužů a žen od roku 1895 do roku 2015 (viz tab. 5 a 6). Prvním zajímavým zjištěním je, že v případě tělesné hmotnosti v roce 1955 (18, 19) byl u mužů zjištěn přírůstek 2,53 kg (viz tab. 5) proti výsledkům z roku 1895 (9), zatímco u žen byla v uvedeném roce zjištěna nižší tělesná hmotnost o 2,87 kg v porovnání se stejně starými ženami v roce 1895 (viz tab. 6).

U mužů pak v dalších obdobích pozorujeme kontinuální přírůsteky v tělesné hmotnosti až do roku 2015, s výjimkou roku 1960 a 1980, kdy byl zaznamenán pokles v porovnání s předcházejícím obdobím. Ten lze vysvětlit jednak výběrem cvičenců na spartakiády podle obtížnosti skladeb, jak uvádí Bláha a kol. (20), a dále rozdílnými věkovými kategoriemi, které byly do uvedených výzkumů zahrnuty (ČSS 1975: věková kategorie 19,00–64,99 roku; ČSS 1980: věková kategorie 19,00–34,99 roku), tj. ze kterých byly vypočítány vážené aritmetické průměry (viz tab. 5). U žen se naopak sekulární



trend za celé sledované období v tělesné hmotnosti neprojevil (viz tab. 6). Jak již bylo uvedeno, u žen měřených v roce 1955 byla zjištěna nižší tělesná hmotnost o 2,87 kg v porovnání se stejně starými ženami z roku 1895. Tuto skutečnost můžeme vysvětlit výběrem cvičenek a přípravou na spartakiádní cvičení (fyzická zátěž v průběhu pravidelného nácvičku spartakiádní skladby) a pravděpodobně i důsledky válečného a poválečného období ve smyslu nedostatečného zásobování obyvatelstva potravinami.

V následujícím období od roku 1955 do roku 2015 pozorujeme, že vážené aritmetické průměry (X-H) u uváděných antropologických výzkumů a aritmetické průměry (M-H) našeho souboru Ženy 2015 (viz tab. 6) dosahují nižších nebo shodných průměrných hodnot v porovnání se ženami z roku 1895 (9). Na tento trend zeštíhlování postavy u žen již upozornili ve svých výzkumech Bláha a kol. (20, 22) a Vignerová

a kol. (28), především u mladších věkových skupin žen, jak ukazují tab. 4 a 6. Prokopec (40) v této souvislosti uvádí, že průměrná hmotnost 18letých žen se za 40 let od roku 1951 do roku 1991 prakticky nezměnila.

Dalším významným projevem sekulárního trendu je věk dosažení adultní, dospělé tělesné výšky mužů a žen. Podle výsledků antropologických výzkumů od roku 1895 do roku 2015 nejen roste průměrná tělesná výška obyvatelstva, ale také se zrychluje tělesný růst, tzn. určité hodnoty tělesné výšky se objevují v ontogenetickém období dříve, než tomu bylo u předcházejících generací.

Matiegka (9) při hodnocení tělesné výšky 20letých mladíků-branců uvádí, že „ještě několik let porostou (asi do 30–32 roků)“ (sic). Podle Prokopce (36) u současné generace kulminuje růst mužů v 19 a u žen v 17 letech. Bláha a kol. (20) na základě výsledků ČSS 1980 uvádějí kulminaci tělesné výšky mužů

Tab. 5 Sekulární trend tělesné výšky (cm) a hmotnosti (kg) u mužů od roku 1895 do roku 2015

Antropologické výzkumy	Věkové kategorie	Muži 1895–2001			Sekulární trend (přírůstky)		Muži 2015			Muži 1895–2001 – Muži 2015 (diference)	
		n	X-TV	X-H	TV	H	n	M-TV	M-H	TV	H
Matiegka 1895	do 50,00	3160	169,2	71	–	–	762	179,81**	80,01**	10,61	9,01
ČS 1955	19,00–54,99	2732	172,61	73,53	3,41	2,53	795	179,73**	80,43**	7,12	6,90
ČSS 1960	19,00–64,99	3544	173,72	72,96	1,11	–0,57	887	179,29**	80,95**	5,57	7,99
ČSS 1965	19,00–64,99	1710	173,67	75,05	–0,05	2,09	887	179,29**	80,95**	5,62	5,90
IBP 1967–1974	18,00–55,00	571	174,96	76,02	1,29	0,97	806	179,65**	80,54**	4,69	4,52
ČSS 1975	19,00–64,99	1640	175,43	75,43	0,47	–0,59	887	179,29**	80,95**	3,86	5,52
ČSS 1980	19,00–34,99	335	176,49	73,03	1,06	–2,4	531	179,79**	77,93**	3,30	4,90
ČSS 1985	19,00–54,99	873	177,39	76,92	0,9	3,89	795	179,73**	80,43**	2,34	3,51
ČSFR 1991	18,00–60,00	1000	175,30	81,1	–2,09	4,18	862	179,37**	80,77	4,07	0,33
5. CAV 1991	od 19,00	82 819	178,04	–	2,74	–	973	178,57*	80,72	0,53	–
6. CAV 2001	od 19,00	40 798	179,41	–	1,37	–	973	178,57**	80,72	0,83	–

Pozn.: n = počet probandů; M = aritmetický průměr; X = vážený aritmetický průměr; TV = tělesná výška (cm); H = tělesná hmotnost (kg), \* p < 0,05; \*\* p < 0,01 – t-test = hladina významnosti.

Tab. 6 Sekulární trend tělesné výšky (cm) a hmotnosti (kg) u žen od roku 1895 do roku 2015

Antropologické výzkumy	Věkové kategorie	Ženy 1895–2001			Sekulární trend (přírůstky)		Ženy 2015			Ženy 1895–2001 – Ženy 2015 (diference)	
		n	X-TV	X-H	TV	H	n	M-TV	M-H	TV	H
Matiegka 1895	do 50,00	694	157,30	65,00	–	–	2087	166,73**	64,42*	9,43	0,58
ČS 1955	19,00–54,99	2450	160,30	62,13	3,00	–2,87	2222	166,65**	64,79**	6,35	2,66
ČSS 1960	19,00–64,99	5347	161,27	62,05	0,97	–0,08	2474	166,32**	65,45**	5,05	3,40
ČSS 1965	19,00–64,99	2341	162,25	63,58	0,98	1,53	2474	166,32**	65,45**	4,07	1,87
IBP 1967–1974	18,00–55,00	500	162,54	65,48	0,29	1,90	2249	166,60**	64,84**	4,06	0,63
ČSS 1975	19,00–64,99	3610	163,48	61,76	0,94	–3,72	2474	166,32**	65,45**	2,84	3,69
ČSS 1980	19,00–34,99	359	164,73	59,27	1,25	–2,49	1501	166,92**	62,84**	2,19	3,57
ČSS 1985	19,00–54,99	1130	164,17	61,58	0,56	2,31	2222	166,64**	64,79**	2,47	3,21
ČSFR 1991	18,00–60,00	1066	162,90	65,60	–1,27	4,02	2396	166,48**	65,27	3,58	0,33
5. CAV 1991	od 19,00	84 564	165,08	–	2,18	–	2606	165,99**	65,30	0,91	–
6. CAV 2001	od 19,00	42 492	166,39	–	1,31	–	2606	165,99**	65,30	–0,40	–

Pozn.: n = počet probandů; M = aritmetický průměr; X = vážený aritmetický průměr; TV = tělesná výška (cm); H = tělesná hmotnost (kg), \* p < 0,05; \*\* p < 0,01 – t-test = hladina významnosti.



v 18 letech a u žen mezi 16. a 17. rokem. Tyto výsledky jsou potvrzeny měřením chlapců/mužů a dívek/žen v roce 1985 (22, 23), v roce 2001 (28) a v roce 2014 (41).

Zajímavým projevem sekulárního trendu je rozdíl mezi průměrnou tělesnou výškou a hmotností u mužů a žen. V průběhu sekulárního trendu od roku 1895, kdy byl průměrný intersexuální rozdíl dospělých v tělesné výšce 11,90 cm a v hmotnosti 6 kg, dochází k postupnému zvyšování rozdílu v těchto základních somatických parametrech (viz tab. 5 a 6). Ukazuje se, že uvedený věk 16–17 let u žen a 18 let u mužů hraje významnou úlohu při hodnocení tělesné výšky. V roce 1955 (18) dosahoval průměrný rozdíl mezi mužem a ženou 12,31 cm a 11,40 kg, v roce 1985 (23) 13,22 cm a 15,34 kg a námi již uváděný rozdíl mezi současným mužem a ženou je 12,59 cm a 15,19 kg. Výsledky tak ukazují, že se rozdíl mezi dospělým mužem a ženou v tělesné výšce (resp. procentuální nárůst) za posledních 120 let (1895–2015) zvýšil o cca 0,7 cm (tj. cca o 6 %), ale u tělesné hmotnosti vzrostl o více než 9 kg (tj. cca o 153 %).

Uvedený sekulární trend zvyšování tělesné hmotnosti u dospělých mužů již také potvrdila Vignerová a kol. (28). Podle výsledků 6. CAV 2001 (28) je podíl otců měřených dětí v kategoriích BMI > 25 (kg/m<sup>2</sup>) podstatně vyšší než podíl matek. Tento trend souvisí se zvyšováním procentuálního podílu mužů v kategoriích nadváha a obezita (29–31, 42, 43).

## ZÁVĚR

Výsledky antropologického výzkumu dokumentují, že sexuální dimorfismus v tělesné výšce a hmotnosti současných mužů a žen se projevuje v celém období dospělosti. Průměrná tělesná výška a hmotnost, která byla určena u sledovaného souboru současných 19–94,99letých mužů, je 178,58 cm a 80,86 kg, u 19–86letých žen činí 165,99 cm a 65,67 kg. Je zřejmé, že celkovou průměrnou tělesnou výškou a hmotností populace snižují věkové kategorie probandů, kteří svým chronologickým věkem spadají do kategorií *presenilis*, *senilis*, případně *kmetský věk*. Právě v období *presenilis* dochází u obou pohlaví k poklesu tělesné výšky. U tělesné hmotnosti je pokles mírnější. Pokud přihlídneme k tomuto faktu, můžeme konstatovat, že průměrná tělesná výška a hmotnost ve věkové kategorii *adultus* (19,00–29,99 roku) je u muže 179,85 cm a 77,45 kg a u ženy 166,88 cm a 62,67 kg.

Z hlediska sexuálního dimorfismu v tělesné výšce osciluje rozdíl mezi mužem a ženou ve věkovém rozmezí 19–89,99 let v tělesné výšce od 12,47 do 13,72 cm a s postupujícím věkem vykazuje klesající tendenci. V případě tělesné hmotnosti se rozdíl pohybuje v rozmezí 11,98–18,20 kg. Souhrnně můžeme uvést, že „zaostávání“ průměrné tělesné výšky a hmotnosti žen za průměrnou tělesnou výškou a hmotností mužů činí 12,59 cm a 15,19 kg.

Porovnání průměrných hodnot dospělých mužů a žen z reprezentativních výzkumů za období 1895–2015 potvrzuje pozitivní sekulární trend v tělesné výšce, který však již od roku 1991 vykazuje postupné vyhasínání až stagnaci. Naopak u tělesné hmotnosti byl zaznamenán rozdílný trend u mužů a u žen. U žen se za posledních 120 let tělesná hmotnost nezměnila a pohybuje se okolo 65 kg. U mužů se tělesná hmotnost zvýšila v průměru o 9 kg.

Z analýzy výsledků vyplývá, že při hodnocení sekulárního trendu je nutné brát zřetel na faktory, které ovlivňují změny v tělesné výšce a hmotnosti u dospělé populace. Změny ve sledovaných základních somatických parametrech jsou dány

jednak faktory na úrovni sledovaného jedince (genetické faktory, životní styl, zdravotní stav, životní prostředí, socioekonomické faktory, involuční změny), jež na dotyčného působí od období dospělosti, a za druhé na úrovni sledované populace (tzn. které věkové kategorie jsou zařazeny do celkového hodnocení vývoje tělesné výšky a hmotnosti).

Výsledky vývoje tělesné výšky mužů a žen naznačují, že v současné době dochází ke zpomalení až zastavení zvyšování tělesné výšky v důsledku vyčerpání růstového genetického potenciálu v interakci se socioekonomickými podmínkami a ekologickými faktory. Nelze však vyloučit, že pozitivní trend v tělesné výšce se může opět projevit v budoucím období v důsledku nástupu mladší generace mužů a žen, kteří budou zahrnuti do antropologických výzkumů. Uvedený sekulární trend, a to buď ve smyslu stagnace, nebo naopak pokračujícího zvyšování tělesné výšky a případně i hmotnosti, mohou potvrdit jen další antropologické transverzální výzkumy dospělé populace.

## Seznam použitých zkratk

<b>BMI</b>	<i>body mass index</i>
<b>CAV</b>	Celostátní antropologický výzkum
<b>ČSS</b>	Československá spartakiáda
<b>IBP</b>	Mezinárodní biologický program
<b>WHO</b>	Světová zdravotnická organizace

## Literatura

1. Hermanussen M et al. Auxology - Studying Human Growth and Development. *Schweizerbart Science Publisher*, Stuttgart, 2013.
2. Bodzsár EB, Susanne C. Secular growth changes in Europe. *Eötvös University Press*, Budapest, 1998.
3. Ulijaszek SJ, Johnston FE, Preece MA. The Cambridge encyclopedia of human growth and development. *Cambridge University Press*, 1998.
4. Bláha P, Susanne C, Rebato E. Essentials of Biological Anthropology. *Karolinum*, Praha, 2007.
5. Cole TJ. Secular trends in growth. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 317–324.
6. Vignerová J, Bláha P, Riedlová J. Antropologické parametry dětí a sociálně-ekonomické podmínky. *Psychologie v ekonomické praxi* 2005; 15(1–2): 57–63.
7. Tanner JM. Growth as a target-seeking function. Catch-up and catch-down growth in man. In: Falkner F, Tanner JM (eds). *Human Growth*. *Plenum Press*, London, 1986: 167–179.
8. Tanner JM. Growth as a measure of the nutritional and hygienic status of a population. *Horm Res* 1992; 38(suppl. 1): 106–115.
9. Matiegka J. Tělesné vlastnosti Českého lidu. *Nakl. Jos R. Vilímek*, Praha, 1918.
10. Matiegka J. Somatologie školní mládeže. *Česká akademie věd a umění*, Praha, 1927.
11. Haškovec L, Matiegka J. Příspěvek k antropologii obyvatelstva země české. *Národopisný sborník československý* 1895; IV.
12. Suchý J. Vývojová antropologie obyvatelstva ČSR. *Univerzita Karlova*, Praha, 1972.
13. Malý J. Rovnocennost lidských plemen po stránce tělesné. *Česká akademie věd a umění*, Praha, 1934.
14. Dokládál M. Antropometrie Hlučičanů. *Spisy Přírodovědecké fakulty MU* 1953; 343.
15. Pavelčík J. Městys Nivnice. *Zprávy Antropologické spol.* 1948; 1(4): 3–5.
16. Prokopec M. Tělesné rozměry lesních dělníků a jejich změny s věkem. *Práce výzk. ústavů lesnických* 1958; 14: 13–16.
17. Suchý J. Oblastní rozdíly v tělesné stavbě lesních dělníků. *Práce výzk. ústavů lesnických* 1959; 14: 37–53.
18. Fetter V, Suchý J. Základní tělesné rozměry cvičenců III. CS ve srovnání s rozměry cvičenců I. CS a II. CS. *Teorie a praxe tělesné výchovy* 1966; 14: 248.
19. Klementa J, Machová J, Menzelová M. Základní tělesné rozměry cvičenců ČSS 1975 ve srovnání s rozměry cvičenců I., II. a III. ČSS. *Teorie a praxe tělesné výchovy* 1976; 24(4): 685–700.

- 20. Bláha P a kol.** Antropometrie československé populace od 6 do 35 let. Československá spartakiáda 1980. *OZZ VS*, Praha, 1982.
- 21. Bláha P a kol.** Antropometrie československé populace od 6 do 35 let. Československá spartakiáda 1980. *OZZ VS ÚNZ NVP*, Praha, 1984.
- 22. Bláha P a kol.** Antropometrie československé populace od 6 do 55 let. Československá spartakiáda 1985. Díl I, část 1. *ÚNZ VS*, Praha, 1986.
- 23. Bláha P a kol.** Antropometrie československé populace od 6 do 55 let. Československá spartakiáda 1985. Díl I, část 2. *ÚNZ VS*, Praha, 1986.
- 24. Seliger V, Bartůněk Z.** Tělesná zdatnost obyvatelstva ČSSR ve věku 12–55 r. *Univerzita Karlova*, Praha, 1977.
- 25. Ošancová K, Hejda S.** Problém otýlosti u obyvatelstva. *Avicenum, zdravotnické nakladatelství*, Praha, 1974.
- 26. Šteigl J, Krátoska J, Zieglerová H.** Příspěvek k rozměrové a tvarové charakteristice české populace mužů a žen. In: Sborník referátů z 11. antropologických dnů – září 1998. *Univerzita Palackého*, Olomouc, 1999: 123–148.
- 27. Lhotská L, Bláha P, Vignerová J a kol.** V. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 1991 (České země). Zpracování dotazníků pro rodiče. *Státní zdravotní ústav*, Praha, 1995.
- 28. Vignerová J, Riedlová J, Bláha P a kol.** 6. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001 Česká republika. *Přírodovědecká fakulta UK, Státní zdravotní ústav*, Praha, 2006.
- 29.** Životní styl a obezita – longitudinální epidemiologické studie prevalence obezity v ČR. *Zpráva o projektu*. Praha, leden 2006. Dostupné na: [www.khsova.cz/03\\_plneni/files/obezita\\_dospeli.pdf](http://www.khsova.cz/03_plneni/files/obezita_dospeli.pdf)
- 30. Matoulek M, Svačina Š, Lajka J.** Výskyt obezity a jejích komplikací v České republice. *Vnitřní lékařství* 2010; 56(10): 1019–1027.
- 31.** Obézních Čechů nepřibývá, roste ale počet dívek s podváhou! *Tisková zpráva*, 10. 4. 2013. Dostupné na: [www.simar.cz/assets/media/Clanky/TZ\\_STEMMARK\\_Vyzkum.pdf](http://www.simar.cz/assets/media/Clanky/TZ_STEMMARK_Vyzkum.pdf)
- 32. Kopecký M, Krejčovský L, Švarc M.** Anthropometric Measuring Tools and Methodology for the Measurement of Anthropometric Parameters. 1st ed. *Univerzita Palackého*, Olomouc, 2014.
- 33.** InBody 720. The precision body composition analyzer. *Biospace* 2008 [cit. 8. dubna 2015]. Dostupné na: [www.inbody.pt/uploads/2/4/7/6/24760791/\\_inbody\\_720\\_eng.pdf](http://www.inbody.pt/uploads/2/4/7/6/24760791/_inbody_720_eng.pdf)
- 34. Hendl J.** Přehled statistických metod zpracování dat. *Portál*, Praha, 2004.
- 35. Bláha, P, Krejčovský L, Jiroutová L a kol.** Somatický vývoj současných českých dětí. Semilongitudinální studie. *Univerzita Karlova, Státní zdravotní ústav*, Praha, 2006.
- 36. Prokopec M.** Tělesný vývoj dospělého obyvatelstva ČSSR v uplynulých desetiletích. *Zprávy Čs. společnosti antropologické při Čs. akademii věd* 1971; XXIV (1–2): 5–8.
- 37. Prokopec M.** Výška osmnáctiletých mužů v jednotlivých obvodech Prahy. *Zprávy Čs. společnosti antropologické při Čs. akademii věd* 1979; XXXII (1–2): 6–11.
- 38. Prokopec M.** Antropologická charakteristika obyvatelstva Československé socialistické republiky produktivním věku. *Zprávy Čs. společnosti antropologické při Čs. akademii věd* 1978; XXX (1–2): 41–46.
- 39. Jirkovský D.** Tělesná výška a hmotnost mladých mužů ve věku 18–25 let v druhé polovině 20. století. *Vojenské zpravodajské listy* 2003; LXXII (5): 217–220.
- 40. Prokopec M.** Antropologický monitoring obyvatel ČR ve 20. století. In: Sborník referátů z 11. antropologických dnů – září 1998. *Univerzita Palackého*, Olomouc, 1999; 95–122.
- 41. Kopecký M, Kikalová K, Tomanová J a kol.** Somatický stav 6–18letých chlapců a dívek v Olomouckém kraji. *Česká antropologie* 2014; 64(Suppl): 12–19.
- 42. Hainer V a kol.** Základy klinické obezitologie. *Grada Publishing*, Praha, 2011.
- 43. Lipowicz A, Lopuszanska M, Kołodziej H et al.** Secular trends in BMI and the prevalence of obesity in zone Polish males from 1965 to 2010. *Eur J Public Health* 2014; 12: 1–4.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**doc. PaedDr. Miroslav Kopecký, Ph.D.**

Ústav pro studium odborných předmětů  
a praktických dovedností





Fakulta zdravotnických věd  
Univerzita Palackého v Olomouci

Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Tel.: 585 632 811

e-mail: [miroslav.kopecky@upol.cz](mailto:miroslav.kopecky@upol.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](http://www.prolekare.cz/kreditované-kurzy)



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová

[info@prolekare.cz](mailto:info@prolekare.cz)

MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,

Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

# Klinické hodnocení poruch acidobazické rovnováhy: Hendersonův-Hasselbalchův, nebo Stewartův-Fenclovův přístup?

<sup>1,2</sup>Karel Matoušovic, <sup>3</sup>Jan Havlín, <sup>1</sup>Otto Schück

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Oddělení transplantací a tkáňové banky FN Motol, Praha

<sup>3</sup>Chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 365–369

## SOUHRN

V klinické praxi jsou používány dva přístupy k hodnocení acidobazického stavu organismu: tradiční (*bicarbonate-centered*), jenž je založen na Hendersonově-Hasselbalchově disociační rovnici kyseliny uhličitě doplněné výpočtem aniontové mezery, a novější kvantitativní dle Stewartova-Fenclova, který definuje tři nezávisle proměnné veličiny, jejichž změny určují pH. Jsou to: rozdíl mezi součtem nábojů nesených silnými kationty a silnými anionty plazmy (SID – *strong ion difference*: sníží-li se, vznikne acidóza a naopak), celková koncentrace slabých neprchavých kyselin ( $[A_{tot}]$  – anorganický fosfát a albumin: sníží-li se, vznikne alkalóza a naopak) a  $pCO_2$ . Dle tohoto přístupu jsou pH i hydrogenkarbonát tzv. závisle proměnné, jejichž koncentrace se mění tehdy a jen tehdy, když se změně nezávisle proměnné veličiny.

Hlavní předností Stewartova-Fenclova přístupu je výpočet plazmatické koncentrace aniontů silných kyselin, které běžně nestanovujeme a na jejichž přítomnost usuzujeme při tradičním přístupu z aniontové mezery. Korekce hodnoty aniontové mezery na plazmatickou koncentraci albuminu zvyšuje její výpovědní hodnotu. Tato úprava přibližuje tradiční přístup k novějšímu Stewartovu-Fenclovu přístupu, který přesně vypočte množství silných aniontů tak, že aniontovou mezeru korigovanou na albumin dále upřesní podle plazmatické koncentrace fosfátů, kalcia a magnezia. To má význam zejména u kriticky nemocných v metabolickém rozvratu, kdy tradiční přístup vždy neodhalí přítomnost nestanovených aniontů silných kyselin. Posouzení rozdílu mezi sérovými koncentracemi sodia a chloridů upozorní na poruchu acidobazické rovnováhy v důsledku odchylky SID.

## KLÍČOVÁ SLOVA

acidobazická rovnováha, Stewartova-Fenclova teorie, hydrogenkarbonátový ion, aniontová mezera, silné anionty

## SUMMARY

**Matoušovic K., Havlín J., Schück O. Clinical evaluation of acid-base status: Henderson-Hasselbalch, or Stewart-Fencel approach?**

Two approaches have been used in clinical evaluation the acid-base status: traditional (*bicarbonate-centered*) is based on the Henderson-Hasselbalch equation complemented by calculation of the anion gap, and more recent quantitative approach proposed by Stewart and Fencel. The latter method defines the three independent variables, which regulate pH. These include: the difference between the sum of charges carried by strong plasma cations and anions termed the *strong ion difference* – SID (decrease causes acidosis, and vice versa); the total concentration of the weak non-volatile acids –  $[A_{tot}]$  (inorganic phosphate and albumin, decrease causes alkalosis and vice versa), and  $pCO_2$ . According to this approach, pH and bicarbonate are dependent variables. Their concentrations change if and only if one or more independent variables are altered. The main advantage of the Stewart-Fencel approach is the calculation of the concentration of plasma acids, which are not routinely measured. In the traditional approach, their presence is inferred from the anion gap. The correction of the value of anion gap according to the serum albumin level increases the specificity. This correction brings traditional approach closer to the Stewart-Fencel method that precisely calculates unmeasured strong anions by further adjustment of the corrected anion gap according to the serum phosphate, calcium and magnesium levels. The precise calculation of unmeasured anions is important in critically ill patients with the metabolic breakdown, where the traditional approach may overlook the presence of unmeasured anions. Consideration of the sodium-chloride difference draws the attention to acid-base disturbance caused by change of the strong ion difference.

## KEYWORDS

acid-base balance, Stewart-Fencel theory, bicarbonate, anion gap, strong anions

## ÚVOD

Udržování stálé koncentrace protonů  $[H^+]$  v tělesných tekutinách je nezbytným předpokladem optimálního průběhu většiny biochemických reakcí a optimálního biologického stavu organismu. Přestože základní důležitost má  $[H^+]$  v buňce, jejíž nitro je z důvodu intenzivního metabolického dění kyselější než extracelulární tekutina, vyšetření acidobazické

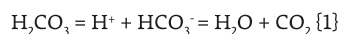
rovnováhy (ABR) v krvi či v plazmě nám s dostatečnou přesností umožňuje posoudit ABR celého organismu.

Protože disociační konstanta  $H_2O$  je velmi nízká, je molární koncentrace  $[H^+]$  v čisté vodě při 23 °C jen  $10^{-7}$ , tedy 0,0000001 mol/l. Protože voda je neutrální roztok, je v ní stejná koncentrace  $[H^+]$  i  $[OH^-]$ .

Zavedení záporného dekadického logaritmu pro vyjádření  $[H^+]$  zjednodušuje číselné vyjádření  $[H^+]$ , kdy jeho hodnota ve vodě činí 7 a značí se pH. Protože všechny biologické reakce probíhají ve vodném roztoku a i malé změny  $[H^+]$  mají velký vliv na průběh biochemických pochodů, je třeba vyjadřovat změny pH na dvě (až tři) desetinná místa. Život je možný v rozmezí  $pH = 7,0-7,7$ . Fyziologické rozmezí pH je ovšem jen  $7,36-7,44$ .

## TRADIČNÍ PŘÍSTUP HODNOCENÍ ABR

Všeobecně používaný přístup hodnocení ABR (*bicarbonate-centered*) je založen na reakcích uvedených v rovnici {1}:



a je definován Hendersonovou-Hasselbalchovou rovnicí vyjadřující hodnotu pH (1, 2):

$$pH = 6,1 + \log [HCO_3^-] / 0,03 \cdot pCO_2 \quad \{2\},$$

kde konstanta 0,03 platí při vyjádření  $pCO_2$  v mmHg.

Hendersonova-Hasselbalchova rovnice obsahuje několik konstant, které nejsou pro rutinní úvahu klinika podstatné, a pro schematické nazírání na problém ABR si ji můžeme zjednodušit do tvaru:

$$pH \rightarrow HCO_3^- / CO_2 \quad \{3\}$$

Jestliže se pH sníží, mluvíme o acidemii, je-li tomu naopak, jedná se o alkalemii. Z rovnice {3} vyplývá, že ke změně pH může dojít jak změnou čitatele (metabolická složka), tak jmenovatele (respirační složka) uvedeného zlomku, případně obou najednou (buď stejnoměrně, nebo protichůdně). Proto tento konvenční přístup umožňuje klasifikovat poruchy ABR na respirační (reprezentované změnou  $CO_2$ ) a nerespirační (metabolické, reprezentované změnou  $HCO_3^-$ ) nebo kombinované. Je zřejmé, že geneze těchto dvou odchylek ABR je zcela odlišná. Změny  $CO_2$  jsou dány odchylkami funkce plic, změny  $[HCO_3^-]$  mají velmi různorodou podstatu, kterou ale tento tradiční přístup odhalí jen rámcově a jen tehdy, je-li doplněn výpočtem aniontové mezery (AG - *anion gap*):

$$AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-] \quad \{4\}$$

Na podkladě hodnoty AG je metabolická acidóza klasifikována na acidózu s normálním AG (v klinické praxi nazývanou hyperchloremická) a na acidózu se zvětšeným AG tříděnou podle klinického obrazu (ketoacidóza, laktacidóza, přítomnost exogenních aniontů apod.).

Hodnota AG nám však vždy neumožní tuto klasifikaci metabolické acidózy, neboť může být zkreslena řadou odchylek iontového složení extracelulární tekutiny, z nichž klinicky nejdůležitější je náboj nesený albuminem (3-8). Proto vypočtenou hodnotu AG korigujeme podle sérové koncentrace albuminu na základě rovnice {5}. Tento  $AG_{korig}$  nám dává přesnější obraz o přítomnosti zvýšených patologických aniontů silných kyselin:

$$AG_{korig} = AG + 0,25(Alb_{norm} - Alb_{změřený}) \quad \{5\}$$

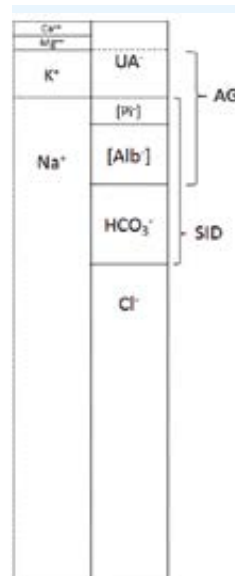
Skutečná hodnota AG je tedy při hypalbuminemii vyšší než hodnota vypočtená z klasické rovnice {4}. Kromě nutné

korrekce na albumin však AG zahrnuje několik dalších nepřesností (5, 9-11), jak vyplývá z dalšího textu o kvantitativním Stewartově-Fenclově (S-F) hodnocení ABR. Jedním z hlavních přínosů S-F přístupu je tedy přesný výpočet běžně nestanovených aniontů silných kyselin ( $[UA^-]$  - *unidentified anions*), na jejichž přítomnost usuzujeme při tradičním přístupu z AG.

Pro hodnocení ABR tradiční metodou používáme parametry změřené ve vyšetření podle Astrupa (12), tedy pH a  $pCO_2$ , který pro snadnější stanovení zastupuje kyselinu uhličitou. Z těchto hodnot vypočteme podle Hendersonovy-Hasselbalchovy rovnice {1} aktuální hydrogenuhličitán (akt  $HCO_3^-$ ), při jehož interpretaci musíme vzít v potaz aktuální  $pCO_2$ . Současně udávaný standardní hydrogenuhličitán (stand  $HCO_3^-$ ) vypovídá přesněji o metabolické poruše ABR, neboť je korigován na normální  $pCO_2$  (tedy 5,3 kPa), a tudíž jeho hodnota není ovlivněna respirační kompenzací metabolické poruchy. Na  $pCO_2$  jsou jen minimálně závislé i další udávané veličiny, tj. *buffer base* a přebytek (či nedostatek) bázi (BE - *base excess* či BD - *base deficit*), což je množství silné kyseliny nebo silné zásady, které musí být přidáno do krve *in vitro*, aby její pH dosáhlo fyziologické hodnoty 7,40 a zároveň  $pCO_2$  bylo 5,3 kPa (norma pro BE je  $0 \pm 2$ ) (13-16).

## STEWARTOVA-FENCLOVA TEORIE ABR

S-F přístup (17-32) vychází z principu elektroneutality, tedy z poznatku, že v roztoku musí být součet nábojů nesených kationtů roven součtu nábojů nesených aniontů. Pro plazmu je tento princip znázorněn na obr. 1. Na tomto obrázku by teoreticky mohly být znázorněny ještě  $[H^+]$  a  $[OH^-]$ . Jejich nanomolární koncentrace jsou však z hlediska elektroneutality bezvýznamné. Rovněž koncentrace karbonátu  $[CO_3^{2-}]$  je nízká, a proto ji rovněž zanedbáme.



**Obr. 1** Princip elektroneutality. Součet plazmatických kationtů je vždy roven součtu plazmatických aniontů. Tradiční přístup hodnotí metabolickou složku acidobazické rovnováhy podle hodnoty  $[HCO_3^-]$ . Stewartův Fenclovův přístup napopak vychází z principu elektroneutality a považuje  $[HCO_3^-]$  za hodnotu závislou na koncentraci všech ostatních iontů plazmy.  $[HCO_3^-]$  se tedy nemůže měnit sama o sobě, ale tehdy a jen tehdy, když se změní koncentrace kteréhokoli jiného iontu v obr. 1, a to bez ekvimolární změny iontu s opačným nábojem. SID (*strong ion difference*) =  $[Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-] - [UA^-]$ ; dle Fenclo lze spočítat nepřímo jako součet aniontů slabých kyselin: SID =  $[HCO_3^-] + [Alb^-] + [Pi^-]$ . AG (*anion gap*, aniontová mezera) =  $[Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ . Z aniontové mezery usuzujeme při tradičním přístupu na koncentraci aniontů silných kyselin které běžně nestanovujeme  $[UA^-]$ , ale s nepřesnostmi, protože v sobě zahrnuje i anionty slabých neprchavých kyselin  $[Alb^-]$  a  $[Pi^-]$ , což v případě jejich odchylek od normy vede k falešné hodnotě AG. Korigujeme-li vypočtenou hodnotu AG na  $[Alb^-]$  a  $[Pi^-]$ , dospějeme k hodnotě  $[UA^-]$ . Přerušovaná čára v oblasti  $[UA^-]$  znázorňuje příspěvek  $[Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]$ , na nějž se AG v praxi nekoriguje.



Plazma obsahuje ionty silné, které jsou plně disociovány a chemicky nereagují, a proto se jejich koncentrace při změnách pH nemění, a ionty, které jsou disociovány jen částečně, mají tedy pufrací schopnost. Všechny kationty plazmy (tedy  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  a  $\text{Mg}^{2+}$ ) jsou ionty silné. Z aniontů jsou silné jen  $\text{Cl}^-$  a skupina aniontů silných kyselin, které běžně nestanovujeme – UA (unidentified anions – např. ketokyseliny, aminokyseliny, laktát, uremické anionty nebo anionty uvolňující se při otravách ethylenglykolem, methylalkoholem apod.). Zbylé anionty plazmy (viz obr. 1), tedy  $\text{HCO}_3^-$ , náboj nesený albuminem ( $\text{Alb}^-$ ) a anorganickým fosfátem ( $\text{P}_i^-$ ), jsou ionty slabé, mající pufrací schopnost. Kvantitativně i funkčně je nejvýznamnějším pufrerem plazmy (při S-F přístupu se neuvažuje o hemoglobinu)  $\text{HCO}_3^-$ , který je podle rovnice {1} v neustálé rovnováze s  $\text{H}_2\text{CO}_3$  (reprezentované v klinické praxi  $\text{CO}_2$ ), a tudíž obsahuje prchavou (respirační) i neprchavou (metabolickou) složku. Z toho plyne jeho fyziologický význam a schopnost udržovat elektroneutralitu plazmy změnou koncentrace  $[\text{HCO}_3^-]$ . Z toho vyplývá i schopnost tohoto pufru korigovat primární (respirační nebo metabolickou) odchylku ABR změnou druhé složky tak, aby se hodnota zlomku  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$  blížila normálu (např. zvýšení  $\text{HCO}_3^-$  má za následek zvýšení  $\text{CO}_2$ ).  $\text{CO}_2$  volně proniká všemi buněčnými membránami, a proto změny jeho koncentrace jsou otázkou vteřin.

S-F teorie ABR vychází z hypotézy, že  $[\text{H}^+]$ , pH i  $[\text{HCO}_3^-]$  jsou sekundární veličiny, které se nemohou změnit samy o sobě (závislé proměnné), ale mění se tehdy a jen tehdy, když se změní některá z nezávisle proměnných veličin. S-F princip definuje tři nezávisle proměnné veličiny, které rozhodují o pH.

a) Rozdíl součtu nábojů mezi silnými kationty a anionty (SID – strong ion difference) (viz obr. 1).

$$\text{SID} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - [\text{UA}^-] \quad \{6\}$$

Z obr. 1 je zřejmé, že SID lze dle Fencla a spol. vypočítat i snadněji jako součet slabých aniontů (20):

$$\text{SID} = [\text{HCO}_3^-] + [\text{Alb}^-] + [\text{P}_i^-] \quad \{7\}$$

Jestliže se SID sníží, stoupá  $[\text{H}^+]$  (klesá pH) a rozvíjí se acidóza; zvýší-li se, vzniká alkalóza. Hodnotu SID určují především ionty s nejvyšší plazmatickou koncentrací, tedy  $[\text{Na}^+]$  a  $[\text{Cl}^-]$ , a zejména rozdíl jejich koncentrací (30, 33, 34). Z praktického hlediska je proto možné rovnici {6} zjednodušit tak, že vynecháme ionty o nízké koncentraci, jejichž odchylky od normy jsou velmi malé, a tudíž jejich kvantitativní vliv na ABR lze z hlediska klinického pohledu zanedbat (28):

$$\text{SID} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{UA}^-] \quad \{8\}$$

K tomuto vztahu se ještě vrátíme v souvislosti s dosažením do této rovnice běžně užívaného AG místo  $[\text{UA}^-]$ .

b) Další nezávisle proměnná veličina určující  $[\text{H}^+]$  jsou celkové koncentrace neionizovaného albuminu  $[\text{Alb}]$  a anorganického fosfátu  $[\text{P}_i]$ , tedy slabých neprchavých kyselin  $[\text{A}_{\text{tot}}]$ .

$$[\text{A}_{\text{tot}}] = [\text{Alb}] + [\text{P}_i] \quad \{9\}$$

Náboj nesený albuminem  $[\text{Alb}^-]$  a anorganickým fosfátem  $[\text{P}_i^-]$  lze vypočítat (21) z jejich celkové koncentrace v séru, tedy  $[\text{Alb}]$  (v g/l) a  $[\text{P}_i]$  (v mmol/l):

$$[\text{Alb}^-] = [\text{Alb}] \times (0,123 \times \text{pH} - 0,831) \quad \{10\}$$

a

$$[\text{P}_i^-] = [\text{P}_i] \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469) \quad \{11\}$$

Norma  $[\text{A}_{\text{tot}}^-]$  je kolem 14 a závisí na použitých laboratorních metodách. Pokles  $[\text{A}_{\text{tot}}^-]$  alkalizuje, zvýšení acidifikuje.

c) Třetí nezávisle proměnnou veličinou je  $\text{pCO}_2$ , která stejně jako u tradičního přístupu charakterizuje respirační komponentu. Vzestup  $\text{pCO}_2$  acidifikuje, pokles alkalizuje.

## PŘEDNOSTI, NEVÝHODY A SJEDNOCENÍ TRADIČNÍHO A S-F HODNOCENÍ ABR

a) S-F přístup s větší přesností prokáže přítomnost silných nestanovovaných aniontů (35, 36), neboť přesně vypočte  $[\text{UA}^-]$ , tedy veličinu, na niž s nepřesnostmi usuzujeme z hodnoty AG a s menší nepřesností z AG korigovaného na koncentraci albuminu.  $[\text{UA}^-]$  tedy není nic jiného než  $\text{AG}_{\text{korig}}$  dále korigovaný na ionty, které se při jeho výpočtu zanedbávají, tedy  $[\text{P}_i^-]$ ,  $[\text{Ca}^{2+}]$  a  $[\text{Mg}^{2+}]$  (viz obr. 1). Milimolární odchylky těchto opomíjených iontů jsou poměrně malé, a proto se lze v klinické praxi spokojit s  $\text{AG}_{\text{korig}}$ .

b) Převodnění organismu vyvolá tzv. diluční acidózu tradičního nazírání (10, 37). Z pohledu S-F přístupu je to důsledek snížení SID, neboť sloupec okupovaný silnými kationty (všechny kationty plazmy) je větší než sloupec okupovaný silnými anionty (jen  $\text{Cl}^-$  a UA) (viz obr. 1), a proto při naředění poklesne celková plazmatická koncentrace silných kationtů relativně více než koncentrace silných aniontů, a SID (jejíž hodnota je dána rozdílem mezi silnými kationty a silnými anionty) se tudíž sníží (i v této situaci mají největší význam koncentrace natria a chloridů, jak uvedeme dále). Aby zůstala zachována elektroneutralita, musí se  $[\text{HCO}_3^-]$  snížit, což dle tradičního přístupu signalizuje acidózu s normálním AG způsobenou hyponatremií. Při dehydrataci je tomu naopak a v důsledku zvýšení SID vzniká hyperchloremická alkalóza (10).

c) Dalším pojmem tradičního přístupu je hyperchloremická acidóza, kdy je  $[\text{HCO}_3^-]$  snížena v důsledku zvýšené  $[\text{Cl}^-]$  při normální  $[\text{Na}^+]$ . Z pohledu S-F přístupu jde opět o snížení SID.

d) S-F teorie ABR tyto vztahy významně rozšiřuje. Je zřejmé, že z pohledu elektroneutality mají změny  $[\text{Na}^+]$  opačný vliv na metabolickou složku ABR než  $[\text{Cl}^-]$ . Zvýší-li se např. suma nábojů na straně kationtů v důsledku zvýšené  $[\text{Na}^+]$  při nezměněné  $[\text{Cl}^-]$  (např. po podání  $\text{NaHCO}_3$ ), musí se zvýšit celkový náboj nesený anionty. Tuto změnu detekujeme dle tradičního přístupu podle zvýšení  $[\text{HCO}_3^-]$ . Hypernatremie, která není provázána hyperchloremií, tedy s sebou přináší metabolickou alkalózu, hyponatremie naopak acidózu. Korekce metabolické acidózy  $\text{NaHCO}_3$  podle S-F přístupu tedy není důsledkem nálože hydrogenuhličitanu (jenž je v rovnováze s  $\text{CO}_2$ ), ale důsledkem přísunu natria. Hydrogenuhličitan se naopak podle této teorie zvyšuje v důsledku přísunu natria.

e) Z teoretického hlediska mají stejný, i když kvantitativně podstatně méně významný vliv na  $[\text{HCO}_3^-]$  i změny kteréhokoliv jiného kationtu plazmy než  $[\text{Na}^+]$ , tedy  $[\text{K}^+]$ ,  $[\text{Ca}^{2+}]$  i  $[\text{Mg}^{2+}]$  za předpokladu, že tyto změny nejsou doprovázeny změnou doprovázejícího silného aniontu.

f) *Natrio-chloridová diference*: Oproti izolovanému hodnocení  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$  je výhodnější hodnotit rozdíl jejich koncentrací – Diff(NaCl). Tento parametr pochopitelně výborně koreluje

se SID, ale z praktického hlediska a z pohledu tradičního přístupu je důležité, že koreluje také s  $[\text{HCO}_3^-]$  (31, 38). Pokles  $\text{Diff}(\text{NaCl})$  může kromě dilučního efektu poukazovat i na účast či spoluúčast poruchy natrio-chloridového metabolismu v případech, ve kterých bychom tuto možnost neočekávali (31, 39, 40). Taková situace může nastat např. při zvýšené koncentraci  $\text{UA}^-$ , kdy jsou koncentrace  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$  ještě v referenčním rozmezí, ale  $\text{Diff}(\text{NaCl})$  je již snížena. Ionty  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$  mají velmi široké referenční rozmezí, cca 10 mmol/l. To znamená, že i při normonatremii a normochloremii může být  $\text{Diff}(\text{NaCl})$  snížena. Dle tradiční analýzy bychom takovou poruchu mohli posuzovat jako metabolickou acidózu se zvýšeným AG. Z pohledu Stewartovy-Fenclovy teorie však dojde v důsledku poklesu SID – v rámci zachování elektroneutrality – k poklesu  $[\text{HCO}_3^-]$ , a tedy k metabolické acidóze.

Vztah mezi  $[\text{HCO}_3^-]$ ,  $[\text{Na}^+ - \text{Cl}^-]$  a AG můžeme vyjádřit z nejjednoduššího výpočtu pro AG:

$$\text{AG} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-), \text{ který můžeme upravit do tvaru}$$

$$\text{HCO}_3^- = (\text{Na}^+ - \text{Cl}^-) - \text{AG} \quad \{12\}$$

Jde v podstatě o rovnici {8}, v níž  $[\text{UA}^-]$  je nahrazen AG tradičního přístupu. Z tohoto vztahu jasně plyne, že pokud se AG významněji nemění, musí existovat lineární vztah mezi sérovou koncentrací  $\text{HCO}_3^-$  a  $[\text{Na}^+ - \text{Cl}^-]$ . V případě, že hodnota  $[\text{Na}^+ - \text{Cl}^-]$  zůstává konstantní, bude existovat nepřímý lineární vztah mezi  $\text{HCO}_3^-$  a AG.

Domníváme se, že  $\text{Diff}(\text{NaCl})$  je klinicky velmi přínosný a snadno dostupný parametr, jehož hodnocení by mělo přejít do běžné praxe, stejně jako jsme zvyklí hodnotit oba ionty izolovaně. Odchytky jednotlivých iontů  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$  jsou zcela běžné, jejich rozdíl však, dle naší zkušenosti, zůstává bez současné poruchy ABR zachován. Proto nás samotný pokles  $\text{Diff}(\text{NaCl})$ , bez znalosti acidobazických parametrů, může upozornit na metabolickou acidózu s normálním AG. Mohou tak být odhaleny poruchy ABR spojené se ztrátou  $\text{HCO}_3^-$ , které bychom vůbec neočekávali, např. při renální tubulární acidóze a jiných tubulárních poruchách (41) ještě bez poklesu ledvinové funkce. V případě gastrointestinálních ztrát  $\text{HCO}_3^-$  můžeme dle poklesu  $\text{Diff}(\text{NaCl})$  odhadnout stupeň metabolické acidózy. Oproti tomu zvýšená  $\text{Diff}(\text{NaCl})$  nás může upozornit na všechny typy metabolické alkalózy, které bývají spojeny s hypochloremií, eventuálně hypernatremií. Tato hypotéza je založena na teoretické úvaze a potvrzena několikrát pozorováním  $\text{Diff}(\text{NaCl})$  ve spojitosti s různými poruchami ABR v klinické praxi (32).

g) *Natrio-chloridový poměr*: Parametr  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ , poměr koncentrací dvou kvantitativně nejvýznamnějších plazmatických iontů  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$ , zde uvádíme jako veličinu, která by teoreticky mohla pomoci při posouzení hodnocení přítomnosti diluce či kontrakce (30). Poměr  $\text{Na}/\text{Cl}$  v případě čisté diluce/kontrakce zůstává *in vitro* nezměněn, na rozdíl od  $\text{Diff}(\text{NaCl})$ , která při diluci klesá, zatímco při kontrakci stoupá. Přidáme-li do 1 litru roztoku s koncentrací  $\text{Na}^+$  140 mmol/l a  $\text{Cl}^-$  100 mmol/l jeden litr vody, dojde k poklesu  $\text{Na}^+$  na 70 mmol/l a  $\text{Cl}^-$  na 50 mmol/l, čímž klesne  $\text{Diff}(\text{NaCl})$  ze 40 na 20 mmol/l. Hodnota  $\text{Na}/\text{Cl}$  1,4 však zůstává nezměněna. Je-li však při metabolické poruše ABR přítomná dysbalance jednoho z iontů z jiného důvodu, mění se i poměr  $\text{Na}/\text{Cl}$ . Parametr  $\text{Na}/\text{Cl}$  by mohl odlišit změnu  $\text{Diff}(\text{NaCl})$  způsobenou pouze dilucí/kontrakcí od primární dysbalance natria či chloridů. Teoretické využití  $\text{Na}/\text{Cl}$  poměru v této situaci jsme vůbec jako první popsali v roce 2012 (31). Jeho praktické využití bylo publikováno na

skupině pacientů s poraněním míchy k odlišení často přítomných syndromů SIADH a CSWS (42). Abnormality způsobené změnou obsahu vody v organismu lze také odhalit přepočtem zjištěných koncentrací chloridů na normální koncentraci natria (140 mmol/l) (20).

## ZÁVĚR

Tradiční přístup hodnocení ABR je sice popisný, ale pro klinickou praxi vyhovující. Domníváme se však, že kromě parametrů tradičního přístupu by měl klinik vzít v úvahu i  $\text{Diff}(\text{NaCl})$ , která ho může upozornit na metabolickou odchylku ABR, jež není způsobena  $[\text{UA}^-]$ .

Kvantitativní S-F přístup může upřesnit podstatu odchylky ABR, zejména u kriticky nemocných s metabolickým rozvratem (43, 44). Každá porucha ABR je totiž spojena s iontovou dysbalancí. Naopak ne každá iontová dysbalance způsobí odchylku ABR, protože výchylky v koncentraci iontů se ve svém vlivu na ABR mohou vzájemně zrušit. V tomto ohledu nám S-F přístup poskytuje nový vhled do problematiky a významně přispívá k pochopení patofyziologických dějů, které ovládají metabolickou složku ABR.

Tradiční a S-F přístup hodnocení ABR jsou dvěma stranami téže mince, jak vyplývá z modifikované Hendersonovy-Hasselbalchovy rovnice (45–48), v níž jsme hydrogenuhnanát nahradili nezávisle proměnnými veličinami S-F přístupu, jež  $[\text{HCO}_3^-]$  vymezují (jak vyplývá z obr. 1). V této rovnici jsme vyjádřili hodnotu  $[\text{HCO}_3^-]$  rozdílem mezi molárním součtem všech kationtů, od něhož jsme odečetli sumu všech aniontů kromě  $[\text{HCO}_3^-]$ .

$$\text{pH} = 6,1 + \log \left( \frac{[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - [\text{UA}^-] - [\text{Alb}^-] - [\text{Pi}^-]}{0,03 \cdot \text{pCO}_2} \right) \quad \{13\}$$

Práce vznikla za podpory grantu 15-33686A.

## Seznam použitých zkratk

<b>ABR</b>	acidobazická rovnováha
<b>AG</b>	aniontová mezera ( <i>anion gap</i> )
<b>AG<sub>korig</sub></b>	aniontová mezera korigovaná na plazmatickou koncentraci albuminu
<b>S-F</b>	Stewartův-Fenclovův přístup k hodnocení ABR
<b>SID</b>	rozdíl mezi náboji nesenými všemi silnými kationty a všemi silnými anionty plazmy ( <i>strong ion difference</i> )
<b>[A<sub>tot</sub>]</b>	součet koncentrací plazmatického albuminu (g/l) a anorganického fosfátu (mmol/l)
<b>[A<sub>tot</sub>]</b>	součet koncentrací ionizovaného plazmatického albuminu (mmol/l) a ionizovaného anorganického fosfátu (mmol/l)
<b>[Alb]</b>	koncentrace ionizovaného albuminu (mmol/l)
<b>[H<sup>+</sup>], [OH<sup>-</sup>], [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>], [Na<sup>+</sup>], [K<sup>+</sup>], [Ca<sup>2+</sup>], [Mg<sup>2+</sup>], [Cl<sup>-</sup>]</b>	koncentrace příslušných iontů v mmol/l
<b>[P<sub>i</sub>]</b>	koncentrace ionizovaného anorganického fosfátu (mmol/l)
<b>[UA]</b>	koncentrace běžně nestanovovaných iontů (mmol/l)
<b>Diff(NaCl)</b>	rozdíl v plazmatických koncentracích mezi natriem a chlorem

## Literatura

1. **Hermanussen M et al.** Auxology – Studying Human Growth and Development. *Schweizerbart Science Publisher*, Stuttgart, 2013.
2. **Henderson LJ.** Das Gleichgewicht zwischen Säuren und Basen im Tierischen Organismus. *Ergebn Physiol* 1909; 8: 254–325.
3. **Haselbalch KA.** Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlesäure desselben, und die Sauerstoffbildung als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochem Z* 1916; 78: 112–144.
4. **Figge J, Rossing TH, Fencel V.** The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 1991; 17: 453–467.
5. **Figge J, Mydosh T, Fencel V.** Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Clin Lab Med* 1992; 120: 713–719.
6. **Figge J et al.** Anion gap and hypoproteinemia. *Crit Care Med* 1998; 26: 1807–1810.
7. **McAuliffe JJ et al.** Hypoproteinemic alkalosis. *Am J Med* 1986; 81: 86–90.
8. **Watson PD.** Modeling the effects of proteins on pH in plasma. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1421–1427.
9. **Rossing TH, Maffero N, Fencel V.** Acid-base effects of altering plasma protein concentration in human blood in vitro. *J Appl Physiol* 1986; 61: 2260–2265.
10. **Salem M, Mujais S.** Gaps in anion gap. *Arch Int Med* 1992; 152: 1625–1629.
11. **Garella S, Chang BS, Kahn SI.** Dilution acidosis and contraction alkalosis: review of the concept. *Kidney Int* 1975; 8: 279–283.
12. **Winter SD et al.** The fall of the serum anion gap. *Arch Int Med* 1990; 150: 311–313.
13. **Astrup P et al.** The acid-base metabolism. A new approach. *Lancet* 1969; 1: 1035–1039.
14. **Siggaard-Andersen O.** The van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1977; 146: 15–20.
15. **Siggaard-Andersen O et al.** Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculations, algorithms with 54 equations. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48: Suppl. 189: 7–15.
16. **Siggaard-Andersen O.** The acid-base status of the blood. *Munksgaard*, Copenhagen, 1963.
17. **van Slyke DD.** Current concepts of acid-base measurement. *Ann NY Acad Sci* 1966; 133: 90–116.
18. **Stewart PA.** Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir Physiol* 1978; 33: 9–26.
19. **Stewart PA.** Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 1444–1461.
20. **Fencel V, Rossing TH.** Acid-base disorders in critical care medicine. *Ann Rev Med* 1989; 40: 17–29.
21. **Fencel V, Leith DE.** Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir Physiol* 1993; 91: 1–16.
22. **Fencel V et al.** Diagnosis of acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2246–2251.
23. **Boyle M, Baldwin I.** Introduction to an alternative view of acid/base balance: the strong ion difference or Stewart approach. *Aust Crit Care* 1987; 15: 14–20.
24. **Corey HE.** Stewart and beyond: New models of acid-base balance. *Kidney Int* 2003; 64: 777–787.
25. **Wooten EW.** Science review: quantitative acid-base physiology using the Stewart model. *Crit Care* 2004; 8: 448–452.
26. **Sirker AA et al.** Acid-base physiology: the 'traditional' and the 'modern' approaches. *Anaesthesia* 2002; 57: 348–356.
27. **Kurtz I et al.** Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F1009–F1031.
28. **Kellum JA.** Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care* 2005; 9: 500–507.
29. **Matoušovic K, Martínek V, Kvapil M.** Acidobazická rovnováha tělesných tekutin a její kvantitativní, fyzikálně chemické hodnocení. *Aktuality v nefrologii* 2002; 8: 150–156.
30. **Matoušovic K, Martínek V.** Analýza a korekce poruch acidobazické rovnováhy na základě Stewartova-Fenclova principu. *Vnitř Lék* 2004; 50: 526–530.
31. **Havlín J et al.** Patofyziologie metabolické acidózy u pacientů se sníženou glomerulární filtrací podle Stewartovy-Fenclovy teorie. *Vnitř Lék* 2009; 55: 97–104.
32. **Havlín J et al.** The use of sodium-chloride difference and chloride-sodium ratio in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1719.
33. **Havlín J.** Vztah mezi pH a diferencí silných iontů (SID) ve vnitřním prostředí u pacientů s chronickým ledvinovým onemocněním v predialyzačním stadiu a při chronické dialýze. Disertační práce. *Univerzita Karlova*, Praha, 2015.
34. **Kellum JA et al.** Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock* 1998; 9: 364–368.
35. **Scheingraber S et al.** Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1265–1270.
36. **Rastegar A.** Clinical utility of Stewart's method in diagnosis and management of acid-base disorders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1267–1274.
37. **Dubin A et al.** Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 2007; 35: 1264–1270.
38. **Doberer D et al.** A critique of Stewart's approach: the chemical mechanism of dilutional acidosis. *Intensive Care Med* 2009; 35: 2173–2180.
39. **Mallat J et al.** Use of sodium-chloride difference and corrected anion gap as surrogates of Stewart variables in critically ill patients. *PLoS One* 2013; 8: e56635.
40. **Kurt A et al.** The use of chloride-sodium ratio in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill neonates. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 963–969.
41. **Opatrná S et al.** Importance of serum [Na<sup>+</sup>] and [Cl<sup>-</sup>] difference in acid-base status classification. *Anesthesia-Analgnesia* 2010; 111: 243.
42. **Shaer AJ.** Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001; 322: 316–332.
43. **Kříž J, Schück O, Horáčková M.** Reply 'Hyponatremia in spinal cord injury patients: new insight into differentiating between the dilution and depletion forms'. *Spinal Cord* 2015; 53: 896.
44. **Masevicius FD, Dubin A.** Has Stewart approach improved our ability to diagnose acid-base disorders in critically ill patients? *World J Crit Care Med* 2015; 4: 62–70.
45. **Wilkes P.** Hypoproteinemia, strong ion difference, and acid-base status in critically ill patients. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1740–1748.
46. **Schück O, Matoušovic K.** Vztah mezi pH a diferencí silných iontů (SID) ve vnitřním prostředí. *Klin Biochem Metab* 2005; 34: 32–35.
47. **Schück O, Matoušovic K.** Relation between pH and the strong ion difference (SID) in body fluids. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005; 149: 69–73.
48. **Seifter JL.** Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N Engl J Med* 2014; 371: 1821–1831.
49. **Kofránek J.** Komplexní model acidobazické rovnováhy. In: Milena Zeithamlová (ed.). *MEDSOFT 2009. Agentura Action M*, Praha, 2008, s. 23–60.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Karel Matoušovic, DrSc.**

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Tel.: 224 433 050

e-mail: karel.matousovic@lfmotol.cuni.cz

# Nekódující RNA – od nepotřebných po nepostradatelné

<sup>1</sup>Hana Votavová, Radim Brdička

<sup>1</sup>Oddělení genomiky, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 370–376

## SOUHRN

Celogenomové sekvenční analýzy odhalily, že převážná část lidského genomu je transkribována, a identifikovaly tisíce protein nekódujících transkriptů. Nekódující RNA (ncRNA) se dělí na dvě hlavní skupiny: malé a dlouhé ncRNA. Tento přehledový článek je zaměřen na ncRNA s regulační funkcí, a to především na mikroRNA a dlouhé ncRNA. Tyto ncRNA regulují genovou expresi na transkripční a posttranskripční úrovni. V tomto kontextu ncRNA zasahují do regulace většiny buněčných procesů a jejich deregulace má vážné dopady na fenotyp. Již stovky studií prokázaly zapojení ncRNA do patogeneze mnoha onemocnění, od metabolických poruch přes onemocnění orgánových systémů až po různé typy nádorů. Z klinického hlediska patří ncRNA do nové generace diagnostických a prognostických biomarkerů s velkým potenciálem. Vzhledem k vysoké tkáňové specifitě a schopnosti regulovat více genů často v rámci jedné signální dráhy představují ncRNA i atraktivní terapeutické cíle. Narůstající poznatky o širokém spektru působení ncRNA ukazují na klíčovou roli těchto transkriptů v regulaci exprese. Řada aspektů z biologie ncRNA ještě není objasněna a jejich pochopení nám poskytne nový pohled na komplexnost regulační sítě.

## KLÍČOVÁ SLOVA

nekódující RNA, regulace genové exprese, miRNA, lncRNA

## SUMMARY

### Votavová H., Brdička R. Non-coding RNA – from useless to essential

Whole-genome sequencing analyses revealed that the majority of the human genome is transcribed and identified thousands of protein non-coding transcripts. Non-coding RNAs (ncRNAs) are divided into two main groups: small and long ncRNAs. This review is focused on the regulatory ncRNAs mainly on microRNAs and long ncRNAs. These ncRNAs regulate gene expression at the transcriptional and post-transcriptional levels. In this context, ncRNAs are involved in the regulation of most cellular processes and their deregulation has serious impacts on the phenotype. Hundreds of studies have implicated ncRNAs in the pathogenesis of many diseases ranging from metabolic disorders to diseases of organ systems as well as various types of cancers.

Clinically, ncRNAs belong to a new generation of diagnostic and prognostic biomarkers with a great potential. Due to high tissue specificity and ability to regulate multiple genes often within one signaling pathway, ncRNAs represent attractive therapeutic targets. Increasing knowledge about a wide spectrum of ncRNA actions demonstrate a pivotal role of these transcripts in expression regulation. Many aspects of the ncRNA biology are still unclear and their understanding will provide us a new perspective on the complexity of the regulatory network.

## KEYWORDS

non-coding RNA, gene expression regulation, miRNA, lncRNA

## ÚVOD

Náš pohled na informační obsah lidského genomu prodělal mnoho změn, které byly dány stupněm našeho poznání a s tím souvisejícím vytvářením kategorií genetických informací. Nejstarší pohled vycházel z fenotypu, objevení nukleových kyselin a jejich kódovacích schopností dalo původně virtuálním jednotkám dědičnosti hmotný základ. Jednoduchý proces realizace genetické informace vedl od genu (DNA) přes RNA k proteinům, kterých byl znám velký počet; proto jsme se domnívali, že počet genů bude podobný.

Když se ukázalo, že jeden gen může obsahovat informace pro větší počet proteinů, a že převažující část genomu je dokonce pro syntézu proteinů nevyužita, usoudili jsme, že jde zbytečný balast a že počet proteiny kódujících genů, přesahující jen nepatrně 20 tisíc, je dostatečný pro realizaci všech biologických procesů. Avšak další analýzy genomu nám ukázaly, že za geny lze považovat i mnoho genetických elementů, jejichž realizace nekončí vznikem proteinů, ale které jsou funkční na úrovni RNA.

## NEKÓDUJÍCÍ RNA

Pokrok ve vývoji vysokokapacitních technologií a bioinformatických nástrojů umožnil detailní průzkum transkriptomu lidských buněk. V rámci projektu ENCODE (projekt encyklopedie DNA elementů, [www.encodeproject.org](http://www.encodeproject.org)) byl vytvořen detailní přehled funkčních elementů v lidském genomu, ať už působí na úrovni RNA či proteinů. Data z tohoto projektu ukázala, že k 80 % DNA lze přiřadit nejméně jednu biochemickou funkci. Podle koordinátorů projektu zřejmě až 19 % genomu kóduje transkripty, které nenesou informaci pro tvorbu proteinu, ale mají funkci regulační. Takto vysoký podíl regulačních RNA překračuje veškerá naše očekávání. Sekvenční analýzy ukázaly, že populace nekódujících RNA (ncRNA) se skládá ze dvou frakcí: malých (krátkých) a dlouhých ncRNA.

## MALÉ NEKÓDUJÍCÍ RNA

Malé nekódující RNA (sncRNA, ~20 až 30 nukleotidů) představují klíčovou složku procesu RNA interference (RNAi),



což je evolučně starý mechanismus pro regulaci genové exprese na posttranskripční úrovni. Tento původně obranný mechanismus je využíván jak primitivními organismy (např. kvasinkami), tak i rostlinami, houbami a živočichy. Podle délky, biogeneze a mechanismu regulace cílových molekul lze regulační sncRNA rozdělit do 3 hlavních skupin: mikroRNA, malé interferující RNA a RNA interagující s PIWI proteiny (viz tab. 1).

## MIKRORNA

MikroRNA (miRNA) jsou jednořetězcové molekuly RNA o velikosti většinou 22 nukleotidů (nt), jejichž základní charakteristikou je vlásenková struktura a vysoká mezidruhovová konzervovanost. Geny pro miRNA jsou roztroušeny po celém genomu, přičemž polovina z nich se nachází v mezi-genových oblastech, dále je lze nalézt v intronech a vzácně i v exonech. miRNA negativně regulují genovou expresi prostřednictvím degradace cílové mediátorové RNA (mRNA) nebo inhibují její translaci, což je majoritní mechanismus probíhající u živočichů.

Vzhledem ke stále narůstajícímu počtu nově identifikovaných miRNA byly vytvořeny databáze shromažďující informace o jejich sekvenci, prekurzorech, funkcích, atd. Mezi nejvíce používané databáze patří miRBase ([www.mirbase.org](http://www.mirbase.org); miRBase 21 v současné době obsahuje údaje o 2603 zralých lidských molekulách miRNA), miRWalk ([www.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk/index.html](http://www.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk/index.html)), případně PhenomiR (<http://mips.helmholtz-muenchen.de/phenomir/index.gsp>) a miRandola (<http://atlas.dmi.unict.it/mirandola/index.html>). Vedle tkáňových miRNA byly objeveny i extracelulární miRNA cirkulující v tělních tekutinách a informace o nich lze nalézt například v databázi ExcellmiRDB ([www.excellmirdb.brfjaisalmer.com](http://www.excellmirdb.brfjaisalmer.com)).

Biogeneze efektorových miRNA začíná v jádře, kde jsou miRNA geny transkribovány RNA polymerázou II jako dlouhé primární transkripty (pri-miRNA). Tyto transkripty jsou štěpeny proteinovým komplexem obsahujícím ribonukleázu Drosha za vzniku prekurzorové miRNA (pre-miRNA) o délce přibližně 70 nukleotidů. Tento prekurzor je následně transportován do cytoplazmy, kde je štěpen endonukleázou označovanou jako Dicer a vzniká duplex miRNA o délce 22 nukleotidů. Jedno vlákno duplexu je degradováno a druhé vlákno (tzv. vedoucí) se asociuje ke komplexu RISC (RNA-induced silencing complex), který zprostředkovává represí cílo-

vého genu (1). MiRNA intereaguje se sekvencemi v 3' UTR (untranslated region) oblasti cílových mRNA a při úplné komplementaritě dochází k degradaci mRNA. Avšak mnohem častěji se jedná o neúplnou komplementaritu, která vede k inhibici translace.

Studium regulace genů prostřednictvím miRNA je ztěženo faktem, že jedna miRNA může ovládat více různých mRNA. Pro usnadnění vyhledávání cílových genů byly vytvořeny webové aplikace, které na základě shody v sekvenci mezi *seed* oblastí miRNA a 3' UTR mRNA vytipují potenciální mRNA – příkladem jsou Targetscan ([www.targetscan.org](http://www.targetscan.org)), Pictar ([www.pictar.org](http://www.pictar.org)), RNA22 (<https://cm.jefferson.edu/rna22>), microRNA.org ([www.microRNA.org/microRNA/home.do](http://www.microRNA.org/microRNA/home.do)), Diana-microT ([http://diana.imis.athena-innovation.gr/DianaTools/index.php?r=miroT\\_CDS/index](http://diana.imis.athena-innovation.gr/DianaTools/index.php?r=miroT_CDS/index)).

miRNA jsou zapojeny do základních buněčných procesů (diferenciace, proliferace, apoptóza atd.) a jejich deregulace má ve většině případů vážné dopady na fenotyp (velmi často dochází k maligní transformaci). Vystává tedy otázka, jak jsou regulovány samotné miRNA a jaké jsou kontrolní mechanismy jejich syntézy. miRNA geny mají podobné regulační elementy (promotory a enhancery) jako protein kódující geny. V některých případech dokonce miRNA geny (většinou intronové) využívají promotorovou sekvenci hostitelského genu. Na promotorové sekvenci se váží transkripční faktory, které aktivují či potlačují expresi dané miRNA. Například u různých malignit transkripční faktor MYC indukuje expresi klastru miR-19-92 a faktor STAT3 stimuluje expresi miR-21, miR-155 a miR-181b (2, 3). Promotorem oblasti některých miRNA (miR-34b, miR-127) dále podléhá epigenetická regulaci, kdy úroveň methylace určuje míru exprese daného miRNA genu. Další regulátory zasahují do samotné biogeneze miRNA, například RNA-vazebný protein LIN28 blokuje zpracování primárního transkriptu let-7 v embryonálních buňkách (4) nebo vlastní složky (např. argonautové proteiny) mikroprocesorového aparátu regulují tvorbu zralé miRNA. Mezi všemi uvedenými regulačními prvky a miRNA existují zpětnovazebné interakce, které udržují správnou hladinu miRNA v buňce.

V souvislosti s onkogenezí fungují miRNA analogicky buď jako onkogeny (oncomiRNA, jejich cílovými geny jsou tumor supresorové geny), nebo jako tumor supresorové geny (snižují expresi genů s onkogenní aktivitou). Některé miRNA jsou označovány jako metastamiR, neboť se uplatňují

**Tab. 1** Charakteristika hlavních kategorií ncRNA s regulační funkcí

Kategorie		Základní znaky	Funkce
sncRNA	miRNA	19–25 nt, jednořetězcové RNA s vlásenkovou strukturou, vysoce mezidruhově konzervované, endogenní původ, schopné interagovat i se sekvencemi pouze částečně komplementárními, a to převážně v 3' -UTR mRNA	regulace genové exprese prostřednictvím inhibice translace nebo degradace mRNA
	siRNA	19–23 nt, duplexy RNA se symetrickými 2–3 nt přesahy na 3' koncích, nejsou sekvencně konzervované, endogenní i exogenní původ, rozeznávají komplementární sekvence převážně v kódující oblasti cílové mRNA	regulace genové exprese prostřednictvím degradace mRNA, antivirová obrana
	piRNA	24–30 nt, syntéza nevyžaduje enzym Dicer, interagují s PIWI proteiny, výskyt v zárodečných buňkách a okolních somatických buňkách	ochrana genomu před šířením transpozónů prostřednictvím jejich degradace
lncRNA		> 200 nt, často modifikovaný 3' konec polyA sekvencí a 5' konec čepičkou, nízká exprese, většina málo evolučně konzervovaná, žádné nebo krátké čtecí rámce, lokalizace hlavně v jádře	především epigenetická regulace genové exprese

v tvorbě metastáz (např. miR-200, miR-148). Mechanismy deregulace miRNA zahrnují chromosomální aberace (delece, amplifikace), mutace, polymorfismy a epigenetické modifikace (methylaci či deacetylaci histonů) (5).

První studie, která prokázala kauzální úlohu miRNA v lidské onkogenezi, pochází z roku 2002. Calin a jeho spolupracovníci (6) analyzovali genový obsah delece 13q14 vyskytující se u cca 50 % pacientů s chronickou lymfocytovou leukémií a zjistili, že tato delece neobsahuje tumor supresorový gen, jak očekávali, ale dvě miRNA (miR-15a a miR-16-1) exprimované ve stejné polycistronní RNA. Na základě tohoto zjištění stejná pracovní skupina zmapovala všechny doposud známé miRNA a potvrdila lokalizaci mnoha z nich v chromosomálních lokusech, jež jsou s vysokou frekvencí deletovány či amplifikovány u nádorů (7). V následujících letech stovky publikací potvrdily souvislost mezi miRNA a vznikem různých nádorů (viz tab. 2). Tomuto tématu je věnována rozsáhlá domácí monografie Slabého a kol. (8). Na tomto místě bychom pro ilustraci uvedli pouze několik chorob spojených s neurodegenerativními změnami – Alzheimerovu chorobu (9), Parkinsonovu chorobu (10) nebo schizofrenii (11).

Identifikace miRNA nastartovala vývoj technologií a vysokokapacitních platform pro analýzy miRNA, které díky své délce a struktuře skýtaly určité komplikace. Rozvoj se ubíral směrem od kvantitativní PCR s vlásenkovými (*stem-loop*) nebo LNA (*locked nucleic acid*) primery (12) přes mikročipy (13), mikročástice analyzované průtokovou cytometrií (14) až po nejnovější sekvenování nové generace (15), které umožňuje detekci nejen deregulovaných miRNA, ale také identifikaci nových miRNA a jejich izoforem. Celogenomové aplikace pro stanovení miRNAomu (miRNA transkriptom = soubor všech miRNA exprimovaných specifickým genomem) ukázaly, že expresní profily miRNA rozlišují různé typy patologických stavů s větší přesností než profily mRNA (14,16), a to zejména díky vyšší stabilitě miRNA molekul v různých podmínkách, za kterých jsou dlouhé mRNA degradovány.

Tato stabilita a omezený počet předurčily miRNA pro roli robustních biomarkerů jak diagnostických, tak prognostických (17). Zejména miRNA cirkulující v tělních tekutinách jsou snadno přístupné pro analytické metody (18). Podle současných poznatků je víceméně každé onemocnění asociované se specifickými miRNA, jejichž míra exprese určuje typ/podtyp onemocnění, jeho stupeň/stadium, prognózu jeho dalšího vývoje či predikci odpovědi na léčbu. Z oblasti diagnostického použití miRNA lze uvést například

miR-141, jejíž zvýšená exprese v séru je charakteristická pro nádory prostaty (19). Jako prognostické ukazatele délky přežití u pacientů s nádorem tlustého střeva slouží miR-21 a miR-34b/c (20, 21). V praxi již probíhají klinické studie (např. u karcinomu prsu a plic), které ověřují spolehlivost nalezených miRNA biomarkerů, a je jen otázkou času, kdy budou zařazeny mezi používané.

Jelikož miRNA mají významnou úlohu v patogenezi mnoha onemocnění a jsou schopné regulovat více genů, často v rámci jedné signální dráhy, staly se tyto molekuly atraktivními terapeutickými cíli. Strategie terapeutických přístupů se přímo zaměřují na výkonnou miRNA a snaží se o korekci její abnormální hladiny. V případě zvýšené exprese miRNA jsou používány inhibiční molekuly (anti-miR), které vazbou na miRNA blokují její funkci. Naopak pokud je funkce miRNA snížena, nebo dokonce došlo zcela k její ztrátě, jsou do buněk vnášeny expresní konstrukty (např. adenovirové vektory obsahující miRNA gen) zajišťující náhradní produkci dané miRNA nebo jsou aplikovány přímo krátké dvouřetězcové oligonukleotidy (tzv. miRNA mimics) se shodnou sekvencí. Cílem nepřímých terapeutických strategií jsou faktory regulující expresi či syntézu patologické miRNA.

Ačkoliv vyhlídky aplikovatelnosti cílené terapie pomocí miRNA jsou optimistické, zbývá ještě řada problémů, které jsou postupně řešeny (stabilita a specifita molekul, cílený přenos do poškozené tkáně, vedlejší účinky, vylučování močí atd.). V běhu jsou již klinické studie testující vyvinuté léky. Příkladem může být antivirotikum miravirsen (Santaris Pharma/Roche) určené pro léčbu hepatocelulárního karcinomu, který je vyvolán virem hepatitidy typu C. Tento lék je antagonistou miR-122, jež je exprimovaná v jaterních buňkách a je nezbytná pro replikaci viru (22).

## MALÉ INTERFERUJÍCÍ RNA

Malé interferující RNA (*small interfering RNA*, siRNA) jsou krátké dvouřetězcové molekuly RNA o délce 21–22 nt s charakteristickými přesahy 2 nt na 3' koncích. Na rozdíl od endogenních miRNA, které regulují expresi vlastních genů, siRNA mohou být rovněž exogenního původu a působí i proti cizorodým molekulám, např. virovým, jež by mohly narušit integritu vlastního genomu. siRNA většinou vznikají transpozicí či replikací virů, ale mohou být odvozeny i z mRNA či heterochromatinu. Dlouhé dvouřetězcové prekurzory RNA (dsRNA) jsou zpracovávány v cytoplasmě (zatímco část syntézy miRNA probíhá v jádře) enzymem

**Tab. 2** Příklady ncRNA vykazujících deregulaci u širokého spektra různých onemocnění (zpracováno podle databázi PhenomiR 2.0 a lncRNADisease: 55–57)

Deregulovaná ncRNA		Onemocnění
miRNA	miR-21 (oncomiR)	nádory prsu, plic, tlustého střeva; glioblastom; Duchenneova muskulární dystrofie; atopická dermatitida; infarkt myokardu; kardiomyopatie; systémový lupus erythematodes
	miR-155 (oncomiR)	nádory slinivky břišní, prsu, lymfocytů, tlustého střeva; Downův syndrom; revmatoidní artritida; myelofibrosis
	miR-200 (tumor supresor)	nádory prsu, slinivky břišní, močového měchýře, plic, vaječnicků; Parkinsonova choroba; svrab; systémový lupus erythematodes; ACTH-independentní makronodulární adrenální hyperplazie; kardiomyopatie
	miR-34a (tumor supresor)	nádory tlustého střeva, prostaty, jater, plic, močového měchýře; Parkinsonova choroba, Duchenneova muskulární dystrofie; mrtvice; Alzheimerova nemoc
piRNA	piR-651	nádory žaludku, tlustého střeva, plic, prsu
	piR-823	nádory žaludku; mnohočetný myelom

Dicer, který je štěpí na krátké duplexy. Tyto duplexy jsou inkorporovány do komplexu RISC a po rozvolnění duplexu *antisense* řetězec rozpoznává homologní mRNA, jež je rozštěpena. siRNA rozpoznávají komplementární sekvence především v kódujících oblastech cílové mRNA, zatímco miRNA se váží na 3' konec mRNA, který navíc nemusí být plně komplementární.

Princip působení krátkých regulačních dsRNA byl popsán v roce 1998, kdy Andrew Fire a Craig Melo pozorovali sekvencně specifické utlumení genové exprese pomocí těchto molekul u háďátka *Caenorhabditis elegans* (23). První endogenní siRNA v lidských buňkách byla identifikována v jednom z retrotranspozonů L1 patřících do skupiny LINE (*long interspersed nuclear element*) repetitivních oblastí genomu (24). Obousměrný přepis z L1 lokusu vede ke vzniku dsRNA, která je dále rozštěpena na siRNA pomocí ribonukleázy Dicer1. Endogenní siRNA také byly nalezeny v myších oocytech (25) a pocházejí z dlouhých dsRNA odvozených z transkriptů transpozonů nebo z hybridizace mezi transkripty genů a pseudogenů. Příkladem exogenních siRNA jsou RNA odvozené z virového genomu (tzv. vsiRNA), který v buňce realizuje svou replikaci a produkuje dlouhé dsRNA. Tyto dsRNA jsou enzymem Dicer rozštěpeny na siRNA, jež jsou zatím nejasným mechanismem zapojeny do rychlé a efektivní antivirové odpovědi (26).

V oblasti funkční genomiky jsou siRNA hojně využívány pro cílenou inaktivaci různých genů a představují tak i vhodný nástroj pro genovou terapii. Avšak u somatických buněk savců dsRNA delší než 30 bp aktivují antivirovou obranu a nespecifickou inhibici translace. Tento fakt se obchází přímým vnášením krátkých siRNA do buněk. Aplikace siRNA však narazí na jiné problémy, jako je málo účinný přechod přes buněčnou membránu kvůli polyaniontové povaze nebo rychlá degradace v krvi a tkáních. Pro zvýšení stability jsou siRNA molekuly chemicky modifikovány např. 2'-O-methylem či cholesterolem. Strategie přenosu siRNA do buněk lze rozdělit na metody fyzikální (např. elektroporace – tvorba pórů v buněčné membráně pomocí elektrického pulzu), chemické (zvýšení propustnosti membrány chemickými činidly nebo navození fúze s membránou pomocí např. polyethylenglykolu či liposomů) a biologické (používají se retrovirové či adenovirové partikule, které si zachovávají schopnost průniku do buňky). Mezi nejvíce zavedené postupy v genové terapii patří použití lipidových a polymerních přenašečů. Pozornost farmaceutických firem ovšem přitahují i nové materiály s unikátními vlastnostmi, jako jsou zlaté nanočástice a uhlíkové nanotrubičky (27).

V klinické praxi byly testovány siRNA nebo jejich prekurzory (tzv. *short hairpin RNA*, shRNA) pro léčbu hepatocelulárního karcinomu (28), hypercholesterolemie pomocí siRNA označované jako TKM-ApoB (PRO-040201) a snižující expresi ApoB (Tekmira Pharmaceuticals Corporation), rakoviny jater pomocí siRNA označované ALN-VSP02 (Alnylam Pharmaceuticals), pokročilých solidních nádorů pomocí siRNA Atu027 namířené proti proteinové kináze N3 (Silence Therapeutics), astmatu pomocí siRNA pod názvem Excellair, jejíž cílovou molekulou je Syk mRNA (ZaBeCo Pharmaceuticals), a mnoha dalších onemocnění (29).

## RNA INTERAGUJÍCÍ S PIWI PROTEINY

Poslední identifikovanou skupinou malých regulačních ncRNA byly RNA interagující s PIWI (*P-element induced wimpy testis*) proteiny (piRNA) o délce 24–30 nt, které se nacházejí

především v zárodečných buňkách živočichů. Prvně byly tyto ncRNA nalezeny u drosofil při studiu malých RNA v různých vývojových stádiích (30) a většina z nich byla mapována do repetitivních oblastí genomu nebo do transpozonů, proto byly původně pojmenovány jako *repeat-associated small interfering RNA* (rasiRNA). Později byly rasiRNA detekovány v gonádách mnoha dalších živočichů a ukázalo se, že se váží na PIWI proteiny (podrodina argonautových proteinů), a proto byly přejmenovány na piRNA.

Na rozdíl od miRNA a siRNA vznikají piRNA přímo z dlouhého jednořetězce RNA prekurzoru (jehož sekvence odpovídá transpozonu) bez působení nukleázy Dicer. Biogeneze piRNA je nejvíce prostudovaná u drosofil (primární biosyntetická cesta probíhající především v somatických folikulárních buňkách a tzv. ping-pongová replikační cesta fungující výhradně v zárodečných liniích), avšak přesný mechanismus a do něho zapojené faktory jsou stále předmětem výzkumu (31).

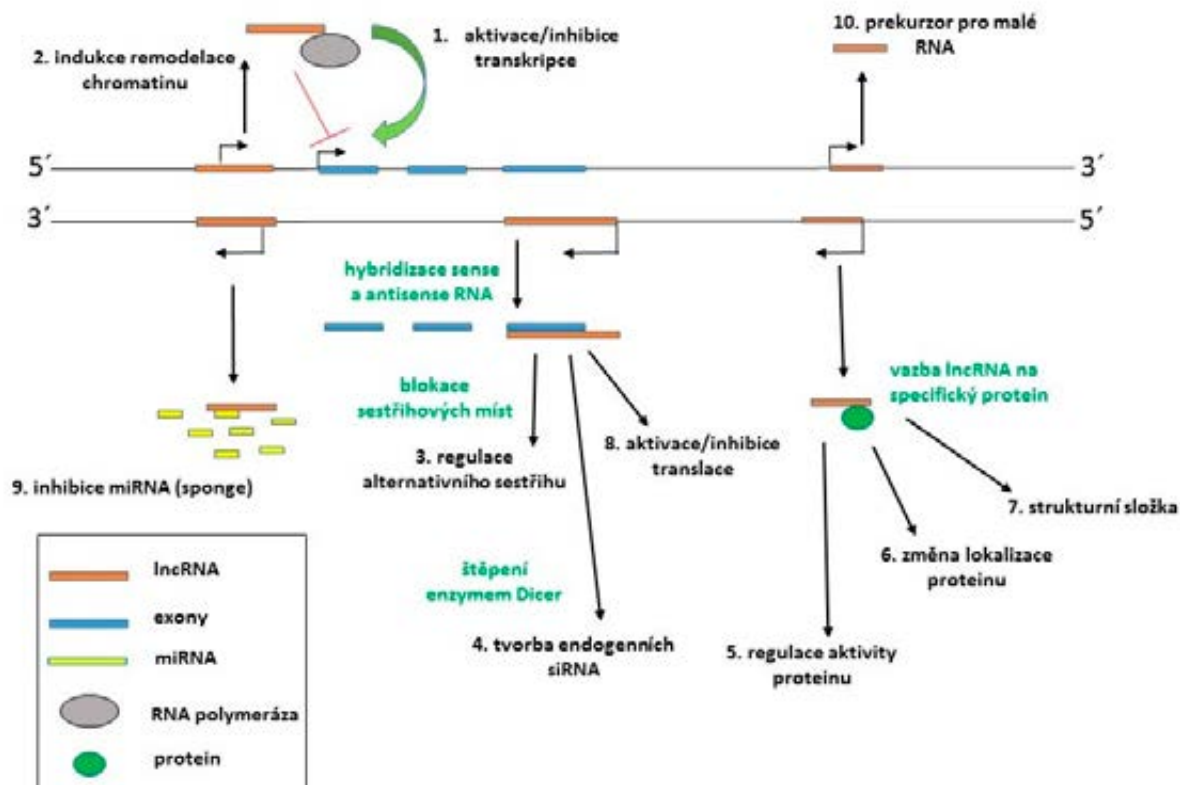
Hlavní funkcí piRNA je ochrana genomu pohlavních buněk před šířením transpozonových RNA, které může vést k nestabilitě genomu a následné neplodnosti. piRNA v komplexu s PIWI proteiny rozpoznávají molekuly RNA odvozené od transpozonů a degradují je. Další regulační funkce piRNA objevená u savců spočívá v epigenetické modifikaci (methylaci) DNA transpozonů, která vede k potlačení jejich transkripce (32). Důležitost působení piRNA/PIWI potvrdily mutační analýzy, při kterých ztráta funkce piRNA či PIWI proteinů (nebo jejich analogů) vedla k těžkým defektům gametogeneze nebo úplné sterilitě v důsledku expanze transpozonů (33).

## DLOUHÉ NEKÓDUJÍCÍ RNA

Většina protein nekódujících transkriptů patří do skupiny dlouhých ncRNA (lncRNA) o délce > 200 nt (mohou dosahovat délky až 100 kb). Pro většinu lncRNA je charakteristická lokalizace v jádře, nízká exprese, nízká evoluční konzervovanost, žádné nebo krátké čtecí rámce, často mají modifikovaný 3' konec polyA sekvencí a 5' konec čepičkou (viz tab. 1). Doposud byla charakterizovaná jen malá část lncRNA, ale jako jejich hlavní funkce se jeví regulace genové exprese na úrovni transkripce a posttranskripčních úprav. Vedle transkripce se lncRNA se podílí na regulaci biologických procesů, jako je imprinting, kompenzace dávky genů, alternativní sestřih, buněčný cyklus a diferenciací buněk (34).

LncRNA mohou být klasifikovány podle své lokalizace vzhledem k protein kódujícím genům na *sense* a *antisense* (transkribované ze *sense* nebo *antisense* vlákna protein kódujícího genu, často obsahují exony z tohoto genu, které se sekvencně překrývají), obousměrné (transkripce lncRNA a sousedního protein kódujícího genu na protilehlém řetězci probíhá současně), intronové (kódované v rámci intronů protein kódujících genů) a mezigenové (kódované v oblastech mezi protein kódujícími geny) (35). Mezi další skupiny definované jinými autory patří například lncRNA asociované s telomerami, tzv. TERRA (*telomeric repeat-containing RNA*, transkribované z oblastí bohatých na konstitutivní heterochromatin), nebo s vysoce konzervovanými oblastmi genomu, tzv. T-UCR (*transcribed ultraconserved regions*, přepisované z UCR oblastí mezi geny i uvnitř genů), pseudogenové RNA (nefunkční kopie genů) (36). Podrobné informace o sekvenci lncRNA, expresi, funkci či roli v patogenezi lze nalézt v různých databázích, jako je





Obr. 1 Příklad mechanizmů působení lincRNA (upraveno podle: 36)

NONCODE ([www.noncode.org](http://www.noncode.org)), lincRNAdb ([www.lincrnadb.org](http://www.lincrnadb.org)), lincRNADisease (<http://210.73.221.6/lincrnadisease>).

Biogeneze lincRNA se intenzivně studuje. Většina lincRNA je transkribována jako komplexní síť překrývajících se *sense* a *antisense* transkriptů (37) a studie prokázaly zapojení RNA polymerázy II či III. Některé z primárních transkriptů podléhají sestřihu a jiné zase nikoliv. Řada lincRNA má modifikované konce 3' polyA sekvencí a 5' čepičkou. Navíc některé z lincRNA také mohou sloužit jako primární transkripty pro tvorbu krátkých RNA, což komplikuje kategorizaci těchto transkriptů. Na rozdíl od malých ncRNA neregulují lincRNA genovou expresi prostřednictvím jednotného společného mechanismu, ale ovlivňují ji různými způsoby, jako je inhibice RNA polymerázy II, remodelace chromatinu, blokáce sestřihových míst u cílové mRNA, inaktivace miRNA, epigenetická modifikace genů atd. (viz obr. 1) (36).

Mnohé lincRNA fungují jako „průvodci“ pro enzymatické komplexy zajišťující epigenetickou modifikaci cílových genů. Mezi nejlépe popsané lincRNA patří Xist (*X-inactive specific transcript*), jež je nezbytná pro inaktivaci chromosomu X. Tento transkript patří do skupiny dlouhých mezigenových ncRNA, tzv. lincRNA (*long intergenic non-coding RNA*), které se vyznačují typickou methylační specifickými oblastmi a vysokou mezidruhovou konzervovaností (na rozdíl od ostatních lincRNA). lincRNA zajišťují navázání chromatin modifikujících komplexů na specifické lokusy genomu a ovlivňují tak epigenetický status genů. Xist RNA funguje jako doprovodný faktor pro navázání epigenetického komplexu Polycomb 2 (PRC2) a jeho zacílení do Xic oblasti na chromosomu X, což je centrum inaktivace řídící celý proces. Xist je zpětnovazebně regulována dalšími

lincRNA, a to jak negativně (např. *antisense Tsix*), tak i pozitivně (např. *Jpx*) (34). Mezi dobře charakterizované lincRNA patří také HOTAIR (*HOX antisense intergenic RNA*) lokalizovaná mezi geny klastru HOXC na chromosomu 2, které hrají důležitou roli v embryonálním vývoji. Tato RNA interaguje s komplexem PRC2 a směřuje ho do cílových lokusů genů HOXD, kde ovlivňuje formaci heterochromatinu (38).

Zapojení lincRNA do genomového imprintingu lze demonstrovat na lincRNA H19 (*H19, imprinted maternally expressed transcript*), která je vysoce exprimována z maternální alely v průběhu embryogeneze, ale po narození je její exprese utlumená (s výjimkou srdce a hematopoetických buněk). Proces imprintingu je založen na methylování DNA a H19 vazbou na specifickou hydrolázu blokuje její funkci, což ve výsledku ovlivňuje methyltransferázy zodpovědné za methylování (39). Dále bylo prokázáno, že tato lincRNA může sloužit jako prekurzor pro miR-675, která inhibuje růst placenty (40).

Regulace transkripce prostřednictvím lincRNA je založena na jejich vazbě na transkripční aktivátory a inhibitory, na tvorbu komplexu s transkripčním aparátem nebo lincRNA fungují jako kofaktory transkripčních faktorů a regulují jejich aktivitu. Například lincRNA exprimovaná z promotoru genu *DHFR* (*dihydrofolate reductase*) tvoří stabilní hybridní molekulu RNA/DNA a brání tak navázání transkripčního kofaktoru TFIID (41). Několik lincRNA je zapojeno i do regulace buněčného cyklu a apoptózy. lincRNA-p21 funguje jako represor p53-dependenčního transkripčního odpovědi. Tato lincRNA se váže na ribonukleoproteinový komplex hnRNP-K a tato vazba je nezbytná pro jeho správné umístění na reprimované geny (42).



Stejně jako u malých ncRNA zasahuje deregulace lncRNA významně do fenotypu a podílí se na patogenезi mnoha onemocnění, zejména těch nádorových (36) (viz tab. 2). Z již uvedených lncRNA lze jmenovat zvýšenou expresi HOTAIR spojenou s tvorbou metastáz u pacientů s rakovinou děložního čípku, osteosarkomem či nádorem plic (43–45). Další lncRNA vykazující deregulaci u širokého spektra nádorů je MALAT1 (*metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1*), která je zapojena do alternativního sestřihu, a to regulací hladin aktivních sestřihových faktorů (46). Její zvýšená exprese vede k vyšší proliferaci a migraci buněk například u nádorů plic, tlustého střeva a slinivky břišní (47–49).

Z hlediska diagnostického a léčebného použití patří lncRNA také do nové generace biomarkerů a terapeutických cílů s velkým potenciálem. V diagnostice mají lncRNA oproti protein kódujícím genům určité přednosti. I když tyto RNA mohou vyžadovat pro svou funkci posttranskripční modifikace, zralá molekula lncRNA je konečný funkční produkt a měření jeho exprese přímo odpovídá hladině účinné molekuly. Na rozdíl od toho hladiny mRNA nepřímo vypovídají o úrovni jejich funkčního produktu (neboli proteinu), a proto úroveň exprese lncRNA vykazuje vyšší korelace s jednotlivými stadii nádorových onemocnění. lncRNA také většinou mají vyšší buněčnou specifitu než protein kódující geny a umožňují tak odhad buněčného složení nádoru či vymezení specifické populace buněk (např. nádorových kmenových buněk) (50). Navíc ncRNA jsou stabilní v tělních tekutinách a umožňují tak neinvazivní postupy. Například lncRNA PCA3 (*prostate cancer antigen 3*) je vysoce asociována s nádorem prostaty a je rutinně používána pro stanovení rizika tohoto onemocnění ze vzorků moči bez nutnosti biopsie (51). Jako prognostický biomarker je dále používána MALAT1 pro nádory zmíněné v předešlém odstavci, přičemž její vyšší hladina poukazuje na pokročilé stadium onemocnění a riziko metastáz (52).

Vzhledem k vysoké buněčné/tkáňové specifitě lncRNA asociovaných s nádory představují tyto RNA vhodné cíle terapeutických postupů. Například do nádorů se zvýšenou expresí H19 byl úspěšně injikován plazmid obsahující difterický toxin pod kontrolou H19 promotoru. Tato strategie byla úspěšně použita u pacientů s nádorem vaječníků, močového měchýře, slinivky břišní a vedla k redukci velikosti nádorů (53). Obdobná strategie byla použita pro snížení hladin MALAT1 u nádorových buněk děložního čípku prostřednictvím expresního plazmidu nesoucího siRNA proti této lncRNA (54).

## ZÁVĚR

Několik desítek let byl pojem „gen“ synonymem pro část genomu, která obsahovala informaci pro syntézu proteinu. Zbývající část genomu byla označovaná jako tzv. *junk DNA* a byla považována za nepotřebnou. Avšak objev regulačních RNA a následná identifikace dalších typů protein nekódujících transkriptů ukázaly, že i tato část genomu byla evolučně uchována z důvodu funkčnosti a nikoliv jako pasivní genetické pozadí.

Rada studií již potvrdila, že ncRNA jsou plnohodnotnými regulátory genové exprese a představují důležitý mezičlánek mezi ostatními regulačními elementy. Intenzivní průzkum transkriptomu stále odhaluje nové funkce ncRNA včetně jejich podílu na vzniku mnoha onemocnění. Již v současné době jsou některé ncRNA využívány v diagnostice

a pro cílenou terapii a bude jich určitě přibývat s rostoucími poznatky o jejich působení. ncRNA jsou důkazem toho, že i přes dostupnost moderních technologií naše znalosti o lidském genomu nejsou úplné a stále můžeme objevovat věci nepoznané.

*Autoři děkují Ing. Michaelae Dostálové Merkerové, Ph.D., za kritické připomínky k rukopisu.*

*Práce byla podpořena granty Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky 16-33485A a 16-33617A.*

*Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.*

## Seznam použitých zkratk

<b>DNA</b>	deoxyribonukleová kyselina
<b>lncRNA</b>	dlouhá nekódující RNA
<b>lincRNA</b>	dlouhá mezigenová nekódující RNA
<b>mRNA</b>	mediátorová RNA
<b>miRNA</b>	mikroRNA
<b>ncRNA</b>	nekódující RNA
<b>nt</b>	nukleotid
<b>piRNA</b>	RNA interagující s PIWI proteiny
<b>RNA</b>	ribonukleová kyselina
<b>sncRNA</b>	malá nekódující RNA
<b>siRNA</b>	malá interferující RNA
<b>UTR</b>	<i>untranslated region</i>

## Literatura

1. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136: 642–655.
2. Chang TC, Yu D, Lee YS et al. Widespread microRNA repression by Myc contributes to tumorigenesis. *Nat Genet* 2008; 40: 43–50.
3. Cao Q, Li YY, He WF et al. Interplay between microRNAs and the STAT3 signaling pathway in human cancers. *Physiol Genomics* 2013; 45: 1206–1214.
4. Viswanathan SR, Daley GQ, Gregory RI. Selective blockade of microRNA processing by Lin28. *Science* 2008; 320: 97–100.
5. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, pimonitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med* 2012; 4: 143–159.
6. 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 U S A*. 2002;99:15524–15529.
7. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2999–3004.
8. Slabý O, Svoboda M a kol. MikroRNA v onkologii. *Galén*, Praha, 2012.
9. Roth W, Hecker D, Fava E. Systems biology approaches to the study of biological networks underlying Alzheimer's disease: role of miRNAs. *Methods Mol Biol* 2016; 1303: 349–377.
10. Saghazadeh A, Rezaei N. MicroRNA machinery in Parkinson's disease: a platform for neurodegenerative diseases. *Expert Rev Neurother* 2015; 1–27 [Epub ahead of print].
11. Yu AD, Wang Z, Morris KV. Long noncoding RNAs: A potent source of regulation in immunity and disease. *Immunol Cell Biol* 2015; 93: 277–283.
12. Beneš V, Castoldi M. Expression profiling of microRNA using real-time quantitative PCR, how to use it and what is available. *Methods* 2010; 50: 244–249.
13. Yin JQ, Zhao RC, Morris KV. Profiling microRNA expression with microarrays. *Trends Biotechnol* 2008; 26: 70–76.
14. Lu J, Getz G, Miska EA et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834–838.
15. Farazi TA, Horlings HM, Ten Hoeve JJ et al. MicroRNA sequence and expression analysis in breast tumors by deep sequencing. *Cancer Res* 2011; 71: 4443–4453.

- 16. Volinia S, Calin GA, Liu CG et al.** A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 2257–2261.
- 17. Osaki M, Takeshita F, Ochiya T.** MicroRNAs as biomarkers and therapeutic drugs in human cancer. *Biomarkers* 2008; 13: 658–670.
- 18. Hruštinová A, Votavová H, Dostálová Merkerová M.** Circulating microRNAs: methodological aspects in detection of these biomarkers. *Folia Biol (Praha)* 2015; 61: 203–218.
- 19. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM et al.** Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 10513–10518.
- 20. Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ et al.** MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA* 2008; 299: 425–436.
- 21. Hiyoshi Y, Schetter AJ, Okayama H et al.** Increased microRNA-34b and -34c predominantly expressed in stromal tissues is associated with poor prognosis in human colon cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0124899.
- 22. van der Ree MH, van der Meer AJ, van Nuenen AC et al.** Miravirsens dosing in chronic hepatitis C patients results in decreased microRNA-122 levels without affecting other microRNAs in plasma. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 102–113.
- 23. Fire A, Xu S, Montgomery MK et al.** Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391: 806–811.
- 24. Yang N, Kazazian HH jr.** L1 retrotransposition is suppressed by endogenously encoded small interfering RNAs in human cultured cells. *Nat Struct Mol Biol* 2006; 13: 763–771.
- 25. Watanabe T, Totoki Y, Toyoda A et al.** Endogenous siRNAs from naturally formed dsRNAs regulate transcripts in mouse oocytes. *Nature* 2008; 453: 539–543.
- 26. Marques JT, Wang JP, Wang X et al.** Functional specialization of the small interfering RNA pathway in response to virus infection *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003579.
- 27. Higuchi Y, Kawakami S, Hashida M.** Strategies for in vivo delivery of siRNAs: recent progress. *BioDrugs* 2010; 24: 195–205.
- 28. Varshosaz J, Farzan M.** Nanoparticles for targeted delivery of therapeutics and small interfering RNAs in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12022–12041.
- 29. Burnett JC, Rossi JJ, Tiemann K.** Current progress of siRNA/shRNA therapeutics in clinical trials. *Biotechnol J* 2011; 6: 1130–1146.
- 30. Aravin AA, Lagos-Quintana M, Yalcin A et al.** The small RNA profile during *Drosophila melanogaster* development. *Dev Cell* 2003; 5: 337–350.
- 31. Iwasaki YW, Siomi MC, Siomi H.** PIWI-interacting RNA: its biogenesis and functions. *Annu Rev Biochem* 2015; 84: 405–433.
- 32. Di Giacomo M, Comazzetto S, Saini H et al.** Multiple epigenetic mechanisms and the piRNA pathway enforce LINE1 silencing during adult spermatogenesis. *Mol Cell* 2013; 50: 601–608.
- 33. Juliano C, Wang J, Lin H.** Uniting germline and stem cells: the function of PIWI proteins and the piRNA pathway in diverse organisms. *Annu Rev Genet* 2011; 45: 447–469.
- 34. Lee JT, Bartolomei MS.** X-inactivation, imprinting, and long noncoding RNAs in health and disease. *Cell* 2013; 152: 1308–1323.
- 35. Ponting CP, Oliver PL, Reik W.** Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136: 629–641.
- 36. Šána J, Faltejsková P, Svoboda M, Slabý O.** Novel classes of non-coding RNAs and cancer. *J Transl Med* 2012; 10: 103.
- 37. Zhang Y, Liu XS, Liu QR, Wei L.** Genome-wide in silico identification and analysis of cis natural antisense transcripts (cis-NATs) in ten species. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: 3465–3475.
- 38. Tsai MC, Manor O, Wan Y et al.** Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science* 2010; 329: 689–693.
- 39. Zhou J, Yang L, Zhong T et al.** H19 lincRNA alters DNA methylation genome wide by regulating S-adenosylhomocysteine hydrolase. *Nat Commun* 2015; 6: 10221.
- 40. Keniry A, Oxley D, Monnier P et al.** The H19 lincRNA is a developmental reservoir of miR-675 that suppresses growth and Igflr. *Nat Cell Biol* 2012; 14: 659–665.
- 41. Martianov I, Ramadass A, Serra Barros A et al.** Repression of the human dihydrofolate reductase gene by a non-coding interfering transcript. *Nature* 2007; 445: 666–670.
- 42. Huarte M, Guttman M, Feldser D et al.** A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell* 2010; 142: 409–419.
- 43. Huang L, Liao LM, Liu AW et al.** Overexpression of long noncoding RNA HOTAIR predicts a poor prognosis in patients with cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 717–723.
- 44. Wang B, Su Y, Yang Q et al.** Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR promotes tumor growth and metastasis in human osteosarcoma. *Mol Cells* 2015; 38: 432–440.
- 45. Loewen G, Jayawickramarajah J, Zhuo Y, Shan B.** Functions of lincRNA HOTAIR in lung cancer. *J Hematol Oncol* 2014; 7: 90.
- 46. Tripathi V, Ellis JD, Shen Z et al.** The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Mol Cell* 2010; 39: 925–938.
- 47. Guo F, Yu F, Wang J et al.** Expression of MALAT1 in the peripheral whole blood of patients with lung cancer. *Biomed Rep* 2015; 3: 309–312.
- 48. Xu C, Yang M, Tian J, Wang X, Li Z.** MALAT-1: a long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis. *Int J Oncol* 2011; 39: 169–175.
- 49. Pang EJ, Yang R, Fu XB, Liu YF.** Overexpression of long non-coding RNA MALAT1 is correlated with clinical progression and unfavorable prognosis in pancreatic cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 2403–2407.
- 50. Cabili MN, Trapnell C, Goff L et al.** Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. *Genes Dev* 2011; 25: 1915–1927.
- 51. de la Taille A.** Progensa PCA3 test for prostate cancer detection. *Expert Rev Mol Diagn* 2007; 7: 491–497.
- 52. Wu Y, Lu W, Xu J et al.** Prognostic value of long non-coding RNA MALAT1 in cancer patients. *Tumour Biol* 2016; 37(1): 897–903.
- 53. Smaldone MC, Davies BJ.** BC-819, a plasmid comprising the H19 gene regulatory sequences and diphtheria toxin A, for the potential targeted therapy of cancers. *Curr Opin Mol Ther* 2010; 12(5): 607–616.
- 54. Guo F, Li Y, Liu Y et al.** Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2010; 42: 224–229.
- 55. Ruepp A, Kowarsch A, Schmid D et al.** PhenomiR: a knowledgebase for microRNA expression in diseases and biological processes. *Genome Biology* 2010, 11: R6.
- 56. Chen G, Wang Z, Wang D et al.** LncRNADisease: a database for long-non-coding RNA-associated diseases. *Nucleic Acids Research* 2013; 41(Database issue): D983–D986.
- 57. Han Li C, Chen Y.** Small and long non-coding RNAs: novel targets in perspective cancer therapy. *Curr Genomics* 2015; 16: 319–326.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:  
**RNDr. Hana Votavová, Ph.D.**  
 Oddělení genomiky  
 Ústav hematologie a krevní transfuze  
 U nemocnice 1, 128 20 Praha 2  
 Tel.: 221 977 306  
 e-mail: hana.votavova@uhkt.cz

# Správný postup při indikaci a provádění pitev v České republice

<sup>1</sup>Tomáš Vojtíšek, <sup>2</sup>Štěpánka Kučerová, <sup>3</sup>Petr Kyzlink, <sup>4</sup>Miloš Sokol

<sup>1</sup>Ústav soudního lékařství LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup>Ústav soudního lékařství LF UK a FN Hradec Králové

<sup>3</sup>Úsek právních věcí a personalistiky FN u sv. Anny v Brně

<sup>4</sup>Vojenský ústav soudního lékařství ÚVN – VoFN, Praha

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 377–382

## SOUHRN

Od 1. 7. 2016 právní řád České republiky, po více než dvou letech od nabytí účinnosti nového občanského zákoníku, opět umožňuje provádění klinickým lékařem indikovaných patologicko-anatomických pitev s ohledem na jejich základní účel, kterým je zjištění základní nemoci a dalších nemocí, komplikací zjištěných nemocí a k ověření klinické diagnózy a léčebného postupu u osob zemřelých ve zdravotnickém zařízení smrtí z chorobných příčin.

Pro klinické lékaře požadující pitvu je přitom důležitá znalost pravidel pro jejich indikaci a provádění. Respektování těchto pravidel umožňuje vyvážit jak zájem společnosti na racionálním provádění pitev, tak i zohlednění vůle člověka týkající se posmrtného nakládání s tělem svým i svých blízkých.

Patologicko-anatomické i zdravotní pitvy lze rozdělit do tří skupin, a to na pitvy absolutně povinné (prováděné vždy), relativně povinné z odborných důvodů (s možností zrušení po dodatečném odborném posouzení poskytovatelem provádějícím pitvu) a relativně povinné z důvodu nesouhlasu s pitvou (při nesouhlasu s pitvou vyjádřeném zemřelým za života či po jeho smrti při žádosti osob blízkých o neprovedení pitvy).

V tomto sdělení je podán přehled medicínsky správných postupů při indikaci pitev klinickými lékaři, a to v souladu s povinnostmi vyplývajícími z obecně závazných právních předpisů účinných po 1. 7. 2016, kdy opět existuje možnost provádět patologicko-anatomické pitvy v obdobném rozsahu, jako tomu bylo do konce roku 2013.

## KLÍČOVÁ SLOVA

pitva, patologie, soudní lékařství, informovaný souhlas, práva pacientů

## SUMMARY

**Vojtíšek T., Kučerová Š., Kyzlink P., Sokol M. Correct indications and performing of autopsies in the Czech republic**

Since July 1<sup>st</sup> 2016 Czech law, after more than two years after the new Civil code came into force, in turn, permits performing the clinician indicated pathological-anatomical autopsies with regard to their basic purpose, which is to identify the cause of death, other diseases, complications of diseases and to verify the clinical diagnosis and medical treatment of patient.

For physicians requesting an autopsy it is important to know the rules for their indication and implementation. These rules respect the public interest in performing the autopsies as well as the possibility to decide about post-mortem treatment of the own body and bodies of close relatives.

Clinical autopsies can be divided into three groups: absolutely obligatory (carried always), relatively obligatory for professional reasons (with possibility of cancellation after additional professional assessment by a provider performing the autopsy) and relatively mandatory after the disapproval of the autopsy (by the deceased during his life or on the request of close relatives after death).

The paper presents a review of medical practice regarding autopsies indicated by clinicians according to generally binding legal regulations in the Czech Republic.

## KEYWORDS

autopsy, pathology, forensic pathology, informed consent, patient's rights

## ÚVOD

Pitva lidského těla je odborný diagnostický medicínský výkon prováděný po smrti člověka. Jako u každého jiného lékařského výkonu je i při pitvě nutno postupovat *lege artis*, tj. na náležitě odborné úrovni. Postupy při provádění pitev vycházejí z poznatků lékařské vědy, částečně jsou však obsaženy i v obecně závazných právních předpisech. Právní normy stanovují druhy pitev, jejich účel a podmínky pro jejich provádění. Z hlediska klinického lékaře jsou významné **pitvy patologicko-anatomické** a **pitvy zdravotní**, které patří mezi zdravotní služby a jsou hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Naopak **pitvy anatomické** a zejména potom **pitvy soudní** mají svůj specifický účel a prakticky jsou z gesce zdravotnictví vyjmuty (1). Pravidla pro provádění patologicko-anatomických a zdravotních pitev, jejichž znalost je nezbytná pro všechny lékaře provádě-

jící prohlídku těl zemřelých, doznala v posledních několika letech významných změn.

První změnou bylo přijetí zákona o zdravotních službách (zák. č. 372/2011 Sb., dále jen „ZZS“), který zrušil předchozí zákon o péči o zdraví lidu (zák. č. 20/1966 Sb.) a již překonanou a nedokonalou prováděcí vyhlášku o postupu při úmrtí, a o pohřebnictví (vyhl. č. 19/1988 Sb.) (2). S účinností od 1. 4. 2012 byla regulace provádění patologicko-anatomických a zdravotních pitev upravena poměrně uspokojivým a moderním způsobem přímo v zákoně, a to s respektem k vůli pacienta i osob mu blízkých, neboť bylo nově možné vyslovit nesouhlas s patologicko-anatomickou a zdravotní pitvou (3).

Druhou změnou bylo nabytí účinnosti občanského zákoníku (zák. č. 89/2012 Sb., dále jen „NOZ“), který od 1. 1. 2014 zavedl pravidlo, dle kterého je naopak pitvy možné provádět až na zákonem stanovené výjimky pouze s výslovným souhlasem pacienta daným za jeho života; v opačném případě



byl presumován nesouhlas. Zároveň ani nebylo možné, aby po vzoru anglosaských zemí souhlas s pitvou vyslovily osoby blízké zemřelému (4, 5).

Je však nutné podotknout, že oba předpisy, ZZS i NOZ, při svém přijetí ctily zásadu, že člověk má právo rozhodovat, jakým způsobem bude po jeho smrti naloženo s jeho tělem, a to včetně provedení pitvy. Bohužel k tomu přistoupily protikladnými legislativními prostředky. ZZS byl velmi zdrženlivý ve výčtu povinných patologicko-anatomických pitev. Drtivá většina patologicko-anatomických pitev se tím pádem prováděla nepovinně, jen z indikace prohlížejícího lékaře. Zákon tak mlčky předpokládal souhlas s provedením pitvy. To bylo vyváženo velmi širokou možností vyslovení nesouhlasu s pitvou, který v určitých případech mohl dokonce dopadat i na některé případy pitev povinných. Naopak NOZ velmi striktně požadoval výslovný souhlas s pitvou a předpokládal, že všechny případy, kdy veřejný zájem vyžaduje provést pitvu bez ohledu na vůli člověka, budou přesně vymezeny v zákoně. V ostatních případech výslovně stanovil, že s pitvou člověk automaticky nesouhlasí a je nutné získat jeho kladné vyjádření k provedení pitvy už za jeho života.

Tato nedůslednost zákonodárce, který přijal dvě neprovázané a vzájemně si odporující normy upravující pitvy, vedla od roku 2014 k masivnímu snížení počtu prováděných patologicko-anatomických pitev. Snižování počtu pitev je sice celosvětový trend (4), v ČR však přestalo být možné provádět pitvy i v jednoznačně medicínsky indikovaných případech úmrtí hospitalizovaných pacientů, kde by objasnily příčinu, průběh a komplikace smrtelného onemocnění. Automatické vyžadování souhlasu pacienta s pitvou při hospitalizaci nebylo v našich podmínkách pro poskytovatele zdravotních služeb z etických důvodů přijatelné, a tak řešením této nevyhovující situace musela být změna zákona (6). K té došlo po dalších více než dvou letech, a to přijetím zák. č. 147/2016 Sb., který s účinností od 1. 7. 2016 novelizoval zákon o zdravotních službách a již potřetí v krátké době změnil pravidla pro provádění pitev v České republice.

### KDY SE PROVÁDÍ PATOLOGICKO-ANATOMICKÁ ČI ZDRAVOTNÍ PITVA?

Od 1. 7. 2016 se při určování provedení pitvy obecně postupuje dle jednoduchého pravidla, kdy prohlížející lékař (oproti dřívějšímu již nemusí mít specializovanou způsobilost) určí provedení patologicko-anatomické pitvy nebo zdravotní pitvy v zásadě vždy, pokud se jedná o případ uvedený v zákoně (v tzv. katalogu povinných pitev). ZZS výslovně stanovuje, že tyto pitvy se provádí i bez souhlasu zemřelého. Jinými slovy, **presumovaný nesouhlas s pitvou vyplývající z § 113 odst. 2 a z § 115 NOZ se v případě patologicko-anatomických a zdravotních pitev již nijak neuplatňuje**. Naopak v jiných než zákonem stanovených případech se patologicko-anatomická ani zdravotní pitva vůbec neprovádí (dokonce ani v případě, že by s ní teoreticky pacient za svého života souhlasil). Po 1. 7. 2016 již nelze hovořit o tzv. nepovinných (fakultativních) pitvách, které do konce roku 2013 tvořily drtivou většinou patologicko-anatomických pitev a posléze se přestaly provádět.

### PROVEDENÍ PATOLOGICKO-ANATOMICKÉ PITVY

Provedení patologicko-anatomické pitvy se určuje u osob zemřelých ve zdravotnickém zařízení smrtí z chorobných příčin v případech stanovených v § 88 odst. 2 ZZS:

- a) u žen, které zemřely v souvislosti s těhotenstvím, porodem, potratem, umělým přerušením těhotenství nebo v šestinedělí,
- b) u plodů z uměle přerušovaných těhotenství provedených z důvodů genetické indikace nebo indikace vrozené vývojové vady plodu,
- c) u dětí mrtvě narozených a u dětí zemřelých do 18 let věku,
- d) u pacientů, kteří zemřeli při operaci, při nechirurgickém intervenčním výkonu, v souvislosti s komplikací navazující na operaci nebo nechirurgický intervenční výkon nebo při úvodu do anestezie,
- e) jestliže byl z těla zemřelého proveden odběr orgánu pro účely transplantací, tkání nebo buněk pro použití u člověka nebo odebrána část těla pro výzkum nebo k výukovým účelům; v případech, kdy transplantační zákon stanoví provádění pitev jinak, postupuje se podle transplantačního zákona,
- f) v případě, že k úmrtí došlo v souvislosti se závažnou nežádoucí příhodou při klinickém hodnocení humánního léčivého přípravku nebo s nežádoucí příhodou při klinických zkouškách zdravotnického prostředku nebo v souvislosti s ověřováním nových poznatků použitím metod, které dosud nebyly v klinické praxi na živém člověku zavedeny, nebo v případě podezření na tyto skutečnosti,
- g) v případě podezření, že k úmrtí došlo v souvislosti s odběrem orgánu za účelem transplantace nebo tkání nebo buněk pro použití u člověka,
- h) v případě, kdy není dostatečně objasněna příčina smrti, základní nemoci, dalších nemocí nebo jejich komplikací nebo klinická diagnóza.

Nejdůležitější změnou v katalogu povinných pitev je zařazení nové položky patologicko-anatomických pitev, tj. **případy, kdy není dostatečně objasněna příčina smrti, základní nemoci, dalších nemocí nebo jejich komplikací nebo klinická diagnóza** (§ 88 odst. 2 písm. h) ZZS). Tato definice v podstatě pokrývá množinu dříve běžně prováděných medicínsky indikovaných pitev, které sice byly velmi cennou zpětnou vazbou pro klinické lékaře, nejednalo se však výslovně o povinnou pitvu dle tehdejšího znění zákona. Od 1. 7. 2016 tedy existuje možnost provádět patologicko-anatomické pitvy v obdobném rozsahu, jako tomu bylo do konce roku 2013.

Vždy však platí, že konstatování „nedostatečného objasnění příčiny smrti, základní nemoci, dalších nemocí nebo jejich komplikací nebo klinické diagnózy“ musí být medicínsky podložené a odůvodnitelné. V případě úmrtí hospitalizovaného pacienta z chorobných příčin tedy musí prohlížející lékař odborně uvážit, zda indikovaná patologicko-anatomická pitva má v konkrétním případě diagnostický přínos. Nelze tak určovat provedení patologicko-anatomické pitvy paušálně (např. u všech zemřelých na klinice či oddělení) nebo pokud není přítomen některý medicínský důvod pro provedení pitvy (např. diskrepance mezi výsledky vyšetření zobrazovacími metodami a laboratorními či fyzikálními vyšetřeními; dále různé nejasné nálezy vč. operačních, neobvyklý průběh onemocnění apod.). V opačném případě by mohlo být obtížné prokazovat, že byla pitva určena správně a nejednalo se o neoprávněný (žalovatelný) zásah do osobnostních práv člověka v podobě protiprávně provedené pitvy.

### PROVEDENÍ ZDRAVOTNÍ PITVY

Provedení zdravotní pitvy (na ústavech či odděleních soudního lékařství) se určuje u osob zemřelých náhlým, neočekávaným nebo násilným úmrtím včetně sebevraždy, a to v případech stanovených v § 88 odst. 3 ZZS:



- a) při náhlých a neočekávaných úmrtích, jestliže při prohlídce těla zemřelého **nedošlo ke stanovení příčiny smrti nebo nebyla příčina smrti dostatečně objasněna**,
- b) při všech násilných úmrtích včetně sebevraždy,
- c) při podezření, že úmrtí může být v příčinné souvislosti s nesprávným postupem při poskytování zdravotních služeb, které vyslovil zdravotnický pracovník zúčastněný na poskytování zdravotních služeb, lékař, který provedl prohlídku těla zemřelého, nebo osoba blízká zemřelému,
- d) při podezření, že úmrtí mohlo být způsobeno v souvislosti se zneužíváním návykových látek,
- e) u osob, které zemřely ve výkonu vazby, trestu odnětí svobody nebo zabezpečovací detence.

U změny textace položky povinné pitvy zdravotní dle § 88 odst. 3 písm. a) ZZS, tj. při náhlých a neočekávaných úmrtích, jestliže při prohlídce těla zemřelého nedošlo ke stanovení příčiny smrti nebo nebyla příčina smrti dostatečně objasněna, se oproti předchozí úpravě jedná o pouze formální upřesnění textu, které nemění stávající praxi. Ačkoli stále platí pravidlo, že v případech současně povinné pitvy patologicko-anatomické i zdravotní se provádí pitva zdravotní, přirozená úmrtí ve zdravotnickém zařízení i s nedostatečně objasněnou příčinou smrti jsou jednoznačně povinnou pitvou patologicko-anatomickou.

## ROZHODNUTÍ O PROVEDENÍ ČI NEPROVEDENÍ PITVY PRACOVÍŠTĚM PROVÁDĚJÍCÍM PITVU Z ODBORNÝCH DŮVODŮ

Protože medicínské posouzení indikace pitvy může být obtížné, umožňuje zákon v určitých případech pracovištím provádějícím patologicko-anatomickou nebo zdravotní pitvu modifikovat určení pitvy prohlížejícím lékařem. Vždy tak může být rozhodnuto o provedení povinné pitvy, pokud by prohlížející lékař neurčil její provedení, případně může být i změněn druh pitvy.

Naopak pověřený lékař patologicko-anatomického či soudnělékařského pracoviště může provést tzv. **dodatečné odborné posouzení** (např. po doplnění dalších informací o zdravotním stavu) a konstatovat, že příčina úmrtí je zřejmá. V takovém případě se pak původně určená pitva neprovede. Toto dodatečné odborné posouzení a případné zrušení pitvy je však možné pouze u vybraných položek katalogu povinných pitev, tzv. *pitv povinných relativně z odborných důvodů*.

U patologicko-anatomických pitev to je v případech uvedených v § 88 odst. 2 písm. a), b), c) nebo h) ZZS, tj. u žen, které zemřely v souvislosti s těhotenstvím, porodem, potratem, umělým přerušením těhotenství nebo v šestinedělí; u plodů z uměle přerušených těhotenství provedených z důvodů genetické indikace nebo indikace vrozené vývojové vady plodu; u dětí mrtvých narozených a u dětí zemřelých do 18 let věku; v případech, kdy není dostatečně objasněna příčina smrti, základní nemoci, dalších nemocí nebo jejich komplikací nebo klinická diagnóza.

U zdravotních pitev to je v případech uvedených v § 88 odst. 3 písm. a), b) nebo d), tj. při náhlých a neočekávaných úmrtích, jestliže při prohlídce těla zemřelého nedošlo ke stanovení příčiny smrti nebo příčina smrti nebyla dostatečně objasněna; při všech násilných úmrtích včetně sebevraždy a při podezření, že úmrtí mohlo být způsobeno v souvislosti se zneužíváním návykových látek.

Toto dodatečné odborné posuzování případů s určením pitvy provádějí pověřeni lékaři patologicko-anatomického či soudnělékařského pracoviště tak, aby zdravotnický provoz napomáhal průběžnému a racionálnímu naplňování zákonného účelu pitev, tj. u patologicko-anatomických pitev zjišťování základní nemoci, dalších nemocí, komplikací zjištěných nemocí a ověření klinické diagnózy a léčebného postupu u osob zemřelých ve zdravotnickém zařízení smrtí z chorobných příčin. U zdravotních pitev je tímto účelem zjištění příčiny smrti a objasnění dalších ze zdravotního hlediska závažných okolností a mechanismu úmrtí u osob, které zemřely mimo zdravotnické zařízení nebo v něm náhlým, neočekávaným nebo násilným úmrtím včetně sebevraždy.

## ROZHODNUTÍ O NEPROVEDENÍ PITVY Z DŮVODŮ RESPEKTOVÁNÍ VŮLE ZEMŘELÉHO A DALŠÍCH OPRAVNĚNÝCH OSOB

I nadále zákon o zdravotních službách vychází ze zásady, že člověk má právo rozhodnout, jak bude po jeho smrti naloženo s jeho tělem, a respektuje i přání osob blízkých zemřelému.

Ve vztahu k provedení patologicko-anatomické nebo zdravotní pitvy může zemřelý za svého života vyslovit tzv. prokazatelný nesouhlas s pitvou (pozn. tento „prokazatelný nesouhlas“ je upraven v ZZS a nemá nic společného s domněnkou nesouhlasu s pitvou dle § 115 NOZ). Po jeho smrti pak může zákonný zástupce, opatrovník nebo osoba blízká zemřelému (dále jen „oprávněná osoba“) požádat o neprovedení pitvy. (Pozn.: Dle § 22 odst. 1 NOZ je osobou blízkou příbuzný v řadě přímé, sourozenec a manžel nebo partner podle jiného zákona upravujícího registrované partnerství; jiné osoby v poměru rodinném nebo obdobném se pokládají za osoby sobě navzájem blízké, pokud by újmu, kterou utrpěla jedna z nich, druhá důvodně pociťovala jako újmu vlastní. Má se za to, že osobami blízkými jsou i osoby sešvagřené nebo osoby, které spolu trvale žijí.)

Protože již není možné provádět jiné než povinné patologicko-anatomické či zdravotní pitvy, dopadá nesouhlas s pitvou či žádost oprávněné osoby o neprovedení pitvy výhradně na případy povinných pitev, u kterých je zřejmá příčina smrti a současně to zákon umožňuje, tzv. *pitvy povinné relativně z důvodu nesouhlasu s pitvou*.

Jedná se o případy patologicko-anatomických pitev uvedených v § 88 odst. 2 a), b) nebo c) ZZS, tj. u žen, které zemřely v souvislosti s těhotenstvím, porodem, potratem, umělým přerušením těhotenství nebo v šestinedělí; u plodů z uměle přerušených těhotenství provedených z důvodů genetické indikace nebo indikace vrozené vývojové vady plodu a u dětí mrtvých narozených nebo zemřelých do 18 let věku.

U zdravotních pitev to je v případech uvedených v § 88 odst. 3 písm. b) nebo d) ZZS, tj. při všech násilných úmrtích včetně sebevraždy a při podezření, že úmrtí mohlo být způsobeno v souvislosti se zneužíváním návykových látek.

V těchto případech může o neprovedení pitvy při vysloveném prokazatelném nesouhlasu s pitvou či žádosti o neprovedení pitvy rozhodnout jak prohlížející lékař, tak až pracoviště (poskytovatel) provádějící pitvu. Vždy však platí, že se musí jednat o zřejmou příčinu úmrtí, přičemž i toto konstatování musí být medicínsky odůvodnitelné. Odmítnout žádost oprávněných osob o neprovedení pitvy lze pouze v případě, že z odborného hlediska příčina úmrtí není zřejmá.

I když to zákon výslovně nezmiňuje, je možné, aby v případech pitev povinných z důvodu nedostatečně objasněné příčiny smrti, tj. pitvy dle § 88 odst. 2 písm. h) a odst. 3 písm. a) ZZS, kdy obecně není možné vyslovit nesouhlas s pitvou, byla např. žádost o neprovedení pitvy neformálním impulzem pro to, aby pracoviště provádějící pitvu přistoupilo k dodatečnému odbornému posouzení a v případě zřejmé příčiny úmrtí případně rozhodlo o neprovedení pitvy.

## KATEGORIZACE PITEV

Z výše uvedeného vyplývá, že všechny případy, kdy se provádí patologicko-anatomická či zdravotní pitva, se považují za pitvy povinné (obligatorní).

Můžeme však rozlišovat tři částečně se překrývající kategorie povinných pitev, a to podle možnosti v určitých případech rozhodnout o neprovedení pitvy (viz tab. 1 a 2):

**1. pitvy povinné absolutně** (v těchto případech musí prohlízející lékař vždy provedení pitvy určit a pracoviště provádějící pitvu ji musí vždy a bezvýjimečně provést). Jedná se o případy uvedené v § 88 odst. 2 písm. d), e), f), g) a v § 88 odst. 3 písm. c) a e) ZZS;

**2. pitvy povinné relativně z důvodu nesouhlasu s pitvou** (v těchto případech prohlízející lékař nebo pracoviště provádějící pitvu rozhodne o neprovedení pitvy, a to za podmínky

zřejmé příčiny úmrtí a současně existence prokazatelného nesouhlasu s pitvou či žádosti o neprovedení pitvy). Jedná se o případy uvedené v § 88 odst. 2 písm. a), b), c) a v § 88 odst. 3 písm. b) a d) ZZS;

**3. pitvy povinné relativně z důvodů odborných** (v těchto případech musí prohlízející lékař provedení pitvy vždy určit, ale pověřený lékař pracoviště provádějící pitvu může rozhodnout o neprovedení pitvy, pokud je při dodatečném odborném posouzení příčina úmrtí zřejmá). Jedná se o případy uvedené v § 88 odst. 2 písm. a), b), c) nebo h) a v § 88 odst. 3 písm. a), b) nebo d) ZZS.

## PŘÍKLADY Z PRAXE

### PŘÍKLAD 1

Na klinice zemřela 32letá žena s diagnostikovanou těžkou srdeční vadou ve II. trimestru těhotenství. Jak bude postupovat prohlízející lékař při určování pitvy? A co když se dostaví manžel pacientky a bude odmítat pitvu, popřípadě si i stěžovat na správnost poskytnuté péče?

**Odpověď:** Jedná se o úmrtí hospitalizovaného pacienta, ke kterému došlo z chorobných příčin. Primárně tedy připadá do úvahy provedení patologicko-anatomické pitvy za předpokladu, že zákon tento případ označuje jako pitvu povinnou v katalogu povinných pitev. Protože je zde zjevná souvislost

**Tab. 1** Patologicko-anatomické pitvy a možnosti rozhodnutí o jejich neprovedení

§ 88 odst. 2 ZZS	Případ pitvy	Pitva povinná absolutně	Pitva povinná relativně z odborných důvodů	Pitva povinná relativně z důvodu nesouhlasu s pitvou
a)	u žen, které zemřely v souvislosti s těhotenstvím, porodem, potratem, umělým přerušením těhotenství nebo v šestinedělí	NE	ANO	ANO
b)	u plodů z umělé přerušené těhotenství provedených z důvodů genetické indikace nebo indikace vrozené vývojové vady plodu	NE	ANO	ANO
c)	u dětí mrtvých narozených a u dětí zemřelých do 18 let věku	NE	ANO	ANO
d)	u pacientů, kteří zemřeli při operaci, při nechirurgickém intervenčním výkonu, v souvislosti s komplikací navazující na operaci nebo nechirurgický intervenční výkon nebo při úvodu do anestezie	ANO	NE	NE
e)	jestliže byl z těla zemřelého proveden odběr orgánu pro účely transplantací, tkání nebo buněk pro použití u člověka nebo odebrána část těla pro výzkum nebo k výukovým účelům; v případech, kdy transplantační zákon stanoví provádění pitev jinak, postupuje se podle transplantačního zákona	ANO	NE	NE
f)	v případě, že k úmrtí došlo v souvislosti se závažnou nežádoucí příhodou při klinickém hodnocení humánního léčivého přípravku nebo s nežádoucí příhodou při klinických zkouškách zdravotnického prostředku nebo v souvislosti s ověřováním nových poznatků použitím metod, které dosud nebyly v klinické praxi na živém člověku zavedeny, nebo v případě podezření na tyto skutečnosti	ANO	NE	NE
g)	v případě podezření, že k úmrtí došlo v souvislosti s odběrem orgánu za účelem transplantace nebo tkání nebo buněk pro použití u člověka	ANO	NE	NE
h)	v případě, kdy není dostatečně objasněna příčina smrti, základní nemoci, dalších nemocí nebo jejich komplikací nebo klinická diagnóza	NE	ANO	NE

s těhotenstvím, bude se jednat o patologicko-anatomickou pitvu dle § 88 odst. 2 písm. a) ZZS, která je *povinná relativně z odborných důvodů* i z *důvodu nesouhlasu s pitvou* (viz tab. 1). Prohlízející lékař je tedy povinen v tomto případě určit provedení patologicko-anatomické pitvy. Poskytovatel provádějící pitvu (pracoviště patologie) má však možnost pitvu neprovést, pokud při *dotatečném odborném posouzení* konstatuje, že příčina smrti je zřejmá (z hlediska medicínské praxe je jistě vhodná vzájemná konzultace mezi klinickými a pitvajícími lékaři).

Manžel zemřelý má jako osoba blízká právo požádat o neprovedení pitvy, což je ekvivalentní situaci, kdy by sama pacientka za svého života vyslovila prokazatelný nesouhlas s pitvou (před 1. 7. 2016 vyslovovaly nesouhlas s pitvou i osoby blízké, nyní se formálně jedná o žádost). Žádosti je možné vyhovět v případě, že z medicínské hlediska je příčina úmrtí zřejmá. Rozhodnout o neprovedení pitvy může již prohlízející lékař nebo až poskytovatel provádějící pitvu (v obou případech se důvody rozhodnutí poznamenají do Listu o prohlídce zemřelého).

Pokud by však manžel zemřelý vyslovil podezření, že ke smrti došlo v souvislosti s nesprávným postupem při poskytování zdravotních služeb, stává se úmrtí navíc i případem pitvy dle § 88 odst. 3 písm. c) ZZS, což je *absolutně povinná pitva zdravotní* (viz tab. 2). Při souběhu povinné pitvy patologicko-anatomické i zdravotní se provede pitva zdravotní (§ 88 odst. 4 ZZS). Absolutně povinná pitva se pak musí provést vždy, a to i v případě, že byl vysloven nesouhlas s pitvou, bylo požádáno o neprovedení pitvy, a bez ohledu na to, zda příčina úmrtí je zřejmá, či nikoliv. Pro vyslovení podezření o nesprávnosti poskytovaných zdravotních služeb zákon nepředepisuje žádnou formu, je tedy možné ho vyslovit např. jen ústně.

## PŘÍKLAD 2

Sleté dítě zemřelo během hospitalizace na plně diagnostikované onkologické onemocnění, přičemž úmrtí bylo očekávané (příčina úmrtí z medicínské hlediska zřejmá). Rodiče požádali o neprovedení pitvy, mají právní nárok na vyhovění své žádosti?

**Odpověď:** Pitva dítěte, jež zemřelo z chorobných příčin během hospitalizace, je pitvou dle § 88 odst. 2 písm. c) ZZS, tedy obdobně jako u výše uvedeného případu se jedná o pitvu

*povinnou relativně z odborných důvodů* i z *důvodu nesouhlasu s pitvou* (viz tab. 1). Vyhovět žádosti o neprovedení pitvy může prohlízející lékař nebo poskytovatel provádějící pitvu za splnění podmínek zřejmé příčiny úmrtí.

V odborné veřejnosti se vyskytl názor, že i při zřejmé příčině úmrtí nevzniká nárok rodičů na neprovedení pitvy a konečné rozhodnutí závisí na vůli lékaře, a to s poukazem na to, že v textu zákona je formulace: „... lékař... **může** rozhodnout...“ (7). Autoři však zastávají stanovisko, že nevyhovět žádosti o zrušení pitvy lze pouze v případě, že z medicínské hlediska lze racionálně zpochybnit *zřejmou příčinu úmrtí*. Pokud tomu tak není, mělo by se postupovat ve smyslu zákonného ustanovení, dle kterého jsou poskytovatelé zdravotních služeb povinni mj. vytvářet podmínky a opatření k zajištění práv pacientů a dalších oprávněných osob (§ 45 odst. 1 ZZS), tedy při zřejmé příčině úmrtí vůli rodičů respektovat.

I s ohledem na právní jistotu poskytovatelů zdravotních služeb je nutno doporučit, aby každé rozhodnutí o (ne) provedení pitvy vycházelo z odůvodnitelného odborného stanoviska (3). U pitev relativně povinných z důvodu nesouhlasu s pitvou by zřejmá příčina úmrtí měla být po vyslovení nesouhlasu či žádosti důvodem k rozhodnutí o neprovedení pitvy. Samozřejmě v případech pochybností o příčině úmrtí je naopak jediným správným postupem pitvu provést.

## PŘÍKLAD 3

55letý muž byl vozem zdravotnické záchranné služby přivezen pro dušnost a bolest na hrudi na urgentní nemocniční příjem, kde záhy došlo k zástavě oběhu a přes intenzivní resuscitaci k úmrtí. Je povinnost určit provedení pitvy a jakého druhu by tato měla být? Jak se změní situace, pokud k úmrtí dojde až s časovým odstupem od přijetí?

**Odpověď:** V minulosti se mezi lékaři často tradovaly různé časové úseky (např. 1 hodina, 3 hodiny, 24 hodin), po jejichž uplynutí se měla provádět již patologicko-anatomická pitva místo pitvy zdravotní. Žádná taková striktní časová hranice však stanovená není a při řešení této situace je nutno vycházet z účelu obou druhů pitev a zejména z definice nových či nově formulovaných položek pitev. Před přijetím pacienta k hospitalizaci je však možné určit provedení pouze pitvy zdravotní.

**Tab. 2** Zdravotní pitvy a možnosti rozhodnutí o jejich neprovedení

§ 88 odst. 3 ZZS	Případ pitvy	Pitva povinná absolutně	Pitva povinná relativně z odborných důvodů	Pitva povinná relativně z důvodu nesouhlasu s pitvou
a)	při náhlých a neočekávaných úmrtích, jestliže při prohlídce těla zemřelého nedošlo ke stanovení příčiny smrti nebo nebyla příčina smrti dostatečně objasněna	NE	ANO	NE
b)	při všech násilných úmrtích včetně sebevraždy	NE	ANO	ANO
c)	při podezření, že úmrtí může být v příčinné souvislosti s nesprávným postupem při poskytování zdravotních služeb, které vyslovil zdravotnický pracovník zúčastněný na poskytování zdravotních služeb, lékař, který provedl prohlídku těla zemřelého, nebo osoba blízká zemřelému	ANO	NE	NE
d)	při podezření, že úmrtí mohlo být způsobeno v souvislosti se zneužíváním návykových látek	NE	ANO	ANO
e)	u osob, které zemřely ve výkonu vazby, trestu odnětí svobody nebo zabezpečovací detence	ANO	NE	NE

Při náhlém úmrtí krátce po přijetí k hospitalizaci je pak třeba vyhodnotit, do jaké míry byla provedena diagnostika chorobného stavu či vlastní příčiny smrti. Jestliže příčina smrti nebyla vůbec stanovena, pak se bez ohledu na délku hospitalizace vždy jedná o *absolutně povinnou pitvu* zdravotní dle § 88 odst. 3 písm. a) ZZS (viz tab. 2). Pokud již pacient byl přijat k hospitalizaci a současně byla alespoň rámcově určena příčina úmrtí jako chorobná (byť příčina smrti nebyla ještě dostatečně objasněna), je možné určit provedení patologicko-anatomické pitvy *relativně povinné z odborných důvodů* dle § 88 odst. 2 písm. h) ZZS (viz tab. 1).

Protože mezi sebou jednotlivé situace plynule přecházejí, je vhodné hraniční případy konzultovat s pracovištěm provádějícím pitvu, které ostatně samo může v souladu s výše uvedenými pravidly rozhodnout o provedení či neprovedení pitvy.

### ZÁVĚR

Nově modifikovaná pravidla pro určování pitev v České republice umožňují od 1. 7. 2016 opět racionální indikaci a provádění zejména patologicko-anatomických pitev, což bylo od roku 2014 znemožněno přijetím nového občanského zákoníku.

Uzákoněný systém zavádějící katalog případů povinně prováděných pitev obsahuje určité výjimky, dle kterých je možné modifikovat v konkrétním případě povinnost provést pitvu. Kromě případů *absolutně povinných pitev* to do úvahy přichází z odborných důvodů při revizi případu u poskytovatele provádějícího pitvu (*relativně povinné pitvy z odborných důvodů*), tak i v případech, kdy zákon umožňuje respektovat individuální vůli člověka a jeho pozůstalých ve vztahu k provedení pitvy (*relativně povinné pitvy z důvodu nesouhlasu s pitvou*).

Ačkoli v drtivé většině případů bude indikace pitvy poměrně jednoduchá, ve složitějších případech je třeba znalosti právní regulace pitev obsažené v zákoně o zdravotních službách. Samozřejmostí pro zdravotnické pracovníky i v této

oblasti zůstává dodržování zásad správné komunikace s osobami blízkými pacientům i s lékaři pracoviště provádějícího pitvu.

*Autoři prohlašují, že v souvislosti tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.*

### Seznam použitých zkratk

**ZZS** zákon o zdravotních službách  
**NOZ** nový občanský zákoník

### Literatura

- Vojtíšek T, Prudil L, Hirt M.** Právní aspekty zacházení s tělem zemřelého na soudně-lékařských a patologicko-anatomických pracovištích. *Soudní lékařství* 2006; 51: 2–5.
- Doležal A, Doležal T, Uher J.** Úvaha o aplikovatelnosti (k vyhláše o postupu při úmrtí a pohřebnictví). *Zdravotnictví a právo* 2011; 15: 2–5.
- Vojtíšek T, Votava M.** Role soudního lékařství v České republice při odmítnutí zdravotní pitvy ze strany pozůstalých. *Folia Societatis Medicinæ Legalis Slovacae* 2012; 2: 147–153.
- Eka I, Rowan C, Osborn M.** Mind the gap: Are NHS trusts falling short of recommended standards for consent to autopsy? *J Clin Pathol* 2014; 67: 10–13.
- Doležal T.** Ochrana lidského těla po smrti člověka. In: Melzer F, Tégl P a kol. *Občanský zákoník. Svazek I. Velký komentář. Leges*, Praha, 2013.
- Polícar R.** Právní podmínky provádění pitev. *Zdravotnické noviny* 2014; 63(5): 5.
- Máca M.** Mají rodiče zemřelého dítěte právo odmítnout provedení pitvy? *Tempus medicorum* 2015; 24(11): 36–37.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Mgr. Tomáš Vojtíšek, Ph.D.**  
Ústav soudního lékařství LF MU  
a FN u sv. Anny v Brně  
Tvrdeho 2a, 662 99 Brno  
Tel.: 543 185 839  
e-mail: tomas.vojtisek@fnusa.cz



# Nástrahy diagnostického procesu aneb „zamyšlení nad myšlením lékařů“

<sup>1</sup>Marek Štefan, <sup>2</sup>Aleš Chrdle

<sup>1</sup>Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN, Praha

<sup>2</sup>Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 383–385

## SOUHRN

Stručný přehled diagnostických chyb, kterých se mohou lékaři dopouštět. Zaměřuje se zejména na myšlenkové pasti (*cognitive biases*) a shrnují postupy jak se těmto pastem vyhnout či minimalizovat jejich vliv.

## KLÍČOVÁ SLOVA

diferenciální diagnostika, diagnostická chyba, myšlenková past

## SUMMARY

Štefan M., Chrdle A. The challenges of diagnostic reasoning or "how doctors think"

Basic overview of diagnostic errors with particular focus on cognitive biases and strategies to minimize or avoid them.

## KEYWORDS

differential diagnosis, diagnostic error, cognitive bias

## ÚVOD

Stanovení správné diagnózy je základním předpokladem poskytnutí adekvátní terapie. V jedné příslušné definici je za lékaře považován profesionál, který nejen dokáže diagnózu stanovit, ale je za ni zároveň ochoten převzít osobní odpovědnost (1). Tak jako v každé lidské činnosti však dochází i v diagnostice k chybám. Tyto diagnostické chyby lze rozdělit na tři skupiny (2).

První skupinou jsou **chyby systémové**, při nichž hrají roli organizační či technické nedostatky v poskytování zdravotní péče (např. přepracovaný personál či rozbitý rentgenový přístroj). Chybám v této skupině lze zabránit, jejich řešení však většinou není v silách jednotlivého lékaře.

Druhou skupinou představují **chyby nezaviněné** (tzv. *no fault errors*), které mohou být způsobeny nestandardním chováním pacienta (např. sebepoškozování nebo nespolupráce). Již z názvu je zřejmé, že těmto chybám se dá v praxi zabránit jen velmi obtížně.

Do třetí skupiny se řadí **chyby kognitivní**. Tam patří mezery v odborných znalostech (např. neznalost skutečnosti, že jedním z příznaků akutního koronárního syndromu může být nauzea) a chybné provedení, indikace či interpretace diagnostických testů a manévřů (např. laxní klinické vyšetření nebo chybné vyhodnocení EKG křivky). Prevenci a nápravě těchto dvou podskupin kognitivních chyb se během studia a v praxi zaslouženě věnuje hodně pozornosti.

Do kategorie kognitivních chyb však patří také **myšlenkové pasti** (tzv. *cognitive biases*), které se prolínají profesionálním životem každého lékaře, jsou do značné míry zcela přirozenou reakcí lidského mozku na řešení problémů (nejen medicínských), dějí se podvědomě, nevyhýbají se ani zkušeným lékařům a během formálního vzdělávání či v klinické praxi se o nich téměř nemluví.

Diagnostické chyby jsou samozřejmě v reálném světě většinou multifaktoriální, kromě kombinace výše uvedených kategorií se zde uplatňují i další vlivy (např. emoční stav a osobnost lékaře). Problematice diagnostických chyb je věnována v posledních letech značná pozornost zejména v angloamerickém písemnictví.

## JAK PŘEMÝŠLÍME

Zjednodušeně lze říci, že myšlení člověka funguje ve dvou základních polohách.

**Analytické myšlení** je namáhavé, pomalé a závislé na větším zapojení kognitivních funkcí (např. paměti a logiky). Je ovšem spolehlivější, přesnější a méně náchylné k myšlenkovým pastem. Zde si můžeme představit žáka autoškoly, který usilovně přemýšlí nad každým úkonem při řízení vozidla. Tento řidič sice snadněji udělá technickou chybu, dodržuje ale předpisy a věnuje pozornost dopravnímu značení.

**Intuitivní myšlení** probíhá bez větší námahy, podvědomě, je přirozené, rychlé a automatické. Zároveň je však náchylné ke zmíněným myšlenkovým pastem, navíc je ovlivnitelné kontextem a emocemi. Praktickým příkladem použití intuitivního módu může být technicky bravurní řízení osobního vozidla profesionálním řidičem. Spoléhání na intuici však u tohoto řidiče někdy může vést k chybám, například k přecenění vlastních schopností, přehlédnutí dopravního značení nebo k předpokladu podobně technicky dokonalého řízení i u ostatních řidičů.

Intuitivní myšlení mnohem častěji, lépe a efektivněji využívají zkušení lékaři (účinnost totiž roste s počtem diagnostikovaných a léčených pacientů). Ve skutečnosti však při řešení problémů často přepínáme mezi těmito dvěma režimy. Cílem účinného rozhodování je tedy využití

správného způsobu myšlení v dané situaci za současného vyhnutí se myšlenkovým pastem.

## MYŠLENKOVÉ PASTI

Mozek zcela běžně využívá (zejména při intuitivním myšlení) určité podvědomé kognitivní zkratky za účelem šetření energie. V naprosté většině případů je tento mechanismus žádoucí a velmi účinný. Pokud však celý proces vede k chybnému vyřešení problému, mluvíme o myšlenkové pasti (viz *tab. 1 a 2*). Myšlenkové pasti jsou v praxi neobyčejně rozšířené a jednotlivé typy pastí se často kombinují.

Nezřídka se stává, že zjevně kompetentní lékař neodhalí „jasnou diagnózu XY“, kterou následně na první pohled stanoví jeho kolega. Příčinou tohoto selhání je většinou právě „spadnutí“ do některé z myšlenkových pastí, nikoli odborná neznalost. Myšlenkové pasti jsou nebezpečné v tom, že zkreslují a ovlivňují diagnostický proces, tedy často vedou ke stanovení nesprávné diagnózy, čímž přímo ovlivňují ná-

slednou léčbu. Proto je v praxi důležité o těchto nástrahách vědět a pokusit se alespoň některým z nich vyhnout.

## DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA V PRAXI

V praxi se při diagnostickém procesu výše zmíněné diagnostické chyby bohužel často kombinují. Náprava systémových chyb přísluší vedení zdravotnického zařízení. S nezávinými chybami toho příliš nesvedeme. Odborné chyby se lékaři snaží minimalizovat celoživotním vzděláváním. S určitým úsilím se však lze částečně vyhnout i myšlenkovým pastem. V *tab. 3* jsou uvedena některá prakticky využitelná doporučení.

## ZÁVĚR

V článku byla nastíněna problematika diagnostického procesu a diagnostických chyb se zaměřením na myšlenkové pasti. Stanovení správné diagnózy je zásadním úkolem

**Tab. 1** Myšlenkové pasti při výběru diagnózy (*upraveno podle 3, 4*)

Anglický název	Volný překlad a stručný popis	Příklad (nejde o skutečné pacienty)
<i>Framing bias</i>	„Jak je to podáno.“ Stanovení diagnózy je ovlivněno způsobem prezentace pacienta (například ošetřujícím lékařem na velké viziře nebo samotným pacientem při poskytování anamnestických údajů).	„Pane primáři, další pacient je 45letý nespolupracující alkoholik, nyní přijat pro bolesti v epigastriu a nauzeu.“ První dojem: alkoholická gastritida. Ve skutečnosti disekce aorty, na kterou nebylo pomýšleno.
<i>Availability bias</i>	„Viděli jste v předchozích dílech.“ Diagnóza, která lékaře snadno napadne. O diagnóze většinou lékař recentně četl, popřípadě nedávno léčil pacienta s podobnými příznaky. Také se může jednat o lékařovu „oblíbenou“ diagnózu, o níž například napsal odborný článek.	Teplota a bolesti svalů u 30leté ženy v době chřipkové epidemie. První dojem: chřipka. Ve skutečnosti revmatické onemocnění.
<i>Diagnostic momentum</i>	„Dominový efekt.“ Nekritické přebírání diagnózy mezi kolegy.	Rodina sděluje dispečinku záchranné služby: „Babička se nemůže hýbat a má průjem.“ Záchranná služba akutnímu příjmu nemocnice: „Vezeme ležící ženu s průjmovým onemocněním.“ Sestra lékaři akutního příjmu: „Máme tu další stařenku s průjmem.“ Skutečná diagnóza: rozsáhlá bronchopneumonie

**Tab. 2** Myšlenkové pasti při ověřování diagnózy (*upraveno podle 3, 4*)

Anglický název	Volný překlad a stručný popis	Příklad (nejde o skutečné pacienty)
<i>Anchoring bias</i> <i>Confirmation bias</i>	„Držím a nepustím.“ Upřednostňování iniciální diagnózy (anchoring). Lékař podvědomě nadhodnocuje klinické informace, které podporují zvolenou diagnózu (confirmation), a ignoruje či zlehčuje ostatní protichůdná data.	Pacient s anamnézou gastroezofageálního refluxu (GER) a chronické renální insuficience (CHRI), nyní neurčitý dyskomfort za hrudní kostí, EKG bez akutních ischemických změn, lehce zvýšený troponin. Mírný ústup dyskomfortu po podání antacid. Stanovena diagnóza refluxní choroba. Mírná elevace troponinu zřejmě při CHRI. Propuštěn domů. Následující den náhlá srdeční smrt při pokračujícím akutním koronárním syndromu.
<i>Premature closure</i>	„A máme hotovo.“ Pozitivní výsledek určitého vyšetření vede k předčasnému stanovení diagnózy bez dostatečného ověření.	80letá žena se zmateností a sfebriiliemi. V moči leukocyturie a bakteriurie. Další vyšetření neprovedena. Stanovena diagnóza infekce močových cest, nasazena antibiotika. Skutečná diagnóza: plicní embolie.

**Tab. 3** Jak na diferenciální diagnostiku v praxi (upraveno podle 3, 4)

Nespoléhat se výhradně na intuici a zkušenost. Někdy je výhodné se při diagnostickém procesu zastavit, přepnout do analytického myšlení a pokusit se o logickou analýzu problému. Tomu pomáhá sepsání a aktualizace strukturované epikrizy.
Nesázet vše jen na jednu diagnózu. Aktivně pomýšlet alespoň na 2–3 další diagnózy, jež by mohly vysvětlit pacientovy obtíže („pokud to není tato diagnóza, co jiného by to mohlo být?“). Velmi žádoucí je zapsání této diferenciálně diagnostické rozvahy do dokumentace pacienta. Které choroby z těch, co zvažují v rámci diferenciální diagnózy, by mohly pacienta zahubit do několika hodin?
Nemůže se jednat o některou z myšlenkových pastí? Neovlivňuje lékaře například způsob, jak o pacientovi mluví kolegové, sociální skupina pacienta, jaké pacienty viděl v poslední době, o čem v poslední době četl, co mu říkají ostatní?
Nevěřit slepě tvrzením jiných. Důležité informace je nutné si osobně ověřit.
Nevěřit však slepě ani svému vlastnímu úsudku. V některých situacích je výhodné poradit se s kolegy. Proto jsou z hlediska diagnostického procesu často přínosné diskuse během konzilií a velkých vizit.

lékaře, proto by se mělo pregraduální i postgraduální výuce diagnostického myšlení věnovat více pozornosti.

O diagnostických chybách není jednoduché mluvit, je-liž tuto problematiku často ovlivňují také interpersonální vztahy a atmosféra na pracovišti. Je však nutné si uvědomit, že vůči diagnostickým chybám (přínejmenším myšlenkovým pastem) není imunní žádný lékař. Reflektivním přístupem, tedy „myšlením o vlastním myšlení“, lze alespoň některým těmto chybám předejít. Problematika prevence a nápravy myšlenkových pastí (tzv. *de-biasing*) je ovšem velmi komplikovaná a je předmětem intenzivního výzkumu, podrobnější informace čtenář nalezne ve zdrojích uvedených v seznamu použité literatury (2–7).

#### Seznam použitých zkratk

<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>GER</b>	gastroezofageální reflux
<b>CHRI</b>	chronická renální insuficience

#### Literatura

1. Davey P. *Medicine at a Glance*. Wiley-Blackwell, 2014.
2. Graber ML. Diagnostic error in internal medicine. *Arch Int Med* 2005; 165: 1493–1499.
3. Croskerry P. The importance of cognitive errors in diagnosis and strategies to minimize them. *Acad Med* 2003; 78: 775–780.
4. Nahill A, Szecket N. IMreasoning. Dostupné na: [imreasoning.com](http://imreasoning.com)
5. Croskerry P. From mindless to mindful practice – cognitive bias and clinical decision making. *N Engl J Med* 2013; 368: 2445–2448
6. Norman GR, Eva KW. Diagnostic error and clinical reasoning. *Med Educ* 2010; 44: 94–100.
7. Dhaliwal G. A piece of my mind. The mechanics of reasoning. *JAMA* 2011; 306: 918–919.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Marek Štefan**

Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN  
Ústřední vojenská nemocnice  
– Vojenská fakultní nemocnice Praha  
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6  
Tel.: 775 192 792  
e-mail: [marekstefan@centrum.cz](mailto:marekstefan@centrum.cz)

# Druhá transatlantická konference o personalizované medicíně

Judita Kinkorová

Centrální laboratoř pro imunoanalýzu LF UK a FN Plzeň

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 386–388

## ÚVOD

Druhá transatlantická konference o personalizované medicíně se konala stejně jako první (jež proběhla v roce 2013) v prostorách Erasmus Medical Centre (MC) v nizozemském Rotterdamu. Dvoudenní akce konaná 8.–9. října 2015 měla v podtitulu motto „spojit vědu, společnost, zdravotní péči, průmysl a národní politiky, aby se personalizovaná medicína dostala dříve a účinněji do klinické praxe“.

## P4 MEDICÍNA = VĚTŠÍ ZAPOJENÍ PACIENTŮ

Personalizovaná medicína byla prezentována na základě posledních vědeckých výzkumů jako prediktivní, preventivní, personalizovaná a participatorní, tedy nikoli P3 (prediktivní, preventivní a personalizovaná), ale P4. Participatorní znamená větší a zejména aktivnější zapojení pacienta do celého procesu péče s jeho znalostmi odpovídajícími charakteru onemocnění, věku a vzdělání. Je tedy zřejmé, že v současném pojetí personalizované medicíny jsou mnohem více zapojeny různé pacientské organizace, nadace, zájmové skupiny pacientů a odborníků zaměřených na jedno specifické onemocnění nebo skupinu onemocnění.

## MULTIDISCIPLINÁRNÍ PŘÍSTUP

Dalším charakteristickým rysem této konference byl multidisciplinární přístup. Vedle vysoce odborných a specializovaných přednášek o posledních poznatcích ve výzkumu, prevenci a léčbě nádorových onemocnění, diabetu, kardiovaskulárních chorob apod. byla téměř polovina programu věnována poznatkům z jiných vědních oborů, bez kterých si dnes personalizovanou medicínu nelze představit. Byla to například témata týkající se zpracování dat (*big data*), ochrany dat, různé ICT aplikace k programování a sledování zdravého životního stylu pro každého jednotlivce, elektronický deník, apod. Neméně zajímavá byla témata týkající se hodnocení zdravotní péče v různých zemích podle různých kritérií ve vyspělých a rozvojových zemích u dětí, mužů a žen podle věku a rizik vzniku různých nemocí. Novinkou, která začíná být v Evropě silně prosazována, je spojení soukromého a veřejného sektoru ve zdravotním výzkumu a péči o pacienta, tzv. PPP (*public private partnership*).

Hlavními tématy konference byly kromě P4 medicíny nádorová onemocnění, kardiovaskulární choroby, *diabetes* (termín užívaný pro kombinaci diabetu a obezity), zdraví žen, evaluace zdravotní péče, resp. přístupy k hodnocení zdravotní péče, a již zmíněné spojení soukromého a veřejného sektoru ve zdravotní péči.

Centrum Erasmus MC ([www.erasmusmc.nl](http://www.erasmusmc.nl)) je známo nejen jako jedno ze špičkových center biomedicínského výzkumu a zdravotní péče, ale také silnou vazbou na průmysl, proto také mezi prezentujícími sponzory dominovaly firmy Oracle, Affymetrix a TNO.

## NEJNOVĚJŠÍ POZNATKY VE VÝZKUMU ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Výzkum nádorových onemocnění je jedním nejvýznamnějších v rámci personalizované medicíny. Nejnovější poznatky ve výzkumu biologie nádorů, nové technologie a léčebné strategie otevírají cestu k precizní medicíně směřované k určitému pacientovi a na určitý typ nádoru.

Otázky, na které úvodní sekce konference odpovídala, byly: Jaké jsou nejnovější poznatky ve výzkumu onkologických onemocnění? Můžeme spolehlivě předpovědět, jak bude pacient reagovat na určitou léčbu? Jak může personalizovaná medicína přispět k pacientovu přežití a kvalitě jeho života? Jak může přispět farmaceutický průmysl? Na tyto otázky odpovídali prof. S. Slejfer a prof. R. Kanaar, oba z Erasmus MC. Zaměřili se na molekulární charakteristiku a heterogenitu nádorových onemocnění, poškození DNA v průběhu života člověka, mutace genů a jejich vztah k predikci, prevenci a také stanovení rizikových faktorů vzniku nádorových onemocnění.

Zástupce společnosti AstraZeneca D. Hodgson představil budoucí postavení firmy v personalizované medicíně jakožto partnera reagujícího na nové biomarkery, nové cíle pro klinické testy, roli jednotlivých biomarkerů v panelech biomarkerů apod. Prof. R. Mathijssen z Erasmus MC zdůraznil podceňování kombinací léků pro jednoho pacienta bez znalosti jejich vzájemných interakcí a reakcí pacienta. Prof. B. Psaty z Washingtonské univerzity v Seattle představil americký pohled na personalizovanou medicínu, která je daleko více než v Evropě založena na *-omics* metodách studia pro klinickou praxi a kde je hlavní důraz kladen na *patient in the centre*.

## ZMĚNA PARADIGMATU PŘÍSTUPU K PACIENTOVÍ

Blok „P4 medicine“ byl zaměřen na změnu paradigmatu přístupu k pacientovi: od nemoci k *wellness* s důrazem na prevenci, predikci a aktivní účast pacienta, rodinných příslušníků a všech, kteří k němu mají osobní nebo profesní vztah, tzv. *consumers*. Tato sekce se zaměřila na to, zda je možno identifikovat onemocnění před objevením klinických symptomů. Základní otázkou tedy je: Můžeme identifikovat



osoby s vysokým rizikem pro dané onemocnění? V panelu vystoupilo 12 přednášejících, pět z Erasmus MC, zbývajícími pak byli zástupci firem, které s pracovišti Erasmus MC spolupracují.

Prof. P. van der Spek informoval o přístupu Erasmus MC k longitudinálnímu patientským datům jakožto jednomu z pilířů personalizované medicíny pro lepší diagnostiku, prevenci, predikci, stanovení rizikových skupin a také vývoj nových léčiv. Doc. A. Ikram specifikoval vizi *P4 medicine* jako přístup od skupiny pacientů k jednotlivci v epidemiologických studiích. Představil dva projekty: *Generation R* ([www.generationr.nl](http://www.generationr.nl)) – prospektivní studii od fetálního vývoje až po dospělost v multietnické městské populaci, jejímž cílem je včas identifikovat rizikové faktory prostředí pro normální a abnormální vývoj. Druhým projektem je pak prospektivní studie *ERGO (Erasmus Rotterdam Health and the Elderly)*, [www.epib.nl/research/ergo.htm](http://www.epib.nl/research/ergo.htm), jejímž cílem je opět odhalit rizikové faktory kardiovaskulárních, neurologických a endokrinních onemocnění u stárnoucí populace. Jedná se o dlouhodobý výzkum probíhající od roku 2008 s velkým souborem pacientů (cca 15 tisíc).

Prof. Ch. Bangma v následující prezentaci ilustroval na nádorech prostaty principy *P4 medicine* upozornil na stávající nedostatky v přístupu k tomuto nádorovému onemocnění: *overdiagnosis*, *overtreatment*, problematiku screeningu v Nizozemsku a nově i program *MYPPP (My personal prostate plan)*. Prof. T. van Gelder představil „PGx passport and drug treatment“, farmakogenetický osobní pas a tomu odpovídající léčbu. Na příkladu neurologických a depresivních pacientů demonstroval nutnost stratifikace pacientů podle genových mutací, zejména *CYP2D6*, pro určení optimálních dávek antidepresiv. Ch. van Nieuwenhovenová představila program „Organise Me“ na pomoc rodičům dětí s vážnými kongenitálními poruchami a individuální přístup ke každému pacientovi podle jeho postižení i potřeb.

Poté následovala komerční sdělení, dvě z nich představila firma TNO. P. van Empelen prezentoval mobilní elektronický deník MEMA, který přispívá ke změně životního stylu jedince, a program SnackIT, jenž zábavnou formou přes sociální síť napomáhá ke změně k zdravému životnímu stylu. S. van Buuren seznámil posluchače s modelováním růstových křivek a programem, který monitoruje individuální ontogenetický vývoj v čase. Firma Oracle měla své zastoupení v prezentaci A. Mensahové, jež upozornila na akceleraci vývoje v péči o pacienta pomocí informačních technologií a představila vizi společnosti z hlediska péče o pacienta s využitím mobilních elektronických přístrojů, senzorů a *cloud* technologií. Také firma Roche Diagnostics prezentovala v prezentaci S. Arbogastové vizi v oblasti vědy a výzkumu, jejímž hlavními cíli jsou využití biomarkerů pro diagnostiku, stratifikaci pacientů, zkoumání diverzity onemocnění či studium optimálních *drug targets*.

## KARDIOVASKULÁRNÍ CHOROBY A ZDRAVÍ ŽEN

Druhý den konference otevřel blok nazvaný „Kardiovaskulární choroby a zdraví žen“. V podtextu tohoto bloku byla klasifikace pacientů do podskupin pro vývoj cílené preventivní a léčebné strategie. Mohou stávající znalosti nabídnout cestu ke zlepšení prevence, diagnostiky a léčby KVO a diabetu? Úvodní slovo měl prof. J. Ioannidis ze Stanfordu. Ve svém sdělení uvedl, že dnes můžeme předpovídat kata-

strofy ekonomické krize a je otázkou, jak můžeme předpovídat smrt. Odpovědi jsou podle něj prediktivní biomarkery.

Prof. M. Resesová z Oxfordské univerzity prezentovala zdraví žen, menopauzu a její vliv na vznik a vývoj osteoporózy. Prof. A. Uitterlinden z Erasmus MC poukázal na genomické studie, podle nichž je genetická informace základem vývoje jedince a zároveň existují variability DNA, které otevírají možnosti pro nové prediktivní, preventivní a léčebné postupy. Z uvedených studií prof. Uitterlinden prezentoval dvě: *GWA (genom-wide analysis)* a *HuGe-F-whole genom sequencing*.

Prof. O. Franco ve své přednášce srovnal zdraví žen v rozvojových a vyspělých zemích se zajímavými výstupy týkajícími se délky života, ohrožení některými nemocemi, nástupem menopauzy a jejich vlivem na zdravotní stav žen. Prof. L. van Rossumová ukázala výsledky studie vlivu stresu na obezitu u žen, jedno- a dvoujazyčných dvojčat v různých prostředích a vlivu dalších environmentálních a sociálních faktorů.

## SPOJENÍ VEŘEJNÉHO A SOUKROMÉHO SEKTORU

*Public private partnership (PPP)* znamená spojení soukromého a veřejného sektoru, které má v Nizozemsku dobrou tradici i výsledky. L. Lodwig z Roche Diagnostic poukázal na dopady nezdravého životního stylu, potřebu biomedicínského výzkumu u stárnoucí populace a fragmentovanou zdravotní péči, která je ovlivněna ekonomickým tlakem na úspornost. To vše pro farmaceutické firmy znamená výzvu, novou možnost vstoupit na široké pole biomedicínského výzkumu a využít volný prostor, který ještě není z nejrůznějších důvodů (ekonomických, sociálních, odborných) adekvátně zaplněn. Jako příklady PPP uvedl IMI 2 (*Innovative Medicine Initiative 2*, <http://www.imi.europa.eu/content/imi-2>) či EIT Health (*European Institute for Innovation and Technology*, [www.eithealth.eu](http://www.eithealth.eu)).

H. Hofstraat z Philips Research prezentoval strategii, která vede k udržitelnosti zdravotní péče cestou inovací spojenou s klíčovými subjekty v řetězci *public – private – payer – personal – partnership*, cestou prevence, podpory zdravého životního stylu a digitalizace zdravotní péče. M. Kok z Medical Delta, představil novou formu spojení veřejných vědeckovýzkumných center a univerzit s podniky s cílem využít výsledků 7. rámcového programu, zejména v základním výzkumu pro inovace, což je element, který významně chybí na evropské platformě.

## HODNOCENÍ ZDRAVOTNÍ PÉČE

„Hodnocení zdravotní péče“ byl poslední blok, jehož obdoba v ČR zatím na požadované úrovni chybí. Mottem bylo zhodnocení výstupů zdravotní péče založených na zkušenostech pacientů. A. Ulanderová z Karolinska Institutet Hospital představila nově budované pracoviště s 1700 lůžky a 16 tisíci zaměstnanci, které bude představovat nejmodernější centrum péče podle principů *P4 medicine*. Jeho hlavním přínosem bude multidisciplinární a komplexní přístup k pacientovi. Spoluzakladatel *Society for Participatory Medicine* v USA D. Sands prezentoval americký náhled na chápání personalizované medicíny jakožto celistvého přístupu k pacientovi, jaký v Evropě dosud není běžný.

Osobní příběh spojený se založením *European Foundation for the Care of Newborn Infants* přinesla S. Maderová, která po úmrtí vlastního dítěte v důsledku nedostatečné prenatální péče vybudovala tuto nadaci a získala podporu pro lepší péči

o nenarozené děti a těhotné ženy na půdě Evropského parlamentu i Evropské komise. Prof. S. Pasmansová představila internetový portál pro rodiče s dětmi postiženými dermatologickými onemocněními s anonymním přístupem, odbornými poradenskými službami a doporučeními a demonstrovala velké úspěchy u dětí do 5 let, kdy se podařilo významně přispět k jejich efektivní léčbě. V plánu je rozšířit portál i pro dospělé, kteří zde budou moci anonymně konzultovat svá podezření na různá kožní onemocnění.

### ZÁVĚR

Druhá transatlantická konference byla významnou mezinárodní odbornou akcí, na níž byly prezentovány současné poznatky v oblasti personalizované medicíny a diskutovány přístupy nejen vědecké komunity a významných farmakologických firem, ale také nadací, patientských organizací a zájmových skupin.

pr  Lékárníky.cz

- + on-line vzdělávání lékárníků a farmaceutů
- + kurzy ohodnoceny body ČLnK
- + registrace a celý vstup je zdarma

Více na [www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy](http://www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy)



#### Informace a kontakt:

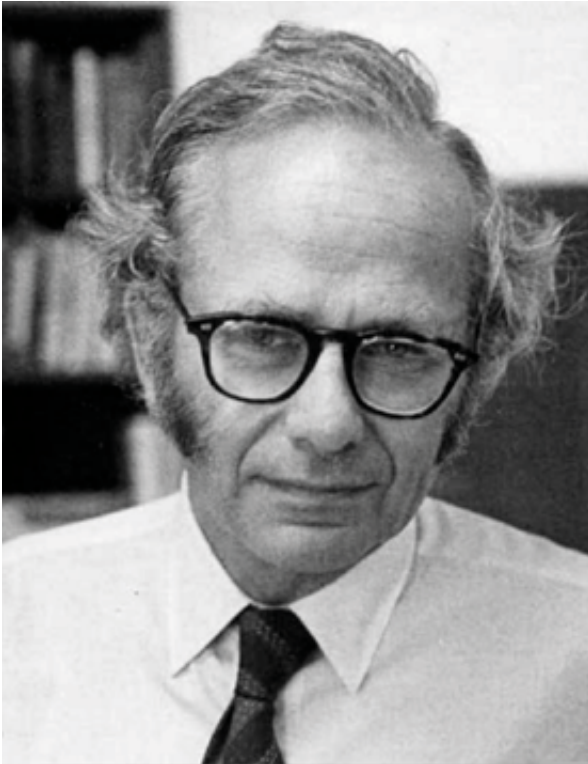
Andrea Opletalová  
info@prolekarniky.cz  
MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,  
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

# David Hunter Hubel (1926–2013)

Pavel Čech

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK v Praze

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 389–391



## ÚVOD

V roce 1981 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství tři neurobiologové z amerických univerzit: rodilý Američan Roger Wolcott Sperry (v této rubrice jsme jej představili v ČLČ 4/2016), rodilý Kanadan David Hunter Hubel a rodilý Švéd Torsten Nils Wiesel (1).

David Hunter Hubel přišel na svět 27. února 1926 ve Windsoru v kanadské provincii Ontario (2); jeho matka Elsie M. Hunterová i otec Jesse H. Hubel (3), chemický inženýr zaměstnaný u Windsorské solné společnosti, však byli Američané a David tak získal dvojí občanství: rodištěm kanadské, zápisem do matriky z vůle rodičů americké (2).

V roce 1929 se Hubelovi přestěhovali do Outremontu (2) na předměstí Montréalu v kanadské frankofonní provincii Québec. Chlapec tam v roce 1943 (4) absolvoval Strathconaovu akademii, na montréalské McGillově univerzitě pak vystudoval matematiku a fyziku a po dosažení bakalářského titulu v roce 1947 (1) byl přijat k dalšímu studiu fyziky. Ač nedotčen biologií, přihlásil se i na medicínu, byl rovněž přijat a rozhodl se nakonec pro ni (2).

## OSUDOVÉ SETKÁNÍ S NEUROFYZIOLOGIÍ

Zpočátku se mu memorování každého svalového úponu přičilo (1), bavila ho jen biochemie. Ve druhém ročníku však v nadšení mozkiem oslovil v montréalském neurologickém ústavu neurochirurga Wildera Penfielda tak výmluvně, že tento průkopník chirurgické léčby epilepsie a tvůrce kortikálního homunkula ho poslal k proslulému epileptologovi Herbertu Jasperovi a ten Davidovi nabídl letní zaměstnání v neurofyziologické laboratoři (2).

S doktorátem lékařství z roku 1951 zůstal Hubel na McGillu další tři roky, z toho rok na kolečku ve všeobecné nemocnici, rok jako rezident v neurologickém ústavu a rok jako Jasperův asistent pro klinickou elektroencefalografii; v přípravě na Jasperovy neurofyziologické semináře se tehdy osudově začel do dvou článků z roku 1952, v nichž se Haldan K. Hartline a Stephen W. Kuffler zabývají kódováním smyslové informace v nervové soustavě (2).

V roce 1953 se v Montréalu oženil s absolventkou psychologie Ruth Izzardovou (1, 5), kterou poznal v univerzitním pěveckém sboru. Později se jim narodili synové Carl, Eric a Paul (4).

Mladý neurolog z baltimorské Univerzity Johnse Hopkinse Charles Luttrell tehdy z vděčnosti za výcvik ve čtení EEG zařídil Hubelovi neurologickou rezidenci v Baltimoru pro akademický rok 1954/55 u objevitele sloupcového uspořádání somatosenzitivní mozkové kůry Vernona Mountcastlea (2). Jako občan USA tam pak Hubel dostal povolání ke dvouleté vojenské službě ve washingtonském Armádním ústavu lékařského výzkumu Waltera Reeda (1).

V neuropsychiatrickém oddělení ústavu (6) byli jeho učiteli vynikající neuroanatomové Rioch a Nauta, neurofyziologové Fuortes a Galambos i znamenitý technik Henson. Pod jejich vedením se 29letý Hubel po půlroce (7) průpravy studiem flexorových a extenzorových reflexů u decerebrovaných koček konečně dostal k experimentální práci na svém vlastním projektu (2) – srovnávání tvorby akčního potenciálu jednotlivých neuronů zrakové oblasti mozkové kůry koček spících a bdících (6). Déle než další rok však trvalo (1), než **vyvinul wolframovou mikroelektrodu** způsobilou k průniku tvrdou plenou mozkovou (*Tungsten microelectrode for recording from single units. Science* 1957), než k jejímu upevnění v hlavě bdící a pohybující se kočky **vyvinul hydraulický mikromanipulátor** (*Cortical unit responses to visual stimuli in nonanesthetized cats. Am J Ophthalmol* 1958) a než **vypracoval metodu záznamu aktivity neuronů kočičí zrakové kůry** v odezvě na zrakové podněty (*Single unit activity in striate cortex of unrestrained cats. J Physiol* 1959).

## ZKOUMÁNÍ ZRAKOVÉ KŮRY

Když při návratu v roce 1958 našel Mountcastleovo baltimorské pracoviště v přestavbě, pozval ho neurofyziolog Stephen W. Kuffler do své laboratoře ve Wilmerově oftalmologickém ústavu k jednoroční práci po boku Švéda Torstena



Nilse Wiesel (6) [dále TNW] a s oběma se dohodl, že na jeho již ukončený výzkum funkční organizace sítnice navážou v pokračování zrakové dráhy (2). S oporou v Kufflerově poznatku, že gangliové buňky sítnice odpovídají na světlo nebo tmavé skvrny ve svém receptivním poli, začali Hubel a TNW studovat přetváření signálů z oka ve zrakové vnímání v mozkové kůře. Pokusné kočky s elektrodami implantovanými do mozku umísťovali před stěnu, na níž k vyvolání akčního potenciálu v jednotlivých neuronech primární zrakové kůry promítali skvrny různých velikostí. Po dnech marných pokusů už jen bezradně poskakovali, mávali rukama a místo skvrn předváděli kočkám obrázky fotomodelk; náhle – v okamžiku výměny diazitivů – jedna buňka zareagovala. Tento první aktivovaný neuron zkoumali 9 hodin, než se ujistili, že jeho akční potenciál je vyvoláván pohybem tmavé linie hrany sklíčka po projekční ploše ve zcela určitém směru (4); změnami orientace podnětů pak dosahovali odezvy jiných neuronů podle orientační preference. První společný článek sděluje, že Hubel spolu s TNW **objevil orientační selektivitu buněk primární zrakové kůry** (*Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. J Physiol 1959*).

V roce 1959 přešel Kuffler se svou skupinou do Farmakologického ústavu Harvardovy univerzity (1). Tam v elektrofyziologickém výzkumu zrakové dráhy pokračoval Hubel s TNW na kočkách (2) a souběžně (počínaje společnou prací *Receptive fields of optic nerve fibres in the spider monkey. J Physiol 1960*) i na opicích druhů chápan pavoučí, makak rhesus a kotul veroverovité. Ve zrakové kůře přitom našel vertikální sloupcové uspořádání buněk s odezvou na podněty téže orientace (**objevil orientační sloupce**); mezi korovými neurony **zjistil početní převahu binokulárních buněk**, u nich pak **objevil okulární dominanci**, stanovil její 7stupňové hodnocení od kontralaterální přes smíšenou po ipsilaterální a našel sloupcové uspořádání segregovaných vstupů střídavě z levého a pravého oka (**objevil sloupce okulární dominace**). Podle typu receptivního pole **roztrídil neurony zrakové kůry na jednoduché buňky** s antagonistickými oblastmi excitace a inhibice a předvídatelnou odpovědí na nehybné i pohybující se skvrny různých tvarů **a komplexní buňky** s úlohou sumace a integrace příjmu z mnoha jednoduchých buněk (*Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. J Physiol 1962*). Neurony s nejsložitějším chováním později vyčlenil jako **hyperkomplexní buňky** nižšího a vyššího řádu (*Receptive fields and functional architecture in two nonstriate visual areas (18 and 19) of the cat. J Neurophysiol 1965*; všechny uvedené práce publikovány spolu s TNW).

Vědomí neolivnitelnosti trvalých poruch zraku odstraněním vrozené monokulární katarakty přivedlo oba badatele ke studiu vývoje zrakové kůry koťat. Hubel u nich spolu s TNW **zjistil orientační selektivitu mnoha neuronů primární zrakové kůry krátce po otevření očí** a usoudil, že alespoň některé musí být propojeny už předem. **Ve zrakové deprivaci odhalil původ degenerace spojů zrakových neuronů**, když při několikaměsíční monokulární deprivaci po sešití víček novorozenejším koťatům nalézal redukci odpovědi i anatomické změny pouze u neuronů přijímajících informace z deprivovaného oka jak v *nucleus geniculatus lateralis* (*Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. J Neurophysiol 1963*), tak v primární zrakové kůře (*Receptive fields of cells in striate cortex of very young, visually inexperienced kittens. J Neurophysiol 1963*). **Zjistil, že monokulární deprivace hned od narození vede po 2-3 měsících**

**trvání k nevnímavosti vůči stimulaci** deprivovaného oka, kdežto **následuje-li po 1-2 měsících normální zrakové zkušenosti, uškodí méně** (*Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. J Neurophysiol 1963*). **Prokázal, že binokulární deprivace snižuje specifitu receptivních polí neuronů kůry** pro orientaci a směr pohybu (*Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. J Neurophysiol 1965*). Rovněž **prokázal, že strabismus snižuje podíl binokulárních buněk** (*Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. J Neurophysiol 1965*; všechny uvedené práce publikovány spolu s TNW).

V roce 1965 byl na Harvardu jmenován profesorem fyziologie (3) a přednostou fyziologického ústavu. Rok nato ale Kuffler přetvořil své oddělení farmakologického ústavu v samostatný ústav neurobiologie, první v USA, a Hubel se k němu hned vrátil na plný úvazek ve výuce i výzkumu (7). Ve zrakové kůře makaků a chápanů pavoučích spolu s TNW **našel soustavy sloupců a 6 horizontálních vrstev**, z nichž povrchní i hluboké sestávají z komplexních a hyperkomplexních, většinou binokulárních buněk, kdežto ve středních vrstvách převažují jednoduché monokulární buňky (*Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. J Physiol 1968*). Jako profesor neurobiologie od roku 1968 (3) pak spolu s TNW u koťat s monokulární okluzí **určil kritické období plasticity okulární dominace** mezi počátkem 4. týdne a koncem 3. měsíce (*The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. J Physiol 1970*).

Ve zrakové kůře makaků **zjistil, že orientační sloupce jsou spíše plátky** převážně z komplexních buněk (*Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex. J Comp Neurol 1974*, s TNW). Pro okresek primární zrakové kůry se sadou orientačních sloupců všech orientací a sloupců okulární dominace pro levé a pravé oko **zavedl termín hyperkolumna** (*Uniformity of monkey striate cortex: a parallel relationship between field size, scatter, and magnification factor. J Comp Neurol 1974*; všechny uvedené práce publikovány spolu s TNW).

## NOBELOVA CENA A DALŠÍ VÝZVY

Když byla v roce 1981 polovina sumy Nobelovy ceny za fyziologii a lékařství přičtena Rogeru Sperrymu z Caltechu za výzkum funkční specializace mozkových hemisfér, dělili se o druhou polovinu Hubel a TNW „za své **objevy zpracování informací ve zrakové soustavě**“ (1). Nobelovskou přednášku (*Exploration of the primary visual cortex, 1955-78. Nature 1982*) měl Hubel ve Stockholmu 8. prosince (6) a dva dny nato ho profesor fyziologie Královského karolinského institutu David Ottoson představil švédskému králi (1). Laureátům tu velmi chyběl Steve Kuffler – velký mentor byl už rok po smrti (8).

Minulosti však patřila i dosud nerozlučná dvojice: David i Torsten pokračovali s jinými spolupracovníky. Hubel hned v roce 1981 s Margaret S. Livingstoneovou (1) **objevil v primární zrakové kůře čepý** z orientačně neselektivních buněk vnímavých vůči barvě **a mezičepý** z buněk vnímavých vůči orientaci podnětu. Studovali pak společně úlohu čepů ve vnímání barev (*Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. J Neurosci 1984*) a zpracování tvaru, barvy a prostoru ve zrakové kůře (*Segregation of form, color, and stereopsis in primate area 18. J Neurosci 1987*).

Na sklonku více než půlstoletého působení na Harvardově univerzitě vedl seminář pro první ročník až do ledna 2013 (9). Po klavíru a flétně (1) pak v 87 letech začal studovat hru na hoboj, než se v úbytku sil uchýlil k italtině (10). V únoru 2013



však ztratil svou ženu Ruth a ještě téhož roku ji následoval: 22. září 2013 zemřel doma v Lincolnu ve státě Massachusetts na selhání ledvin (5).

## Literatura

1. Frängsmyr T, Lindsten J. (eds.). David H. Hubel. In: Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981–1990. *World Scientific Publishing Co.*, Singapore, 1993; 1, 3–5, 21–56.
2. Hubel DH. David H. Hubel. In: Squire LR (ed.). *The History of Neuroscience in Autobiography*, vol. 1. *Society for Neuroscience*, Washington, DC, 1996: 294–317.
3. Anonym. David H. Hubel. In: *The Notable Names Database (NNDB)*, 2014, [www.nndb.com/people/226/000131830](http://www.nndb.com/people/226/000131830)
4. Hubel DH, Wiesel TN. *Brain and Visual Perception: The Story of a 25-Year Collaboration*. *Oxford University Press*, New York, 2005.
5. Botelho AA. David H. Hubel, Nobel prize-winning neuroscientist, dies at 87. *The Washington Post*, 23. 9. 2013.

6. Hubel DH. Exploration of the primary visual cortex, 1955–78. *Nature* 1982; 199: 515–524.

7. Anonym. Biographical note. In: David H. Hubel papers, 1953–2005 (inclusive), 1966–1991 (bulk) H MS c 253. *Harvard Medical Library, Francis A. Countway Library of Medicine*, Boston, MA, 2014.

8. Wurtz RH. David H. Hubel (1926–2013). A Biographical Memoir. *National Academy Press*, Washington, 2014.

9. Gellene D. David Hubel, Nobel-winning scientist, dies at 87. *The New York Times*, 24. 9. 2013.

10. Marquard B. David H. Hubel, 87, Nobel winning Harvard professor. Obituary. *The Boston Globe*, 25. 9. 2013.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Pavel Čech**

Kabinet dějin lékařství 3. lékařské fakulty UK  
Ruská 87, 100 00 Praha 10  
e-mail: [pavel.cech@lf3.cuni.cz](mailto:pavel.cech@lf3.cuni.cz)

# Jubilanti

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

## 95 let

MUDr. Květa Stavelová, Bedihošť

## 85 let

MUDr. Vítězslava Brabcová, Havířov  
MUDr. Olga Dostálová, CSc., Praha  
MUDr. Jiřina Mrázová, Praha  
MUDr. Vlasta Pokorná, České Budějovice  
MUDr. Vladimír Pokorný, CSc., Brno  
doc. RNDr. Leo Sigmund, CSc., Praha

## 80 let

MUDr. Marcela Grubnerová, Mnichovice  
MUDr. Otakar Dostálík, Krupka  
MUDr. Josef Pazourek, CSc., Praha  
MUDr. František Tovaryš, Praha

## 75 let

doc. MUDr. Jiřina Baudyšová, CSc., Hradec Králové  
MUDr. Věra Boušková, Hlinsko v Čechách  
prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc., Brno  
MUDr. Eva Dražná, CSc., Praha  
MUDr. Vlasta Gollerová, Praha  
MUDr. Petr Krekule, CSc., Praha  
MUDr. Gudrun Kubíčková, Liberec  
MUDr. Helena Nechutová, Boskovice  
MUDr. Ivana Nováková, Hradec Králové  
MUDr. Pavla Píchová, Praha  
MUDr. Vladimír Polanecký, Praha  
MUDr. Ludmila Procházková, CSc., Brno  
Julius Prüger, Praha  
MUDr. Jarmila Rennerová, Ústí nad Labem  
MUDr. Antonín Sedláček, Bílovec  
Josef Svoboda, Brno  
MUDr. Marietta Štěpánová, Dolní Bousov  
MUDr. Jana Uhrová, Vysoké Mýto  
MUDr. Jan Večerek, Vratimov

**Gratulujeme!**

## Antidiabetika – historie, současnost a perspektivy

Svačina Š. Axonite, Praha, 2016, 200 s.



Farmakoterapie diabetu prochází v posledním desetiletí zcela nevidaným rozvojem, majícím obdobu snad jediné v oblasti tzv. biologické léčby – to ale srovnáváme nesrovnatelné, protože biologická léčba se týká téměř celé medicíny, zatímco léčba diabetu úzké a velmi příbuzné skupiny nemocí.

Diabetologie je hlavní oblastí zájmu profesora Svačiny, ostatně předkládaná příručka je pouze poslední z dlouhé řady jeho diabetologicky zaměřených publikací, většinou velmi prakticky pojatých. To je i případ

přehledu medikamentózní léčby. Obecný úvod je velmi

stručný, na 20 stranách shrnuje to nejpodstatnější o patogenezi diabetu, jeho komplikacích a o režimových opatřeních. Následujících 10 kapitol, zabírajících o něco více než polovinu z dvou set stran knihy, je věnováno jednotlivým skupinám antidiabetik, od metforminu až po zcela nové glifloziny a samozřejmě inzuliny a inzulinová analogata.

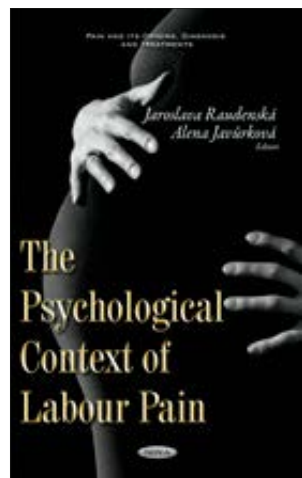
Zatímco z léčby diabetu 1. typu a léčby inzulinovou pumpou jsou uvedeny jen principy, kapitola nazvaná „Léčba diabetu 2. typu“ je klíčová. Uvádí nejnovější algoritmy i přehledná schémata pro léčbu při onemocnění ledvin či jater. V poslední zhruba třetině publikace je vedle léčby gestačního diabetu a diabetu ve stáří zevrubně probírána terapie komplikací diabetu, zejména z okruhu metabolického syndromu. Nechybí kriticky pojaté autorovo oblíbené téma potravinových doplňků ani přehled možného dalšího vývoje léčby pomocí antidiabetik.

Knížka má praktické rozměry, je velmi hezky vypravena a pečlivě redakčně zpracována. Je nepochybně psána spíše pro internisty než pro diabetology, pro které bude asi dost stručná. Určitě bych ji však doporučil všem praktickým lékařům, pro které bude svým rozsahem i stylem velmi užitečnou pomůckou.

**Petr Sucharda**

## O psychologických souvislostech porodních bolestí

Raudenská J., Javůrková A. (eds.). The Psychological Context of Labour Pain. New York, Nova Science Publishers, 2016.



Dvě české psychologičky spojily své úsilí, sestavily mezinárodní tým a výsledkem je publikace sice rozsahem útlá (94 číslovaných stran), ale obsahem pozoruhodná. Na zadní straně přebalu konstatuje prof. Giustino Varrassi, že v knize jsou významné (mimo jiných) dva aspekty. Jedním je vědeckost přístupu, tím druhým stálé odkazování na mimořádnou lidskost tématu. A čtenář zde musí dát za pravdu. Není to samozřejmě pouze pojednáním o něčem tak bezesporu niterném, jakým je bolest, ale jde o bolest

ve spojení s přinášením nového života, tedy (jak říká název knihy) bolest spojená s rozením.

Struktura textu je dobře volená a napomáhá přehlednosti a srozumitelnosti. Už v předmluvě se čtenář ve stručnosti seznámí se vším, co může hledat a očekávat, takže si potom může vybírat jednotlivé kapitoly podle svého osobního a okamžitého zájmu. Každá kapitola je uvedena souhrnem napomáhajícím ve snadné orientaci.

V několika kapitolách autorky (ano, tým tvoří pouze ženy) procházejí sociokulturní kontext vnímání porodní

bolestí, pokračují tématem psychologických aspektů porodních bolestí, vyrovnávání se s nimi, strachem z nich a obecně spojeným s porodem. Samostatnou kapitolou je i téma matkou vyžádaného porodu císařským řezem. Některé pasáže jsou ve svém vyznění obecnější a umožňují zamyslet se v širším kontextu. Tak je tomu například u komponent bolesti. Stručně, ale srozumitelně autorky procházejí komponenty emoční, behaviorální a kognitivní, včetně možných nástrojů a podob zachycování či měření.

Bolest je vždy komplexní, determinovaná zkušeností, očekáváním, osobním i sociálním prostředím. Autorky nabízejí výsledky řady mezinárodních studií zaměřujících se na rozdíly prožitku bolesti. Porovnávají se kulturní a národnostní rozdíly mezi rodičkami, vzdělání, věk, očekávání atd. Ze všech těchto empirických výzkumů spočívajících v co nejkonkrétnějších datech vyplývá cosi zásadního – že totiž ani tak nejde o potlačení bolesti spojené s příchodem nového života, že také nejde o bagatelizaci bolesti jako něčeho nepříjemného, nežádoucího, ale bohužel nevyhnutelného. Důležité je naopak dát všem takovým prožitkům, jejich projevům a s nimi spojeným kognicím (myšlenkám, fantaziím apod.) nějaký smysl. Takový smysl, jaký patří do lidského žítí, pomáhá snášet bolest a dyskomfort a zamezuje tomu, aby nastoupilo utrpení.

Jako muž, který nepodstupuje zkoušku porodních bolestí, si snad mohu dovolit trochu filozofičtější nadhled a přání, aby příchod člověka na svět byl spojen s bolestí, která má smysl a je provázaná s nadějí a vznešeností.

**Jiří Šípek**

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: OPHTHALMO-SEPTONEX

**ÚČINNÁ LÁTKA, LÉKOVÁ FORMA:** Carbetopendecium bromid 5 mg (0,1 %) v 5 g masti. Pomocná látka se známým účinkem: tuk z ovčí vlny (lanolin). **INDIKACE:** Léčba akutních a chronických nehnisavých konjunktivit a blefaritid, stavy po extrakci cizích tělísek z rohovky, poúrazové infikované eroze rohovky. Oční masti je vhodná pro dospělé i pro děti. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Dospělým i dětem se Ophthalmol-Septonex aplikuje 3–5× denně do spojivkového vaku, event. na kůži víček, maximálně po dobu 14 dnů. Při současném léčbě kapkami se mast obvykle používá na noc. Po aplikaci oční masti nechat ošetřené oko 2–3 minuty zavěšené, aby se léčivá látka mohla vsřebat. Při aplikaci více masti je nutné mezi jejich podáním nechat interval nejméně 10 minut. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kterooukoli pomocnou látku. Snížená tvorba slz (keratoconjunctivitis sicca). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Přípravek obsahuje tuk z ovčí vlny (lanolin), může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu). **INTERAKCE:** Nejsou známy. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Přípravek Ophthalmol-Septonex lze krátkodobě použít i v době gravidity a kojení. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Bezprostředně po aplikaci masti dochází přechodně ke rozmazanému vidění, které ve velmi krátké době odezní. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Frekvence výskytu nelze z dostupných údajů určit. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Neznámo. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávat při teplotě do 25 °C. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva, k.s., Praha, Česká republika. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 64/532/69-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 19. 2. 2014. **VÝDEJ:** Přípravek je volně prodejný. Pro tento léčivý přípravek nebyly stanoveny podmínky a výše úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: OPHTHALMO-FRAMYKOIN

**ÚČINNÁ LÁTKA, LÉKOVÁ FORMA:** Bacitracinum zincum 1 250 m.j., neomycini sulfas 26 mg (neomycinum 1 000 m.j./mg 16,5 mg) v 5 g oční masti. Pomocná látka se známým účinkem: tuk z ovčí vlny (lanolin). **INDIKACE:** Používá se u dětí i dospělých k léčbě akutní infekční konjunktivitidy, blefaritidy, novorozenecké purulentní konjunktivitidy, keratitidy, ulcus corneae, infikované eroze rohovky, dakryocystitidy, blefarokonjunktivitidy, hordoola, na konci operačního výkonu jako prevence zánětlivých komplikací. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Aplikovat do postiženého oka pravidelně každé 3–4 hodiny, po aplikaci masti do oční štěrbiny nechat zavěšené oko na 2–3 minuty, aby účinné substance neodtekla se slzami a mohla se vsřebat uložkou. Při aplikaci dvou či více očních mastí je nutné mezi jejich použitím nechat uplynout alespoň 10 minut. Léčba má trvat minimálně 3–5 dní. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kterooukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Mast se nemá aplikovat na rozsáhlé erodované nebo mokvající plochy (možnost resorpce a vzniku toxických projevů). Není vhodná pro léčbu chronických konjunktivitid a nemá se používat jednorázově, např. po extrakci cizích tělísek, pro možnost vzniku hypersenzitivní. Po dobu léčby přípravkem není vhodné používání kontaktních čoček. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Přípravek obsahuje tuk z ovčí vlny (lanolin), může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu). **INTERAKCE:** Nejsou známy. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Přípravek lze používat v těhotenství a při kojení, a to pouze při vážných infekcích. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Bezprostředně po aplikaci masti dochází přechodně ke rozmazanému vidění, které ve velmi krátké době odezní. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Frekvence výskytu NÚ nelze určit. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Při rozsáhlejší vsíběání masti hrozí riziko ototoxicity a nefrotoxicity. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva, k.s., Praha, Česká republika. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 64/527/69-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 22. 1. 2014. **VÝDEJ:** Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Pro tento léčivý přípravek byly stanoveny podmínky a výše úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: OPHTHALMO-AZULEN

**ÚČINNÁ LÁTKA, LÉKOVÁ FORMA:** Guaiazulenum 7,5 mg v 5 g oční masti. Pomocná látka se známým účinkem: tuk z ovčí vlny (lanolin). **INDIKACE:** Léčba drobných poranění spojivky, rohovky a víček, zejména rohovkových erozí, po poleptání a poplání rohovky, k urychlení epitelizace rohovky (po odstranění cizích tělísek). Mast je vhodná pro dospělé i pro děti. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Oční mast se u dospělých i dětí aplikuje do spojivkového vaku nebo na kůži víček a okolí oka 3–5× za den až do úplného zhojení defektu. Je vhodná pro aplikaci masti do oční štěrbiny nechat zavěšené oko na 2–3 minuty, aby účinná substance neodtekla se slzami a mohla se vsřebat rohovkou a spojivkou. Při aplikaci dvou nebo více očních mastí je nutné mezi jejich použitím nechat uplynout alespoň 10 minut. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na guaiazulenum nebo na kterooukoli pomocnou látku. Hypersenzitivita na tuk z ovčí vlny (lanolin). Perforující poranění oka, nesměřá léze rohovky. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Neaplikuje se. **INTERAKCE:** Nejsou známy. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Přípravek lze používat v průběhu gravidity a kojení. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Neaplikuje se. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Po aplikaci do spojivkového vaku může oční mast u citlivějších pacientů vyvolat přechodný pocit pálení. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Není reálné. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva, k.s., Praha, Česká republika. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 64/526/69-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 18. 12. 2013. **VÝDEJ:** Přípravek je volně prodejný. Pro tento léčivý přípravek nebyly stanoveny podmínky a výše úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: OPHTHALMO-HYDROCORTISON LÉČIVA

**ÚČINNÁ LÁTKA, LÉKOVÁ FORMA:** Hydrocortisoni acetas 25 mg v 5 g oční masti. Pomocná látka se známým účinkem: tuk z ovčí vlny (lanolin). **INDIKACE:** Léčba alergických a zánětlivých onemocnění bulbárních i palpebrálních spojivek, rohovky a předního segmentu očního bulbu (např. keratitidy, iritidy, skleritidy, uveitidy apod.). Používá se též k léčbě alergických onemocnění sliznice nosu a kůže zevního zvukovodu. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Dávkování je přísně individuální, délka terapie je několik dní až týdnů, výjimečně i měsíců. Dospělým, dospívajícím a dětem od 1 roku se obvykle několikrát denně aplikuje 1–2 cm dlouhý proužek masti do spojivkového vaku, nosního vchodu či zevního zvukovodu. Po aplikaci masti do spojivkového vaku je vhodné nechat zavěšené oko na 2–3 minuty, aby léčivá látka neodtekla se slzami a mohla se vsřebat rohovkou a spojivkou. Při zahájení léčby aplikovat 4–5krát denně, při ústupu příznaků se četnost a velikost dávek postupně snižuje. U dětí od 1 roku lze podávat nejvýše 5 dní, obdobně u těhotných a kojících žen. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kterooukoli pomocnou látku. Podávání u dětí do 1 roku, při mykocitickém onemocněním očí i uší, při tuberkulóze (i jen v anamnéze) očí i uší, při akutní viroze, při keratitidě způsobené virem herpes simplex. Nepoužívat v ORL indikaci při otitis media chronica (i v anamnéze) a při perforaci ušního bubínku (možnost ototoxicity). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Zvážit poměr prospěchu a rizika je třeba při aplikaci do očí u katarakt, traumatických změn na rohovce, chronického glaukomu a u infekcí rohovky a spojivky. Zvláštní opatnosti je zapotřebí při použití přípravku u ušních akutních či chronických infekcí a u zánětů středouší, zvláště u dětí (riziko exacerbace a vznik sekundární infekce). Při nošení kontaktních čoček je zvýšené riziko infekce. Při dlouhodobé terapii pravidelně monitorovat nitrooční tlak, aby se zabránilo iatrogenickému glaukomatóznímu poškození zrakového nervu. Oftalmologické vyšetření má následovat po 2–3 týdně chronické aplikace přípravku. Přípravek obsahuje tuk z ovčí vlny (lanolin), může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu). **INTERAKCE:** Při současném používání hydrokortisonu a antiglaukomatik nebo anticholinergik může dojít ke zvýšení nitroočního tlaku. Přípravek lze kombinovat s antibiotiky. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** U lidí nebyly žádné poruchy zatím zjištěny ani v těhotenství, ani při kojení. Řádně kontrolované studie u žen však provedeny nebyly. V období těhotenství a při kojení lze přípravek při pečlivém zvážení poměru prospěchu u matky vůči riziku pro plod krátkodobě podávat. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Po aplikaci oční masti, pokud není zrak porušen základním onemocněním, dochází krátkodobě k rozmazanému vidění (3–5 minut). **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Pálení, slzení či zrudnutí očí. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Nebylo dosud popsáno. Spolknutí očních mastí s obsahem kortikosteroidů nemá za následek závažnější nežádoucí účinky. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva, k.s., Praha, Česká republika. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 64/529/69-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 29. 1. 2014. **VÝDEJ:** Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Pro tento léčivý přípravek byly stanoveny podmínky a výše úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: DILURAN

**ÚČINNÁ LÁTKA, LÉKOVÁ FORMA:** Acetazolamidum 250 mg v jedné tableti. Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy, sacharosa. **INDIKACE:** Krátkodobá léčba glaukomu (s otevřeným úhlem i sekundárního), předoperační příprava u glaukomu s uzavřeným úhlem. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** U dospělých se podává v dávkách 250–1 000 mg denně, tj. 1–4 tablety, rozdělené do 2–3 dávek při dávkování vyšším než 1 tableta denně. U dětí se podává 8–30 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Přípravek se užívá při jídle, zapíjí se douškem tekutiny. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kterooukoli pomocnou látku. Přecitlivělost na sulfonamidy, stavy s deplecí natria a kalia, hyperchloremická acidóza, Addisonova choroba a selhání nadledvin, závažné choroby jater a ledvin, chronický nekongestivní glaukom s uzavřeným úhlem (acetazolamid může zhoršit zhoršení stavu). Přípravek se nepodává v těhotenství, zvláště v prvním trimestru, a při kojení. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Opatnosti je třeba u pacientů s dispoziicí k acidóze, s diabetem, pulmonální obstrukcí či emfyzémem. Při dlouhodobém podávání je třeba sledovat natremii a kalemiu, popřípadě podávat kalium chloratum. Doporučuje se kontrola krevního obrazu. U pacientů užívajících acetazolamid byl pozorován bilaterální akutní glaukom s uzavřeným úhlem a/nebo myopie. Léčba přípravkem Diluran má být v těchto případech ukončena a je třeba se poradit s ošetřujícím lékařem. Přípravek obsahuje laktosu a sacharosu. Pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktosy a fruktosy, vrozeným deficitem laktázy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo sacharózo-izomaltázovou deficiencí by tento přípravek neměli užívat. **INTERAKCE:** Účinek acetazolamidu je snižován podáváním chloridu amonného a draselného. Acetazolamid zvyšuje účinek chinidinu, nitrofurantoinu, amfetaminu, etefdinu a tricyklických antidepresiv snížením jejich eliminace. Účinnost i nežádoucí účinky acetazolamidu zvyšují látky lumící CNS, včetně alkoholu. Acetazolamid může zhoršit osteomalacii vyvolanou antikonvulziv. Současné podání kyseliny acetylsalicylové může způsobit závažnou acidózu a zvýšení toxicity pro CNS. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Kontraindikováno. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Přípravek může ovlivnit schopnost řídit či obsluhovat stroje. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Výskyt NÚ je velmi řídký, četnost nelze z dostupných údajů určit. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Mohou se vyskytnout poruchy elektrolytové rovnováhy, acidóza, poruchy CNS. Terapie je podpůrná a symptomatická s cílem udržet elektrolytovou a vodní hospodářství, případně acidóza je korigována podáním bikarbonátu. Diluran lze z organismu vyloučit hemodialýzou, což je obzvláště důležité při předávkování u pacientů s renální selháním. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávat v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, Praha, Česká republika. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 64/405/69-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 20. 6. 2014. **VÝDEJ:** Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Pro tento léčivý přípravek byly stanoveny podmínky a výše úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

### Určeno pro odbornou veřejnost.

**Reference:** 1. SPC přípravku Ophthalmol-Azulen, datum revize textu 18. 12. 2013, 2. SPC přípravku Ophthalmol-Framykoín, datum revize textu 22. 1. 2014, 4. SPC přípravku Ophthalmol-Hydrocortison Léčiva, datum revize textu 29. 1. 2014, 5. SPC přípravku Ophthalmol-Septonex, datum revize textu 19. 2. 2014, 6. SPC přípravku Diluran, datum revize textu 20. 6. 2014, 7. Zentiva data on file based on IMS Units OCT/16, 8. Haidl P. Současná farmakoterapie konjunktivitid v dospělosti – II. část: Konjunktivitidy neinfekčního původu. *Remedia* 2002;12(3):173–178

SACS.GOPHZ.16.08.0854



Zentiva, k.s., marketingové oddělení, Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika  
tel. (+420) 233 086 333, fax: (+420) 233 086 222, www.zentiva.cz

**ZENTIVA**  
SPOLEČNOST SKUPINY SANOFI

# Ophthalmology portfolio

**ZENTIVA**  
SPOLEČNOST SKUPINY SANOFI

## Ophthalmology-Framykoin

### Therapeutic indications:

- Suitable for the treatment of conjunctivitis<sup>2</sup> • The only combination of neomycin and bacitracin for the treatment of eye diseases<sup>7</sup>



neomycin

+

bacitracin



## Ophthalmology-Septonex

### Therapeutic indications:

- Suitable for the treatment of acute and chronic purulent conjunctivitis and blepharitis
- Safety of the preparation has been proven by long-term use<sup>5</sup>



## Ophthalmology-Azulen

### Therapeutic indications:

- Treatment of minor injuries of the cornea, sclera and eyelids
- The preparation has antiflogistic, antiseptic, astringent and epithelializing properties<sup>1</sup>
- It has an effect on the epithelium of the cornea after injury, burn and damage as a result of UV radiation<sup>1,8</sup>



## Ophthalmology-Hydrocortison Léciva

### Therapeutic indications:

- Suitable for the treatment of allergic and inflammatory diseases of the bulb and eyelids
- Therapy of allergic conjunctivitis requiring the use of corticosteroids<sup>8</sup>



## Diluran

### Therapeutic indications:

- Short-term treatment of glaucoma (s open-angle and secondary)

