

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Suplementace vitamínem E a kardiovaskulární příhody u vysoce rizikových pacientů

V experimentu byla oxidace LDL cholesterolu důležitým krokem při vzniku a rozvoji aterosklerózy a antioxidanty, jako vitamín E, tento proces zpomalovaly. Zvýšená spotřeba ovoce, zeleniny a dalších potravin, obsahujících vitaminy, především vitamín E, je spojena se sníženým výskytem ischemické choroby srdeční (ICHS). U osob konzumujících více než 100 IU vitamínu E denně déle než 2 roky, byl zjištěn nižší výskyt srdečních příhod a pomalejší progresi aterosklerózy koronárních tepen. Doposud však není jasné, zda nižší riziko ICHS je vyvoláno přísunem vitamínu E nebo životním stylem (dieta, cvičení).

Prospektivní studie (HOPE studie) se snažila zhodnotit dlouhodobé (5 let) podávání velmi dobře biologicky dostupných vysokých denních dávek (400 IU) vitamínu E z přírodních zdrojů u velkého počtu nemocných (2 454 žen a 6 996 mužů ve věku nad 55 let) s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod. Primárním výstupem studie byl akutní infarkt myokardu, iktus nebo smrtelná kardiovaskulární příhoda. Sekundární výstup představoval jakoukoliv smrt, hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris nebo srdeční selhání, revaskularizaci nebo amputaci končetiny, diabetické komplikace a nádor. Nemocní byli náhodně rozděleni do dvou skupin. V jedné dostávali 400 IU vitamínu E denně z přírodních zdrojů, ve druhé placebo po dobu 4 až 6 let (průměr 4,5 roku) a kromě toho 10 mg ramiprilu denně nebo placebo.

Výsledek studie byl zklamáním. Léčba vitamínem E v dávce 400 IU denně po dobu průměrně 4,5 roku, nevedla k redukci kardiovaskulárního rizika. Srovnáme tento výsledek s výsledky jiných, podobných studií.

V čínské studii na 29 584 dospělých, kteří vstupně neměli žádné kardiovaskulární onemocnění, byl jedné skupině podáván vitamín E (30 mg), β -karoten a selen, druhé placebo. Během pětiletého sledování byl prokázán 9 % pokles všech úmrtí, bez signifikantního snížení kardiovaskulárních příhod. Dávka vitamínu E v této studii byla příliš nízká, stav výživy a kardiovaskulární riziko bylo značně odlišné ve srovnání se západní populací.

Druhou studií byla Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study, zahrnující 29 133 mužů-kuřáků, ve věku 50 až 69 let. Denní dávka 50 mg vitamínu E byla podávána 5 až 8 let a na ICHS neměla také žádný vliv. V podskupině 1 862 mužů, kteří prodělali akutní infarkt myokardu, bylo dokonce zjištěno nesignifikantní zvýšení úmrtí na ICHS. U mužů, dostávajících pouze vitamín E, došlo ve srovnání se skupinou léčenou vitamínem E a β -karotenem nebo placebem k poklesu rizika nefatálního infarktu myokardu. U zbylých pacientů ve studii byl vliv vitamínu E na fatální a nefatální infarkt myokardu nevýznamný.

Cambridge Heart Antioxidant Study náhodně rozdělila 2 002 pacienty s ICHS do skupiny s vitamínem E nebo placebem. Průměrné hladiny α -tokoferolu se u nemocných dostávajících 400 IU vitamínu E denně zvýšily z 34,2 na

51,1 μ mol/l a u pacientů léčených 800 IU na 64,5 μ mol/l. Po průměrném 1,4letém sledování byl zjištěn u intervenované skupiny významný pokles nefatálního infarktu myokardu, ale rozdíl v počtu úmrtí na kardiovaskulární onemocnění se neobjevil. Výrazný pokles nefatálního infarktu myokardu za relativně krátkou dobu (medián 1,4 roku), se neshoduje s výsledky jiných intervencí (podávání hypolipidemik nebo antihypertenziv) snižujících kardiovaskulární riziko. Výsledky této studie byly zřejmě ovlivněny nějakou náhodou.

V italské studii na 11 000 nemocných po infarktu myokardu bylo zkoumané skupině podáváno 300 IU vitamínu E denně a kontrolní skupině placebo po dobu 3,5 roku. Počet nemocných s nefatálním infarktem myokardu byl mírně vyšší ve skupině s vitamínem E. Také tento výsledek je zřejmě dílem náhody.

Podle jedné hypotézy musí být antioxidanty podávány více než 5 let, aby se jejich vliv uplatnil, protože na rozdíl od hypolipidemik a antihypertenziv, primárním mechanismem jejich účinku je prevence vzniku nových lézí. Pozitivní efekt podávání vitamínu E by se proto možná projevil za více než 5 let. Ve Physician Health Study však nebyl zjištěn efekt β -karotenu ani po 12 letech jeho podávání. Podobné údaje zatím pro vitamín E sice neexistují, ale observační studie prokazující nižší výskyt ICHS při suplementaci vitamínem E naznačují, že k poklesu rizika by mělo dojít již za 2 roky.

Negativní výsledek studie byl možná ovlivněn délkou sledování a charakterem sledované populace nebo tím, že vitamín E byl podáván samostatně, bez ostatních antioxidantů. V epidemiologických studiích, nacházejících spojení mezi vyšším dietním příjmem vitamínu E a nižším výskytem ICHS, byla vyšší spotřeba tohoto vitamínu vždy provázena vyšším příjmem dalších antioxidantů a mikronutrientů. Interakce mezi vitamínem E a dalšími vitamíny (β -karoten) nebo selenem zatím nebyla potvrzena žádnou observační nebo randomizovanou studií.

NEJM, 342, 2000, 154-160.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Fyziologie proteinu příbuzného parathormonu

Protein příbuzný parathormonu (parathyroid hormone-related protein, PHRP) byl poprvé popsán v osmdesátých letech jako produkt různých nádorů se schopností aktivovat receptory pro parathormon a vyvolat hyperkalcémii zvýšenou kostní a renální tubulární resorpcí vápníku.

PHRP je hlavní příčinou hyperkalcémie u onkologických pacientů. U nemocných se solidním tumorem a hyperkalcémií nacházíme zvýšenou hladinu PHRP až v 80 %. Příčinou hyperkalcémie u nemocných s nádorem tedy není lokální kostní destrukce metastázami, ale hyperkalcémie je ve většině případů navozena humorálně. Kromě svého humorálního působení je PHRP kolem kostních metastáz schopen navodit lokální osteolýzu a u pacientek s karcinomem prsu je zřejmě odpovědný za progresi kostních meta-

stáz. Na rozdíl od primární hyperparatyreózy, která obvykle probíhá jako mírné, chronické onemocnění, se u nemocných s nádorem hyperkalcémie objevuje náhle, je často těžká a spojená se špatnou prognózou s mediánem přežití asi 6 týdnů.

Zatímco parathormon nacházíme pouze v příštítých tělískách, s PHRP se lze setkat u fetů i u dospělých jedinců v mnoha tkáních. Tato široká distribuce hodně napovídá o různých rolích PHRP. Myši s nulovou mutací genu pro PHRP, které proto nejsou schopné produkovat tento hormon, umírají záhy po narození pro těžký defekt vývoje chrupavky (chondrodysplázie), kdy chondrocyty abnormálně rychle vyžívají, urychleně se diferencují a hynou. Opakem této patologie je nadprodukce PHRP, zpomalující maturaci chondrocytů a potlačující jejich apoptózu. Ve vyzrálé kosti přetrvávají ostrůvky chondrocytů. Vliv PHRP na proliferaci chondrocytů určuje velikost a tvar kostry. Tento protein se za fyziologických okolností také podílí na uzavírání růstových epifyzárních plotének a v pubertě ukončuje lineární růst.

PHRP je jedním ze signálů podílejících se na komplexní interakci mezi epitelem a mezenchymem prsní žlázy a tedy na jejím vývoji. Zde jeho role však nekončí. Glandulární epiteliální buňky laktujícího prsu, stejně jako myoepiteliální buňky, produkují velké množství PHRP. Tento nálezný vedl k předpokladu, že tento protein je signálem odpovědným za adaptaci kalciového metabolismu matky na laktaci. Kojící matky vylučují do mléka gramová množství vápníku. Laktace představuje pro vicerodičky skutečnou výzvu pro homeostázu vápníku. Matka může úspěšně kojit svoje dítě i při deficitu vápníku v dietě, hypoparatyreóze nebo deficitu vitamínu D, obětující značnou část svého skeletu. V séru kojících matek se nachází PHRP. Definitivní důkaz o funkci této bílkoviny při kojení však stále schází.

Během laktace je uvolňování PHRP stimulováno sáním a tento protein se dostává do mléka v 10 000× vyšších koncentracích než nacházíme v séru. Tímto se ve střevě znovu vytváří prostředí, jaké zde bylo během intrauterinního vývoje, protože amniotická tekutina, polykaná plodem také obsahuje vysoké koncentrace PHRP. Receptory pro PHRP se nacházejí ve střevním epitelu. Je možné, že tento protein hraje roli při vývoji trávicího traktu nebo je absorbován, aby plnil jiné funkce. Děti živené pouze sojovými preparáty, neobsahujícími PHRP, se vyvíjejí normálně. Přítomnost PHRP v mléce zřejmě tedy není nevyhnutelná.

PHRP a receptory pro tento protein běžně nacházíme v CNS. Protein chrání neurony proti toxicitě glutamátu.

Parathormon a PHRP mají rozdílné biologické úkoly. Parathormon je cirkulující hormon nesoucí signály z kalciových receptorů v příštítých tělískách, zatímco PHRP je lokální, tkáňový posel. Cirkulující parathormon není schopen obsadit tkáňové receptory pro PHRP v kůži, chrupavce a mléčné žláze. V bezcévnaté chrupavce je tento důvod zřejmý. V kůži a mléčné žláze jsou receptory exponovány oběma hormonům, k parathormonu však zůstávají necitlivé. V buňkách produkujících PHRP je tento hormon zpracováván skupinou prohormon-konvertáz na minimálně tři

fragmenty. U PHRP se zřejmě jedná o polyhormon, prekurzor mnoha biologicky aktivních peptidů.

Pro zajištění kalcia k mineralizaci kostry plodu je vápník transportován přes placentu placentární pumpou, udržující vyšší koncentraci vápníku v séru plodu než v séru matky. Tento gradient je zrušený u myši s deficitem PHRP. Transport vápníku se obnoví po aplikaci středního fragmentu molekuly PHRP, nikoli podáním parathormonu.

PHRP je také tvořen hladkým svaelem v odpovědi na mechanické napínání a humorální vazokonstriktory, jakým je angiotenzin II. Po vazbě na svůj receptor působí jako dilatátor hladkých svalů. Vzniká tak krátká zpětná vazba, ve které PHRP v odpovědi na napětí hladkého svalu vyvolává jeho lokální relaxaci. PHRP je vytvářen proliferujícími buňkami hladké svaloviny v kultuře a po balónkové angioplastice in vivo. Koncentrace tohoto proteinu se zvyšuje v aterosklerotických koronárních tepnách. Na buňky hladkého svalu má PHRP také antimitotický efekt.

PHRP reguluje lokální tkáňové funkce, na rozdíl od parathormonu, který působí systémově. Mezi lokální funkce PHRP patří regulace mezenchymálních tkání (chrupavka) a zpětnovazebná kontrola rychlosti proliferace a diferenciace buněk. Je vytvářen některými epitelii a podílí se na epiteliálně-mezenchymální interakci aktivací svého receptoru a receptoru pro parathormon v mezenchymu. Aby mohl plnit své různorodé funkce, jedná se o polyhormon, ze kterého vzniká několik biologicky aktivních peptidů. Každý z těchto peptidů má pravděpodobně svůj vlastní receptor. A aby ještě rozšířil svůj repertoár, má zřejmě kromě svého juxtakrinního, parakrinního a endokrinního účinku také intrakrinní působení v jádrech buněk, které jej produkují.

NEJM, 342, 2000, s. 177-185.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Slepoty v rozvojových zemích

Podle aktuálních zpráv WHO trpí slepotou na světě asi 50 miliónů obyvatel. V přibližně polovině případů došlo k tomuto stavu na podkladě chronické katarakty. Počet postižených jedinců narůstá každým rokem o 1 až 2 milióny. Nedojde-li v tomto ohledu k užití cílených léčebných opatření, pak lze pro rok 2020 počítat s tím, že na Zemi bude asi 70 miliónů lidí, kteří ztratili zrak.

Celkem 70 % těchto osleplých osob žije v Asii a 20 % v Africe. Asi u 60 % těchto osleplých byla možná efektivní léčba, ať už šlo o předchozí kataraktu, glaukom či diabetickou nefropatii. Předjetí těmito onemocněním se dalo v asi 20 % případů. Sem patří taková onemocnění jako onchocerkóza a trachom či xeroftalmie při nedostatku vitamínu A.

WHO si stanovila program pomoci pro takto ohrožené jedince. Situace v tomto ohledu je v jednotlivých zemích velmi odlišná. Zdravotnická infrastruktura se potýká s nedostatkem všeho pro pomoc těmto lidem, a to především dětem. Chybí nejen peníze, ale i erudovaní lékaři, sestry či optici. Pro Afriku je úkol vychovat počet potřebných oftalmologů zcela v nedohlednu.

Operační technika při operaci katarakty je od země k zemi velmi odlišná. Určitý efekt představuje v posled-

ních letech vysoká produkce intraokulárních čoček – to se hlavně týká Indie, Nepálu, Eritrei a Vietnamu. Narůstají také trendy k moderním postupům. Důležité je, a to neplatí jen pro rozvojové země, aby se nehlédlo jen na počet operací u katarakty, ale i na kvalitu jejich provedení. Dnes se celosvětově provádí ročně asi 12 miliónů těchto operací a tento počet by měl do roku 2020 stoupnout až na 32 miliónů. Roli bude hrát především dostatek čoček. Dobré operační výsledky se musí stát standardem a tím se také sníží až dosud trvající strach pacientů z operace. Zatím je situace taková, že v zemích 3. světa oslepne po operaci katarakty asi 20 % pacientů.

Trojan, H. (2001): Der Augenspiegel, 46, 6: 41–45. -BF-

Klinická realita směrnic pro koronární prevenci

Prevence infarktu myokardu se v posledních letech nezlepšila – to je deprimující výsledek celoevropské studie Euroaspire-I. Tato studie byla provedena v letech 1995 až 1996 v 9 evropských zemích u více než 4000 pacientů a dala určité podněty k tomu, jak snížit kardiovaskulární riziko těchto pacientů s koronární nemocí srdce.

K užitým opatřením patřila bypass-operace, perkutánní transluminální koronární angioplastika (PTCA), po-

čet akutních infarkt myokardu (IM) či akutní ischemie. Pacienti pak byli za 6 měsíců po výkonu či zážitku konzultováni.

Druhá a metodicky shodná Euroaspire Study-II byla provedena v letech 1999 až 2000 rovněž u asi 5000 pacientů v těchto zemích a kardiologických centrech. Srovnání obou studií mělo ukázat, zda a jak se zlepšila prevence koronárních a aterosklerotických epizod během tohoto časového odstupu. Základem studie byly výsledky u asi 80 % identifikovaných pacientů (n: 3 379).

Prevalence kuřáckých zvyklostí se zvýšila o více než 1 % a činila 20,8 %, výrazně vzrostla nadváha, počet pacientů s BMI nad 30 stoupl z 25,3 na 32,8 %. Více než polovina pacientů vykazovala tlak nad 140/90 mmHg, výrazně klesla hyperlipidemie a to z 86,2 na 58,8 %, velká většina pacientů (84 %) užívala kyselinu acetylosalicylovou (ASS) či jiný inhibitor destičkové agregace. Stouplo také předepisování a užívání betablokátorů, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a zvláště statinů, tj. inhibitorů CSE (cholesterol enzym synthese).

Wood, D. A. (2001): Lancet, 357, 9261: 995–1001. -BF-