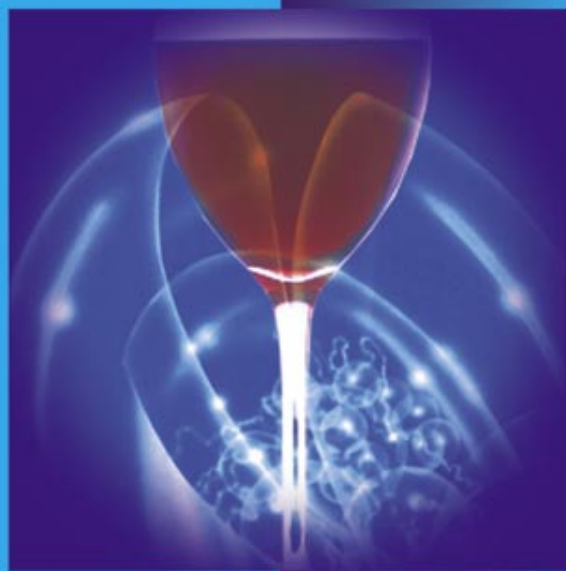


MM

MALÁ
MONOGRAFIE

Jiří Ehrmann jr., Petr Schneiderka,
Jiří Ehrmann

ALKOHOL A JÁTRA



 GRADA

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

ALKOHOL A JÁTRA

Hlavní autor:

Doc. MUDr. Jiří Ehrmann, Ph.D.

Spoluautoři:

Doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc.

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

Recenzenti:

Prof. MUDr. Stanislav Štípek, DrSc.

MUDr. Eva Honsová

Kniha vyšla za podpory grantů VZ MŠMT 6198959216 a IGA MZ ČR NR/7814-3.

© Grada Publishing, a.s., 2006

Cover Photo © Corel Photos, 2006

Obrázky dodali autoři.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2519. publikaci

Odpovědná redaktorka PhDr. Viola Lyčková

Sazba a zlom Milan Vokál

Počet stran 168 + 16 stran barevné přílohy

1. vydání, Praha 2006

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 80-247-1048-X (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6329-3 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Úvod	11
1 Vznik a výroba etylalkoholu a alkoholických nápojů	13
(P. Schneiderka)	
2 Metabolismus a vylučování etylalkoholu	15
(P. Schneiderka)	
2.1 Alkoholdehydrogenázová cesta	16
2.2 MEOS	18
2.3 Kataláza	18
3 Laboratorní vyšetření a metody detekce a stanovení etanolu v biologickém materiálu	19
(P. Schneiderka)	
3.1 Laboratorní ukazatele konzumace alkoholu a ostatní biochemická vyšetření při abúzu alkoholu	19
3.1.1 Testy prostupnosti a integrity membrán hepatocytu	19
3.1.2 Vyšetření poruch metabolických funkcí jater	23
3.1.3 Vyšetření zaměřená na poruchy v tvorbě a vylučování žluči	33
3.1.4 Vyšetření exokrinních funkcí pankreatu	40
3.1.5 Ostatní biochemická vyšetření	42
3.2 Detekce a stanovení etylalkoholu	43
4 Patobiochemie akutní a chronické intoxikace etanolem	45
(P. Schneiderka)	
4.1 Akutní intoxikace	45
4.2 Chronická intoxikace	46
5 Etanol a reaktivní radikály	49
(P. Schneiderka)	
6 Etanol a metabolismus železa, hemochromatóza, porfyrie	51
(P. Schneiderka, J. Ehrmann jr.)	
6.1 Metabolismus železa	51
6.2 Metabolismus porfyrinů, porfyrie	52

6.3	Terminologické poznámky z pohledu histopatologa	53
6.4	Morfologická detekce Fe v játrech	53
6.5	Morfologické nálezy při hemochromatóze	54
6.6	Morfologické nálezy při sekundární hemosideróze	54
6.6.1	Morfologické nálezy při hemosideróze u alkoholického postížení	55
6.7	Morfologické nálezy při porphyria cutanea tarda (PCT)	55
6.8	Morfologické nálezy při erythropoetické porfyrrii (EP)	56
7	Alkoholická steatóza	57
	<i>(J. Ehrmann, P. Schneiderka, J. Ehrmann jr.)</i>	
7.1	Charakteristické morfologické změny a nálezy	57
7.1.1	Diferenciální diagnostika příčin steatózy	59
7.2	Klinický obraz	61
7.3	Diagnostika	61
7.3.1	Laboratorní nálezy	61
7.3.2	Zobrazovací metody	62
7.4	Prognóza	62
8	Steatohepatitida	63
	<i>(J. Ehrmann, P. Schneiderka, J. Ehrmann jr.)</i>	
8.1	Charakteristické morfologické změny a nálezy	63
8.1.1	Diferenciální diagnóza	65
8.1.2	Morfologické prognostické znaky rizika přechodu do cirhózy	66
8.2	Klinický obraz	67
8.3	Diagnostika	67
8.3.1	Laboratorní nálezy	67
8.3.2	Zobrazovací metody	68
8.4	Prognóza	68
9	Alkoholická cirhóza	69
	<i>(J. Ehrmann, P. Schneiderka, J. Ehrmann jr.)</i>	
9.1	Patogeneze	69
9.2	Epidemiologie	72
9.3	Charakteristické morfologické změny a nálezy	73
9.3.1	Poznámky k diagnóze cirhózy pomocí jaterní biopsie	73
9.3.2	Histologické změny	74
9.3.3	Morfologické znaky aktivity	74
9.3.4	Příčiny a morfologický obraz	75
9.3.5	Diferenciální diagnóza z pohledu morfologie	76

9.3.6	Komplikace projevující se histologickými změnami jater	76
9.4	Diagnostika	77
9.4.1	Klinický obraz	77
9.4.2	Laboratorní vyšetření	81
9.4.3	Zobrazovací diagnostické metody	85
9.5	Prognóza alkoholické jaterní fibrózy a cirhózy	85
10	Komplikace jaterní cirhózy	88
	<i>(J. Ehrmann)</i>	
10.1	Jaterní selhání	88
10.1.1	Etiologie a klasifikace	88
10.1.2	Klinická symptomatologie a diagnostika	89
10.1.3	Prognóza	90
10.2	Portální hypertenze	91
10.2.1	Příčiny a klasifikace	91
10.2.2	Klinický obraz	92
10.2.3	Vyšetřovací metody	93
10.2.4	Jícnové varixy	94
10.3	Ascites	95
10.3.1	Patogeneze	95
10.3.2	Klinický obraz a diagnostika	96
10.3.3	Spontánní bakteriální peritonitida	97
10.4	Jaterní encefalopatie	97
10.4.1	Patogeneze	98
10.4.2	Klinický obraz a diagnostika	98
10.5	Hepatorenální syndrom	101
10.5.1	Patogeneze a klasifikace	101
10.5.2	Klinický obraz a diagnostika	102
10.6	Cholestáza	103
10.6.1	Patogeneze	103
10.6.2	Klinický obraz a diagnostika	104
10.7	Zieveho syndrom	106
10.8	Význam infekce viry hepatitidy B a C	106
10.9	Hepatoceulární karcinom	108
10.9.1	Diagnostika	109
10.9.2	Screening	109
10.10	Další komplikace jaterní cirhózy	110
11	Léčba alkoholického postižení jater	111
	<i>(J. Ehrmann)</i>	
11.1	Léčba jaterní steatózy	111

11.2	Léčba alkoholické hepatitidy	112
11.2.1	Kortikosteroidy	113
11.2.2	Pentoxifylin	114
11.2.3	Antibiotika	114
11.2.4	Prebiotika	114
11.2.5	Nutriční podpora	115
11.2.6	Antioxidancia	115
11.2.7	Některé další léčebné metody	115
11.3	Léčba jaterní cirhózy	116
11.3.1	Propyltiouracil	117
11.3.2	Kolchicin	117
11.3.3	Antioxidancia	117
11.4	Léčba komplikací	118
11.4.1	Léčba jaterního selhání	118
11.4.2	Léčba cholestázy	118
11.4.3	Léčba portální hypertenze	119
11.4.4	Léčba krvácení z jícnových varixů	120
11.4.5	Léčba ascitu	121
11.4.6	Léčba jaterní encefalopatie	123
11.4.7	Léčba hepatorenálního syndromu	123
11.4.8	Léčba hepatocelulárního karcinomu	124
11.4.9	Léčba ostatních komplikací alkoholické hepatitidy a jaterní cirhózy	124
11.5	Nutriční podpora u alkoholického postižení jater (<i>D. Vrzalová</i>)	125
11.6	Transplantace jater	128
12	Syndrom non-alkoholické steatohepatitidy – NASH/NAFLD, poznámky k histologické diagnóze	134
	(<i>J. Ehrmann jr.</i>)	
12.1	Terminologické poznámky vycházející z morfoloického obrazu	134
12.2	Poznámky k diagnóze NASH/NAFLD pomocí jaterní biopsie . .	134
12.3	Histologické změny	135
12.4	Grading a staging	135
12.5	Diferenciální diagnóza z pohledu morfologie	136
12.6	Komplikace projevující se histologickými změnami jater	136
13	Souhrn – základní kritéria diagnostiky alkoholického poškození jater	137
	(<i>J. Ehrmann</i>)	
13.1	Anamnéza	137

13.2	Fyzikální nález	138
13.3	Laboratorní nálezy	138
13.3.1	Hematologické změny	138
13.3.2	Biochemické nálezy	138
13.4	Ukazatele abúzu alkoholu	139
13.5	Zobrazovací metody	139
13.6	Patologicko-anatomický obraz	140
13.7	Některé choroby nebo klinické obrazy podporující alkoholický původ jaterního poškození	140
13.8	Shrnutí	140
14	Doporučená literatura	142
	Seznam zkratk	155
	Rejstřík	159

Poděkování

Poděkování patří MUDr. et Mgr. D. Vrzalové za zpracování kapitoly **Nutriční podpora u alkoholového postižení jater.**

ÚVOD

Minimonografie Alkohol a játra je určena široké obci čtenářů, zejména však studentům lékařských fakult a postgraduálního vzdělávání v oborech vnitřního lékařství, všeobecného lékařství, gastroenterologie, biochemie a patologie. Snahou autorů (klinik-gastroenterolog, biochemik, patolog) je přinést komplexní mezioborový pohled na alkoholické postižení jater. Úvodní kapitoly jsou věnovány problematice chemie alkoholu, metabolismu alkoholu v lidském organismu a jeho vylučování. V dalších kapitolách jsou popsány metody stanovení alkoholu v biologickém materiálu a je rozebrána patobiochemie akutní a chronické intoxikace alkoholem včetně vztahu alkoholu k reaktivním radikálům, k metabolismu železa a porfyrinů, resp. vztahu alkoholu k hemochromatóze a porfyrii. Dále je publikace rozdělena do kapitol zabývajících se alkoholickou steatózou, alkoholickou hepatitidou a alkoholickou cirhózou. U těchto jednotek je detailně podán klinický obraz včetně diferenciální diagnostiky, laboratorních nálezů a výsledků zobrazovacích metod. Ve zvláštních kapitolách jsou popsány komplikace a nastíněny způsoby léčby těchto stavů. V této části monografie je zvláštní pozornost věnována popisu charakteristických morfolo- gických změn jater při postižení alkoholem, zejména popisu mikroskopických (histopatologických) nálezů ve vzorcích jaterní tkáň získané z bioptických odběrů tenkou jehlou. Diskutuje se o významu morfolo- gických nálezů pro diagnostiku alko- holickeho postižení jater, včetně diferenciální diagnózy. Vzhledem k důležitosti pro- blematiky je zvláštní kapitola věnována histolo- gickému pohledu na syndrom non-alkoholické steatohepatitidy (NASH/NAFLD). Dílo je doplněno souhrnem zá- kladních kritérií diagnostiky alkoholického poškození jater, barevnou přílohou tvo- řenou mikroskopickými obrazy postižení jater a seznamem doporučené literatury.

1 VZNIK A VÝROBA ETYLALKOHOLU A ALKOHOLICKÝCH NÁPOJŮ

Etylalkohol se připravuje lihovým kvašením nebo synteticky. Nejrozšířenějším způsobem je alkoholové kvašení přírodních látek, které jsou bohaté na sacharidy: brambor, obilí, cukrové řepy, cukrové třtiny, různého ovoce. Ke kvašení se používají kultivované kvasinky (např. *Saccharomyces vini* nebo *Saccharomyces oviiformis*), v přírodě kvašení vyvolávají různé „divoké“ kvasinky (např. *Kloekera apiculata*).

Za anaerobních podmínek kvasinky přeměňují sacharidy na pyruvát a z něj tvoří sledem pouhých dvou reakcí etanol a CO_2 . První reakci katalyzuje enzym pyruvátdekarboxyláza a vzniká při ní oxid uhličitý a acetaldehyd. Pyruvátdekarboxyláza obsahuje pevně navázaný koenzym tiamindifosfát. Tento enzym se v organismu žádných živočichů nevyskytuje.

Ve druhé reakci katalyzované kvasinkovou alkoholdehydrogenázou se acetaldehyd redukuje na etanol za současné dehydrogenace koenzymu $\text{NADH}+\text{H}^+$. Kvasinková alkoholdehydrogenáza je tetramer se 4 ionty Zn^{2+} . Alkoholdehydrogenáza kvasinek se liší strukturou od alkoholdehydrogenázy v žaludku nebo v játrech savců. U savců se jedná o dimer a každý z jeho polypeptidových řetězců váže po jednom iontu Zn^{2+} .

V kvasicím materiálu se obvykle vyskytuje mnoho dalších mikroorganismů, jejichž enzymové systémy se podílejí jak na tvorbě aromatických a chuťových látek, tak na vzniku nežádoucích sloučenin. Některé z těchto mikroorganismů vegetují již na povrchu dozrávajícího ovoce a dalších používaných surovin. Vedle etylalkoholu se proto v kvasných produktech objevují v různé koncentraci např. další alkoholy (metylalkohol, propylalkohol a izopropylalkohol, butylalkohol, vícemocné alkoholy) a jejich estery, dále aldehydy a ketony (acetaldehyd, aceton) a organické kyseliny (vinná, jablečná, citronová, malonová, jantarová). Mezi nežádoucí součásti, zvláště při přípravě alkoholických nápojů, patří kyseliny octová, máselná, mléčná a další. Obsaženy jsou samozřejmě také nezkvašené sacharidy (glukóza, fruktóza) a dále polyfenoly (trísloviny, chinony aj.), přírodní barviva (červené antokyany, žluté – kvercetin a kvercitrin), pektiny, různé minerální látky a rostlinné i kvasinkové enzymy, bílkoviny a aminokyseliny (Kuttelvašer, 2003). Pro přípravu čistého etanolu se vykvašený materiál čistí rektifikací a koncentruje se destilací

a pomocí prostředků, které odnímají vodu. Alkohol určený k technickým účelům se denaturuje např. pyridinovými sloučeninami. Alkoholické nápoje se rozdělují na nedestilované (pivo, víno) a na destiláty (rum, whisky, koňak, brandy, vodka aj.). Podle obsahu alkoholu lze také hovořit o nápojích nízkoalkoholických a o koncentrátech.

2 METABOLIZMUS A VYLUČOVÁNÍ ETYLALKOHOLU

Etylalkohol se v lidském organismu metabolizuje cestou alkoholdehydrogenázovou, cestou mikrozomálního systému oxidace etanolu – MEOS (cytochrom P-450IIIE1) a také pomocí katalázy z peroxizomů (Li, 1977). Kvantitativně nejvýznamnější je alkoholdehydrogenázová cesta a pouze nepatrný význam se přisuzuje účinku katalázy. Po požití se etanol rychle absorbuje do krve zčásti již v ústní dutině, dále v žaludku a v duodenu. Maximum koncentrace etanolu v krvi po jednorázovém podání se dosahuje za 1/2 až 1 hodinu. Ve skutečnosti bývá pití alkoholických nápojů rozloženo na různě dlouhý časový úsek a kombinováno s jídlem. Absorpce pak závisí nejen na množství a druhu nápoje, ale i na příjmu a složení potravy a objemu náplně žaludku. Etanol snadno difunduje do všech tělních tekutin a krví se přenáší rychle zejména do CNS, zatímco do nepracujících kosterních svalů proniká málo (Salaspuro, 1999). Nízké koncentrace se nalézají v tuku a ve tvrdých tkáních. Distribuční prostor etanolu představuje 60 % hmotnosti u žen a 70 % hmotnosti u mužů. Pro muže o hmotnosti 70 kg má tedy distribuční prostor objem téměř 50 l. Obsah etanolu v alkoholických nápojích se obvykle udává v objemových procentech (tabulka 1) a při přepočtu na hmotnostní koncentraci je nutno respektovat specifickou hmotnost etanolu, která činí přibližně 0,7900 kg.l⁻¹.

Tab. 1 Objemové a hmotnostní koncentrace etanolu v alkoholických nápojích

Pivo	5 vol. % = 5 ml/100 ml	40 g etanolu/l
Bílé víno	11 vol. % = 11 ml/100 ml	87 g etanolu/l
Červené víno	14 vol. % = 14 ml/100 ml	111 g etanolu/l
Destilát	40 vol. % = 40 ml/100 ml	320 g etanolu/l

Vypije-li tedy 70kilový muž 100 ml 38% destilátu, tj. 30 g etanolu, vytvoří se v jeho vnitřním prostředí koncentrace 0,6 g/l, tj. 0,6 promile etanolu. Etanol je z těla odstraňován z 90 % až 98 % oxidačními procesy a současně je ze 2 % až 10 % vylučován dechem a močí, a v zanedbatelném množství i slinami, žaludeční šťávou, žlučí a potem. Rychlost, jakou se organismus zbavuje etanolu, není u příležitostných pijáků závislá na koncentraci etanolu v krvi (sleduje kinetiku nultého řádu) a představuje přibližně 100 mg etanolu/kg tělesné hmotnosti za hodinu u mužů a 80 mg/kg hmotnosti za hodinu u žen (Ševela, 2002). Rychlost eliminace etanolu z těla chronických alkoholiků je závislá na jaterních funkcích a na celko-

vém zdravotním stavu. Aktivita enzymových systémů metabolizujících etanol u nich může být aktivována a odbourávání tím může být významně urychleno.

2.1 Alkoholdehydrogenázová cesta

Klíčovými enzymy alkoholdehydrogenázové cesty odbourávání etanolu jsou dva jaterní enzymy: cytozolová alkoholdehydrogenáza a mitochondriální aldehyddehydrogenáza. Jejich koenzymy jsou nikotinamidadenin dinukleotidy.

Alkoholdehydrogenáza, AD [systematickým názvem alkohol:NAD⁺ oxidoreduktáza (EC 1.1.1.1)] je oxidoreduktáza katalyzující dehydrogenaci alkoholu na příslušný aldehyd:



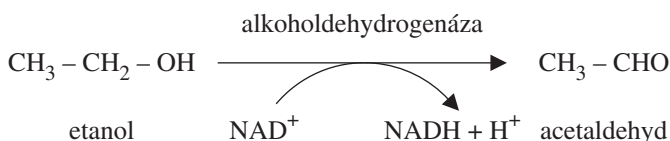
Je to metaloenzym, jehož kofaktorem je zinek nebo železo. Molekula enzymu je dimerem, jenž existuje v mnohočetných molekulových formách, kódovaných 7 geny. Jsou rozděleny do 5 tříd, které se liší strukturou, substrátovou specifitou, kinetickými vlastnostmi i lokalizací (přehledy viz Zima, 1996; Salaspuro, 1999). Tak např. třída AD I se vyskytuje v játrech, plicích, ledvinách a gastrointestinálním traktu – GIT, tj. hlavně v žaludeční mukóze, v jejunu a v ileu. Kromě dehydrogenace etanolu a jiných primárních a sekundárních alkoholů se podílí na metabolismu steroidních hormonů a katecholaminů. Třída AD II je přítomna v játrech a GIT, třída AD III je ubikvitní. Alkoholdehydrogenáza přítomná v žaludeční sliznici je výrazně aktivnější u mužů než u žen. Uvádí se, že žaludeční alkoholdehydrogenáza oxiduje u mužů až 1/5 požitého etylalkoholu. Úloha žaludeční AD klesá u chronických alkoholiků vzhledem k etanolovému poškození mukózy a u pacientů trpících gastritidou způsobenou *Helicobacter pylori* (Salaspuro, 1999). AD katalyzuje oxidaci intermediárních alkoholů v metabolismu mevalonátu, který souvisí se syntézou cholesterolu cestou HMG-CoA. Vazba mezi metabolismem etanolu a mevalonátu tak může ovlivňovat hladinu cholesterolu (Keung, 1991).

Aldehyddehydrogenáza, ALD [systematickým názvem aldehyd:NAD⁺ oxidoreduktáza, EC 1.2.1.3 (dříve 1.1.1.70)], je oxidoreduktáza katalyzující dehydrogenaci aldehydu na příslušnou karboxylovou kyselinu:

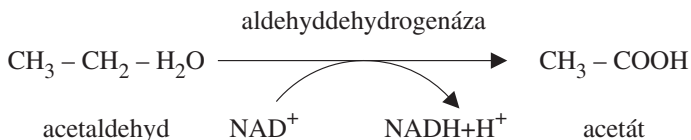


Vyskytuje se v řadě izoenzymů (popsáno 9), které jsou strukturou dimery až oligomery. Molekulová hmotnost tetrameru činí 51 000 až 55 000. V jaterním cytozolu

je přítomen hlavně ALD1, v jaterních mitochondriích hlavně ALD2 a ve fibroblastech převládá ALD3. Existuje rovněž minoritní jaterní ALD4. Enzym není příliš specifický a katalyzuje přeměnu mnoha endogenních i exogenních substrátů. Při poruše ALD2 (GLU487LYS) vzniká syndrom akutní alkoholové intolerance (AJEPB). Deficit ALD3A2 (dříve ALDH10) je příčinou Sjögrenova-Larsonova syndromu (SMAAI). Fyziologickým úkolem enzymů alkoholdehydrogenázové cesty je odbourávání etanolu produkovaného střevními bakteriemi a také etanolu přijatého v nápojích a potravě, ale zejména metabolismus endogenních sterolů. Jaterní ALD je také zapojena do omega-oxidace mastných kyselin. Alkoholdehydrogenáza katalyzuje oxidaci etanolu na acetaldehyd:



Acetaldehyd je pak oxidován aldehyddehydrogenázou na acétát:



V alkoholdehydrogenázové i aldehyddehydrogenázové reakci vznikají ekvimolární množství redukovaného nikotinamidadeninukleotidového koenzymu $\text{NADH} + \text{H}^+$. Tento koenzym soutěží na vstupu do dýchacího řetězce s redukčními ekvivalenty z dehydrogenace jiných substrátů a tím může brzdit jejich zpracování. Zvýšená koncentrace $\text{NADH} + \text{H}^+$ snižuje dále aktivitu Krebsova citrátového cyklu. Snižuje se odbourávání mastných kyselin beta-oxidací, tj. vzrůstá jejich celkový „pool“. Při zvýšeném poměru $\text{NADH} + \text{H}^+ / \text{NAD}^+$ se zvyšuje tvorba laktátu, což může vést k hyperlaktacidemii. Ta inhibuje vylučování močové kyseliny ledvinami. Acetyl-CoA, který vzniká z acétátu, je příčinou zvýšené tvorby mastných kyselin, triacylglycerolů a cholesterolu (Murray, 1998). Méně známou mimojaterní alkoholdehydrogenázovou cestou oxidace etanolu je jeho zpracování v tlustém střevě. Podílí se na něm AD střevní mukózy a AD střevních bakterií. Etanol je do těchto částí GIT přiveden krevní cestou. Vzhledem k nízké místní aktivitě aldehyddehydrogenázy je zde acetaldehyd vzniklý v alkoholdehydrogenázové reakci jen zčásti dále oxidován na acétát. Část acetaldehydu se portálním oběhem transportuje do jater, ale část se hromadí ve střevě a může přispívat ke gastroenterologickým komplikacím chronického alkoholizmu včetně tvorby polypů a nádorů tlustého střeva.