

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Hypervitaminóza A a fraktury

Toxicita některých potravin obsahujících velká množství vitamínu A je známá již dlouho. Vitamin A (retinol) je přítomný zejména v játrech, ledvinách a mléku. Mléčné výrobky jsou v mnoha zemích obohacovány malým množstvím vitamínu A a D. Provitamin beta-karoten je široce přítomný v rostlinách a štěpením se z něho tvoří retinol. Játra skladují retinol ve formě esterů retinolu.

Potíže se objevují, když je vitamínu A málo i mnoho. První známkou nedostatku vitamínu A je šeroslepost, následována vysycháním spojivek (xeroftalmie), vředy na rohovce (keratomalacie) a slepotou. Nedostatek vitamínu A je v některých rozvojových zemích hlavní příčinou dětské slepoty. Může se vyskytovat také hyperkeratóza a suchost kůže.

Akutní toxicita vitamínu A se projevuje jako těžké onemocnění, které popsal již v roce 1597 v deníku Gerrit de Veer, uvězněný při své severní cestě do Indonésie během zimy na ostrově Nová Země. Se svými muži se zde stravoval hlavně játry ledního medvěda. Mnoho jich tehdy těžce onemocnělo akutní intoxikací vitamínem A, ale všichni se uzdravili. Chronická toxicita je vyvolána dlouhodobým zvýšeným příjmem vitamínu A (25 000–50 000 IU/den nebo více) a charakterizována bolestmi kloubů a kostí, anorexií, nauzeou, zvracením a hubnutím. Může následovat benigní intrakraniální hypertenze a hepatosplenomegalie. Chronická hypervitaminóza A poškozuje metabolismus kostí a minerálů. Objevuje se hyperkalcemie. Kyselina retinová, aktivní metabolit vitamínu A, stimuluje aktivitu osteoklastů, což vede ke zvýšené kostní resorpci a k periostální kostní novotvorbě, která je příčinou metakarpálních nebo metatarzálních hyperostóz a hyperostóz na ulně, tibii a fibule.

Klinické práce proěřovaly možnost, že nadměrný dietní příjem vitamínu A snižuje denzitu kostního minerálu a je spojený se zvýšeným rizikem zlomeniny kyčelního kloubu. Dřívější epidemiologické průzkumy zjistily, že příjem vitamínu A je šestkrát vyšší ve Švédsku než v jižní Evropě. Kostní denzita byla o 10 % nižší u osob přijímajících denně více než 1,5 mg vitamínu A než u osob s denním příjmem menším než 1,5 mg denně. U osob s vyšším příjmem vitamínu A proto stoupá i relativní riziko fraktury kyčelního kloubu. Příjem beta-karotenu však riziko fraktury nezvyšuje.

Vztah mezi příjmem vitamínu A a kostní minerálovou denzitou lze vyjádřit ve tvaru obráceného písmena U. Kostní minerálová denzita je optimální při denním příjmu 2 000–2 800 IU vitamínu A (0,6–0,9 g/den). Pro zdárný rozvoj kostí je nepříznivý jak nízký, tak vysoký příjem vitamínu A. V současnosti se doporučuje dietní příjem 0,7 g vitamínu A pro ženy a 0,9 g pro muže. Maximální bezpečný dietní příjem je 3,0 g. Ve studii Nurses Health Study však 21 % pacientek mělo denní dietní příjem vitamínu A, který tuto hranici vysoce překračoval. Nová švédská prospektivní studie prokázala přímé spojení mezi sérovou hladinou retinolu a rizikem fraktur. Ani v této studii nebyl zjištěn žádný vztah

mezi hladinou beta-karotenu a rizikem fraktur. Vysoká sérová hladina retinolu zvyšuje riziko fraktur. Autoři uzavírají, že hypervitaminóza A je jedním z rizikových faktorů, které zvyšují incidenci zlomenin kyčelního kloubu ve Skandinávii a USA.

Třetí National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) zjistila nízké sérové hladiny retinolu u dětí a dospělých jen velmi zřídka. Vysoké hladiny retinolu byly prokázány u 5–10 % vyšetřované americké populace, nejčastěji u mužů starších 30 let a u žen starších 50 let. Sérový retinol se zvyšuje s věkem, pravděpodobně v důsledku snížené metabolické clearance. Starší osoby jsou tedy vystaveny vyššímu riziku hypervitaminózy A. Přitom až 28 % osob ze studie NHANES III užívalo preparáty s obsahem vitamínu A. V průmyslových zemích Západu je proto nutné přehodnotit podávání preparátů obsahujících vitamin A starším mužům a ženám. Na druhé straně, hypovitaminóza A a xeroftalmie jsou časté v Africe a Asii, kde provázejí malnutrici, zejména u dětí. V těchto zemích je naopak nutná suplementace vitamínem A a fortifikace potravin pro prevenci xeroftalmie.

Terapeutické okno pro vitamin A je úzké. Osteoporotické fraktury při nadměrném příjmu vitamínu A jsou rizikem pro dospělé, zejména starší lidi, zatímco oční postižení při hypovitaminóze A ohrožuje malnutriční děti. Suplementace vitamínem A a fortifikace potravin tímto vitamínem může být v průmyslových zemích s vysokým výskytem osteoporózy ve vyšším věku nebezpečné.

Lips P. NEJM 2003; 348: 347–349

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Fyzický trénink u pacientů s klaudikací

Nemocní trpící klaudikačními potížemi jsou značně omezeni ve své každodenní aktivitě. Mnoho pacientů proto zůstává raději doma a je závislých na pomoci jiných. Prospektivní studie prokázaly u těchto pacientů příznivý vliv fyzického tréninku. Protože se většina klinických studií týkala nemocných s mírnými nebo středně těžkými klaudikacemi, víme dnes jen málo o vlivu cvičení na průběh onemocnění u pacientů s asymptomatickým postižením periferních tepen a u pacientů s kritickou ischemií dolních končetin.

Pozitivní vliv cvičení na klaudikační interval byl velmi dobře zdokumentován, ale intenzita odpovědi na trénink se lišila studie od studie. Tyto rozdíly je možné vysvětlit různým zatížením, trváním a frekvencí cvičení a odlišnými metodami měření funkční kapacity. Metaanalýza shrnující nerandomizované a randomizované studie ukázala, že cvičení prodlužuje klaudikační interval průměrně o 180 %. Nejlepší výsledky mělo alespoň 30 minut trvající cvičení do submaximální bolestivosti dolních končetin 3 × týdně po dobu minimálně 6 měsíců.

Fyziologické, metabolické a mechanické změny v období pravidelného cvičení stimulují adaptivní reakci, která je odpovědná za zlepšení klaudikačních potíží. Jednou

z adaptačních změn je indukce angiogeneze zvyšující krevní průtok kosterními svaly pod místem arteriální stenózy nebo uzávěru. Proangiogenickými stimuly jsou snížený parciální tlak kyslíku, zvýšený krevní průtok a svalové kontrakce. U zdravých jedinců zvyšuje jednorázové cvičení v cévách kosterního svalu expresi mRNA pro endoteliální růstový faktor.

U zvířecích modelů končetinové ischemie cvičení zvyšovalo rozvoj kolaterál do svalů zadních končetin. Prodloužení klaudikačního intervalu u lidí však neodpovídalo zvýšení krevního průtoku dolními končetinami. Šestiměsíční cvičení zvýšilo reaktivní hyperemický krevní průtok o 27 % a maximální průtok bérce o 30 %. Bez ohledu na klinické zlepšení se však nezvýšil ani klidový průtok bérce ani kotníkový tlakový index. Četné další studie nezjistily zvýšení krevního průtoku u nemocných s ústupem klaudikací. Po tříměsíčním cvičebním programu se sice u nemocných trpících klaudikacemi prodloužil klaudikační interval, ale krevní průtok měřený ve femorální arterii a systolický krevní tlak měřený na kotníku se nezměnily.

Jiná práce srovnávala nemocné s klaudikacemi náhodně rozdělenými do tří skupin podle způsobu léčby – tepenná chirurgická rekonstrukce, tepenná chirurgická rekonstrukce a následné pravidelné cvičení a pouze pravidelné cvičení. Chirurgická rekonstrukce tepenného systému dolních končetin zvýšila kotníkový tlakový index, maximální krevní průtok bérce a prodloužila klaudikační interval o 80–90 %. Pravidelné cvičení sice nezlepšilo průtok krve bérce, ale zvýšení klaudikačního intervalu bylo podobné jako po chirurgickém výkonu. Cvičení také vede k přeměrování krevního toku od inaktivních svalů směrem k pracujícím svalům.

Lze shrnout – důkazy, že cvičení zvyšuje kolaterální krevní tok u nemocných s klaudikacemi, jsou zatím nepřesvědčivé. Bez ohledu na to, zda cvičení krevní průtok zvyšuje nebo ne, chybí zde korelace s prodlužováním klaudikačního intervalu. Za zvyšování funkční kapacity a ústup symptomů musí být odpovědné, kromě zvýšeného krevního průtoku, také jiné mechanismy.

Oxid dusnatý uvolňovaný endoteliálními buňkami zvyšuje námahovou hyperemii v periferní a koronární cirkulaci. Je možné, že porucha syntézy oxidu dusnatého u nemocných s klaudikacemi omezuje jejich fyzickou kapacitu. Porucha endotelem zprostředkované vazodilatace byla prokázána u nemocných s ICHDK, a také u pacientů s rizikovými faktory aterosklerózy (diabetici, hypertonici, pacienti s hypolipidemií atd.). Studie na zvířecích modelech prokázaly zvýšení endotelem zprostředkované vazodilatace po fyzickém cvičení. K obdobným výsledkům dospěly také humánní studie. Zlepšení endotelem navozené vazodilatace potvrdily i práce u nemocných s dalšími chronickými chorobami (srdeční selhání, diabetes 2. typu, metabolický syndrom, atd.). Ke zlepšení funkce endotelu přispívá též cvičením navozené hubnutí, pokles krevního tlaku, zlepšení lipidového profilu a metabolismu glukózy. Nesmíme zapomenout na léky, které také ovlivňují funkci endotelu – statiny, ACEI a blokátory vápníkových kanálů. Kromě

regulace vazomotorického napětí je endotel nezbytný i v jiných aspektech – zprostředkovává rovnováhu mezi fibrinolytickými a protrombotickými procesy, kontroluje zánětlivou odpověď a růst hladkých svalových buněk.

Cvičení v neposlední řadě upravuje u pacientů s klaudikacemi abnormální hemoreologii, a tím zlepšuje zásobení kyslíkem. Bylo prokázáno, že dvoutměsíční trénink na běhátku snižuje viskozitu krve. Zlepšení hemoreologie je obdobné jako při podávání pentoxyfylinu. Podobný vliv mají i pravidelné procházky.

U nemocných trpících klaudikacemi dochází při fyzické námaze v pracujícím svalu k nerovnováze mezi přísunem kyslíku a jeho potřebou. Chronická ischemie vede k hromadění laktátu a intermediálních produktů oxidativního metabolismu (např. acyl-karnitiny s krátkým řetězcem) ve svalu. Cvičení zvyšuje oxidativní kapacitu kosterního svalu a vychytávání kyslíku tkáněmi, zlepšuje metabolismus karnitinu provázený poklesem hladiny acyl-karnitinu v plazmě. Ischemie spolu s cvičením vedou ke zvýšení aktivity oxidativních enzymů v kosterním svalu a výsledkem je zlepšení oxidativního metabolismu.

Svalová bolest objevující se během fyzické zátěže je projevem ischemie, která navozuje lokální zánět a oxidační stres. Ve svalu se tvoří volné radikály, aktivují neutrofile a dochází k systémovému poškození cévního endotelu. Zánětlivá reakce zhoršuje aterosklerózu a svalovou funkci. Vynořily se proto obavy o škodlivém účinku cvičení. Někteří autoři ale přišli s nálezy ukazujícími, že pravidelné cvičení naopak vede k dlouhodobému oslabení zánětlivé reakce a poklesu zánětlivých markerů (CRP). Klaudikace jsou provázeny rozvojem multifokální neuropatie postihující zejména motoneurony. Cvičení však tuto neuropatii nezhoršuje, což ukazuje na dlouhodobou adaptivní reakci. Postižení periferních tepen je také spojeno se zhoršením endogenní fibrinolýzy a se zvýšením krevní koagulace. Tito pacienti po krátkodobém tréninku vytvářejí více trombinu, ale současně také zvyšují tvorbu a aktivitu tkáňového aktivátoru plazminogenu. Výsledkem je snížení krevní srážlivosti.

Cvičení je efektivní léčbou arteriálních klaudikací. Zvyšuje funkční kapacitu a potlačuje klaudikační symptomatologii. Toto příznivé působení lze vysvětlit několika mechanismy: zlepšením vazodilatační funkce endotelu, úpravou metabolismu kosterního svalu, snížením krevní viskozity a potlačením zánětlivé odpovědi organismu. Důkazy o tom, že pravidelný trénink vede ke zvýšení krevního průtoku a zlepšení zásobení svalu kyslíkem, však nejsou zcela přesvědčivé a zřejmě nejde o hlavní mechanismy prodlužující klaudikační interval. Zlepšení biomechaniky chůze pravidelným cvičením také přispívá k většímu výkonu. Cvičení ovlivňuje funkční kapacitu a klaudikační symptomy také dalšími způsoby – snížením krevního tlaku, zlepšením lipidového profilu, lepší kontrolou glykemie u diabetiků a redukcí centrální obezity.

*Steward KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch A. NEJM 2002; 347: 1941–1951
MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.*