

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA



GILBERTŮV SYNDROM

GILBERT SYNDROM

Diplomová práce

Eva Šimáková

Vedoucí diplomové práce: MUDr. Miloslav Kuklík, CSc.

2010

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně pod vedením MUDr. Miloslava Kuklíka, CSc. V diplomové práci jsem použila informační zdroje uvedené v seznamu.

V Praze dne

Poděkování

Za odborné vedení a podporu při řešení problematiky diplomové práce děkuji MUDr. Miloslavu Kuklíkovi, CSc. Poděkování patří i všem zaměstnancům firmy GENVIA s.r.o.

ABSTRAKT

Diplomová práce se zaměřuje na zjištění možné souvislosti mezi genotypem typickým pro Gilbertův syndrom a konkrétní chorobou. Zkoumá možný ochranný vliv alely 7TA. Vysvětluje vznik, symptomy, patologii tohoto syndromu a jeho souvislosti s medicínou. Diskuse zahrnuje možný ochranný účinek této polymorfni mutace, který se může projevit sníženou četností cévních onemocnění (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, ateroskleróza, atd.). Významný by mohl být rovněž podíl hyperbilirubinémie na snížení oxidačního stresu. Práce byla prováděna ve spolupráci s laboratoří GENVIA s.r.o.

ABSTRACT

This thesis focuses on finding a possible link between genotype typical for Gilberts syndrome and specific diseases. It investigates a possible protective effect of the 7TA allele. It explains the origin, symptoms, pathology of this syndrome and its consequences for clinical medicine. Possible protective effect of this polymorphic mutation including reduced incidence of vascular diseases (myocardial infarction, stroke, atherosclerosis, etc.) is discussed. Reduced oxidative stress in hyperbilirubinaemia can be the mechanism behind. The work was carried out in the co-operation with the GENVIA laboratory.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK:

ATP – adenosintrifosfát

DNA – kyselina deoxyribonukleová

RNA – kyselina ribonukleová

A – adenin

C – cytosin

G – guanin

T – thymin

U - uracil

GS – Gilbertův syndrom

TF – transkripční faktor

AA – aminokyselina

AR – autosomálně recesivní dědičnost

UGT – uridindifosfátglukuronyltransferáza

HA – hemolytická anemie

SOD – superoxid dismutáza

ATP – adenosintrifosfát

ADP – adenosindifosfát

dex. - dexter

sin. - sinister

v. - véna

a. - arterie

vv. - venae

aa. – arteriae

RA – rodinná anamnéza

v.c.inf. - vena cava inferior

v.c.sup. - vena cava superior

m. - musculus

LDH - laktátdehydrogenasa

ALT - alaninaminotransferáza

AST - aspartátaminotransferáza

GMT- gamaglutamyltransferáza

ALP – alkalická fosfatáza

CHE – cholecystektomie

VLDL – very low density lipoproteins (lipoproteiny o velmi nízké hustotě)

LDL – low density lipoproteins (lipoproteiny o nízké hustotě)

HDL – high density lipoproteins (lipoproteiny o vysoké hustotě)

OBSAH

1.	ÚVOD	
1.1	Gilbertův syndrom – definice, příčina vzniku.....	9
1.2	Gilbertův syndrom – genetika, morfologie a biochemie.....	9-21
1.3	Bilirubin a klinika.....	21-35
2.	CÍL PRÁCE	
2.1	Přítomnost Gilbertova syndromu ve spojení s nižším/vyšším výskytem určité choroby.....	36-39
2.2	Je alela 7 TA projektivní pro svého nositele ?	39
3.	MATERIÁL	40
4.	METODIKA.....	40
5.	VÝSLEDKY.....	41-43
6.	DISKUSE.....	43-45
7.	ZÁVĚR.....	46-47
8.	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	48-50
9.	PŘÍLOHY : TABULKY.....	51-68
	GRAFY.....	69-74
	OBRÁZKY.....	75-81

1. ÚVOD

1.1 Gilbertův syndrom – definice, příčina vzniku

Gilbertův syndrom (Meulengrachtův nebo Gilbert-Meulengrachtův syndrom) je dědičná porucha metabolismu bilirubinu.

Při poruše metabolismu bilirubinu může vznikat zvýšená koncentrace bilirubinu v plazmě (hyperbilirubinémie), která vede ke žlutému zbarvení kůže a sklér (ikterus). Bilirubin se hromadí v krvi, a když dosáhne určité koncentrace (asi 20-25mg/l), difunduje do tkání, které tím zežloutnou.

Pacienti si stěžují na únavu, bolesti v pravém podžebří, je přítomna dyspepsie. V laboratorním obraze žluči se nachází cca 30% zastoupení monokonjugátu bilirubinu.

Gilbertův syndrom byl objeven Augustinem Nicolasem Gilbertem v Paříži roku 1901, v Německu byl popsán Jensem Dinárem Meulengrachtem.

Příčina GS

- genetická = inserce TA sekvence v TATA boxu v promotorové oblasti UGT 1A1 genu – v 90%, v 10% to může být mutace jiného, sousedícího genu
- enzymatická = snížená aktivita enzymu UDP-glukuronyltransferasy

1.2 Gilbertův syndrom – genetika, morfologie a biochemie

Genetická příčina Gilbertova syndromu se v principu týká mutace v samotné genetické informaci.

Nositelem genetické informace je deoxyribonukleová kyselina (DNA). Nukleové kyseliny jsou makromolekulární látky, které uchovávají a přenášejí (expres) genetickou informaci. Zaručují, že dceřiné buňky budou mít tytéž vlastnosti jako buňka mateřská a že rostlinný a živočišný druh v procesu reprodukce zachová sám sebe bez podstatných změn.

Nukleové kyseliny jsou polynukleotidy, skládají se ze základních jednotek nukleotidů. Nukleotid se skládá ze 3 základních složek:

- a) zbytku kyseliny ortofosforečné
- b) pětiuhlíkatého cukru (pentosy)
- c) dusíkaté báze

Podle druhu pentosy rozlišujeme kyselinu deoxyribonukleovou (DNA, obsahuje deoxyribosu) a kyselinu ribonukleovou (RNA, obsahuje ribosu).

Dusíkaté báze jsou heterocyklické sloučeniny odvozené buď od pyrimidinu (tj. cytosin (C), thymin (T) a uracil (U)). Nebo jsou odvozené od purinu, tj. adenin (A) a guanin (G). Nukleotid vzniká připojením zbytku kyseliny fosforečné esterickou vazbou na pozici 5-pentosy.

Dvoušroubovice vzniká na základě vazeb pomocí vodíkových můstků mezi bázemi, které jsou vůči sobě komplementární.

Má-li DNA sloužit jako matrice pro syntézu RNA, musí se nejprve obě vlákna molekuly DNA od sebe oddělit, tj. denaturovat. Před každým mitotickým dělením se molekuly DNA musí zdvojit. Zdvojování molekul DNA a přechod jejich nově vzniklých kopií do dceřiných buněk při každé mitóze znamená, že se do všech buněk organismu přenášejí genetické informace z generace na generaci. Při mitóze se přenos genu z mateřské buňky do buněk dceřiných zabezpečuje replikací DNA.

Replikací rozumíme přenos informace z DNA do DNA. Jedná se o tzv. semikonservativní proces, kdy nově vzniklá dvoušroubovice má vždy jedno vlákno původní a druhé vlákno nově syntetizované. Klíčovou úlohu v procesu replikace má enzym DNA dependentní DNA polymerasa (existuje 5 typů tohoto enzymu). Všechny typy DNA polymeras potřebují matrici, postupují vždy od konce 5' ke konci 3'. DNA polymerasa nemůže zahájit syntézu de novo, pouze připojuje nový nukleotid na 3' pozici. Proces replikace zahajuje enzym primasa, což je DNA dependentní RNA polymerasa. Tento enzym vytváří

na začátku replikovaného úseku nového vlákna DNA krátký RNA primer („očko“). Na jeho 3' konec může DNA polymerasa připojit první nukleotid nového vlákna DNA. Protože obě vlákna DNA jsou antiparalelní a DNA polymerasa syntetisuje „jednosměrně“, může souvisle probíhat replikace pouze na jednom vláknu. Na zmiňovaném vláknu probíhá replikace rychleji, provádí ji δ -polymerasa, označujeme ho vláknem vedoucím. Na druhém vláknu probíhá replikace po částech (tzv. Okazakiho fragmentech), replikace je pomalejší a provádí ji α -polymerasa. DNA polymeráza provádí kontrolu zařazení komplementární base. V případě chyby vystřihne a zařadí správnou bázi. Topoisomerasy přerušují fosfodiesterické vazby v okolí replikační vidlice.

Transkripce se přenáší informace z DNA do molekuly RNA, kdy se vytvoří vlákno RNA na principu komplementarity k vláknu DNA. Adenin v DNA je zařazován proti uracilu v RNA. Přepisováno je pouze jedno vlákno DNA, slouží jako matrice pro RNA, tzv. vlákno pracovní. Druhé vlákno DNA je vlákno paměťové, za běžných podmínek k jeho transkripci nedochází. Směr transkripce je stejný jako u replikace, tedy $5' \rightarrow 3'$. Na transkripci se podílí řada bílkovin označovaných jako transkripční faktory (TF). Váží se na jednotlivé elementy promotoru, čímž usnadňují vazbu příslušné RNA polymerázy. Prokaryotická RNA polymeráza ke své činnosti TF nevyžaduje, u eukaryot je na přítomnosti TF závislá. Jejich prostřednictvím je genová exprese přizpůsobována potřebám buňky či celého organismu (např. hormony nebo hypoxie mohou stimulovat expresi – transkripci určitých genů). Některé TF musí být nejdříve aktivovány např. fosforylací nebo odstraněním inhibitoru. TF regulují bazální transkripci. Mnohé z nich se neváží na DNA, ale jsou součástí preiniciačního komplexu, který reaguje přímo s RNA-polymerázou II. Existují: RFIIA, TFIIB, TFIID, TFIIIE, TFIIIF a TFIIF. TFIID se specificky váže na sekvenci TATA box.

Transkripce je zahájena navázáním TFIID do oblasti TATA boxu, pak je připojen další TF, potom RNA polymerasa s dalšími TF. Transkripce vznikají RNA prekursorového typu, které se teprve posttranskripčními úpravami stávají definitivními funkčními molekulami RNA.

Promotor je oblast lokalizována směrem k 5' konci pracovního řetězce. Promotor označuje začátek transkripce a reguluje její intenzitu. V oblasti promotoru se často vyskytuje tzv. signální sekvence. Před začátkem transkripce bývá tzv. TATA box, který obsahuje větší

množství T a A. Další známou signální sekvencí v oblasti promotoru je CAAT box. Je zajímavé, že geny determinující enzymy citrátového cyklu, nemají ani TATA ani CAAT box.

Translace je přenos genetické informace z kódu mRNA do pořadí aminokyselin v polypeptidu. Je nezbytné, aby v buňce kromě potřebného materiálu a energie byly přítomny ribosomy, mRNA, tRNA a enzymy podmiňující jednotlivé reakce.

Právě GS je charakterizován sekvenční variantou v TATA-oblasti promotoru genu UGT1A1, kde se nachází vazebné místo pro transkripční faktor IID, důležitý pro iniciaci transkripce. V lidské populaci byly popsány alelické varianty A(TA)₅-8TAA, přičemž fyziologická varianta A(TA)₆TAA (UGT1A1*1) je spojena s normální aktivitou UGT1A1.

Chromozomální inzerce znamená vložení chromosového segmentu na kterékoli místo jiného nebo téhož chromosomu. Tato přestavba vyžaduje nejméně tři zlomy a postihuje jeden nebo dva chromosomy. Insetovaný úsek může být na novém místě v normální nebo obrácené poloze. Inzerce je balancovaná přestavba bez ovlivnění fenotypu. Při postižení dvou různých chromosomů představuje pro svého nositele 50% riziko tvorby nebalancovaných gamet, nesoucích buď deletovaný nebo insetovaný chromosom. (Otová B. A kol.: Lékařská biologie a genetika, Karolinum, 2008, 178-80-246-1594-3) (Soukupová M., Soukup F.: Kapitoly z lékařské biologie a genetiky II., Karolinum, 2005, 80-7184-581-7) Soukupová M., Soukup F.: Kapitoly z lékařské biologie a genetiky III., Karolinum, 2007, 80-246-0001-7)

Vložení TA do sekvence A(TA)₆ TAA promotoru za vzniku alely A(TA)₇TAA vede ke vzniku varianty genu, označované v homozygotní podobě jako UGT1A1*28, která kóduje enzym se zhruba 30% aktivitou oproti fyziologické variantě genu. U Criegler-Najjarova syndromu II. typu je aktivita UGT1A1 snížena na 10%, u Criegler-Najjarova syndromu I. typu chybí úplně.

Byly vyvinuty rozličné isoformy UDP–glukuronyltransferáz (UGT). U člověka bylo identifikováno celkem 16 transkriptů UGT, které byly rozděleny do 2 skupin: UGT1 a UGT2. UGT2 zahrnuje podskupiny UGT2A a UGT2B. UGT2 je lokalizována na dlouhém

raménku 4.chromozomu, skládá se ze 6 exonů a její produkty katalyzují glukuronaci endogenních substrátů včetně steroidních hormonů a žlučových kyselin. Konjugace nekonjugovaného bilirubinu s kyselinou glukuronovou je katalyzována enzymem bilirubin UDP-glukuronyltransferázou (UGT 1A1) a dochází při ní k esterifikaci karboxylových skupin postranních karboxyetylových řetězců v pozicích C8 a C12 a ke zmíněnému uvolnění dvou intracelulárních vodíkových můstků. Enzym UGT1A1 je kódován genem lokalizovaným na 2.chromozonu a označovaným jako UGT1. V závislosti na této variabilitě kóduje 9 různých izoforem glukuronyltransferázy (UGT1A1-9). V jaterní tkáni člověka byly identifikovány transkripty UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 a UGT1A9. UGT1A7 je specifická pro jícen a žaludek, UGT1A8 pro jícen a tlusté střevo a UGT1A10 byly nalezena v jícnu, žlučových cestách, žaludku a tlustém střevě. Jedinou transferázou, která katalyzuje glukuronaci nekonjugovaného bilirubinu u člověka, je UGT1A1. Mutace v genu pro UGT1A1 s následným snížením aktivity transferázy vedou ke vzniku nekonjugovaných hyperbilirubinemií (tj. GS, Criegler-Najjarův sy).

Exprese UGT1A1 je regulována nukleárními receptory: PXR (pregnanový X-receptor), CAR (konstitutivní androstanový receptor), GR (glukokortikoidní receptor), AhR (arylový uhlovodíkový receptor) a HNF1 α (hepatocytární nukleární faktor). Výše uvedené faktory stimulují transkripci UGT1A1 přes tzv. fenobarbitalový enhancerový modul (PBREM, phenobarbital-responsive enhancer module), který je výrazně polymorfní.

Enzym UGT1A1 je v hepatocytu lokalizován na hladkém endoplazmatickém retikulu. UGT1A1 katalyzuje tvorbu mono- i bisglukuronyl bilirubinu, přičemž kapacita tvorby bisglukuronyl bilirubinu je výrazně nižší ve srovnání s produkcí monoglukuronyl bilirubinu. GS, který se vyznačuje částečným chyběním UGT1A1, se snižuje poměr bis- a monoglukuronylbilirubinu ve žluči.

Enzym UGT 1A1 patří do skupiny glukuronozyltransferáz, které biotransformují celou řadu endo- i exogenních látek. Gen pro tento enzym, UGT1A1, se u člověka nachází na chromozomu 2 a kóduje 9 funkčních izoforem glukuronozyltransferáz s částečně se překrývající substrátovou specifitou.

Molekulární podstata GS se liší i mezi jednotlivými populacemi. U kavkazské populace (tj. i ČR) je nejčastější příčinou mutace v oblasti promotoru genu UGT 1A1 (UGT1A1*), v asijských populacích jsou častější mutace G7R nebo Y486D. (Vítek L.: Bilirubin a interní choroby, Grada, 2009, 978-80-247-2351-8)

Je stále diskuse o tom, o jaký typ dědičnosti se u GS jedná. Diskutuje se možnost autosomálně dominantního a recesivního přenosu. Příkladám se k názoru, že GS je přenášen autosomálně recesivně, vycházím jednak z vybraných kauzistik, jednak z faktu, že se jedná o enzymatickou poruchu (enzymatické poruchy jsou přenášeny převážně autosomálně recesivně). Postižení jsou stejně často muži i ženy. Rodiče jsou obvykle zdraví a bývá postižen jejich potomek (eventuálně sourozenec některého z rodičů). Jedná se o horizontální typ rodokmenu. U vzácných AR chorob často u rodičů postiženého probanda jde o příbuzenský sňatek. Riziko pro sourozence postiženého jedince je 25%.

Játra (hepar) jsou největší žlázou. Játra podporují štěpení a resorpci lipidů tím, že produkují žluč a žlučové kyseliny. Mají aktivní enzymový systém pro syntézu a oxidaci TAG a fosfolipidů. Přeměňují MK na ketolátky (tj. ketogeneze). Jsou jedním z orgánů, kde probíhá syntéza a metabolismus plazmatických lipoproteinů (tj. HDL, VLD, LD, IDL, chylomikronů,...). V embryonálním období představují orgán krvetvorby. Vyplňují pravou část supramezokolického oddílu peritoneální dutiny a jsou uložena těsně pod pravou klenbou bránice.

Tvar jater můžeme přirovnat k šikmo seříznutému ovoиду. Horní konvexní plocha, *facies diaphragmatica*, naléhá na bránici. Zhruba uprostřed diafragmatické plochy je mělký otisk srdce, *impressio cardiaca*. Dolní plochou, *facies visceralis*, naléhají játra na orgány dutiny břišní. Podobně zaoblený je i přechod diafragmatické a viscerální plochy na pravé straně. Vpředu je jejich přechod ostrý, *margo inferior*. Levý lalok se směrem doleva ztenčuje a přechází do vazivově změněného cípu, *appendix fibrosa hepatis*. *Facies visceralis* je mnohem tvarovanější. Jsou na ní tři zřetelné rýhy tvaru písmene H. Příčnou rýhou, *porta*

hepatis, do jater vstupují cévy a nervy (a.hepatica propria, v.portae, plexus hepaticus) a vystupují žlučové cesty (ductus hepaticus dex. et sin.). Levý konec porta hepatis navazuje na fissura sagittalis sinistra, pravý na fissura sagittalis dextra. Fissura sagittalis sinistra se skládá ze dvou rýh. Přední, fissura ligamenti teretis, začíná na předním okraji jater a leží v ní ligamentum teres hepatis (vazivově přeměněná v. umbilicalis), která vede od pupku k porta hepatis. Zadní, fissura ligamenti venosi, obsahuje ligamentum venosum (zbytek ductus venosus). Fissura sagittalis sinistra rozděluje játra na levý a pravý lalok, lobus sinister et lobus dexter. Fissura sagittalis dextra je tvořena dvěma samostatnými jámami. Přední je poměrně široká fossa vesica biliaris, ve které je uložen žlučník. Zadní, hluboká fossa venae cavae inferioris, přechází na zadní plochu jater. Obsahuje svisle probíhající dolní dutou žílu. V místech, kde je zanořena do jater, se do ní otevírají tři vv. hepaticae. Uvedené rýhy vymezují na viscerální ploše pravého laloku dvě samostatné části. Mezi oběma sagitálními rýhami a před porta hepatis leží lobus quadratus, za porta hepatis ne zcela oddělený lobus caudatus. Ten souvisí s pravým lalokem jaterním (před fossa v.cavae inf.) pruhem parenchymu processus caudatus. Levý přední roh lobus caudatus se poněkud zdvíhá jako recessus papillaris. Viscerální plocha jater naléhá na řadu břišních orgánů, které na ní zanechávají zřetelné otisky. Na přední části pravého laloku je příčně orientovaný otisk colon transversum, impressio colica, nad ním je otisk pravé ledviny a nadledviny, impressio renalis et suprarenalis. Mediálněji leží otisk duodena, impressio duodenalis. Na levém laloku je rozsáhlý otisk žaludku, impressio gastrica, který směrem dozadu předchází do impressio oesophagea. Lobus quadratus naléhá na pylorus a na přiléhající část duodena. Játra jsou uložena v peritoneální dutině, a jsou proto téměř v celém rozsahu kryta serózou, peritoneum viscerale (viscerální peritoneum pokrývá i žlučník). Peritoneální řasy přistupují k játrům jednak v oblasti porta hepatis, omentum minus, jednak na diafragmatické ploše, ligamentum falciforme hepatis. Tato závěsná peritoneální řasa se dorzálním směrem rozestupuje do stran jako ligg. coronaria, která pokračují do ligamentum triangulare sinistrum et dextrum. Mezi listy peritoneálních řas a zvláště vzadu mezi rozestupující se ligamenta triangularia je povrch jater kryt adventicií. Část mezi oběma ligamenta triangularia je označována jako area nuda. (Grim M., Druga R.: Základy anatomie 3. Trávicí, dýchací, močopohlavní a endokrinní systém, Galén, 2005, 80-7262-302-8)

Hlavní součástí jater je žláznový jaterní parenchym. Základní strukturální komponentou jaterního parenchymu je jaterní buňka, hepatocyt. Hepatocyty jsou uspořádány v typický trámčité epitel. Trámce jsou obvykle tvořeny 2 řadami těsně k sobě přiložených buněk. Jednotlivé trámce spolu vzájemně často anastomozují a vytváření složitý labyrint. V prostorech mezi trámci probíhají jaterní sinusoidy. Uvnitř trámců jsou uloženy počáteční úseky žlučových kanálků – intercelulární žlučovody (žlučové kapiláry). Morfologickou jednotku parenchymu jater představuje lalůček centrální vény (lobus venae centralis). Je tvořen trámci jaterních buněk, které se sbíhají směrem k centru lalůčku, které představuje centrální véna. Jaterní lalůček má tvar nepravidelného šestibokého hranolu se zaoblenými stěnami. Lalůčky jsou k sobě těsně přiloženy. Místo, kde se stýkají 3 jaterní lalůčky, nazýváme portobiliárním prostorem. V portobiliárním prostoru nacházíme vénu (vena interlobularis, větev véna portae), dále interlobulární artérii (arteria interlobularis, větev arteria hepatica propria) a interlobulární žlučovod. Z vazivové tkáně portobiliárních prostorů odstupují jemná retikulární vlákna, která tvoří opěrnou síť pro hepatocyty i endotelové buňky jaterních sinusoid.

Z funkčního hlediska lze v jaterním parenchymu odlišit ještě lalůček portální – lobulus venae interlobularis. Tento lalůček představuje část jaterního parenchymu, která je zásobována jednou vénou a jednou artérií interlobulární. Žluč je z portálního lalůčku odváděna interlobulárním žlučovodem. Portální lalůček je útvar zhruba trojúhelníkový. V jeho středu je portobiliární prostor a hroty tvoří 3 centrální vény. V jaterním parenchymu dále odlišujeme primární acinus. Je to oblast zásobovaná jednou cirkumlobulární vénou. Acinus se skládá ze dvou trojúhelníkovitých výsečí dvou sousedních lalůček centrální vény. Baze těchto výsečí je společná a tvoří ji spojka mezi dvěma sousedními portobiliárními prostory. Oblast primárního acinu uložená nejbliže spojnicí mezi portobiliárními prostory přichází jako první do styku s přiváděnou krví, a tím se škodlivinami v ní obsaženými. Za patologických okolností bývá nejvíce postižena. Hepatocyty jsou polyedrické, eozinofilní buňky. Každý hepatocyt je částí svého povrchu přivracen k jaterní sinusoidě. Mezi jaterními buňkami a výstelkou sinusoid je vytvořen štěrbinovitý Disseho prostor. Na povrchu hepatocytu, který směřuje do Disseho prostoru, je vyvinuto velké množství mikrokloků. Právě v Disseho prostoru se rozpadá komplex bilirubin-albumin. Část povrchu jaterní buňky, která je přivracena k dalšímu hepatocytu, má přímý průběh. V této oblasti jsou vyvinuty četné nexy. Tubulární prostor (1-2 μ m v

průměru) mezi dvěma hepatocyty, do kterého se z laterálních stěn jaterních buněk vyklenují ojedinělé mikrokilky. V tomto prostoru byla na buněčné membráně prokázána vysoká aktivita alkalické fosfatázy a adenosintrifosfatázy. Tato místa jsou ohraničena dobře vyvinutými zonulae occludentes. Představují intercelulární žlučové vývody (žlučové kapiláry). Hepatocyt je buňka, která plní v organismu největší počet funkcí. Hepatocyty syntetizují proteiny pro vlastní potřebu i pro export. Produkují krevní bílkoviny – albumin, prothrombin, fibrinogen, transferin a různé lipoproteiny. Syntetizované proteiny buňka nestřádá v sekrečních granulech, ale kontinuálně je uvolňuje do krevního oběhu. V hepatocytech dochází také ke střádání mnoha produktů metabolismu. Sacharidy jsou střádány ve formě glykogenu, lipidy jsou zde ukládány v tukových kapénkách ve formě triglyceridů. V hepatocytech probíhá glukoneogeneze i tvorba a štěpení glykogenu. Dochází tu i k deaminaci aminokyselin, přičemž se amonný kationt uvolňuje z molekuly aminokyseliny, tento dále vstupuje do cyklu kyseliny močové, finálním produktem tohoto procesu je močovina. Uhlíkatá kostra se dále metabolizuje v závislosti na typu aminokyseliny. V játrech dochází také k detoxikaci a inaktivaci různých škodlivých látek. Toxické látky mohou být inaktivovány oxidací, metylací nebo konjugací s kyselinou glukuronovou. Tyto pochody probíhají v hladkém endoplazmatickém retikulu hepatocytů. V hepatocytech dochází k přeměně xenobiotik na méně účinné (tj. méně škodlivé) látky a k přeměně na vhodnou formu k vyloučení z těla organismu (žlučí). Důležitou úlohu tu hraje zejména glukuronyltransferáza, která kromě bilirubinu dokáže konjugovat s kyselinou glukuronovou celou řadu látek, hlavně steroidy, barbituráty, antihistaminika a antikonzulziva. (Konrádová V., Uhlík J., Vajner L.: Funkční histologie, H a H vyšehradská s.r.o., 2000, 80-86022-80-3)

Cévy jater tvoří funkční a nutritivní řečiště. Funkční řečiště tvoří v. portae, která přivádí do jater krev z nepárových orgánů břišní dutiny. Její větve se postupně dostávají k jednotlivým jaterním lalůčkům a směřují do sinusoid mezi jaterními trámci. Krev ze sinusoid se sbírá do v.centralis. Vv. centralis se postupně spojují do vv. hepaticae, které ústí do v.cava inferior. Nutritivní řečiště zajišťuje a.hepatica propria, která se postupně větví až na interlobulární arterie. Jejich terminální větvení končí rovněž v sinusoidách, jejichž krev je tedy směsí portální a arteriální krve.

Žluč, bilis, vzniká v jaterních buňkách a obsahuje soli žlučových kyselin, žlučové hematogenní pigmenty cholesterol a řadu dalších látek. Žluč je řídká (asi 95% vody) a má

zlatožlutou barvu. Z jater je odváděna žlučovými cestami. Intrahepatální žlučové cesty začínají žlučovými kapilárami mezi buňkami jaterních trámčů. Postupně se spojují a tvoří interlobulární žlučovody. Jejich spojením vznikají segmentální žlučovody, které se spojí ve dva vývody jaterních laloků, ductus hepaticus dexter et sinister a v porta hepatis opouštějí jaterní parenchym. Extrahepatální žlučové cesty vystupují z porta hepatis jako ductus hepaticus dex. et sin. a v porta hepatis nebo pod ní se spojují do ductus hepaticus communis – probíhá v ligamentum hepatoduodenale. Asi 4 cm od porta hepatis se spojuje s ductus cysticus a jako ductus choledochus sestupuje k descendentní části duodena. Ductus choledochus probíhá v ligamentum hepatoduodenale (pars supraduodenalis) vpravo od a.hepatica propria a před v.portae. Kaudálněji se klade za duodenum (pars retroduodenalis) a pak mezi hlavu pankreatu a duodenum (pars pancreatica). Prochází stěnou duodena (pars intramuralis) a otevírá se spolu s ductus pancreaticus major na papilla duodeni major. Vyústění ductus choledochus na papilla duodeni major je v klidové fázi uzavřeno pomocí m.sphincter ampullae hepatopancreaticae – Oddiho svěrač. Žluč se nad touto překážkou hromadí, zvyšuje se tlak ve žlučových cestách, plní se ductus choledochus a žluč přetéká skrze ductus cysticus do žlučníku, vesica biliaris. Žluč se ve žlučníku hromadí a je zahušťována vstřebáváním vody, získává charakter nasyceného roztoku. Soli žlučových kyselin z roztoku vypadávají v podobě mikroskopických krystalů. Hustá žlučnicková žluč (má zelenou barvu) je při přechodu tráveniny ze žaludku do duodena reflexně vyprazdňována (při vyprazdňování žlučníku hrají velkou roli také hormony gastrointestinálního traktu – např. cholecystokinin). V duodenu se žluč po smíchání s tráveninou podílí na emulgaci tukových složek tráveniny, a tím usnadňuje činnost lipáz. Pokud je vyprazdňování žlučníku narušeno, žluč zůstává ve žlučníku, proces krystalizace dále pokračuje a ve žluči vznikají kameny, cholelithiasis. (Grim M., Druga R.: Základy anatomie 3. Trávicí, dýchací, močopohlavní a endokrinní systém, Galén, 2005, 80-7262-302-8)

Klíčovou úlohu při vzniku GS má bilirubin a jeho metabolismus. Substrátem pro vznik bilirubinu je hemoglobin, cytochromy a další hemoproteiny. Denně vznikne asi 220 mg bilirubinu, z čehož na hemoglobin připadá 85% a na další zdroje 15% z uvedeného množství. (Musil J., Molekulové základy klinické biochemie, GRADA AVICENUM, Praha 1994, ISBN 80-7169-056-2)

Již v roce 1847 Rudolf Virchow popsal přítomnost krystalů červeného pigmentu v prokrvácených tkáních. V roce 1864 Georg Städler izoloval ze žluče tmavě červený pigment a poprvé ho nazval bilirubinem (slovo bilirubin je odvozeno z latiny: *bilis* - žluč, *ruber* - červený) a také byl také prvním, kdo dal do souvislosti s tímto pigmentem žluté zbarvení kůže a sliznic u pacientů s jaterními chorobami. Také první přišel s hypotézou, že bilirubin je pigment vznikající v krevní cirkulaci z hemu. Paul Ehrlich v roce 1883 popsal diazoreakci bilirubinu a v roce 1916 prokázali van den Bergh (po kterém je diazoreakce pojmenována) spolu s Mullerem dva různé typy bilirubinu u člověka. Prvním typem je bilirubin reagující v diazoreakci přímo – tento typ se fyziologicky vyskytuje pouze ve žluči a odpovídá bisglukuronyl bilirubinu = konjugovanému s kyselinou glukuronovou. Druhým typem byl bilirubin reagující s diazočínidlem pouze za přítomnosti akceleratoru (alkoholu) – tento typ bilirubinu se fyziologicky vyskytuje v krvi = nekonjugovaný.

Bilirubin je žlučové barvivo, které vzniká katabolismem hemu:



Degradace hemoglobinu začíná oxidací hemového železa na Fe^{3+} . Tato oxidace je předpokladem dalšího rozpadu. Ion Fe^{3+} se uvolní z chelátové vazby a to automaticky vede k odpoutání globinu. Do děje vstoupí enzym hemoxygenasa a vnese jeden atom kyslíku na α -methinový můstek. Oxiduje jej na oxid uhelnatý. Další dva atomy kyslíku utvoří na pyrrolových kruzích I a IV oxoskupiny. Porfyrinový kruh se tím roztrhne a vznikne lineární tetrapyrrol biliverdin. Hydrogenací středního methinového můstku na methylenový vzniká vlastní žlučové barvivo = bilirubin.

Hem patří do skupiny tetrapyrrolových sloučenin a slouží jako prostetická skupina pro hemoproteiny (hemoglobin, myoglobin, cytochrom P-450, katalázu, peroxidázy nebo mitochondriální cytochromy). Kromě hemu a jeho degradačních produktů – bilirubinu a biliverdinu – patří mezi tetrapyrrolové sloučeniny kobalamin = vit. B12, chlorofyl a tzv. biliny, které slouží jako akcesorní světlosběrné pigmenty z rostlinné říše. (Vítek L.: Bilirubin a interní choroby, Grada, 2009, 978-80-247-2351-8)

Žlučové barvivo je vyloženě odpadovou látkou, která už nemá žádnou pozitivní roli a k níž se tělo chová jako k cizorodé látce – snaží se ji rychle detoxikovat a v co nejkratší lhůtě vyloučit z těla. Bilirubin se z retikuloendoteliálních buněk sleziny a kostní dřeně přenesse krevní cestou do hepatocytu. Přenos ve vodě nerozpustné látky je umožněn vazbou bilirubinu s albuminem plazmy. Vazbu s albuminem oslabuje acidosa (pokles pH), některá léčiva (salicyláty a sulfoamidy) a vysoká koncentrace mastných kyselin. Jmenované okolnosti spolu s poklesem koncentrace plazmatického albuminu vedou při hyperbilirubinémii k zvýšení podílu volného bilirubinu v plazmě, který působí toxicky.

Metabolismus bilirubinu se odehrává především v játrech a lze ho rozdělit do tří procesů:

1. příjem bilirubinu buňkami jaterního parenchymu – v plazmě se vyskytuje navázaný na albumin, v játrech je bilirubin odstraněn z albuminu a přijat sinusoidami do hepatocytu
2. konjugace bilirubinu v hladkém ER (hepatocytu)
3. sekrece konjugovaného bilirubinu do žluči

Bilirubin je málo rozpustný v plasmě a vodě. V plasmě se vyskytuje navázaný na protein, zejména na albumin (ve 100 ml plasmy je na albumin pevně navázáno asi 25 mg bilirubinu v místech o vysoké afinitě). Přebytek bilirubinu je navázaný slabě a může se snadno oddělit a difundovat do tkání. Některá farmaka soutěží s bilirubinem o vysoce afinitní místo na albuminu, tzn. mohou odstranit bilirubin z vazby s albuminem a vyvolat tak významný klinický efekt.

V játrech je bilirubin odstraněn z albuminu a přijat sinusoidálním povrchem hepatocytů pomocí nosičem zprostředkovaného satureovatelného systému. Tento systém usnadněného transportu má značnou kapacitu, takže i za patologických podmínek není tento systém místem limitujícím rychlost metabolismu bilirubinu. Uskutečňuje rovnováhu bilirubinu napříč sinusoidální membránou hepatocytů.

Bilirubin je z organismu odstraňován následnými metabolickými cestami:

V játrech je bilirubin konjugován – přidáním polární skupiny k bilirubinu jej játra přeměňují na formu rozpustnou ve vodě, která může být následně vyloučena do žluči.

Proces zvýšení rozpustnosti ve vodě = polarizace bilirubinu je zprostředkována konjugací. Většina vylučovaného bilirubinu je ve formě bilirubindiglukosiduronátu. Vznik intermediárního monoglukosiduronátu bilirubinu je katalysován uridindifosfátglukoronátglukuronáttransferasou (UDP-glukuronáttransferázou), enzymem, který se vyskytuje v hladkém endoplazmatickém retikulu.

Bilirubin je vylučován do žluči – sekrece konjugovaného bilirubinu do žluči nastává aktivní transportem, který pravděpodobně limituje rychlost celkového metabolismu bilirubinu v játrech. Za fyziologických podmínek je všechen bilirubin vylučován do žluče jako konjugovaný. Pouze po fototerapii může být ve žluči zjištěno významné množství nekonjugované formy.

Konjugovaný bilirubin je redukován střevními bakteriemi na urobilinogen – jakmile dosáhne konjugovaný bilirubin ilea a tlustého střeva, glukosiduronáty jsou B-glukosiduronátasami rozloženy a pigment je následně zredukován na skupinu bezbarvých tetrapyrrolových sloučenin nazývaných urobilinogeny. Normálně je většina bezbarvých urobilinogenů tvořených ve střevě účinkem fekální flóry oxidována na urobiliny.

1.3 Bilirubin a klinika

Pokud dojde ke zvýšené koncentraci bilirubinu v plazmě (hyperbilirubinémie) - vznikne žluté zbarvení kůže a očního bělma = ikterus. Hyperbilirubinémie může být způsobena buď produkcí většího množství bilirubinu než mohou játra normálně vylučovat, nebo selháním schopnosti poškozených jater bilirubin vylučovat, v tomto případě je bilirubin produkován v normálním množství. I když nejsou játra poškozena, obstrukce exkretčních jaterních cest brání exkreci bilirubinu.

Podle místa vzniku se ikterus dělí na:

*prehepatální

*hepatální

*posthepatální

Prehepatální ikterus je způsoben nadměrným vznikem bilirubinu při zvýšeném rozpadu červených krvinek, inefektivní erythropoeze apod. Játra nejsou schopna zpracovat zvýšenou nabídku bilirubinu, proto je v krvi zvýšeno množství bilirubinu nekonjugovaného. Bilirubin se nachází v moči, kde je však přítomen urobilinogen a urobilin.

Intrahepatální ikterus je způsoben poruchami v játrech. Buď jde o poruchu na úrovni metabolismu bilirubinu: vychytávání, konjugace a vylučování z hepatocytu. Dále vznik ikteru souvisí s rozpadem hepatocytů a uvolněním bilirubinu do cirkulace. Zvýšená hladina typu bilirubinu (konjugovaný, nekonjugovaný) závisí na postiženém procesu. Může jít o GS, Criegler-Najjar sy, hepatitidu či cirhózu.

Posthepatální ikterus je způsoben poruchou odtoku žluči, tj.cholestázou. V tomto případě stoupá v krvi koncentrace bilirubinu konjugovaného. Bilirubin se nedostává do stolice, která má světle šedou barvu (je acholická). V moči není urobilinogen (který normálně z bilirubinu vzniká ve střevě. (Nečas E. A kol.: Patologická fyziologie orgánových systémů část II, Karolinum, 2003, 80-246-0674-7)

Konjugovaný bilirubin přechází do moče (je ve vodě rozpustný), lze jej detekovat v moči pacientů, tzv. cholorická žloutenka (cholorie = přítomnost žlučových sloučenin v moči). Za normálních podmínek jsou v moči pouze stopy urobilinogenu. Při úplné obstrukci žlučovodů není v moči prokazatelný, jelikož bilirubin nemá přístup do střeva, kde je přeměňován na urobilinogen. Přítomnost bilirubinu v moči bez urobilinogenu tedy předpokládá obstrukční žloutenku, buď intrahepatální nebo posthepatální. Vzrůst urobilinogenu v moči lze také pozorovat při zvýšené destrukci krvinek z jiných příčin (např. při perniciosní anemii). (Muray R.K., Granner D.K., Rodwell V.W.: Harperova biochemie, Nakladatelství a vydavatelství H a H, 1998, 80-85787-38-5)

Naopak acholorická žloutenka nastává při nadbytku nekonjugovaného bilirubinu.

Kernikterus (encephalopatie způsobená hyperbilirubinemií) nastává pouze ve spojení s nekonjugovaným bilirubinem. Protože pouze nekonjugovaný může pronikat hematoencephalickou bariérou. Tato toxická encephalopatie může způsobit mentální retardaci novorozence.

Novorozenecká „fyziologická žloutenka“ - tento přechodný stav je nejčastější příčinou nekonjugované hyperbilirubinemie. Je výsledkem zrychlené hemolysy a nezralosti jaterního systému pro příjem, konjugaci a vylučování bilirubinu. Není snížena pouze aktivita UDP-glukuronyltransferasy, ale patrně je snížena syntéza substrátu pro tento enzym, kyseliny glukuronové. Jelikož je zmnožen bilirubin nekonjugovaný (který je ve vodě nerozpustný), může pronikat hematoencefalickou bariérou, pokud jeho koncentrace v plasmě přesáhne hodnotu při které může být pevně vázán na albumin (200-250 mg/l). To má za následek hyperbilirubinemickou toxickou encefalopatii. Novorozencům se žloutenkou se podává fenobarbital, protože systém metabolizující bilirubin lze takto indukovat, a tento postup je účinný. Mimo to, vystavení viditelnému světu (fototerapie) může zvýšit jaterní exkreci nekonjugovaného bilirubinu jeho přeměnou na další deriváty (geometrické isomery), které jsou vylučovány do žluče.

Crigler-Najjarův syndrom typu I (CNS 1= vrozená nehemolytická žloutenka) - představuje vzácnou autosomálně recesivní poruchu, která je způsobena primárním metabolickým defektem konjugace bilirubinu. Je charakteristická těžkou vrozenou žloutenkou, jelikož v játrech dědičně chybí aktivita UDP-glukuronyltransferasy. Onemocnění je obvykle fatální během prvních 15 měsíců života. (Bylo popsáno několik dospívajících dětí, které neměly obtíže až do puberty. Tyto děti byly léčeny fototerapií s částečným poklesem hladiny bilirubinu v plasmě.) U pacientů s Crigler-Najjarovým syndromem typu I neměl fenobarbital účinek na tvorbu bilirubindiglukuronidu. Pokud není prováděna léčba, sérový bilirubin obvykle přesáhne koncentraci 200 mg/l. CNS 1 je charakterizován hladinou celkového bilirubinu kolem 345 $\mu\text{mol/l}$ (310 - 755 $\mu\text{mol/l}$). Neléčené formy onemocnění mají fatální konec kolem 1.- 2. roku života. CNS 1 se dědí autozomálně recesivně (AR).

Crigler- Najjarův syndrom typu II (CNS 2) - toto dědičné onemocnění je patrně způsobeno mírným defektem v systému konjugace bilirubinu a má benignější průběh. Koncentrace sérového bilirubinu obvykle nepřekročí 200 mg/l, ale všechen nahromaděný bilirubin je

nekonjugovaný. Je překvapivé, že žluč těchto pacientů obsahuje bilirubinmonoglukosiduronát. Předpokládá se, že genetický defekt může postihovat jaterní UDP-glukosiduronáttransferasu, která přidává druhou glukuronovou skupinu k bilirubinmonoglukosiduronátu. Pacienti s tímto syndromem mohou příznivě reagovat na léčbu velkými dávkami fenobarbitalu. U CNS 2 se hladina bilirubinu většinou pohybuje pod 345 $\mu\text{mol/l}$ a nemoc je mnohdy dominantní (detekována v pozdějším věku). CNS 2 se dědí autozomálně dominantně.

Etiologickou příčinou obou syndromů jsou mutace lokalizované různě v UGT 1A1 genu. Na rozdíl od Gilbertova syndromu se tyto mutace nacházejí v kódující oblasti genu.

Chronická idiopatická žloutenka (Dubinův-Johnsonův syndrom) - tato autosomálně recesivní porucha se jeví jako konjugovaná hyperbilirubinémie v dětství nebo během dospělosti. Je způsobena defektem jaterní sekrece konjugovaného bilirubinu do žluče. Sekreční porucha není omezena pouze na bilirubin, ale postihuje také sekreci konjugovaných estrogenů a pokusných látek, jako např. barvivo sulfobromftalein. U pacientů s Dubin-Johnsonovým syndromem je příznačný obsah abnormálního pigmentu v centrilobulární oblasti hepatocytů.

Obstrukce žlučových cest způsobuje konjugovanou hyperbilirubinémii uzávěrem jaterních žlučových cest nebo žlučovodů. Bilirubin přechází z krve do jaterních buněk normálně, porucha je v exkreci. V důsledku toho je konjugovaný bilirubin reabsorbován do jaterních vén a lymfatických cév. Cholestatická žloutenka je termín, který se používá pro všechny formy mimojaterní obstrukční žloutenky, tj. i pro ty, které jsou způsobeny poruchou hepatocytů a jsou také charakterizovány konjugovanou hyperbilirubinémií.

Pokud v plasmě přetrvávají vysoké koncentrace konjugovaného bilirubinu, část se může kovalentně vázat na albumin (delta-bilirubin). Díky tomu má tento podíl delší poločas v plasmě, než obvyklý konjugovaný bilirubin. Proto v rekonvalescenci obstrukční žloutenky, kdy hladina konjugovaného bilirubinu poklesne na normální hodnotu, tato forma ještě přetrvává. To vysvětluje, proč někteří pacienti zůstávají žlutí delší dobu, i když hladina bilirubinu v krvi klesla k normě.

Bilirubin není spjat jen se „žlučovými“ chorobami, ovlivňuje (kladně či záporně) následující onemocnění (vlivem oxidačního stresu):

Cévní mozková příhoda (CMP) neboli iktus je charakterizován náhle vzniklou ložiskovou či globální poruchou mozkové funkce trvající déle než 24 hodin, která má cévní etiologii. Onemocnění zanechává závažné následky v podobě trvalé invalidizace. Z nemocných, kteří přežijí, je téměř polovina invalidní.

V následujících 3 letech po vzniku iktu je až 30% sklon k recidivě. Po nemocech srdce a zhoubných nádorech se řadí na třetí místo jako nejčastější příčina úmrtí. Ve vyspělých státech má onemocnění vyšší incidenci (100-200 příhod na 100 000 obyvatel. V Evropě incidence každý rokem narůstá o 1,5 %. Rozlišujeme iktus hemorrhagický (20%) a iktus ischemický (80%). Mozek vyžaduje vysoký krevní průtok a stálý přívod kyslíku a živin. Průtok bývá nejčastěji způsobem ucpaním – trombem. Může dojít buď k vytvoření trombu in situ na ateroskleroticky postižené mozkové cévě, nebo v jiných místech cirkulace (nejčastěji v levé síni srdeční při fibrilaci síní) a do CNS se dostane cévním řečištěm (kardioembolická etiologie). V ischemickém ložisku jsou oblasti s rozdílnou úrovní krevního průtoku. Centrální oblast ischemického ložiska má obvykle minimální či chybějící průtok – nekrozu a úhyn nervových buněk. Na periférii ložiska nacházíme okrsky nervové tkáně s nízkým (ale dostatečným) průtokem, který umožní zachování integrity buněk. Podkladem hemorrhagie bývá ruptura cévy způsobená kombinací více faktorů: anatomické faktory – lokální postižení cévy, hemodynamické faktory – arteriální hypertenze, poruchy hemostázy, ostatní faktory- nádory.

Hemorrhagický intraparenchymový iktus bývá nejčastěji lokalizován v tzv. typické oblasti – bazální ganglia, capsula interna nebo thalamus. V těchto lokalizacích způsobuje iktus arteriální hypertenze (u mladších osob např. cévní anomálie). Zvláštním typem hemoragické iktu je subarachnoidální krvácení. Patogeneticky se zde uplatňuje ruptura aneurysmatu a vylití krve do subarachnoidálního prostoru. (Fiksa Jan, CMP: diagnostika a léčba, Lékařské listy, 18/2008, p.12-14)

Ateroskleróza je degenerativní onemocnění tepen, charakterizované ložiskovou tvorbou vazivových plátů intimy. Tunika intima je bohatě protkaná tukovými látkami kašovitého

formátu. K dalším faktorům, které vedou k cévnímu poškození, můžeme počítat, vysoký krevní tlak, mediátory zánětu a glykace. U všech se uplatňuje oxidační stres. Trombokluzivní komplikace aterosklerózy, jako jsou cévní mozkové příhody nebo infarkt myokardu, jsou hlavní příčiny morbidit a mortality.

Ve vyspělých zemích Evropy a Severní Ameriky je dnes AT nejčastější příčinou smrti – má na svědomí téměř 50% všech úmrtí, přičemž ve 20-25% jde o samotnou sklerózu věnčitých tepen srdce. Ateroskleróza se stala nejhorší epidemií 20.století. Mezi vyspělými zeměmi je výjimkou jen Japonsko, kde je AT vzácná. Zatímco ve státech s dříve nejvyšším postižením (USA, Finsko, Velká Británie) začala incidence počátkem 70. let klesat (zřejmě jako důsledek osvěty, v České republice i ostatních postkomunistických zemích Evropy stále stoupá a již v 80. letech převýšila hodnoty v USA. V úmrtnosti na AT (u mužů i u žen) dnes patří Česká republika na přední místa ve světě.

Rizikové faktory AT jsou jednak endogenní, jednak získané. K endogenním faktorům patří věk, pohlaví a rodinná dispozice. Věk má zásadní vliv. Křivka výskytu stoupá s každou dekádou až do stáří. Muži jsou postiženi obecně více než ženy, což je v důsledku protektivního vlivu ženských pohlavních hormonů. V některých rodinách je zřetelná dispozice k AT a k ischemické chorobě srdce. Jde většinou o geneticky podmíněnou poruchu metabolismu lipoproteinů, s vysokou hladinou krevních lipidů – nejčastěji jde o familiární hypercholesterolemii. Mezi získanými faktory jsou čtyři označeny jako hlavní rizikové faktory: 1. kouření cigaret, 2. hypertenze, 3. hyperlipidémie 4. diabetes mellitus. Z nich samotná hyperlipidémie je faktorem nejzávažnějším, ostatní mají význam druhotný – projevují se jen v rizikových populacích s hyperlipidemií. Patogenezi aterosklerózy lze shrnout do čtyř bodů:

- 1) vznik ložisek chronického poškození endotelu s následnou poruchou jeho funkce – zejména zvýšenou permeabilitou,
- 2) zvýšení průniku lipoproteinů z plazmy do cévní stěny, - jde hlavně o LDL s vysokým obsahem cholesterolu,
- 3) buněčná reakce v místě poškození,
- 4) proliferace hladkých svalových buněk v intimě se vznikem vazivových plátů.

Spouštěcím momentem vzniku AT je chronické nebo opakované poškození endotelu. Poškozeným endotelem zvýšeně pronikají do intimy lipoproteiny, zejména aterogenní LDL. Pod vlivem chemotaktických působků z endotelií i lipidů se v intimě hromadí buňky, hlavně krevní monocyty a trombocyty. Monocyty fagocytují část nahromaděných tukových látek a mění se v pěnovité buňky = ty jsou podstatou nejčasnější AT léze - lipidních skvrn. Makrofágy, trombocyty a endotelie uvolňují i různé růstové faktory, které vedou k migraci hladkých svalových buněk z medie do intimy a k jejich proliferaci. Buňky hladké svaloviny zde tvoří kolagen, elastin a proteoglykany – podstatu vlastního sklerotického plátu. Obsahuje-li plát méně lipidů, je tvořen převážně kolagenním vazivem – fibrózní plát. Při vyšším obsahu lipidů má plát v centru ložisko kašovitých ateromových hmot bohatých cholesterolem a jeho estery – ateromový plát. AT není jen nemocí intimy, pod sklerotickým plátem je postižena i medie, která se ztenčuje – atrofuje a vazivově se mění. Maximum AT změn je (v sestupném pořadí) v dolní břišní aortě a iliackých tepnách, počátečních úsecích věnčitých tepen srdce, femorálních a popliteálních tepnách, vnitřních krkavicích a tepnách Willisova okruhu baze mozku. S věkem sklerotických plátů přibývá, zvětšují se a ztlušťují. Ve velkých tepnách se projevuje zeslabení medie, stěna může časem podlehnout působení krevního tlaku (hlavně u hypertoniků), vakovitě se vyklene a vzniká aterosklerotická výdut' – aneurysma.

Ateroskleróza je nemoc, která začíná prakticky již od narození a pak se skrytě několik desetiletí vyvíjí, než se klinicky projeví svými komplikacemi. Nejčastější příčinou morbidity i mortality je postižení koronárních tepen, které je podkladem ischemické choroby srdce (ICHS): angina pectoris, infarkt myokardu, chronická ICHS a náhlá koronární smrt. Ischemická choroba srdce (ICHS) je souhrnný název pro skupinu příbuzných chorobných stavů, jimž je společným vznik ischemie (hypoxie až anoxie) myokardu, z nepoměru mezi poptávkou srdečního svalu po okysličené krvi a její dodávkou věnčitými tepnami. Tento nepoměr může být způsoben:

* zvýšenou potřebou myokardu (při tachykardii),

* sníženým množstvím kyslíku v krvi (u vrozených cyanotických srdečních vad, těžké anémii, otravy CO, náhle vzniklé hypotenzi), ale ve více než 90% případu jde o

* snížený průtokem krve koronárními arteriemi, zúženými až uzavřenými sklerotickými pláty.

Podle rychlosti vývoje a závažnosti stavu se rozlišují dvě základní formy ICHS: stabilní a nestabilní. Mezi formy nestabilní patří: nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu bez ST elevací (tzv. NSTEMI), infarkt myokardu s ST elevacemi (STEMI) a náhlá srdeční smrt. Mezi formy stabilní patří: stabilní angina pectoris, variantní angina pectoris, nemá ischémie myokardu, mikrovaskulární forma anginy pectoris (nazývaná též syndrom X), ICHS manifestovaná srdeční insuficiencí a ICHS manifestovaná arytmiemi.

Projevům ICHS předchází několik desetiletí dlouhé období latentní, klinicky němé, během něhož se koronární tepny pozvolna zužují. V rozvinutých zemích Evropy a Severní Ameriky je dnes ICHS hlavní příčinou mortality – na její vrub jde asi 1/3 všech úmrtí. Ještě počátek 20. století však šlo o nemoc dosti vzácnou. Vzestup je spjat s industrializací společnosti, růstem životní úrovně a s tím spojenými změnami životního stylu. Po II.světové válce choroba nabyla až epidemických rozměrů. V USA a většině západoevropských zemí však křivka výskytu dosáhla svého vrcholu na přelomu 60.-70. let a od té doby trvale klesá. Ve všech středo a východoevropských zemích bývalého socialistického tábora však četnost stále stoupá. Česká republika je v úmrtnosti na ICHS na 2. místě v Evropě (za Maďarskem). Pro srovnání: na 100 000 mužů je v ČR úmrtnost 470,2, zatímco v sousedních SRN 244,1 a Rakousku 237,4, v USA 268,3 a v Japonsku dokonce 41,2.

Ke vzniku rozvoje aterosklerozy přispívá také mikroalbuminurie. Stala se předpovědním faktorem kardiovaskulární morbidity a mortality u diabetiků 2.typu. Mikroalbuminurie je definovaná hodnotami 30-300 mg albuminu vyloučeného močí za 24 hodin. V současné době se stala rovněž prediktorem kardiovaskulárního rizika jak u diabetických, tak i nediatetických pacientů. Za normálního stavu ledvinami denně proteče 35-40 kg albuminu. Protože se ledviny účinně brání jeho úniku glomerulární stěnou, dosahuje profiltrované množství albuminu za 24 hodin pouze kolem 10 g. Přibližně 99,75 % je vstřebáno a následně degradováno v buňkách proximálních ledvinových kanálků. Močí zdravých dospělých osob je vylučováno jen 20 mg intaktního albuminu za 24 hodin. Vzestup exkrece albuminu močí je velmi citlivým a spolehlivým příznakem poruchy propustnosti plazmatických bílkovin stěnou glomerulárních kapilár. Hlavním mechanismem mikroalbuminurie je zvýšená transglomerulární pasáž albuminu, která je většinou způsobena snížením nábojové selektivity bazální membrány glomerulů. Vzestup renálního vylučování albuminu je součástí zvýšeného generalizovaného průniku albuminu

z kapilárního řečiště při dysfunkci endotelu. Tento stav způsobuje rozvoj aterosklerózy. Prevalence mikroalbuminurie u pacientů s diabetem melitem se pohybuje v rozmezí 15-40%. U diabetu 1.typu je mikroalbuminurie nejčasnější známkou počínající diabetické nefropatie. U diabetu 2.typu ohrožuje zvýšeným rizikem kardiovaskulárních komplikací. Toto riziko je dvojnásobně vyšší oproti diabetu 2. typu bez mikroalbuminurie. Při dlouhodobějším trvání diabetu 1. typu s diabetickou nefropatií je riziko mortality na kardiovaskulární nemoci až 70%, zatímco u stejně starých diabetiků 1.typu bez známek diabetické nefropatie jen 30%: morbiditou a mortalitou. (Pascal J.Goldschmidt-Clermont, Mark A.Craeage, Douglas W.Lorsordo, Gregory K.W.Lam: Atherosclerosis 2005, Recent Discoveries and Novel Hypotheses, Circulation 2005, 112, p.2248-3353) (Gerald Reaven: Inzulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease. The End of the Beginning, Circulation 2005, 112, p.3030-3032) (Povýšil C. a kol.: Speciální patologie I.díl, UK-nakladatelství Karolinum, 2003, ISBN 80-7184-577-9) (Monhart V.: Mikroalbuminurie –stále opomíjené vyšetření nejen u hypertenze, Lékařské listy 4/2010, p.12-13)

Obezita významně zvyšuje riziko karcinomu prsu v postmenopauze. Ženy, jejichž BMI přesahuje hodnotu 31,1, čelí riziku rozvoje karcinomu prsu 2,52krát vyššímu než s BMI < 22,6. Pravidelné konzumace alkoholu v množství nad 45 g denně zvyšuje riziko karcinomu prsu 1,46krát. Expozice ionizačnímu záření v souvislosti s léčbou řady onemocnění, zejména lymfomu, je spojena se zvýšením rizika rozvoje karcinomu prsu. Riziko je nepřímě úměrné věku pacientky. Radioterapie pro Hodgkinův lymfom u žen mladších šestnácti let zvyšuje riziko karcinomu prsu o 35%. Celkem 5-10% případů karcinomu prsu vzniká na základě genetické predispozice (mutace genů BRCA1, BRCA2). Pravděpodobnost rozvoje onemocnění se u postižených žen pohybuje mezi 40-85%. Intenzivní tělesné cvičení nad 4 hodiny týdně naopak snižuje riziko karcinomu prsu o 30-40%. Těhotenství ukončené termínovým porodem u žen mladších 20 let snižuje riziko karcinomu prsu až o 50% ve srovnání s ženami, které nerodily, nebo s ženami, které rodily poprvé ve věku nad 35 let. Taktéž každých 12 měsíců kojení snižuje nádorové riziko o 4,3%. Ženy s vysokým hereditárním rizikem karcinomu prsu jsou účinně chráněny metodami chemoprolaxe, mezi které řadíme účinek selektivních modulátorů estrogenových receptorů (tamoxifen, raloxifen) a inhibitorů aromatázy (anastrozol, letrozol), případně profylaktickou mastektomií nebo ovariectomií. Pravidelné vyšetření

v jednoročném intervalu zahájené ve 40. letech snižuje mortalitu o 4 případy na 10000 žen v průběhu 10,7 roku, každoroční vyšetření žen nad 50 let věku redukuje specifickou mortalitu o 5 případů na 1000 žen. Mortalitu karcinomu prsu snižuje i pravidelné klinické vyšetření prsů u žen ve věku 50-59 let.

Epiteliální maligní nádory vaječníku jsou typické svou vysokou mortalitou, která je vázána na pozdní rozpoznání choroby. V České republice bylo v roce 2007 diagnostikováno 28,8 % ve III. a 30,6% ve IV. Stadiu. Onemocnění se nejčastěji manifestuje ve věku 55-70 let. Etiologie onemocnění nebyla doposud objasněna. Předpokládá se význam opakovaných ovulací, nadměrné gonadotropní stimulace, možné androgenní stimulace nebo zánětů. Přibližně 10% případů karcinomu vaječníku vzniká na podkladě vrozené dispozice. Existují dvě skupiny geneticky podmíněných karcinomů ovaria: 1. rodinný výskyt karcinomu vaječníku a karcinomu prsu, 2. Lynchův syndrom, který je kombinací karcinomů prsu, vaječníku, endometria, gastrointestinálních a urogenitálních karcinomů. Mutace genu BRCA 1 znamená pro ženu celoživotní riziko rozvoje karcinomu ovaria 15-45%, BRCA 2 10-20%. Bilaterální ovarektomie u rizikových skupin žen ve věku 35 let eliminuje riziko karcinomu vaječníku, nikoli však rozvoj primárního peritoneálního nádoru. Ženy s negativitou mutací genů BRCA 1 a 2, jejichž matky nebo sestry onemocněly karcinomem vaječníku, mají kumulativní riziko onemocnění přibližně 5-7%. K nehereditárním rizikovým faktorům karcinomu vaječníku patří zejména obezita.

Kombinovaná hormonální kontracepce působí významné snížení nádorové incidence. Ženy v minulosti užívající kombinovanou orální kontracepci mají riziko onemocnění snižené o 30%. S každým rokem užívání se riziko redukuje o 5% až na hodnotu 50% při užívání 10 let. Ochranný účinek trvá 20 let. Předpokládá se, že jen v Evropě užívání kombinované hormonální kontracepce předchází každoročně 2000-3000 úmrtím na ovariální karcinom. Riziko onemocnění snižuje též gravidita, laktace, tělesné cvičení a dieta bohatá na ovoce a zeleninu. Incidenci karcinomu vaječníku snižuje i hysterektomie a tubární sterilizace přerušením vejcovodů. Tumor může být po dlouhou dobu zcela asymptomatický. Příznaky onemocnění jsou nespecifické: pocit vzednutí břicha, tlak na močový měchýř a konečník, gastrointestinální obtíže, dechové obtíže, únavnost, regurgitace žaludečního obsahu, nechutenství a úbytek hmotnosti. Diagnóza onemocnění je možná pouze histologickým vyšetřením vyjmutého tumoru. Dominantními modalitami v léčbě karcinomu vaječníku jsou chirurgická léčba a chemoterapie. (Křepelka P.:

Spolupráce praktického lékaře a gynekologa v diagnostice a léčbě gynekologických nádorů, Lékařské listy 01/2011, p.21-23)

Diabetes mellitus (non-insulin dependent diabetes mellitus – NIDDM) je vyvolán sníženou citlivostí buněk jater, svalů a tukové tkáně na působení inzulínu (periferní inzulínorezistence) a sekundárně změněnou produkcí inzulínu, většinou zvýšenou. Onemocnění je provázeno hyperglykemií a hyperinzulinemií (zpočátku, kdy ještě nedošlo k vyčerpání kapacity β buněk Langerhansových ostrůvků). Sekrece inzulínu je v časně fázi normální, teprve pozdní fáze v souvislosti s hyperglykemií dochází ke zvýšené sekreci inzulínu. V této fázi nacházíme histologické abnormality β buněk. Dlouhotrvající hyperglykémie vede k „vyčerpání“ beta buněk a ke snížené produkci a snížené sekreci inzulínu.

Hlavním patogenetickým mechanismem vzniku DM 2.typu je inzulínorezistence. Rezistence může být způsobena: *mutacemi HIR (human insulin receptor), *mutacemi genů, jejichž produkty zabezpečují postreceptorový přenos signálu, *mutacemi genů kódující transportéry glukosy, *mutacemi genů kódující glukokinázu. Až 80% pacientů s DM 2.typu je obézní s abdominálním typem obezity. Abdominální obezita způsobuje zvýšený transport mastných kyselin do jater, čímž způsobí rezistenci jaterní tkáně vůči inzulínu. Dalším faktorem se stal peptid amylin, který je secernován spolu s inzulínovými β buňkami Langerhansových ostrůvků. Depozita amylinu porušují funkci buněčného senzoru pro glukosu. (Nečas E. a spol.: Patologická fyziologie orgánových systémů (část II), UK v Praze, nakladatelství Karolinum, 2003, ISBN 80-246-0674-7)

Dlouhodobě zvýšené koncentrace glukózy při diabetu vyvolávají změny, které se projevují v různých tkáních, nejvíce však v pojivu. Při diabetu dochází k postižení cévní stěny v různých úsecích, manifestující se jako mikroangiopatie (na úrovni kapilár a jim přilehlých cév) a makroangiopatie (na úrovni tepenného řečiště). Tyto změny jsou důsledkem metabolické poruchy při diabetu, a proto se považují za jeho pozdní projevy či následky. Hyperglykémie však není jedinou příčinou změn, i když má zásadní význam. Tyto změny postihují metabolismus lipidů, z čehož především dlouhodobé zvýšení koncentrace volných mastných kyselin se podílí na vystupňované ateroskleróze, a tedy na postižení tepen kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního řečiště. Patogeneze cévních

změn souvisí s vystupňovaným oxidačním stresem, který postihuje endotel jako cílový orgán.

Hyperglykémie způsobí zvýšený přesun glukózy z plazmy do endotelové buňky usnadněný na inzulinu nezávislými glukózovými transportéry GLUT 1. V buňce její zpracování vyvolá v mitochondriích zvýšenou tvorbu reaktivních forem kyslíku. Ty pak aktivují některé metabolické cesty jako například neenzymové vázání glukózy na molekuly bílkovin (glykaci proteinů), zrychlenou tvorbu hexosaminu či přeměnu glukózy na sorbitol, nebo zvýší aktivitu proteinkinázy C. Oxidační stres je podle současných představ klíčovým patogenetickým činitelem v rozvoji cévní patologie při diabetu. Oxidační stres podmiňuje vznik endotelové dysfunkce jako funkčního stadia změn cévní stěny, na které pak navazují morfologické odchylky. U kapilár se ztlušťuje bazální membrána a zvyšuje se její permeabilita zejména v ledvinách a na očním pozadí, kde jsou tyto změny podkladem diabetické nefropatie a retinopatie. Podobně dochází ke změnám v morfologii vasa nervorum, které vedou k diabetické neuropatii.

Postižení velkých cév u diabetiků má složitější genezi, neboť obraz vystupňované aterosklerózy příznačný pro diabetickou makroangiopatii je způsoben současně změnami postihující lipidy (dyslipidémie), jejichž oxidací vznikají reaktivní produkty (lipoperoxidy) podílející se přímo na procesu aterogeneze. Lipoperoxidy nebo i glykací pozměněné, tzv. glykované lipoproteiny jsou vychytávány scavengerovými receptory na makrofázích, které po jejich akumulaci penetrují subendoteliálně a ukládají je jako pěnové buňky ve stěně cévní. Jsou pak zdrojem lipidových depozit, a tedy následně i ateromových plátů v tepenné stěně. Dyslipidémie spolu s hyperglykémií působí synergicky na oxidační stres, jehož produkty se přímo zapojují do procesu aterogeneze. To vysvětluje, proč postižení cévní stěny u diabetiků, a to zejména s dyslipidémií, nastává dříve než u nediabetiků a proč mají změny mnohem větší rozsah. Vedle popsaných faktorů vyplývajících ze změn při diabetu se na cévní patologii podílejí i genetické vlivy (dispoziční či naopak protektivní faktory polygenně podmíněné), které zřejmě modulují rozvoj angiopatie. Polymorfismy v genech pro antioxidační enzymy se mohou významně účastnit procesu poškození cévní stěny, neboť jejich snížená exprese vede ke sníženému protektivnímu působení, a tudíž pak zvyšuje efekt oxidačního stresu.

Ateroskleróza se při diabetu manifestuje především postižením ve 3 oblastech cévního řečiště. Jde o ischemickou chorobu srdeční, cévní mozkovou příhodu a ischemickou chorobu dolních končetin. Ischemická choroba srdeční je 2x až 3x častější u diabetiků než u nediabetiků, vyšší výskyt zejména u žen vede k setření rozdílů mezi oběma pohlavími, a dále se vyznačuje časnější manifestací a difúzním postižením koronárních tepen. Cévní mozkové příhody jsou u diabetiků asi 3x až 5x častější než u nediabetiků. Ischemická choroba dolních končetin je asi 10x častější u DM 2. typu než u nediabetické populace a častěji se vykytují multisegmentární aterosklerotické změny distálně od a. poplitea. Postižení kapilárního řečiště očního pozadí podmiňuje u diabetiků vznik retinopatie. Zatímco po dvou letech trvání diabetu 1. typu je vzácná, po deseti letech se vyskytuje u 50% diabetiků. Naopak u diabetu 2. typu mohou být pozorovány změny na sítnici již při diagnóze onemocnění, které často probíhá řadu let asymptomaticky.

Pro diabetickou retinopatii jsou typické tři abnormality: kapilární okluze, cévní dilatace a novotvorba cév. Vedle retinopatie se vykytují u diabetiků změny i v ostatních částech oka, které se souhrnně označují jako diabetické oftalmopatie (např. katarakta aj.).

Jako diabetická nefropatie se označují odchylky podmíněné diabetem, které mohou vyústit až do klasického obrazu difúzní nebo ložiskové interkapilární glomerulosklerózy. Prevence vychází z úsilí o co nejlepší kompenzaci diabetu a krevního tlaku. Požadavek normotenze vede k agresivní a často kombinované léčbě krevního tlaku, zejména s využitím inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II. Progredující postižení ledvin u diabetiků se vyznačuje albuminurií, arteriální hypertenzí a postupným selháním funkce ledvin. Přítomnost nefropatie vrcholí po 15 letech trvání diabetu, v dalších letech se její nový výskyt již snižuje. V ledvinnách dochází ke změnám vedoucím k poruše bazální membrány glomerulů (ztlustění a zvýšená permeabilita), přičemž je současně přítomna expanze mesangia. Změny se projevují postupně narůstajícím únikem proteinů do moči (nejprve albuminurií, později proteinurií) a v pokročilém stadiu se vyvíjí selhání ledvin a nefrotický syndrom.

Postižení nervů je u diabetu nejčastější komplikací, která se vykytuje u více než 50% diabetiků. Vyznačuje se poruchou funkce i morfologie nervu (vystupňovaná apoptóza, segmentální demyelinizace, postižení Schwannových buněk, výrazné odchylky v endoneuriu). Postižení endoneuria představuje typickou diabetickou mikroagniopatii,

kteřá postihuje kapilární úseky vasa nervorum. Podle postižených nervů se rozlišují dvě klinicky významné skupiny: diabetická periferní neuropatie a autonomní neuropatie. (Škrha J.: Chronické komplikace diabetu, Medicína po promoci, Suppl 8/2007, p.30-35) (Nishikawa T., Edelsten D., Brownlee M.: The missing link: A single unifying mechanism for diabetic complications, Kidney Int 2000, 58(Suppl 77), p.26-30) ((Kalousová M., Novotný L, Zima T, Braun M. Vitek L.: Decreased levels of advanced glycation end-products in patients with Gilbert syndrome, Cell Mol Biol, 2005 Sep 30, 51(4), 387-392))

Cholelitiáza je přítomnost žlučových konkrementů ve žlučníku (cholecystolitiáza) nebo ve žlučových cestách (choledocholitiáza). Cholelitiáza je velmi časté onemocnění. V průmyslových zemích postihuje 10-20% dospělé populace. Výskyt stoupá prudce s věkem (jen 5% cholecystektomií je prováděno u dětí). Zlomový je 40. rok – incidence ve skupině 40-69letých je oproti mladší populaci čtyřnásobná. U žen je onemocnění nejméně 2-3krát častější než u mužů. Česká republika patří mezi země s vysokou incidencí cholelitiázy. V České a Slovenské republice byl výskyt cholelitiázy odhadován na konci 80. let 20. století na 1 milion případů a není žádný důvod se domnívat, že by od té doby došlo ke snížení. Jen v USA se ročně provádí 700 000 cholecystektomií a každoroční náklady spojené s léčbou cholecystolitiázy dosahují několika miliard amerických dolarů.

Cholesterolové konkrementy tvoří 75-80% všech konkrementů v rozvinutých zemích. Cholesterolové konkrementy jsou většinou facetované, žlutohnědé a rtg kontrastní. Pigmentové konkrementy – černé nebo hnědé - obsahují především bilirubin a jeho soli, kalciové soli a kalcium, dále pigmentové polymery a mucin. Jsou z větší části rtg kontrastní. Cholesterolové a černé konkrementy jsou formovány ve žlučníku a ve sterilním prostředí, hnědé především ve žlučových cestách za přítomnosti infekce. Hlavním rizikovým faktorem hnědých pigmentových kamenů je ascendentní infekce žlučových cest.

Vysokou prevalenci mají tyto kameny v jihovýchodní Asii v souvislosti s parazitárními a bakteriálními infekcemi žlučových cest. Původci těchto infekcí produkují 3-glukuronikázu, enzym štěpící polární, ve vodním prostředí dobře rozpustný bilirubin diglukuronid na nepolární nekonjugovaný bilirubin a kyselinu glukuronovou. Nekonjugovaný bilirubin ochotně tvoří komplexy s vápenatými ionty za vzniku nerozpustných solí bilirubinu, které slouží jako nukleární jádra pigmentových kamenů. V našich zemích se setkáváme s těmito

kameny u nemocných po opakovaných zánětech žlučových cest, po papilotomii či po opakovaných endoskopických či chirurgických výkonech na žlučových cestách.

Černé kameny vznikají nejčastěji ve žlučníku, jsou tvořeny polymerizovaným bilirubinem a doprovázejí nejčastěji hemolytické stavy, Gilbertův syndrom, idiopatické střevní záněty, resekce ilea, bypassy ilea, postiradiační ileitidy, cystickou fibrózu, cirhózu jater a chronický abúzus alkoholu. Významnou úlohu v procesu hraje stagnace žluče ve žlučníku a žlučových cestách. Žlučové bláto, které vzniká často při stagnaci žluče, obsahuje jako hlavní složku právě vápenaté soli bilirubinu. Pigmentové žlučové kameny souvisí se zvýšením žlučové koncentrace monoanionu bilirubinu (HB^-). Právě biliární hypersekrece monokonjugátů bilirubinu, která podléhá zvýšené hydrolyze s následnou precipitací nekonjugovaného bilirubinu ve žluči je hlavní příčinou vzniku pigmentových žlučových kamenů u jedinců s GS. Přítomnost konkrementů v choledochu je ve většině případů sekundární, kdy kameny přicházejí ze žlučníku. Choledocholitiáza se zjistí až u 15% nemocných cholecystolitiázou. Především chronická kalkulózní cholecystitida se často komplikuje choledocholitiázou. Konkrement, který uvízne, může způsobit zevní útlakem a otokem okolí stenozy společného žlučovodu. V menším případě vznikají primární konkrementy v choledochu v souvislosti s infekcí žluče, stázou nebo cizorodým materiálem. (Vítek L.: Cholelitiáza-velmi časté a drahé onemocnění, Zdravotnické noviny 14/2011, p.20) (Billing H.: Bilirubin Metabolism, Diseases of the Liver, Lippincott, 1975, p.287-313)

Hemolytická anemie (HA) je onemocnění způsobené předčasným a nedostatečně kompenzovaným rozpadem červeným krvínek – hemolýzou. Je-li předčasný rozpad erytrocytů kompenzován dostatečnou novotvorbou, anemie nevznikne. Hemolýza probíhá většinou v makrofágo-monocytovému systému sleziny a jater, tj. extravaskulární hemolýza. Vzácnější je rozpad cirkulujících erytrocytů v krevním oběhu, tj. intravaskulární hemolýza. Rozpad erytrocytů vede v obou případech ke zvýšení hladiny nepřímého bilirubinu a k poklesu haptoglobinu. Malé množství volného plazmatického hemoglobinu je ekvimolárně vázáno na haptoglobin. Při intravaskulární hemolýze nestačí vazebná kapacita haptoglobinu, vzniká hemoglobinemie a hemoglobinurie nebo methemoglobinurie, které v nepříznivých případech způsobí akutní selhání ledvin. Dochází ke zvýšení hladiny LDH a

v moči nacházíme urobilinogen. Pro intravaskulární hemolýzu je charakteristický nález volného hemoglobinu a hemosiderinu v moči a zvýšení hladiny volného hemoglobinu v krvi. Organismus se snaží odstranit anemii zvýšením erythropoezy a do periférie se ve velkém počtu vyplavují nezralé erythrocyty = retikulocyty. (Anděl M., Gregor P., Horák J.: Hematologie díl IIIb, Galén, 2001, 80-7262-085-1) (Muray R.K, Granner D.K. et.al.: Harperova biochemie, Nakladatelství a vydavatelství H a H, 1998, ISBN 80-85787-38-5) (Eschabach JW, Egrie Jc, Downing MR, Browne JK, Adamson JW: Correction of the anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoetin. Results of a combined phase 1 and phase 2 clinical trial, N Engl J Med 316, p.73-78)

2. CÍL PRÁCE

2.1 Přítomnost GS ve spojení v koincidenci současného výskytu určité choroby

Při statistickém zpracování byla testována nulová hypotéza, tj. že typ genotypu ve vybraném souboru pacientů nemá vztah k výskytu určité choroby (cévní mozková příhoda, kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus 2.typu, karcinom ovaria, karcinom prsu, cholelithiasa). Domnívali jsme se, že hyperbilirubinémie může souviset, popř. v kladném i záporném způsobu ovlivňovat výše uvedená onemocnění. Společným představitelem klinických důsledků je oxidační stres.

Nemalou měrou se podílí jak na vzniku kardiovaskulárních onemocnění (infarkt myokardu, ateroskleróza), cévní mozkové příhodě, tak i na závažných komplikacích diabetu mellitu II.typu.

Kyslík je vlastně paradoxně nejčastější složkou a nejvýznamnějším zdrojem volných radikálů. Lidské tělo potřebuje v klidu asi 250 ml/min. kyslíku (asi 350 l/den). Jeho potřeba se samozřejmě zvyšuje při fyzické námaze. V těle se přitom nemohou vytvořit žádné podstatné rezervy kyslíku, při přerušení jeho dodávky. Největší část kyslíku spotřebovaného buňkami organismu (až 90%) je využito v aerobním energetickém

metabolismu pro výrobu ATP. V našem organismu neustále vznikají částice, které pro nás představují trvalé potenciální nebezpečí. Tyto částice, odborně nazývané volné radikály, jsou vysoce reaktivní, "neúplné" (nenasycené) molekuly, které jsou schopné přijmout vazebný elektron jiné sloučeniny, se velmi ochotně spojují s jinými sloučeninami a mění je. Mohou tak poškodit buňky, oslabit imunitní systém a napomáhat tak ke vzniku řady onemocnění.

Volné radikály se v těle tvoří při látkové přeměně, při obraně před bakteriemi a při expozici ultrafialovým nebo ionizačním zářením. Kyslík se může organismu stát toxickým. Toxicita kyslíku závisí na výši jeho parciálního tlaku a na délce expozice tkání jeho zvýšenému tlaku (koncentraci). Toxicitu kyslíku způsobuje tvorba volných kyslíkových radikálů. Kyslíkové radikály vznikají při využívání kyslíku mitochondriemi jako konečného příjemce elektronů. Až 2% spotřebovaného kyslíku se nepřemění přímo na vodu, ale dá vznik superoxidu = kyslíkový radikál s jedním volným elektronem (O_2^-). Superoxid spontánně přechází na méně reaktivní peroxid vodíku (H_2O_2). Tato reakce je významně urychlována enzymem superoxidodismutázou, který je přítomen téměř ve všech buňkách. Kyslíkové radikály poškozují různé makromolekuly (lipidy, bílkoviny, nukleové kyseliny, sacharidy) v buněčné i v mezibuněčné hmotě. V případě lipidů dochází k jejich peroxidaci v místě nenasyčených vazeb mastných kyselin, u proteinů k jejich fragmentaci nebo přidání karbonylových skupin, u nukleových kyselin ke změně jednotlivých nukleotidových bází, přerušení DNA řetězce a k příčnému spojování bází.

Kyslíkové radikály mají krátkou životnost. Existuje proto rovnováha mezi vznikem a zánikem kyslíkových radikálů, jejichž výsledkem je jejich aktuální koncentrace. Ta se často označuje pojmem „oxidativní stres“. Významným zdrojem kyslíkových radikálů jsou situace, kdy se v tkáni zvyšuje spotřeba kyslíku činností mitochondrií v důsledku nahromadění ADP. Zdrojem kyslíkových radikálů mohou být také některé léky (např. cytostatika bleomycin nebo adreamycin) nebo jiné chemické látky. Peroxidace lipidů je také zdrojem volných radikálů, je zodpovědná na žluknutí potravin, poškození tkání in vivo → příčina rakoviny, zánětů, aterosklerosy atd. Peroxidace in vivo je katalyzována sloučeninami obsahující hem, lipoxygenasami, které jsou obsaženy v trombocytech a leukocytech. (Nečas E.a kol.: Obecná patologická fyziologie, Karolinum, 2000, 80-246-0051X)

Látky, které mají schopnost volné radikály zničit, resp. blokovat, se nazývají antioxidanty.

Bilirubin se stává přínosný pro svoji schopnost vychytávat singletní kyslík při oxidačním stresu. Nelze opomenout cytoprotektivní účinky biliverdinreduktázy. Za zmínku stojí uvedení sloučeniny hemoxygenázy, dalšího antioxidantního enzymu, který se také podílí na metabolismu bilirubinu.

Chronický zánět hraje důležitou roli i v rozvoji aterosklerózy, tzn. bilirubin se osvědčil nejen jako antioxidant, ale i jako antiflogistikum. Klinických data dokazují, že jedinci s GS mají výrazně nižší hladiny hsCRP (vysoce senzitivní C-reaktivní protein) v porovnání s normobilirubinemickou populací. Je pravděpodobné, že antiaterogennímu působení bilirubinu přispívá i inhibice proteinkinázy C, která se uplatňuje v procesu aterogeneze.

Sérový bilirubin je negativně asociován s glykemií, glykovaným hemoglobinem, inzulinemií, diabetem 2. typu, ale i s abdominální obezitou a hypertriglyceridemií. Inzulin tlumí v jaterní tkáni expresi genu pro syntézu α -aminolevulové kyseliny, klíčového enzymu v biosyntéze hemu. Spojením kardiovaskulární choroby a diabetu mellitu 2. typu hovoříme o tzv. metabolickém syndromu. Při metabolickém syndromu dochází k rozvoji steatózy až steatohepatitidy s elevací jaterních enzymů. Elevace jaterních transamináz je spojována s kardiovaskulárním rizikem. Pokud je hladina bilirubinu v krevním séru zvýšena v důsledku jaterního onemocnění doprovázeného elevací aktivit jaterních enzymů, ochranný efekt bilirubinu se vytrácí.

Podle recentních experimentálních i klinických prací působí bilirubin i protinádorově-klíčovým mechanismem protinádorového působení je inhibice ERK $\frac{1}{2}$ signální dráhy. Ohledně karcinomu prsu stojí proti sobě dvě tvrzení: 1. jednak bilirubin zvyšuje expresi apolipoproteinu D na nádorových buňkách. Apolipoprotein D je hlavním nealbuminovým nosičem bilirubinu v cirkulaci. Jeho exprese v nádorové tkáni může navádět bilirubin přímo do nádorové tkáně. 2. naopak sníženou aktivitu UGT 1A1 při poruše biotransformace estrogenů někteří autoři považují jako možný prokancerogenní faktor.

V důsledku poruchy metabolismu bilirubinu dochází ke zvýšenému výskytu žlučnickových kamenů = cholelithiasy. Riziko onemocnění stoupá s elevací sérového bilirubinu. Pigmentové kameny tvoří asi 25% všech žlučových kamenů. Za fyziologických podmínek se převážná část bilirubinu vyskytuje ve žluči ve formě konjugátů s kyselinou

glukuronovou. Nekonjugovaný bilirubin zde tvoří jen několik procent z celkového množství bilirubinu. Nekonjugovaný bilirubin ve žluči vzniká působením enzymu β -glukuronidázy. Vzhledem k vysokým koncentracím bilirubinu ve žluči představuje i malé procento nekonjugovaného bilirubinu vysokou koncentraci. Protože jeho rozpustnost ve vodě je podstatně nižší, musí být nekonjugovaný bilirubin ve žluči solubilizován, což se děje pomocí solí žlučových kyselin. K precipitaci bilirubinu, což je proces zahajující tvorbu pigmentových žlučových kamenů, tedy dochází při nerovnováze mezi koncentracemi solí žlučových kyselin, ionizovaného kalcia a anionických forem bilirubinu. GS je spojen se zvýšením biliární sekrece monokonjugátů bilirubinu. Monoglukuronozyl bilirubin je ve srovnání s bisglukuronozyl bilirubinem snadněji dekonjugován.

Bilirubin se v plazmě vyskytuje navázaný na protein (zejména na albumin) – ve 100 ml plasmy je navázáno cca 25 mg bilirubinu o vysoké afinitě. Některá léčiva soutěží s bilirubinem o toto vysoce afinitní místo, tzn. mohou bilirubin odstranit z vazby s albuminem, a způsobit tak pacientovi zdravotní komplikace. Gen UGT 1A1 je vysoce polymorfní jak v oblasti promototoru, tak v kódujících oblastech. Navíc existují kombinace jednotlivých variant genu. Tyto varianty také mohou vést k nedostatečné přeměně některých farmak.

2.2 Je alela 7TA protektivní pro svého nositele?

Prospívá nějak genotyp 7TA/7TA (= homozygot GS) svému nositeli? Jsou na tom jedinci s genotypem 6TA/6TA (=zdraví jedinci, „negilberti“) tj. hůře/lépe než jedinci s genotypem 6TA/7TA (heterozygot GS) a ti zase hůř/lépe než jedinci 7TA/ 7TA?

Vrozená hyperbilirubinémie by mohla svým antioxidačním účinkem chránit svého nositele před možným rizikem některých chorob, kde oxidační stres hraje důležitou roli v patogenezi. Jedná se o onemocnění kardiovaskulárního typu, cévní mozkovou příhodu a diabetes mellitus 2.typu. Protinádorovou úlohu by mohla hyperbilirubinémie ukázat na karcinomu prsu a ovaria. (Ryter P.W. et al.: Heme oxygenase-1/karbon monooxide:from

basic science to therapeutic applications, *Physiol Rev*, 2006, vol.86, p.583-650) (Schwertner HA, Vitek L, Gilbert syndrome, UGT +1 28 allele and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic application of bilirubin, *Atherosclerosis* 2008, vol.198, p.1-11) (Vitek et al.: The inverse association of elevated serum bilirubin levels, *J hepatol*, 2005, vol.42, p. 238-243)

.

3. MATERIÁL

Bylo vyšetřeno 217 pacientů, z toho 56 mužů a 161 žen, ve věku 10-66 let. Zpracovali jsme data od 83 homozygotů s genotypem 6TA/6TA (19 mužů, 64 žen), 102 heterozygotů 6TA/7TA (32 mužů, 70 žen) a 32 homozygotů 7TA/7TA (11 mužů, 21 žen).

4. METODIKA

Pro DNA vyšetřených pacientů byla použita laboratorní metoda PCR a následně fragmentální analýza dle Ernesta Beutlera. Současně bylo provedeno genealogické vyhodnocení.

Naměřené výsledky byly statisticky zpracovány Pearson chi kvadrát testem a metodou ANOVA s následným Tukeyho post-hoc testem. Samotnou laboratorní analýzu provedli zaměstnanci firmy GENVIA, s.r.o.

Sekvenování je metoda, která stanoví primární strukturu nukleové kyseliny, tj. určení její nukleotidového pořadí. Používá se Langerova enzymová metoda, v některých případech metoda dle Maxima a Gilberta. Obě techniky poskytují směs oligonukleotidů, často značených radionuklidem, které začínají určitým nukleotidem a končí v náhodném místě řetězce. Směs různě dlouhých oligonukleotidů se rozdělí elektroforézou v polyakrolovém gelu. Detekce jednotlivých řetězců se provádí pomocí autoradiografie. Analyzované molekuly se nejprve rozštěpí na vzájemně se překrývající fragmenty požadované délky, které se klonují ve vhodném vektoru. Značené produkty polymerační

reakce se elektroforeticky rozdělí a vyhodnocením autoradiografického obrazu se určí nukleotidové pořadí analyzovaného fragmentu DNA. Pořadí nukleotidů v celé molekule DNA se zjistí na základě analýzy nukleotidových sekvencí překrývajících se fragmentů.

Sekvenování DNA vyžaduje: vyhledání příslušného klonu v genomové nebo cDNA-knihovně, jeho namnožení a izolaci nekombinované DNA, vyštěpení cílové DNA-sekvence a její oddělení od vektorové DNA.

Dlouhé molekuly DNA se dále fragmentují a vzniklé štěpy se subklonují ve vektorech odvozených od fága M13. Je-li známa restriční mapa analyzované DNA, je možné fragmentaci provádět odpovídajícími restričními enzymy. Nebyla-li restriční analýza provedena, použije se náhodná enzymová nebo mechanická fragmentace DNA, kterou se získají řetězce vhodné délky. Vznikne tak vysoký počet vzájemně se překrývajících klonů, které se postupně sekvenují.

PCR (polymerázová řetězová reakce)

(polymerase chain reaction) je metoda zmožení určité sekvence DNA. Její specifčnost je založena na použití dvou výchozích nukleotidových jednotek (primerů), které hybridují do komplementárních sekvencí opačných vláken DNA a ohraničují žádanou sekvenci. Vzorek DNA je nejdříve zahříván, aby se oddělila obě vlákna, primery se nechají navázat na DNA a každé vlákno je kopírováno DNA-polymerasou počínajíc od primeru. Dvě vlákna DNA slouží pak jako matrice pro syntesu nové DNA ze dvou primerů. Opakování cyklů denaturace, připojení primerů k jejich komplementárním sekvencím a prodlužování připojených primerů DNA polymerasou vede k exponenciálnímu množení segmentů DNA a definované délce.

Fragmentová analýza umožní přesné stanovení velikosti DNA fragmentů s využitím kapilárové elektroforézy s následnou laserovou detekcí.

Zpracování údajů od jednotlivých pacientů zahrnovalo osobní anamnézu, rodinou anamnézu, genetické vyšetření, biochemické a hematologické výsledky a tvorbu rodokmenu (genealogické zpracování). Na základě těchto údajů jsme sestavili rodokmen pacienta (vč. věku a dg úmrtí jednotlivých členů rodiny) a mohli odhadnout riziko rekurence. Protože Gilbertův syndrom nepředstavuje život ohrožující onemocnění, homozygoté s genotypem 7TA/7TA nepotřebovali ani psychickou podporu, ani řešit případné těhotenství interrupcí.

Vyšetřovaní pacienti byli buď rodiče dítěte s potenciálním nebo známým genetickým postižením, nebo jedinec s abnormalitou nebo se abnormalita vyskytuje (či vyskytla) v rodině. Důležité ze strany pacientů bylo nezamíčet žádné údaje (potrat, umělé přerušování těhotenství, psychiatrická choroba v rodině atd.).

5. VÝSLEDKY

Celkem bylo vyšetřeno 217 pacientů, z toho 56 mužů a 161 žen, ve věku 10-66 let. Zpracovali jsme data od 83 homozygotů s genotypem 6TA/6TA (19 mužů, 64 žen), 102 heterozygotů 6TA/7TA (32 mužů, 70 žen) a 32 homozygotů 7TA/7TA (11 mužů, 21 žen).

CMP :

U genotypu 6TA/6TA onemocněli 3 muži, 0 žen (dle tab.č.11 - 4,8 %). Z pacientů s genotypem 6TA/7TA onemocněl nikdo (dle tab.č.11 - 0 %). U homozygotů 7TA/7TA onemocněli 4 muži a 3 ženy (dle tab.č.11 - 31,3 %). Statistická analýza prokázala fakt, že genotyp 7TA/7TA se liší od genotypu 6TA/7TA a genotypu 6TA/6TA. Genotyp 6TA/6TA a 6TA/7TA se od sebe neliší. Alela 6TA je protektivní.

KV :

Pacienti s genotypem 6TA/6TA onemocněli: 11 mužů a 9 žen (tab.č. 12 –21,7 %). Pacienti s genotypem 6TA/7TA onemocněli: 2 muži a 3 ženy (tab.č.12 – 4,9 %). Homozygoti s genotypem 7TA/7TA onemocnělo 8 mužů a 5 žen (tab.č. 12 – 37,5 %). Podle statistické analýzy se liší genotyp 6TA/7TA od 6TA/6TA a od 7TA/7TA. Neexistuje přímá úměra mezi chorobou a genotypem.

DM II.typu:

Homozygoti 6TA/6TA onemocněli : 16 mužů a 14 žen (tab.č.13 – 37,3%), s genotypem 6TA/7TA onemocněli: 18 mužů a 32 žen (tab.č.13 – 48 %), s genotypem 7TA/7TA onemocněli: 8 mužů a 14 žen (tab.č.13 – 65,6 %). Statistická analýza prokázala lineární trend, tj. existuje přímá úměra mezi genotypem a onemocněním.

CHL :

U pacientů s genotypem 6TA/6TA onemocnělo: 2 muži a 1 žena (tab.č.16 – 3,6 %), s genotypem 6TA/7TA onemocněli: 1 muž a 3 ženy (tab.č.16 – 3,9 %), s genotypem 7TA/7TA onemocněli: 2 muži a 6 žen (tab.č.16 – 25%). Podle statistické analýzy se genotyp 6TA/6TA a genotyp 6TA/7TA od sebe neliší. Alela 6TA je protektivní.

Ca M:

U žen s genotypem 6TA/6TA se karcinom mammy nevyskytoval (tab.č. 14 -0 %). U žen s genotypem 6TA/7TA se karcinom mléčné žlázy vyskytl v 7 případech (tab.č.14 - 2,9 %), u genotypu 7TA/7TA se vyskytl u 12 žen (tab.č.14 - 33,3%). Statistická analýza prokázala, že genotyp 6TA/6TA se neliší od 6TA/7TA. Alela 6TA je protektivní.

Ca O:

Karcinom ovaria se vyskytl u 12 žen s genotypem 6TA/6TA (tab.č.15 – 18,2 %), u 7 žen s genotypem 6TA/7TA (tab.č.15 – 10%) a u 12 žen s genotypem 7TA/7TA (tab.č.15 – 57,1 %). Podle statistické analýzy se neliší genotyp 6TA/6TA od genotypu 6TA/7TA. Existuje přímá úměra mezi chorobou a genotypem. Alela 6TA je protektivní.

5. DISKUSE

Antioxidační působení bilirubinu dokazují zahraniční studie. Tento fakt byl ověřen jak v experimentu na zvířecím modelu, tak ve vybraných klinických studiích. Výsledky vědců z Japonska naznačily, že bilirubin a biliverdin mohou být protektivní ve vztahu k diabetické nefropatii. Rovněž farmakum ATAZANAVIR zlepšuje endoteliální funkci u pacientů s DM 2.typu. Protektivitu bilirubinu potvrdila mexická studie, kdy bilirubin inhibuje aktivaci NADP-oxidázy, a tím snižuje riziko vzniku ischemické choroby srdeční a hypertenze. Studie dále naznačila možnost bilirubinu jako prevenci proti zánětlivým

onemocněním a rakovině. V rozsáhlé studii z Framinghamu (Framinghamská studie potomků, Framingham Offspring Study, FOS) bylo po dobu 24 let sledováno 1719 mužů a 1768 žen. Posuzován byl zejména výskyt kardiovaskulárních nemocí ve vztahu k hladinám bilirubinu v krevním séru a přítomnost alely UGT 1A1*28. Jedinci s touto mutací (=genotypem 7TA/7TA) měli přibližně třetinové riziko kardiovaskulárních nemocí ve srovnání s jedinci s genotypy 6TA/6TA a 6TA/7TA. Výše uvedené závěry byly platné pro mužskou i ženskou část populace. V některých vyspělých zemích (USA, Japonsko) dokonce farmakologicky (RIFAMPICIN, PROBENECID) navozují iatrogení Gilbertův syndrom.

RIFAMPICIN je baktericidní antibiotikum ze skupiny rifamycinů. Mechanismus účinku spočívá v inhibici RNA (blokuje aktivitu DNA-dependentní RNA polymerázy) v bakteriálních buňkách, tím je znemožněna transkripce do mRNA a nedochází k syntéze proteinů. Mexická studie přisuzuje PROBENECIDu a RIFAMPICINu preventivní, popř. kurativní účinek na široké spektrum onemocnění, kde oxidanty hrají důležitou patogenní roli. (Mc Carty MF: "Iatrogenic Gilbert syndrome" a strategy for reducing vascular and cancer risk by increasing plasma unconjugated bilirubin, *Med Hypotheses*, 2007, 69(5), p.974-994)

Podle tuzemských i zahraničních hepatologů je vznik černých pigmentových kamenů doprovázen Gilbertovým syndromem (stejně jako hemolytické stavy, idiopatické střevní záněty, postradiační ileitidy atd.) Pigmentové kameny vznikají zvýšenou sekrecí monokonjugátů bilirubinu náchylných k dekonjugaci. (Ohnaka K, Kono S, Inoguchi T, Yin G, Morita M, Adachi M, Kawate H, Takayanagi R.: Inverse associations of serum bilirubin with high sensitivity C-reactive protein, glycated hemoglobin and prevalence of type 2 diabetes in middle-aged and elderly Japanese men and women, *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Apr, 88(1) (103-110))

Hyperbilirubinémie ovlivňuje pacienty v kladném i záporném smyslu. Dokladem toho jsou některá léčiva. Hyperbilirubinémie zapříčiňuje buď jejich zesilující nežádoucí účinky, nebo naopak jsou podávána dlouhodobě v očekávání jejich antioxidačních účinků.

V případě GS se jedná o inhibitor topoizomerázy IRINOTECAN, používá se v terapii kolorektálního karcinomu. Základní látka s protinádorovými účinky byla v r.1966 izolována z rostliny *Camptotheca acuminata*. Je to alkaloid, nazvaný camptothecin (CPT). V r.1985 byl nalezen mechanismus jeho protinádorového účinku. Je jím inhibice topoizomerázy I (TOPO I). TOPO I se váže na jeden řetězec DNA a přerušuje ho. Vznikne ireparabilní jednovláknový zlom, který je pro buňku letální. Aby byl vliv CPT významný, musí být obsah TOPO I v buňce vysoký. Právě to má klíčový význam: zatímco ve zdravých buňkách lidských tkání je TOPO I málo, v nádorových buňkách (zejména v buňkách kolorektálního karcinomu) je jí značné množství. Zavedením irinotecanu a oxalplatinu do léčby metastatického karcinomu tlustého střeva došlo k výraznému zlepšení léčebných výsledků. První výsledky studií v kombinaci irinotecanu s fluorouracilem a leucovorinem, které přinesly zásadní obrat do léčby, byly publikovány v roce 2000. Ve FN MOTOL bylo od roku 1999 do 2004 léčeno 51 nemocných kombinací 180 mg/m² irinotecanu v 90 minutové infuzi první den s následným bolusovým podáním leucovorinu 200 mg/m² a 400mg/m² bolusovou aplikací 5-FU s nasedající 22 hodinovou infuzí první a druhý den každého cyklu po 14 dnech (FOLFIRI). Kompletní léčebné odpovědi bylo dosaženo u 6 nemocných (11,76 %), parciální odpověď u 11 (21,57 %), ke stabilizaci onemocnění došlo u 23 (45,1 %) nemocných a 11 (21,57 %) nemocných progredovalo na této léčbě. Medián přežívání v našem souboru byl 18 měsíců (95% CI, 16,93–19,07). Medián trvání odpovědi byl 9 měsíců (CI 95% 8,25–11,5). Kombinace FOLFIRI je léčbou první volby metastatického kolorektálního karcinomu, tato léčba prodlužuje přežití se zvládnutelnými nežádoucími účinky a při zachování dobré kvality života. Nicméně začlenění nových přípravků biologické cílené léčby může nadále zlepšit přežívání nemocných s touto diagnózou. U pacientů s GS by se však od užívání Irinotecanu mělo upustit pro zvýšenou neutropenii, hemorrhagii a úporné průjmy. (Prausová J., Kubíčková K., Linke Z.: Irinotecan v kombinaci s 5-fluorourcilem a leukovorinem v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu, Čas.Lék.čes., 2005, pp.747-751)

Pro ženy s Gilbertovým syndromem je kontraindikována kombinovaná léčba perorálními hormonálními kontraceptivy. Důvodem je amenorrhea, váhový přírůstek, bolesti hlavy a anemické projevy.

V USA byla provedena rozsáhlá studie přípravku PAZOPANIBu, který se používá k léčbě mnohočetného myelomu. Studie měla vyloučit současné zvýšení transamináz (ALT) a

bilirubinu, které by signalizovalo jaterní toxicitu. Hodnocení vyvrátilo tvrzení, že vlivem léčby Pazopanibem dochází ke zvýšení glukuronidace bilirubinu.

Mezi inhibitory nenukleosidové reverzní transkriptázy (INNRT) patří INDINAVIR, který je metabolizován cytochromem CYP P450 a částečně enzymem UGT (uridindifosfátglukuronidázy). Inhibuje reverzní transkriptázu tak, že upraví vazbu na aktivních místech. Tím způsobí změnu konformace, která inaktivuje enzymy. Mezi nežádoucí účinky Indinaviru (které jsou ještě zesíleny u GS) patří: nefrolitiasa, urolitiasa, ledvin.selhání, hyperbilirubinemie, alopecie a zvýšená hemolýza.

6. ZÁVĚR

6.1 GS a vybraná onemocnění

Výsledky týkající se CMP (cévní mozkové příhody) přisuzují protektivní vliv alele 6TA, při čemž se statisticky neliší genotyp 6TA/6TA od genotypu 6TA/7TA. Z toho vyvozují fakt, že u lidí trpících Gilbertovým syndromem se nijak nesnižuje pravděpodobnost vzniku této choroby.

Analytické vyhodnocení kardiovaskulárních chorob ukazuje, že se incidence výskytu tohoto onemocnění neliší od běžné populace. Neexistuje přímá úměra mezi genotypem a incidencí choroby. Statistické vyhodnocení neprokazuje možný protektivní vliv alely 7TA, čímž se nepotvrdily údaje ze zahraničních studií, které se zabývaly touto problematikou.

Existenci lineárního trendu (tj. přímé úměry mezi genotypem a výskytem choroby) vykazuje statistická analýza, u diabetu mellitu II.typu. Toto tvrzení dokazuje i hladina významnosti. Není rozdíl mezi alelou 6TA a alelou 7TA. Je zajímavé, že lidé trpící současně Gilbertovým syndromem a cukrovkou (tj. DM II. typu) mají nižší výskyt diabetických komplikací, tj. diabetické nefropatie, retinopatie a tzv. syndromu diabetické nohy.

U karcinomu prsu se ukazuje protektivní vliv alely 6TA, při tom se neliší genotyp 6TA/6TA od genotypu 6TA/7TA. Podle tab.č.14 téměř 1/3 (33,3 %) homozygotních 7TA/7TA pacientek prodělalo karcinom prsu.

Podobně dopadly i výsledky u karcinomu ovarií. Dle statistické analýzy se alela 6TA stala protektivní pro tuto chorobu. Genotyp 6TA/6TA se neliší od genotypu 6TA/7TA, což potvrdila i hladina signifikance. Nadpoloviční (tab.č.15 - 57,1%) výskyt rakoviny vaječníků u pacientek s genotypem 7TA/7TA hypoteticky můžeme přisoudit vyšší hladině koncentrace nádorového antigenu CA-125, který se vyskytuje u jaterních onemocnění.

Cholelithiasa je organicky spjata s GS (tj. biliární hypersekrece monokonjugátů bilirubinu podléhajících zvýšené hydrolyze s následnou precipitací nekonjugovaného bilirubinu ve žluči). Tomuto tvrzení odpovídají i výsledky v tab.č. 16 (25%). Avšak dle statistického vyhodnocení se alela 6TA stala spíše protektivní, přičemž se neliší genotyp 6TA/6TA od genotypu 6TA/7TA. Ve vyšetřovaném souboru pacientů nebyla odlišena cholelithiasa pigmentovaná od jiných typů cholelithiás (např. cholesterolová).

Při celkovém vyhodnocení nemohl být opomíjen věk pacientů. Analýza věku pacientů ukázala, že mezi jednotlivými skupinami byl statisticky signifikantní rozdíl (ANOVA, s následným Tukeyho post-hoc testem). Nejvyšší věk měli probandi ve skupině 7A/7A.

Vzhledem k těmto výsledkům lze tvrdit, že pokud došlo k nějakému zkreslení vlivem věku, byly analyzované výsledky falešně negativní (tj. nebyl odhalen protektivní vliv alely 7TA, kde ve skutečnosti je).

U pacientů trpících Gilbertovým syndromem doporučuji před aplikací cytostatik, nesteroidních protizánětlivých látek, antimykotik a perorálních antidiabetik vyšetřit hladinu bilirubinu a provést genotypizaci na přítomnost UGT 1A1*28. Zabráníme tak případným nežádoucím (až fatálním) účinkům výše jmenovaných farmak.

Z klinického hlediska je tato metabolická odchylka symptomatická. Prognóza GS je velice příznivá. Pacientova pracovní a sportovní zátěž není nijak omezená. Léčba není nutná,

většina pacientů s benigní hyperbilirubiněmi žádnou léčbu nepotřebuje. V případě subjektivních potíží lze indikovat hepatoprotektiva a jaterní dietu.

Ve sledovaném souboru jsme nezaznamenali u pacientů starších 30. let ústup obtíží spojených s diagnózou GS (což někteří autoři předpokládají).

Gilbertovým syndromem se v České republice zabývají v současné době 3 pracoviště (Praha, Klatovy, Nový Jičín). Ačkoliv je Gilbertův syndrom znám více než 100 let, přesné údaje o jeho výskytu v ČR nejsou známy. Podle zahraničních studií lze předpokládat 10% výskyt, častěji u mužů. Nynější světový výzkum ověřuje možné protektivní antioxidační účinky hyperbilirubinémie. Jestli se podaří díky bilirubinu snížit incidenci onemocnění způsobených oxidačním stresem, medicína se posune zase o krok dopředu

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY:

1. Otová B. A kol.: Lékařská biologie a genetik, Karolinum, 2008, 178-80-246-1594-3
2. Grim M., Druga R.: Základy anatomie 3. Trávicí, dýchací, močopohlavní a endokrinní systém, Galén, 2005, 80-7262-302-8
3. Konrádová V., Uhlík J., Vajner L.: Funkční histologie, H a H vyšehradská s.r.o., 2000, 80-86022-80-3
4. Nečas E. A kol.: Patologická fyziologie orgánových systémů část II, Karolinum, 2003, 80-246-0674-7
5. Kubánková V., Hendl J.: Statistika pro zdravotníky, AVICENUM, 1986
6. Havránek T.: Statistika pro biologické a lékařské vědy, Academia Praha, 1993, ISBN 80-200-0080-1

7. Vítek L.: Bilirubin a interní choroby, GRADA, 2009, 80-247-2351-8
8. Anděl M., Gregor P., Horák J.: Hematologie díl IIIb, Galén, 2001, 80-7262-085-1
9. Prausová J., Kubíčková K., Linke Z.: Irinotecan v kombinaci s 5-fluorourcilem a leukovorinem v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu, Čas.Lék.čes., 2005, pp.747-751
10. Fiksa Jan, CMP: diagnostika a léčba, Lékařské listy, 18/2008, p.12-14
11. Gerald Reaven: Inzulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease. The End of the Beginning, Circulation 2005, 112, p.3030-3032
12. Povýšil C. a kol.: Speciální patologie I.díl, UK-nakladatelství Karolinum, 2003, ISBN 80-7184-577-9
13. Křepelka P.: Spolupráce praktického lékaře a gynekologa v diagnostice a léčbě gynekologických nádorů, Lékařské listy 01/2011, p.21-23
14. Škrha J.: Chronické komplikace diabetu, Medicína po promoci , Suppl 8/2007, p.30-35
15. Pascal J.Goldschmidt-Clermont, Mark A.Craeage, Douglas W.Lorsordo, Gregory K.W.Lam: Atherosclerosis 2005, Recent Discoveries and Novel Hypotheses, Circulation 2005, 112, p.2248-3353
16. Nishikawa T., Edelsten D., Brownlee M.:The missing link: A single unifying mechanism for diabetic complications, Kidney Int 2000, 58(Suppl 77), p.26-30
17. Kalousová M., Novotný L, Zima T, Braun M. Vítek L.: Decreased levels of advanced glycation end-produkts in patients with Gilbert syndrome, Cell Mol biol, 2005 Sep 30, 51(4), 387-392
18. Nečas E.a kol.: Obecná patologická fyziologie, Karolinum, 2000, 80-246-0051X
19. Ryter P.W. et al.: Heme oxygenase-1/karbon monooxide:from basic science to therapeutic aplications, Physiol Rev, 2006, vol.86, p.583.650

20. Schwertner HA, Vitek L, Gilbert syndrome, UGT +1 28 allele and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic application of bilirubin, *Atherosclerosis* 2008, vol.198, p.1-11
21. Vitek et al.: The inverse association of elevated serum bilirubin levels, *J hepatol*, 2005, vol.42,p. 238-243
22. Ohnaka K, Kono S, Inoguchi T, Yin G, Morita M, Adachi M, Kawate H, Takayanagi R.,: Inverse associations of serum bilirubin with high sensitivity C-reactive protein, glycated hemoglobin and prevalence of type 2 diabetes in middle-aged and elderly Japanese men and women, *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Apr, 88(1), 103-110
23. Mc Carty MF : "Iatrogenic Gilbert syndrome"--a strategy for reducing vascular and cancer risk by increasing plasma unconjugated bilirubin, *Med Hypotheses*, 2007, 69(5),p.974-994
24. Kapras J., Kohoutová M.: Kapitoly z lékařské biologie a genetiky III., Karolinum, 2007, 978-80-246-0001-7
25. Soukupová M., Soukup F.: Kapitoly z lékařské biologie a genetiky II., Karolinum, 2005, 80-7184-581-7
26. Ehrman J., Hůlek P. a kol.: Hepatologie, GRADA, Praha, 2010, ISBN 80-247-3118-6
27. Hynie S.: Farmakologie v kostce, Triton, 2001. 80-7254-181-1
28. Monhart V.: Mikroalbuminurie –stále opomíjené vyšetření nejen u hypertenze, *Lékařské listy* 4/2010, p.12-13
29. Lee JS , Wang J , Martin M , S Germer , Kenwright , Benayed R , O Spleiss , Platt , Pilson R , Hemmings , Weinblatt ME , Kaplowitz N , J Krasnow,“ Genetic variation in UGT1A1 typical of Gilbert syndrome is associated with unconjugated hyperbilirubinemia in patients receiving tocilizumab Pharmacogenet Genomics. 2011 Mar 15.

30. Muray R.K, Granner D.K. et.al.:Harperova biochemie, Nakladatelství a vydavatelství H a H, 1998, ISBN 80-85787-38-5
31. Nusbaum L.R., McInnes R.R., Willard F.H.: Klinická genetika, TRITON, 2004, ISBN 80-7254-475-6
32. Vitek L.: Cholelitiáza-velmi časté a drahé onemocnění, Zdravotnické noviny 14/2011, p.20
33. Billing H.: Bilirubin Metabolism, Diseases of the Liver, Lippincott, 1975, p.287-313
34. (Eschbach JW, Egrie Jc, Downing MR, Browne JK, Adamson JW: Correction of the anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase 1 and phase 2 clinical trial, N Engl J Med 316, p.73-78)

PŘÍLOHY – tabulky

Tab.č.1: Soubor vyšetřených pacientů

SOUBOR VYŠETŘENÝCH PACIENTŮ

GENOTYP	6TA/6TA				6TA/7TA				7TA/7TA			
	MUŽI		ŽENY		MUŽI		ŽENY		MUŽI		ŽENY	
	N	Z	N	Z	N	Z	N	Z	N	Z	N	Z
CMP	3	16	0	64	0	32	0	70	7	4	3	18
Kardiovask.	11	8	9	54	2	30	3	66	8	3	5	16
DM II	16	3	14	50	18	14	32	38	8	3	14	7
Ca M	X	X	64	64	X	X	2	68	X	X	6	15
Ca O	X	X	12	52	X	X	7	63	X	X	12	9
CHL	2	17	1	63	1	31	3	67	2	9	6	15

LEGENDA:

N.....nemocní

Z.....zdraví

M.....muži

F.....ženy

CMP.....cévní mozková příhoda

KV.....kardiovaskulární onemocnění

DM II.....diabetes mellitus II.typu (tzv.“cukrovka“)

Ca M.....karcinom mammy

Ca O.....karcinom ovaria

CHL.....cholelithiosa

Tab.č.2: Celkový přehled vyšetřovaných pacientů

CELKOVÝ PŘEHLED VYŠETŘOVANÝCH PACIENTŮ

PAC.	GENOTYP	POHL	CMP	KV	DM II	Ca M	Ca O	CHL
1	6TA/6TA	F	0	0	0	0	1	0
2	6TA/6TA	F	0	0	1	0	0	1
3	6TA/6TA	F	0	0	0	0	1	0
4	6TA/6TA	F	0	0	1	0	0	0
5	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
6	6TA/6TA	F	0	0	1	0	1	0
7	6TA/6TA	M	0	1	1	0	0	1
8	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
9	6TA/6TA	F	0	0	0	0	1	0
10	6TA/6TA	F	0	0	1	0	0	0
11	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
12	6TA/6TA	F	0	1	0	0	1	0
13	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
14	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
15	6TA/6TA	M	0	0	1	0	0	0
16	6TA/6TA	M	1	0	1	0	0	0
17	6TA/6TA	M	0	0	1	0	0	0
18	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
19	6TA/6TA	F	0	0	1	0	0	0

20	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
21	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
22	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
23	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
24	6TA/6TA	F	0	0	1	0	0	0
25	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
26	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
27	6TA/6TA	F	0	0	0	0	1	0
28	6TA/6TA	F	0	1	1	0	0	1
29	6TA/6TA	M	0	1	1	0	0	0
30	6TA/6TA	F	0	0	0	0	1	0
31	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
32	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
33	6TA/6TA	F	1	0	1	0	0	0
34	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
35	6TA/6TA	F	0	0	0	0	1	0
36	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
37	6TA/6TA	F	0	0	0	0	1	0
38	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
39	6TA/6TA	M	0	1	1	0	0	0
40	6TA/6TA	M	0	1	1	0	0	0
41	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
42	6TA/6TA	F	0	1	1	0	0	0

43	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
44	6TA/6TA	F	0	1	1	0	0	0
45	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
46	6TA/6TA	M	0	1	0	0	0	0
47	6TA/6TA	M	0	1	0	0	0	0
48	6TA/6TA	M	0	1	0	0	0	0
49	6TA/6TA	F	0	0	1	0	0	0
50	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
51	6TA/6TA	M	0	1	1	0	0	0
52	6TA/6TA	M	0	0	1	0	0	0
53	6TA/6TA	F	0	0	0	0	1	0
54	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
55	6TA/6TA	F	0	0	1	0	0	0
56	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
57	6TA/6TA	F	0	1	0	0	0	0
58	6TA/6TA	F	0	0	0	0	1	0
59	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
60	6TA/6TA	F	0	0	1	0	1	0
61	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
62	6TA/6TA	F	0	0	1	0	0	0
63	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
64	6TA/6TA	F	0	1	0	0	0	0
65	6TA/6TA	M	0	0	1	0	0	0

66	6TA/6TA	F	0	0	1	0	0	0
67	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
68	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
69	6TA/6TA	M	1	0	1	0	0	0
70	6TA/6TA	M	0	0	1	0	0	0
71	6TA/6TA	F	0	0	1	0	0	0
72	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
73	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
74	6TA/6TA	F	0	0	1	0	0	0
75	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
76	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
77	6TA/6TA	M	1	1	1	0	0	0
78	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
79	6TA/6TA	F	0	0	0	0	0	0
80	6TA/6TA	M	0	0	1	0	0	0
81	6TA/6TA	F	0	1	0	0	0	0
82	6TA/6TA	F	0	1	0	0	0	0
83	6TA/6TA	F	0	1	0	0	0	0
84	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
85	6TA/7TA	F	0	0	1	0	1	0
86	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
87	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	1
88	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0

89	6TA/7TA	F	0	0	1	0	1	0
90	6TA/7TA	M	0	0	0	0	0	0
91	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	1
92	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
93	6TA/7TA	F	0	0	0	0	1	0
94	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
95	6TA/7TA	M	0	1	1	0	0	0
96	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
97	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
98	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
99	6TA/7TA	F	0	0	0	0	1	0
100	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
101	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
102	6TA/7TA	M	0	0	0	0	0	0
103	6TA/7TA	F	0	1	1	0	1	0
104	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
105	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
106	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
107	6TA/7TA	M	0	0	0	0	0	0
108	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
109	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
110	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
111	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0

112	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
113	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
114	6TA/7TA	M	0	0	0	0	0	0
115	6TA/7TA	F	0	0	1	1	1	0
116	6TA/7TA	M	0	0	0	0	0	0
117	6TA/7TA	M	0	0	0	0	0	0
118	6TA/7TA	M	0	1	1	0	0	0
119	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
120	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
121	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
122	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
123	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
124	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
125	6TA/7TA	F	0	1	1	0	1	0
126	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
127	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
128	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
129	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
130	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
131	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
132	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	1
133	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
134	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0

135	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
136	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
137	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	1
138	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
139	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
140	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
141	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
142	6TA/7TA	M	0	0	0	0	0	0
143	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
144	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
145	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
146	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
147	6TA/7TA	F	0	1	1	0	0	0
148	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
149	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
150	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
151	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
152	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
153	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
154	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
155	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
156	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
157	6TA/7TA	M	0	0	0	0	0	0

158	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
159	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
160	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
161	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
162	6TA/7TA	M	0	0	0	0	0	0
163	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
164	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
165	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
166	6TA/7TA	M	0	0	0	0	0	0
167	6TA/7TA	M	0	0	0	0	0	0
168	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
169	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
170	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
171	6TA/7TA	M	0	0	0	0	0	0
172	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
173	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
174	6TA/7TA	F	0	0	1	1	0	0
175	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
176	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
177	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
178	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
179	6TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
180	6TA/7TA	M	0	0	0	0	0	0

181	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
182	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
183	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
184	6TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
185	6TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
186	7TA/7TA	F	0	0	0	1	1	1
187	7TA/7TA	F	1	0	1	0	1	0
188	7TA/7TA	F	0	1	1	1	1	0
189	7TA/7TA	M	1	1	1	0	0	0
190	7TA/7TA	M	0	1	1	0	0	0
191	7TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
192	7TA/7TA	F	1	0	1	0	1	0
193	7TA/7TA	F	0	0	0	1	1	1
194	7TA/7TA	M	0	0	1	1	0	1
195	7TA/7TA	M	1	1	1	0	0	0
196	7TA/7TA	F	0	0	1	1	0	0
197	7TA/7TA	F	0	1	1	1	0	1
198	7TA/7TA	M	0	0	1	0	0	0
199	7TA/7TA	M	1	0	0	0	0	0
200	7TA/7TA	M	1	1	1	0	0	0
201	7TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
202	7TA/7TA	F	0	1	1	0	1	0
203	7TA/7TA	M	0	1	1	0	0	0

204	7TA/7TA	F	1	0	0	0	0	0
205	7TA/7TA	F	0	1	1	0	1	0
206	7TA/7TA	F	0	0	0	0	0	1
207	7TA/7TA	F	0	0	1	0	1	0
208	7TA/7TA	M	1	1	1	0	0	0
209	7TA/7TA	F	0	0	0	1	1	1
210	7TA/7TA	F	0	0	1	0	0	0
211	7TA/7TA	F	0	0	1	0	1	1
212	7TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
213	7TA/7TA	F	0	0	0	0	0	0
214	7TA/7TA	F	0	0	1	1	1	1
215	7TA/7TA	M	1	1	0	0	0	0
216	7TA/7TA	F	0	1	1	0	1	0
217	7TA/7TA	M	1	0	0	0	0	0

LEGENDA:

N.....nemocní

Z.....zdraví

M.....muži

F.....ženy

CMP.....cévní mozková příhoda

KV.....kardiovaskulární onemocnění

DM II.....diabetes mellitus II.typu (tzv.“cukrovka“)

Ca M.....karcinom mammy

Ca O.....karcinom ovaria

CHL.....cholelithiosa

Tab.č.11: CMP

CMP

POHLAVÍ	MUZI (M)		ZENY (F)	
GENOTYP	MZ	MN	FZ	FN
7TA/7TA	7	4	3	18
6TA/7TA	0	32	0	70
6TA/6TA	3	16	0	64

LEGENDA:

N.....nemocní

Z.....zdraví

M.....muži

F.....ženy

CMP.....cévní mozková příhoda

Tab.č.12: KV

KV

POHLAVÍ	MUZI (M)		ZENY (F)	
GENOTYP	MZ	MN	FZ	FN
7TA/7TA	8	3	5	16
6TA/7TA	2	30	3	66
6TA/6TA	11	8	9	54

LEGENDA:

N.....nemocní

Z.....zdraví

M.....muži

F.....ženy

KV.....kardiovaskulární onemocnění

Tab.č.13: DM II

DM II

POHLAVÍ	MUŽI (M)		ŽENY (F)	
GENOTYP	MZ	MN	FZ	FN
7TA/7TA	8	3	14	17
6TA/7TA	18	14	32	38
6TA/6TA	16	3	14	50

LEGENDA:

N.....nemocní

Z.....zdraví

M.....muži

F.....ženy

DM II.....diabetes mellitus II.typu (tzv.“cukrovka“)

Tab.č.14: Ca M

Ca M

POHLAVÍ	ŽENY (F)	
GENOTYP	FZ	FN
7TA/7TA	6	15
6TA/7TA	2	68
6TA/6TA	0	64

LEGENDA:

N.....nemocní

Z.....zdraví

M.....muži

F.....ženy

Ca M.....karcinom mammy

Tab.č.15: Ca O

Ca O

POHLAVÍ	ŽENY (F)	
GENOTYP	FZ	FN
7TA/7TA	12	9
6TA/7TA	7	63
6TA/6TA	12	52

LEGENDA:

N.....nemocní

Z.....zdraví

M.....muži

F.....ženy

Ca O.....karcinom ovaria

Tab.č.16: CHL

CHL

POHLAVÍ	MUZI (M)		ZENY (F)	
GENOTYP	MZ	MN	FZ	FN
7TA/7TA	2	9	6	15
6TA/7TA	1	31	3	67
6TA/6TA	2	17	1	63

LEGENDA:

N.....nemocní

Z.....zdraví

M.....muži

F.....ženy

CHL.....cholelithiosa

Tab.č.17: Věkové rozložení pacientů

VĚKOVÉ ROZLOŽENÍ PACIENTŮ

CHOROBA	VĚK					
	0-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70
CMP	0	0	0	1	3	9
KV	0	0	6	6	10	16
DM II	1	4	4	10	31	44
Ca M	0	0	3	3	2	0
Ca O	0	0	2	11	12	6
CHL	0	2	8	5	0	0

Tab.č.18: Věkové rozložení podle vybraných chorob

Věkové rozložení dle chorob

CMP

	VEK					
GENOTYP	0-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70
6TA/6TA	0	0	0	1	3	0
6TA/7TA	0	0	0	0	0	0
7TA/7TA	0	0	0	0	3	7

KV

	VEK					
GENOTYP	0-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70
6TA/6TA	0	0	3	3	5	9
6TA/7TA	0	0	2	1	1	1
7TA/7TA	0	0	0	2	5	5

DM II

	VEK					
GENOTYP	0-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70
6TA/6TA	0	3	2	4	11	10
6TA/7TA	1	1	1	11	13	23
7TA/7TA	0	0	0	4	7	11

Ca M

	VEK					
GENOTYP	0-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70
6TA/6TA	0	0	0	0	0	0
6TA/7TA	0	0	1	1	0	0
7TA/7TA	0	0	2	2	2	0

Ca O

	VEK					
GENOTYP	0-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70
6TA/6TA	0	0	0	3	7	2
6TA/7TA	0	0	1	3	2	1
7TA/7TA	0	0	1	5	3	3

CHL

	VEK					
GENOTYP	0-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70
6TA/6TA	0	0	1	2	0	0
6TA/7TA	0	1	2	1	0	0
7TA/7TA	0	1	4	3	0	0

Tab.č.19: Procentuální zastoupení chorob

PROCENTUÁLNÍ ZASTOUPENÍ CHOROB

genotyp	6TA/6TA		6TA/7TA		7TA/7TA	
	počet	%	počet	%	počet	%
CMP	3	2,49	0	0	10	3,2
KV	20	16,6	5	5,1	13	4,16
DM II	30	24,9	50	51	22	7,04
Ca M	0	0	2	1,4	6	1,26
Ca O	12	7,68	7	4,9	12	2,52
CHL	3	2,49	4	4,08	8	2,56

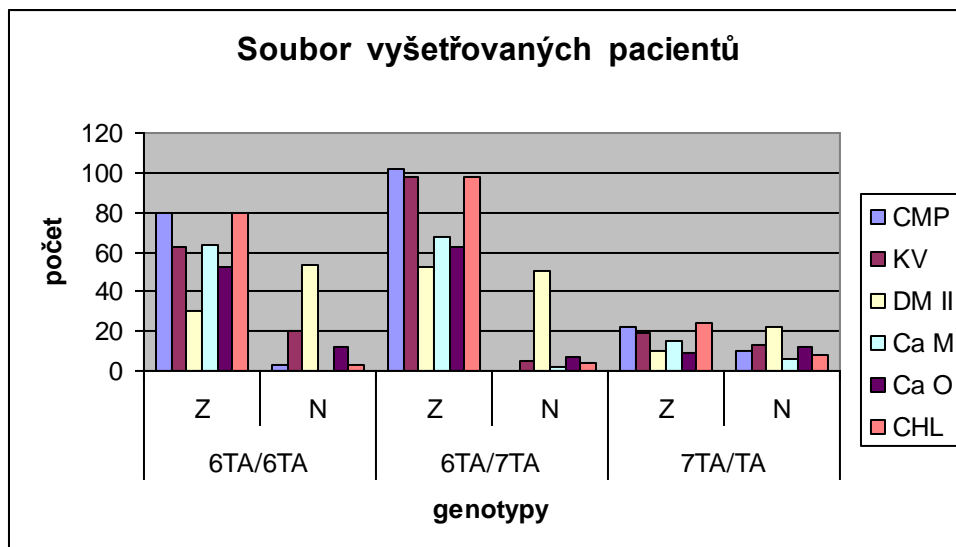
Tab.č.20: Soubor pacientů

Soubor pacientů

Genotyp			
Pohlaví	6TA/6TA	6TA/7TA	7TA/7TA
M	24	21	11
F	59	81	21
Celkem	83	102	32
% zastoupení	39,52	46,79	14,68

PŘÍLOHY : grafy

Graf č.1: Soubor vyšetřovaných pacientů



CMP.....cévní mozková příhoda

KV.....kardiovaskulární onemocnění

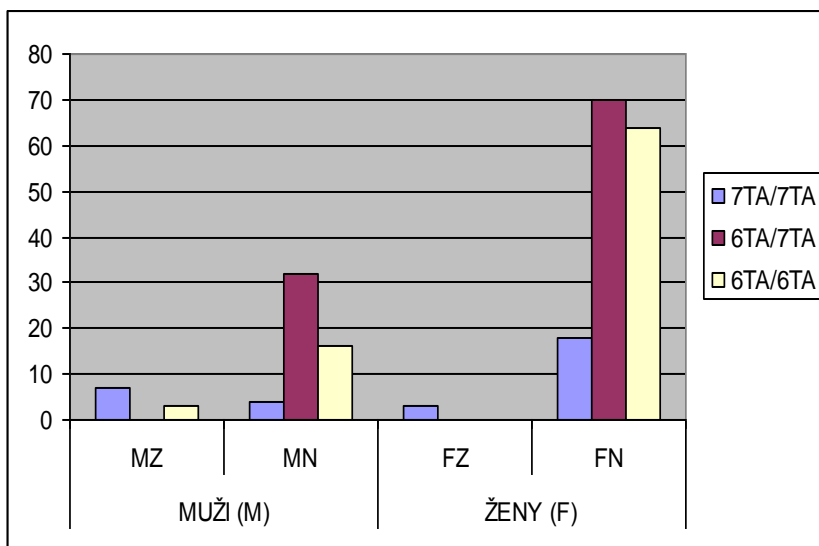
DM II.....diabetes mellitus II.typu

Ca M.....karcinom mammy

Ca O.....karcinom ovaria

CHL.....cholelithiosa

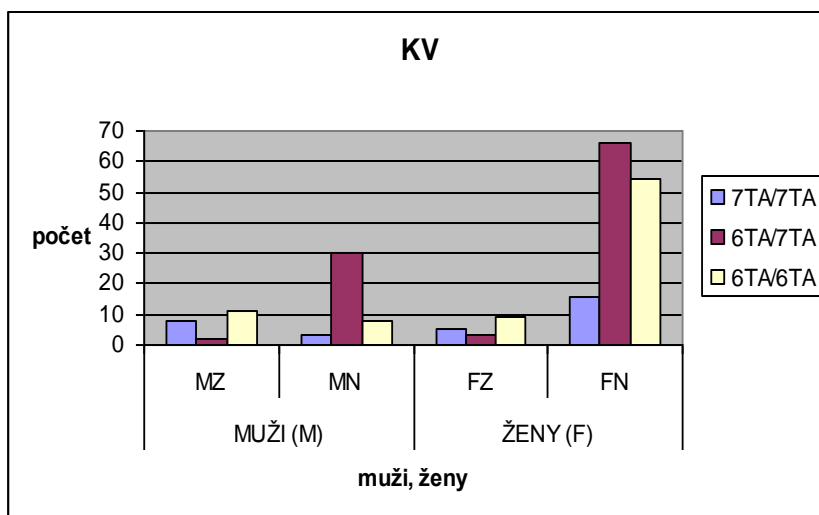
Graf č.2: CMP



LEGENDA:

MN.....muži – nemocní
 MZ.....muži – zdraví
 FN.....ženy – nemocné
 FZ.....ženy - zdravé

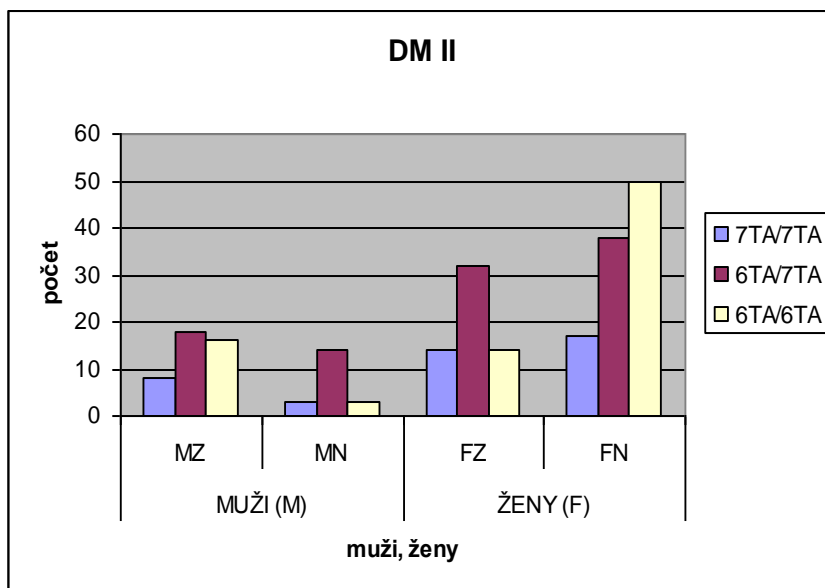
Graf.č.3: KV



LEGENDA:

MN.....muži – nemocní
 MZ.....muži – zdraví
 FN.....ženy – nemocné
 FZ.....ženy – zdravé

Graf.č.4: DM II



LEGENDA:

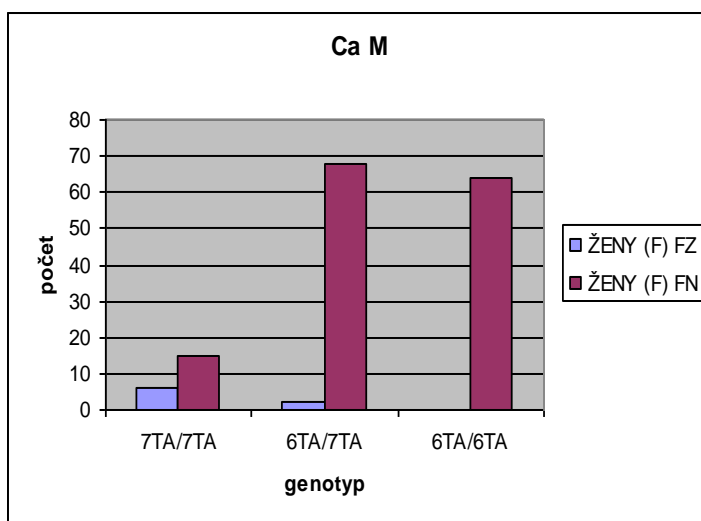
MN.....muži – nemocní

MZ.....muži – zdraví

FN.....ženy – nemocné

FZ.....ženy - zdravé

Graf.č.5: Ca M

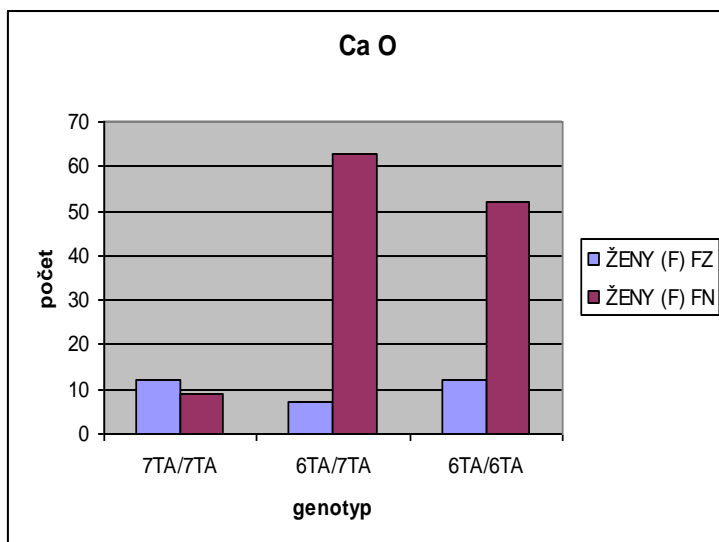


LEGENDA:

FN.....ženy – nemocné

FZ.....ženy – zdravé

Graf.č.6: Ca O

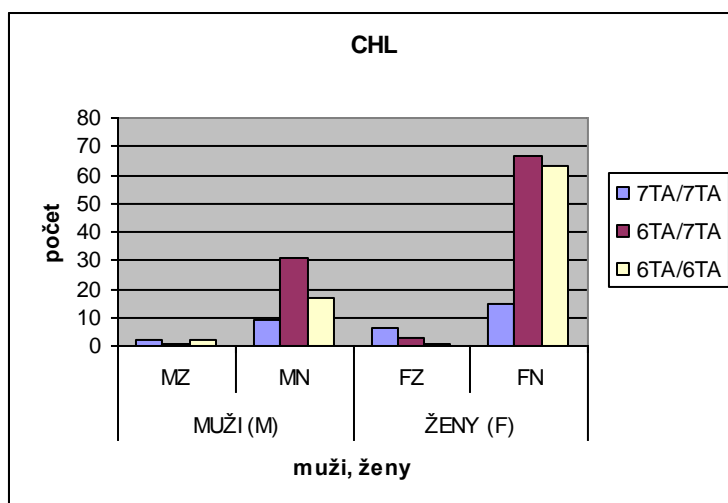


LEGENDA:

FN..... ženy – nemocné

FZ.....ženy - zdravé

Graf č.7: CHL



LEGENDA:

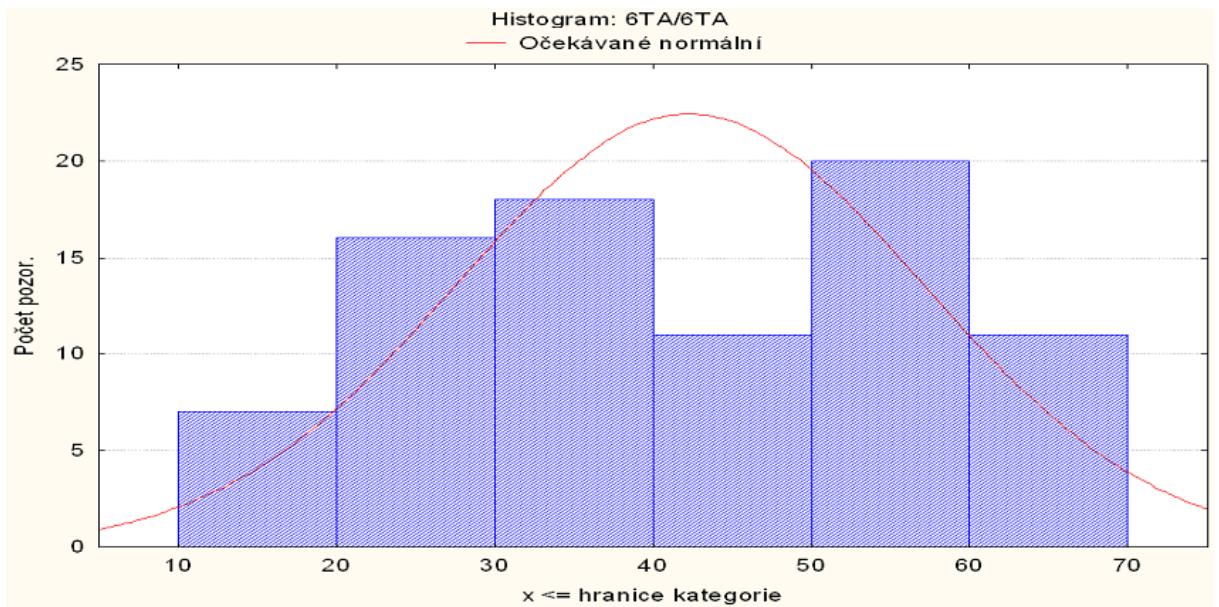
MN.....muži – nemocní

MZ.....muži – zdraví

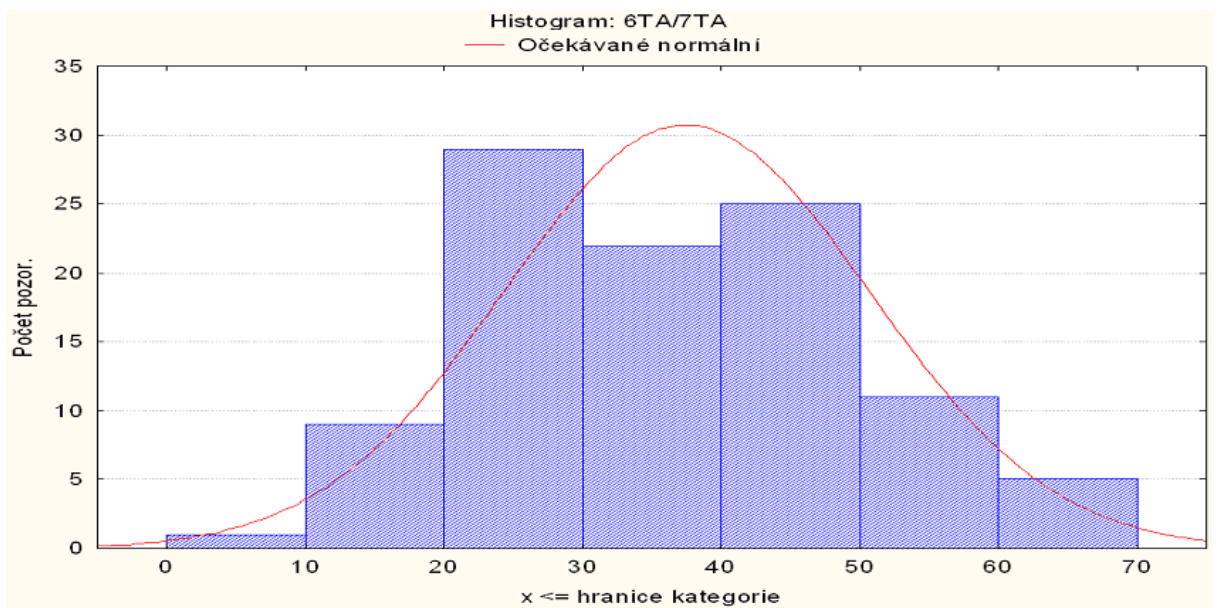
FN.....ženy – nemocné

FZ.....ženy - zdravé

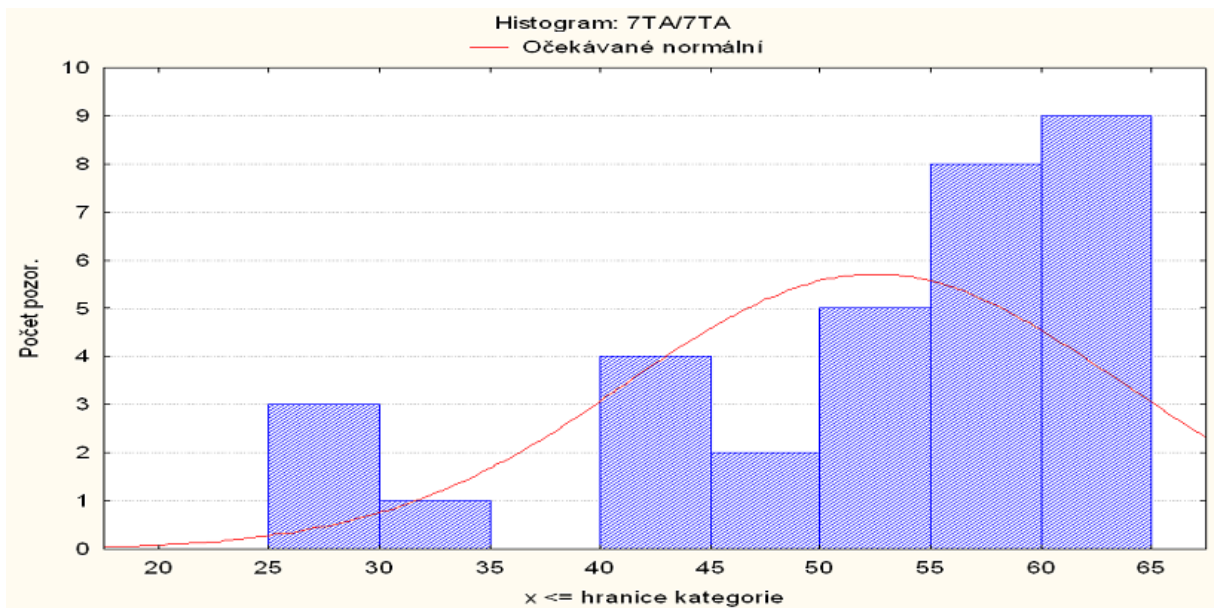
Graf č.8: Věkové rozložení u genotypu 6TA/6TA



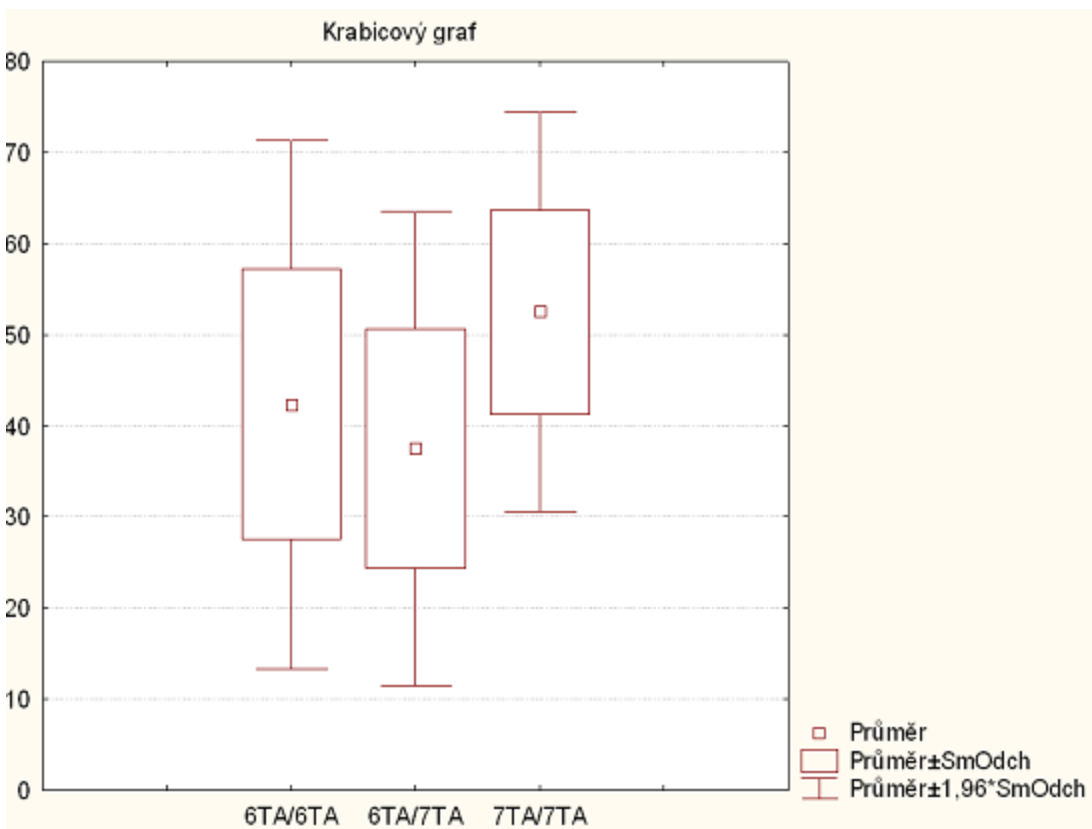
Graf č.9: Věkové rozložení u genotypu 6TA/7TA



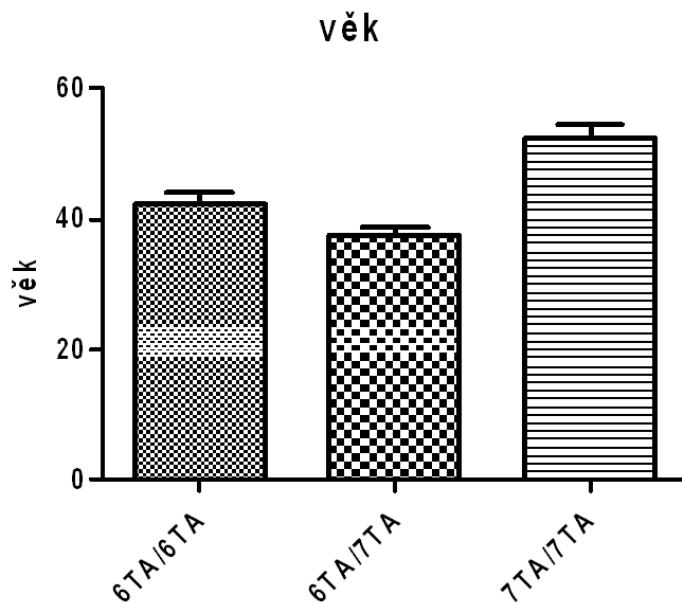
Graf č.10: Věkové rozložení u genotypu 7TA/7TA



Graf č.11: Statistické vyhodnocení věku

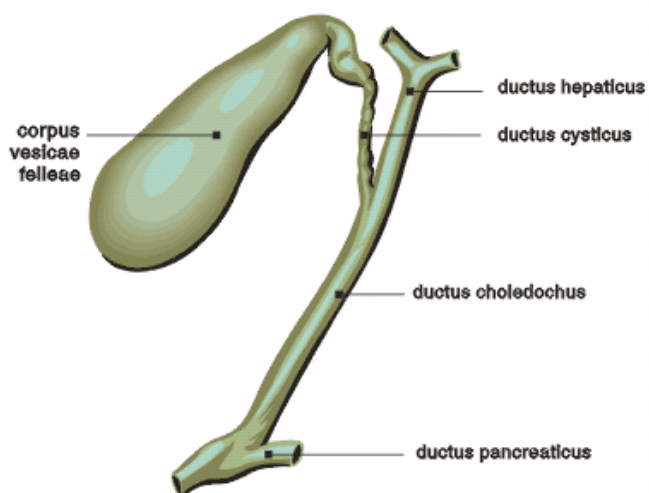


Graf č.12: Věkové porovnání jednotlivých genotypů

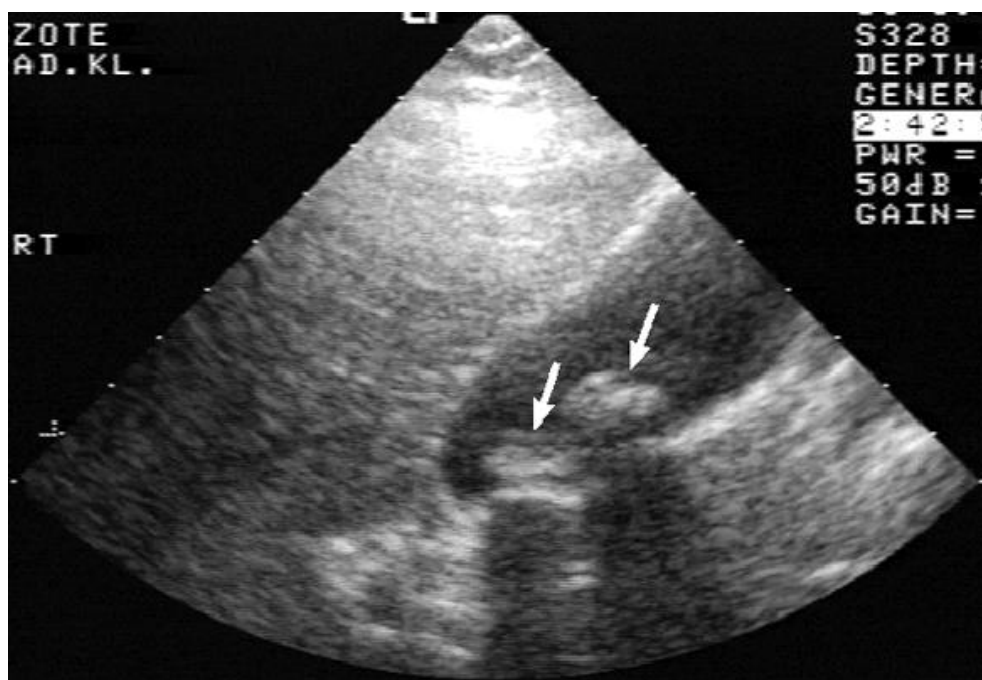


PŘÍLOHY: obrázky

Obr.č.1: Anatomie žlučových cest



Obr.č.2: Cholelithiasa – sonografický snímek

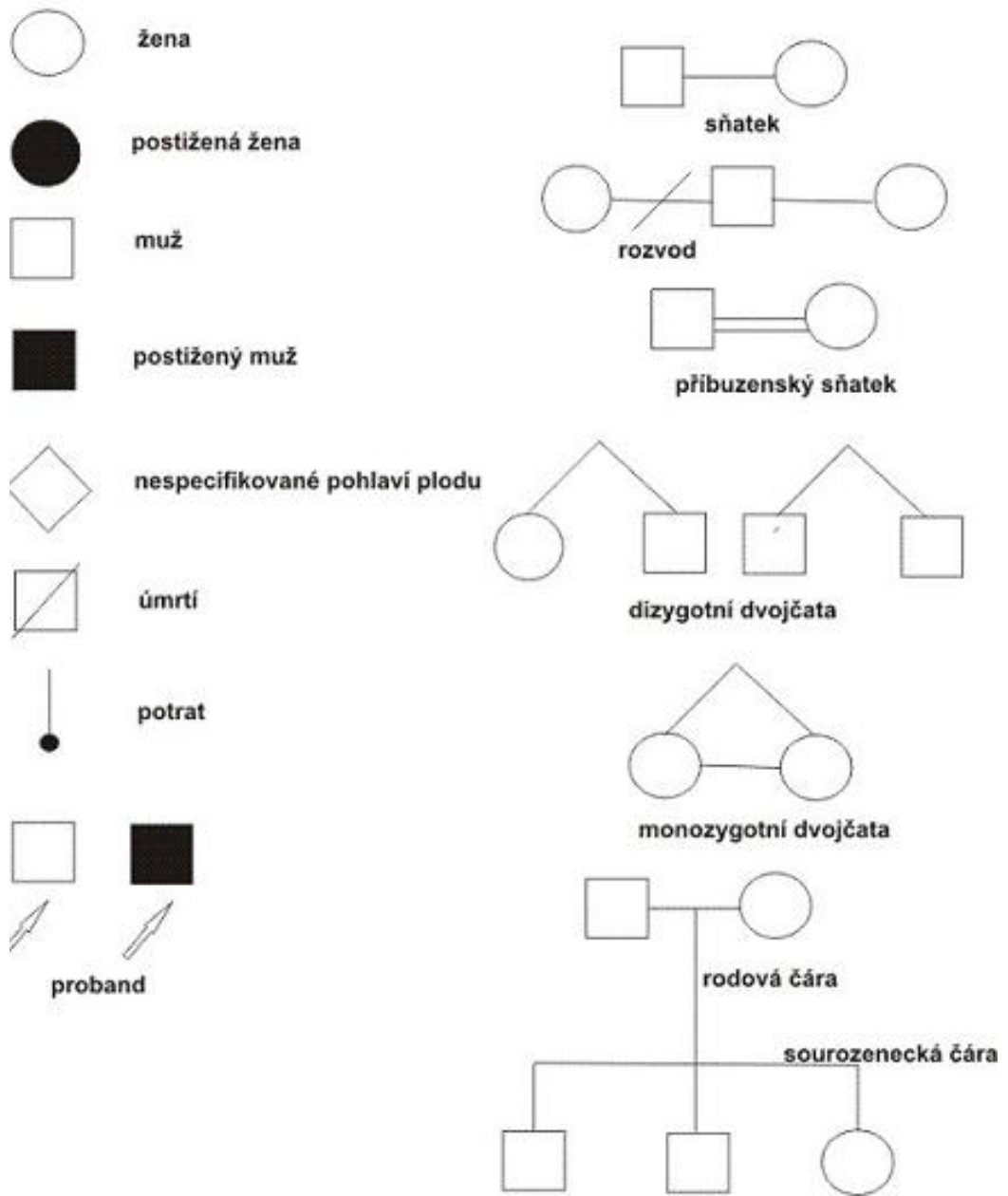


Obr.č.3: Žlučové konkrementy

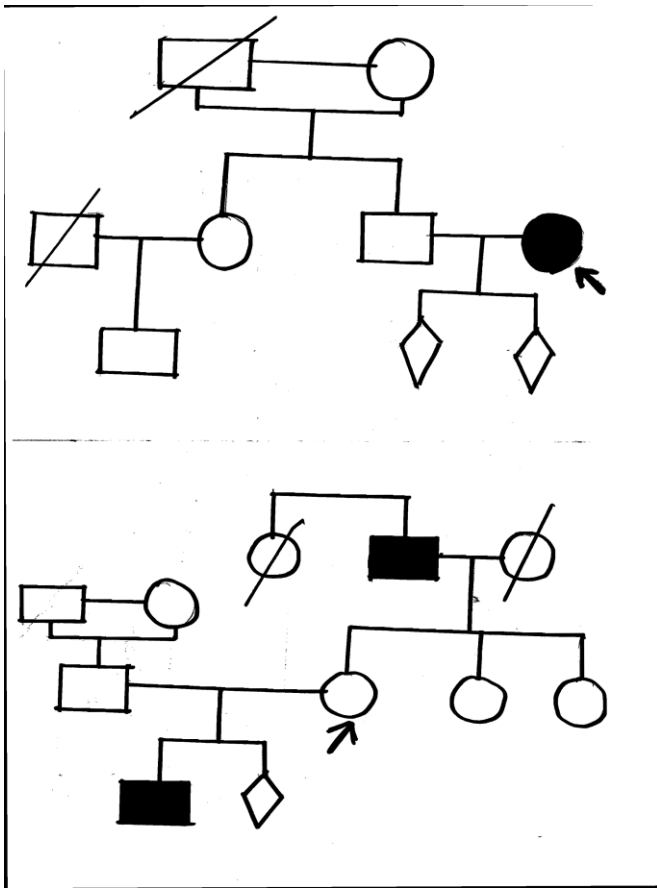


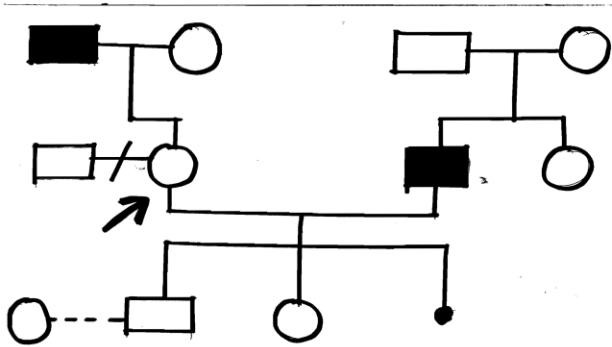
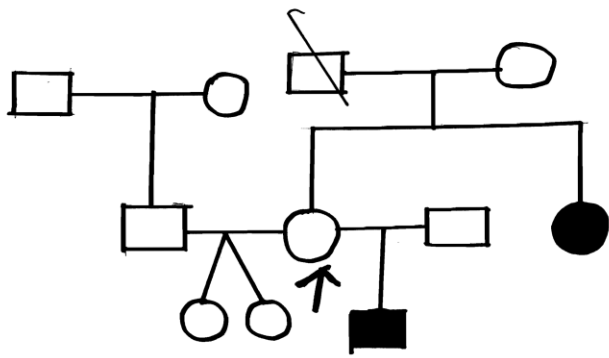


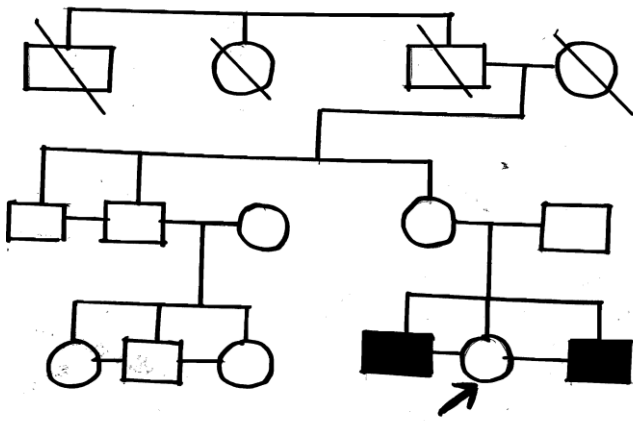
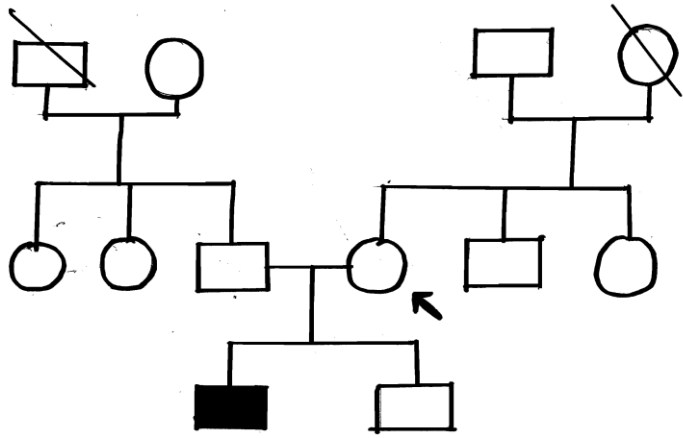
Obr.č.4 : Genealogická schémata



Obr.č.5, 6, 7 : Konkrétní rodokmenová schémata







Obr.č.8 : Vyhodnocení jednotlivých vzorků

