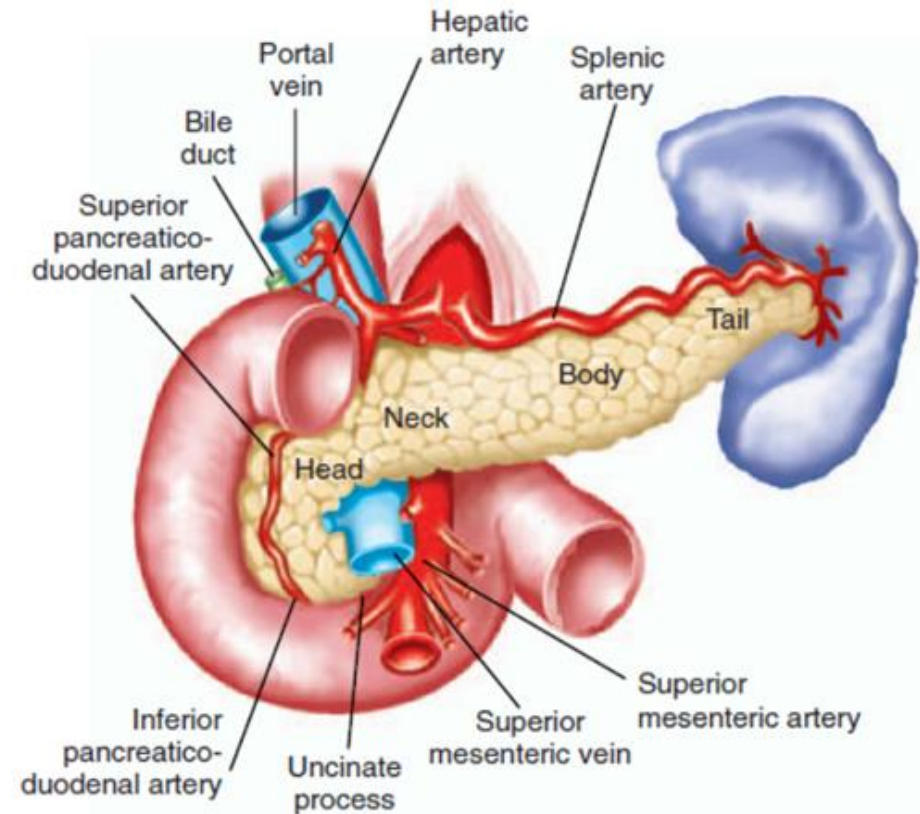


# Patofyziologie trávicího systému II

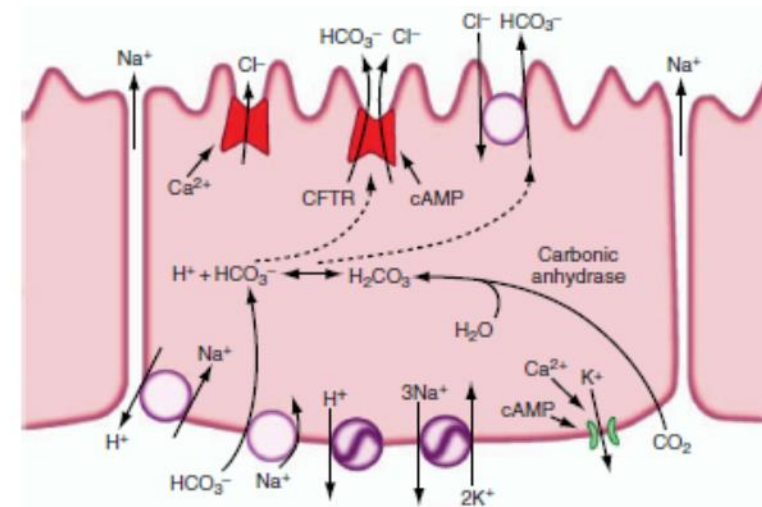
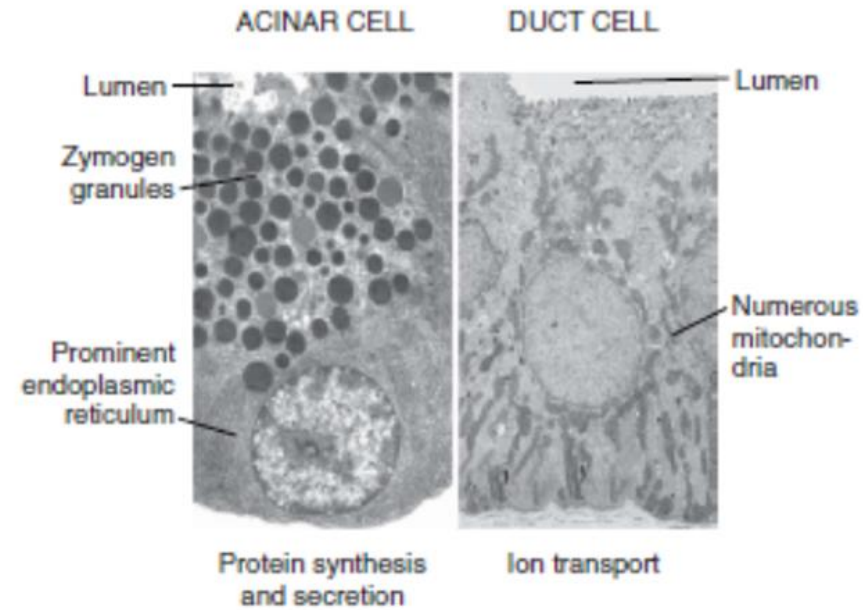
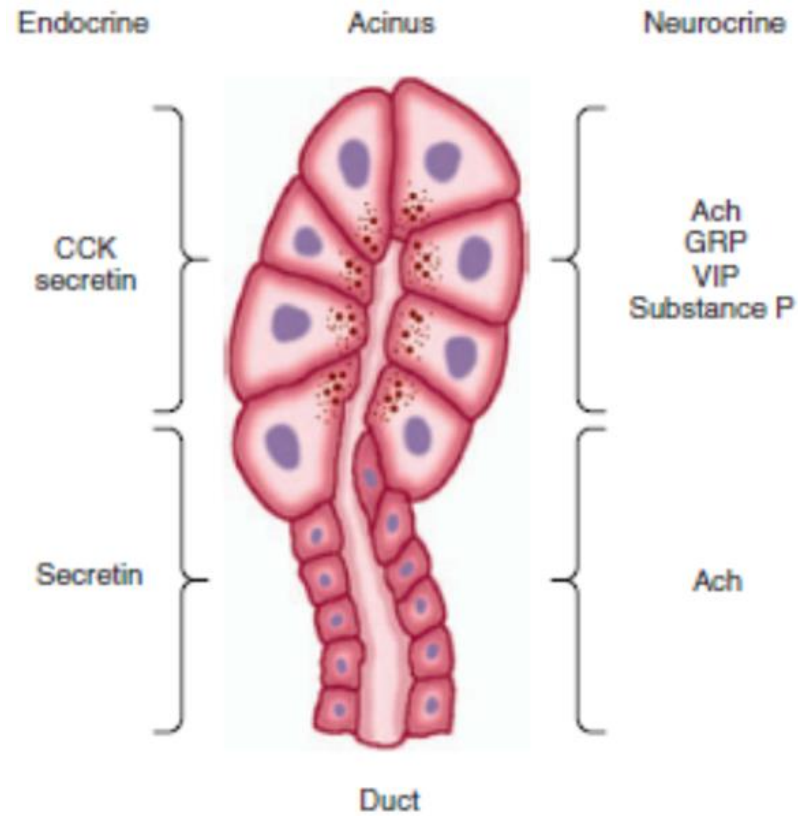
Slinivka, tenké a tlusté střevo, malabsorpční syndrom

# Pankreas

- endokrinní
  - inzulin, glukagon, somatostatin, pankreatický polypeptid
- exokrinní
  - acinární buňky
    - produkují enzymy
  - buňky duktů
    - produkují alkalickou tekutinu
      - uplatňuje se CFTR
  - centroacinární buňky



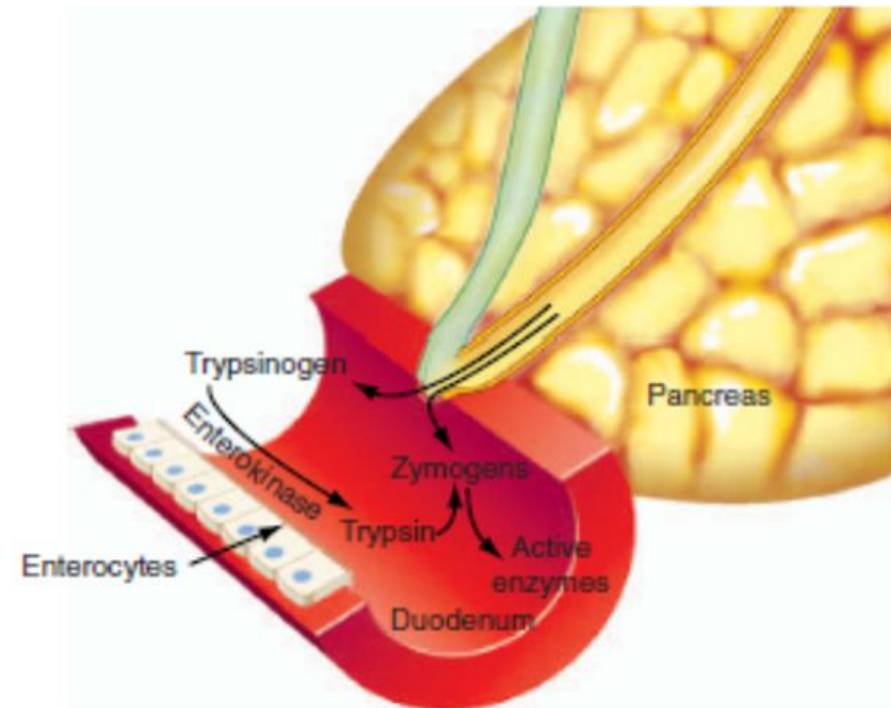
# Pankreas



# Pankreatická šťáva

- sekret pankreatu obsahuje
  - $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $HCO_3^-$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  a  $Cl^-$
  - neaktivní enzymy
    - aktivovány enterokinázou
  - aktivní enzymy
  - inhibitor trypsinu

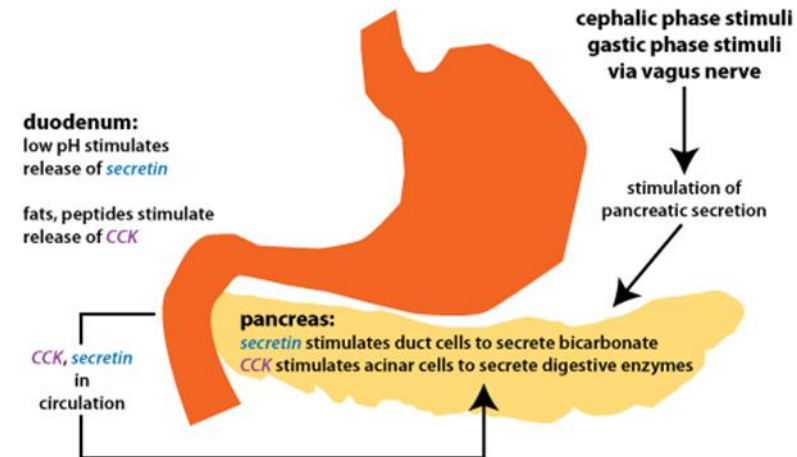
Proenzymes*	Cationic trypsinogen Anionic trypsinogen Mesotrypsinogen Chymotrypsinogen (A, B) Kallireinogen Procarboxypeptidase A (1, 2) Procarboxypeptidase B (1, 2) Prophospholipase Proelastase
Enzymes	Amylase Carboxylesterase Sterol esterase Lipase DNase RNase



# Regulace pankreatické sekrece

- regulace sekrece
  - sekretin (S buňky v duodenu)
    - uvolnění tekutiny i enzymů
    - + inhibice uvolnění gastrinu
  - cholecystokinin, acetylcholin
    - AK a mastné kyseliny v duodenu
    - uvolnění enzymů
    - negativní zpětná vazba
  - pankreatický polypeptid
    - uvolněn po jídle
    - inhibice postprandiální pankreatické exokrinní sekrece

- změny sekrece
  - insuficience
    - pankreatitida, tumory
    - malnutrice



# Testy sekretorické funkce pankreatu

- přímé metody
  - měření koncentrace pankreatických enzymů (chymotrypsin, elastáza) ve stolici
    - stanovení elastázy-1 metodou ELISA
- nepřímé metody
  - založené na podání substrátů pankreatických enzymů a detekci štěpných produktů vzniklých jejich trávením
    - sekretin-pankreozyminový test
      - je třeba zavést žaludeční sondu k odběru duodenálního sekretu před a po intravenózní stimulaci
- zvýšení hladin  $\alpha$ -amylázy a pankreatické lipázy v krvi signalizuje poškození pankreatu (např. akutní pankreatitidu)
  - z hlediska hodnocení exokrinní funkce nejsou tyto metody přínosné
- exokrinní pankreas má velkou funkční rezervu
  - maldigesce a malabsorpce až při redukci sekrece o 90 %

# Akutní pankreatitida

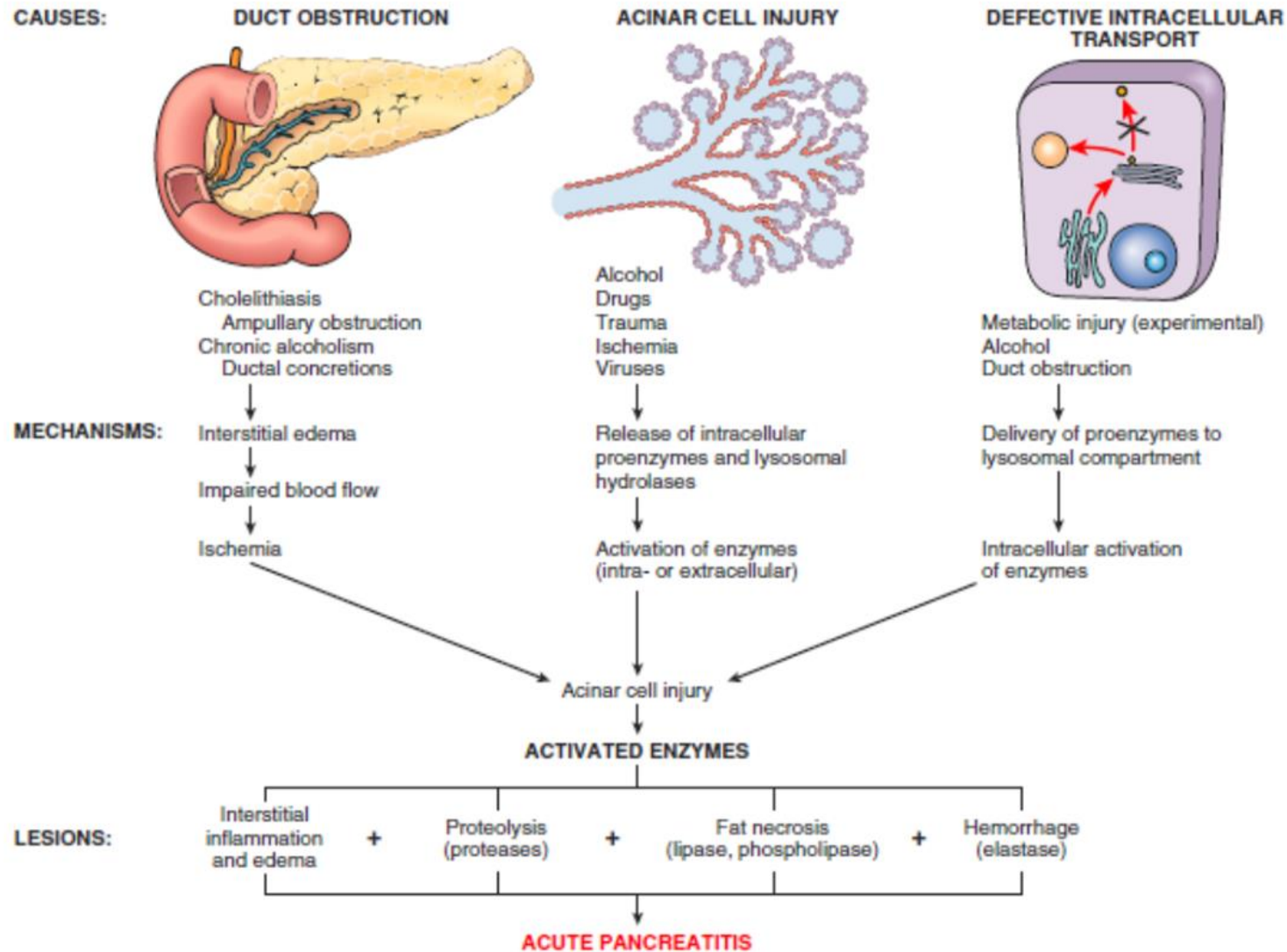
- akutní zánět pankreatu a autodigesce okolní tkáně
- projevy
  - bolest, nauzea, zvracení
  - horečka
- formy
  - lehká (80 % případů)
  - těžká (20 % případů)
    - mortalita 10 – 30 %
- průběh
  - většinou úprava funkce
  - vzácně přechod do chronicity
- diagnostika
  - bolest
  - ↑ sérová lipáza nebo amyláza
  - zobrazovací metody
- etiologie
  - žlučové kameny (40 %)
  - alkohol (30 %)
    - riziková je konzumace 75 g alkoholu denně po dobu 10 let u mužů a 40 g u žen
  - hypertriglyceridemie (2 – 5 %)
  - léky (< 5 %)
  - infekce (< 1 %)
  - chirurgické komplikace (5 – 10 %)
  - idiopatická (až 25 %)
- další rizikové faktory
  - kouření
  - toxiny
  - koexistující nemoc
    - T2DM, obezita

# Patogeneze akutní pankreatitidy

- aktivace pankreatických enzymů
  - trypsinogen
  - elastáza
    - krvácení
  - kalikrein
    - vazodilatace, ↑ permeabilita
    - bolest
  - lipolytické enzymy
    - fosfolipáza A2
      - lyzolecitin
- dále se uvolňují
  - prozánětlivé mediátory
  - proteiny akutní fáze
    - ochranný mechanismus
      - komplexy s trypsinem



# Akutní pankreatitida



# Chronická pankreatitida

- chronický zánět pankreatu
- příčiny
  - muži
    - alkohol (40 – 70 %)
    - kouření
      - „dose-dependent“
  - ženy
    - spíš idiopatická a obstrukční
- ireverzibilní
  - progrese a symptomy ovlivnitelné
- prevalence roste s věkem
  - u mladších se mohou uplatňovat genetické faktory
- důsledky
  - přestavba tkáně
  - bolest
  - dysfunkce endokrinního pankreatu
  - malabsorpce tuků
    - steatorea
  - zvýšené riziko karcinomu pankreatu
- rizikové faktory
  - genetika
    - autozomálně dominantní
      - mutace v genu pro trypsinogen
        - vznik trypsinu v acinárních buňkách
  - obstrukce
  - hyperkalcemie
  - hypertriglyceridemie
  - uremie

# Chronická pankreatitida

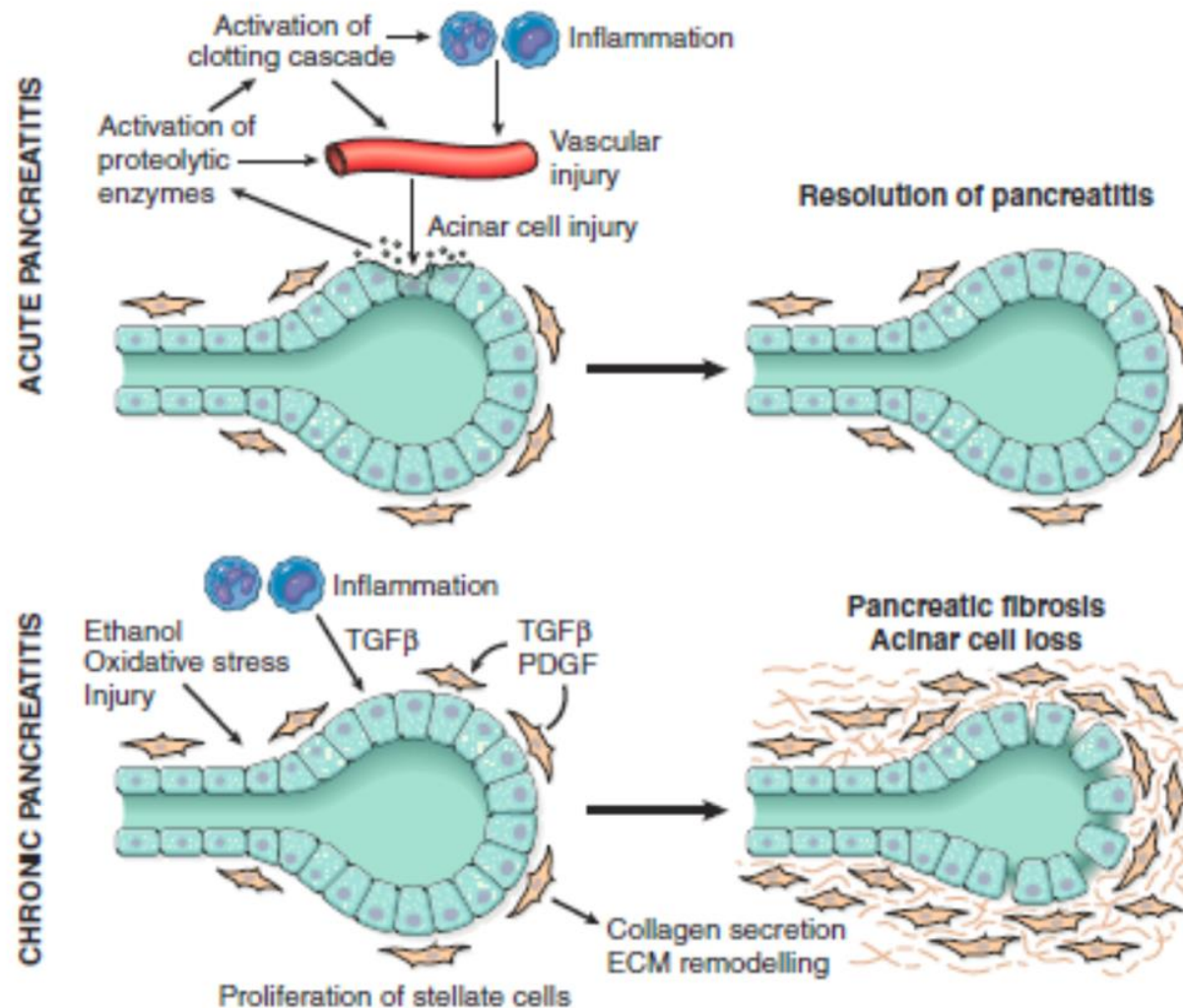
- patogeneze

- intracelulární aktivace pankreatických enzymů
- přímý toxický efekt alkoholu a tabáku na acinární buňky
- oxidační stres
  - peroxidace membránových lipidů
  - aktivace NF- $\kappa$ B
  - uvolnění cytokinů
- proteinová zátka v duktech
- poškození je reverzibilní pouze v počátečním stadiu

- diagnóza

- bolest
  - může chybět i u pokročilých změn
- hubnutí
- steatorea
- min. 3-násobné zvýšení sérové aktivity amylázy nebo lipázy

# Akutní vs. chronická pankreatitida



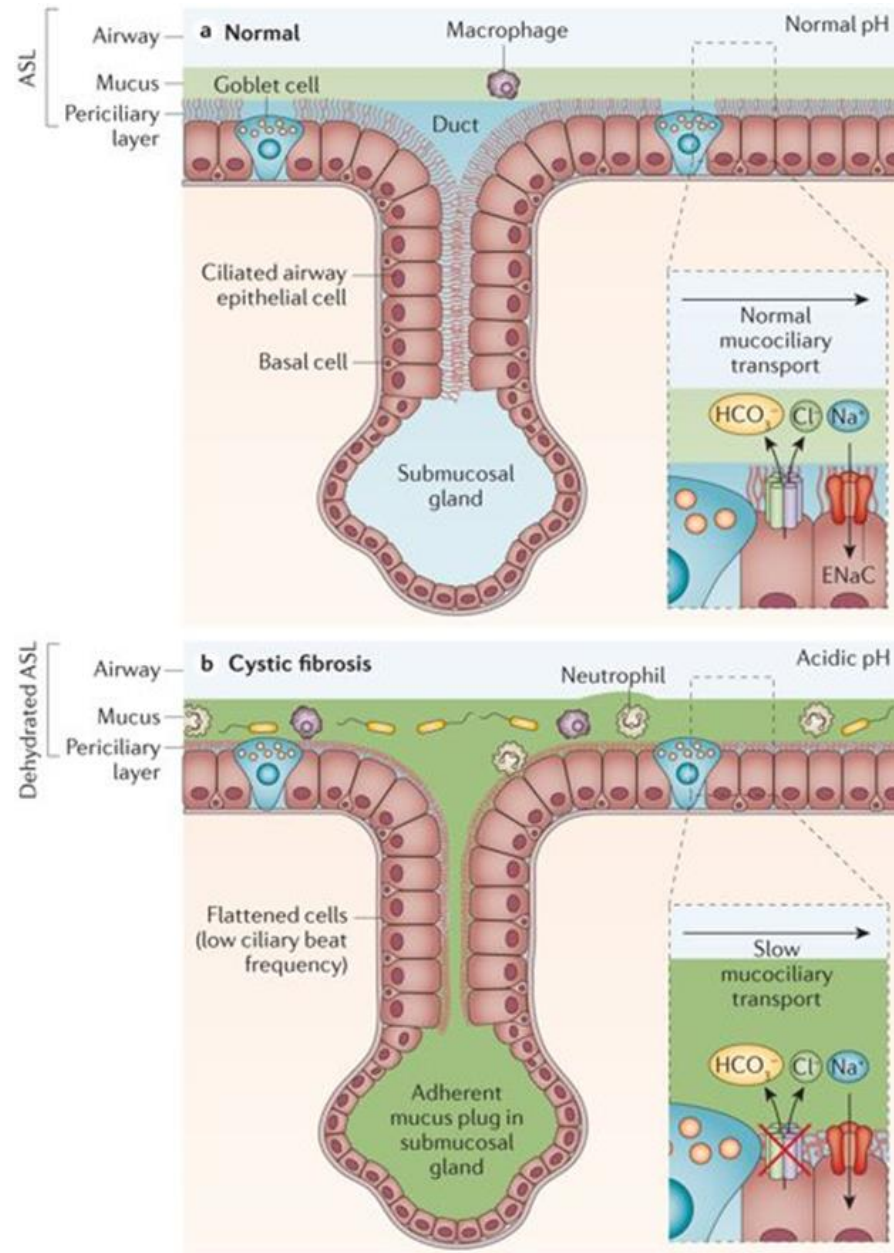
# Insuficience pankreatu

- pokles sekrece pankreatického sekretu
  - není zajištěno normální trávení
- mírná nebo závažná
- symptomy
  - nadýmání, plynatost
  - steatorea, malnutrice
- dlouhá doba do klinické manifestace
  - velká funkční rezervní kapacita pankreatu
- histopatologie
  - fibróza
  - atrofie acinárního parenchymu
  - proteinová zátka v dutku
  - metaplazie epitelu duktů
  - lymfocytární infiltrace
- insuficience exokrinního pankreatu
  - pankreatogenní diabetes
    - typ 3c

# Cystická fibróza

- autozomálně recesivní onemocnění
- mutace v genu CFTR
  - **C**ystic **F**ibrosis **T**ransmembrane **C**onductance **R**egulator
  - zajišťuje transport chloridů a bikarbonátu
  - mutace mají různý efekt na funkčnost CFTR
    - různě vyjádřený fenotyp
    - nejvíce postižení jsou jedinci, kterým úplně chybí funkční protein
- postižení plic
  - zánět
  - opakované infekce dýchacích cest
    - Haemophilus influenzae
    - Staphylococcus aureus
  - rozvoj bronchiektázie
    - abnormálně rozšířené průdušky
- postižení pankreatu
  - chronická obstrukční pankreatitida
  - pankreatická insuficience
    - substituce enzymů

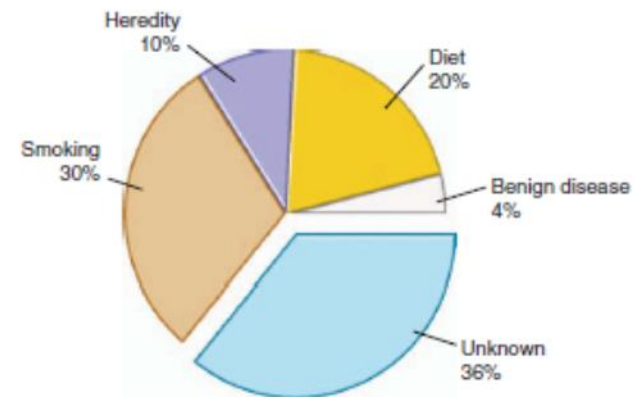
# Cystická fibróza



# Nádory pankreatu

- většinou adenokarcinom
- vzácněji neuroendokrinní nádory a acinární karcinomy
- 4. nejčastější příčina úmrtí na rakovinu
  - muži/ženy 2:1
- rizikové faktory
  - věk
  - T2DM, obezita, kouření
  - chronická pankreatitida
  - ↓ fyzická aktivita
  - výživa
    - nasycené tuky, červené maso
    - ovoce a zelenina
    - alkohol

- špatná prognóza
  - diagnostikována pozdní stadia
    - nespecifické nebo žádné symptomy
    - chybí dobré markery
  - agresivní
  - brzy metastázy
  - rezistence k léčbě
  - celkové 5-leté přežití < 7 %





# Tenké střevo

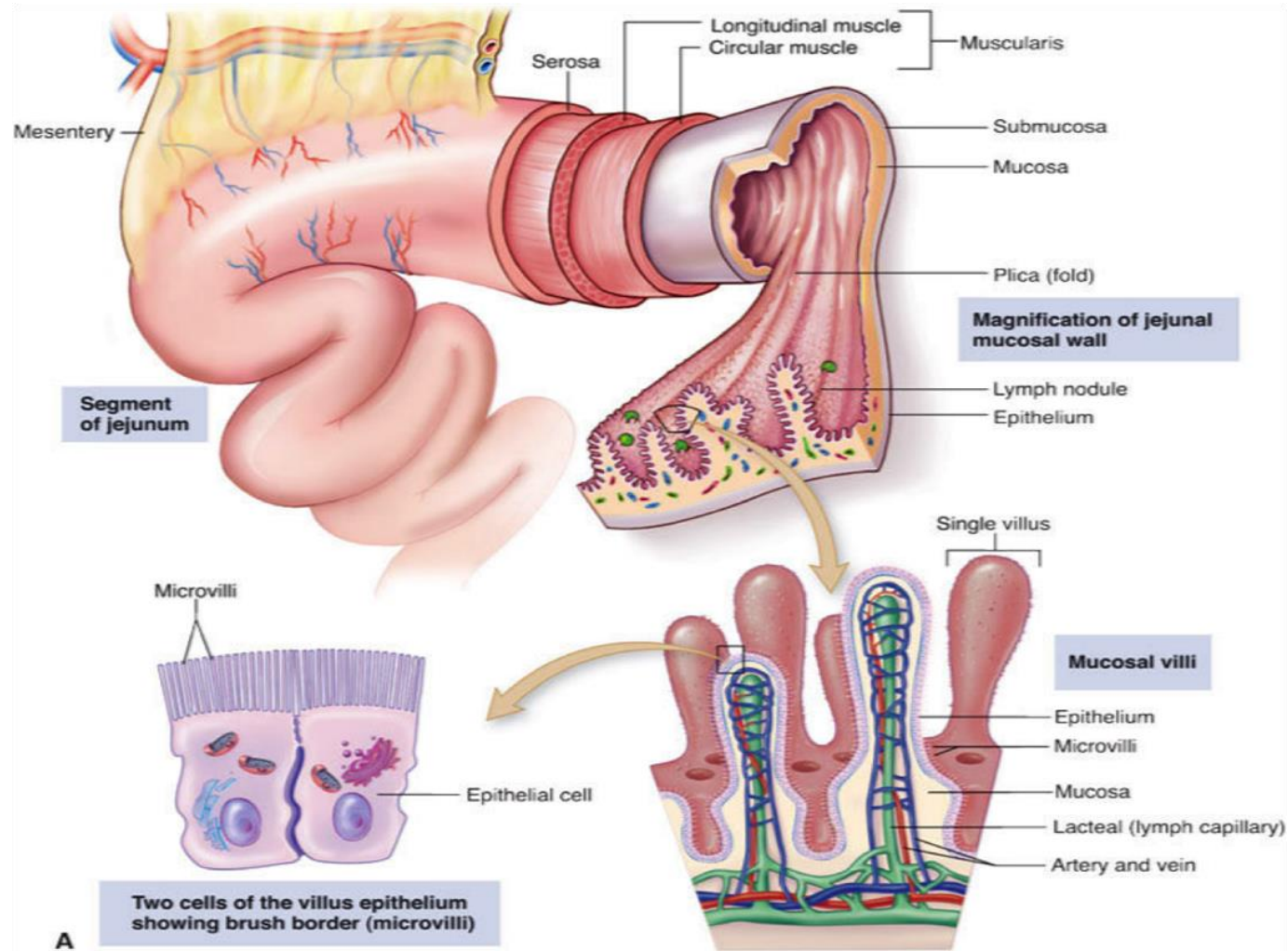


Fig. 17-17. **The small intestine. A,** Note the four tissue coats or layers and the presence of villi and microvilli, which increase the area available for absorption.

# Tenké střevo

- hlavní absorpční orgán
- velká absorpční plocha
  - Kerkringovy řasy, střevní klky
  - mikrovilli
- slizniční bariéra
- proximální část
  - maximum absorpce
- distální část
  - žlučové kyseliny
  - vitamin B<sub>12</sub>
- motilita
  - nezbytná složka správné absorpce
- lymfatický aparát
- štěpení složek potravy
  - monosacharidy, aminokyseliny
  - mastné kyseliny
  - oligo- a disacharidy
    - hydrolýza v mikrovilózní zóně enterocytů
- vyšetřovací testy
  - rtg tenkého střeva
  - endoskopické vyšetření
  - biopsie
  - okultní krvácení
  - vyšetření stolice
    - inspekce, hmotnost
    - mikrobiologie
    - parazitologie
  - toleranční testy

# Průjem

- akutní
  - náhlý vznik
  - bakterie, viry, dietní chyba
- chronický
  - déletrvající stav nebo projev jiného onemocnění
  - postižení střeva
  - ↑ motilita střeva
  - onemocnění pankreatu, jater, žlučových cest
- ↑ osmotického tlaku
  - ↑ osmoticky aktivních látek v lumen střeva
  - intolerance laktózy
- ↑ sekrece
  - toxiny, prostaglandiny
  - mastné a dekonjugované žlučové kyseliny
- ↓ resorpce
  - alkohol, infekce

# Malabsorpční syndrom

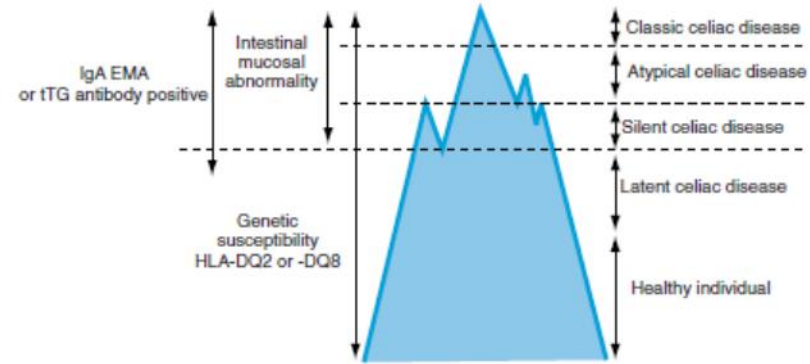
- porucha jedné nebo více funkcí střeva
  - trávení
  - vstřebávání
- primární
  - porucha enterocytů
- sekundární
  - poruchy sekrece pankreatické šťávy a žluči
- modifikující faktory
  - motilita
    - hypermotilita
      - zkrácení kontaktu
    - hypomotilita
      - možná kontaminace mikroflorou
  - sekrece
- malabsorpční syndrom
  - klinický pojem, komplexní porucha
- malabsorpce
  - patofyziologický pojem, porucha absorpce
- časté příznaky
  - celková slabost
  - hubnutí
  - steatorea
- dále
  - dyspeptické obtíže
  - nedostatečné vstřebávání vitaminů
  - hematologické
    - anemie
  - dušnost, bledost
  - teploty
  - osteoporóza

# Klasifikace malabsorpčního syndromu

- maldigesce
  - insuficience pankreatu
- hepatobiliární onemocnění
- stavy po operaci žaludku
- malabsorpce
  - primární malabsorpční syndrom
    - celiakální sprue
    - tropická sprue
    - selektivní malabsorpce
  - sekundární malabsorpční syndrom
    - redukce resorpční plochy
    - syndrom slepé kličky
    - zánětlivé nebo nádorové onemocnění
    - parazitóza
    - farmakologické a radiační vlivy

# Gluten-senzitivní enteropatie

- celiakie, celiakální sprue, netropická sprue
- 1 % populace
  - častější u žen (2:1)
- autoimunitní onemocnění
  - neúplná penetrance
- reakce střevní sliznice na gluten
- multifaktoriální nemoc
  - vnější prostředí
    - potrava obsahující gluten
    - kojení
    - infekce adenovirem
  - genetická predispozice
    - HLA antigeny DQ2 a DQ8
  - imunologické faktory
    - protilátky proti transglutamináze

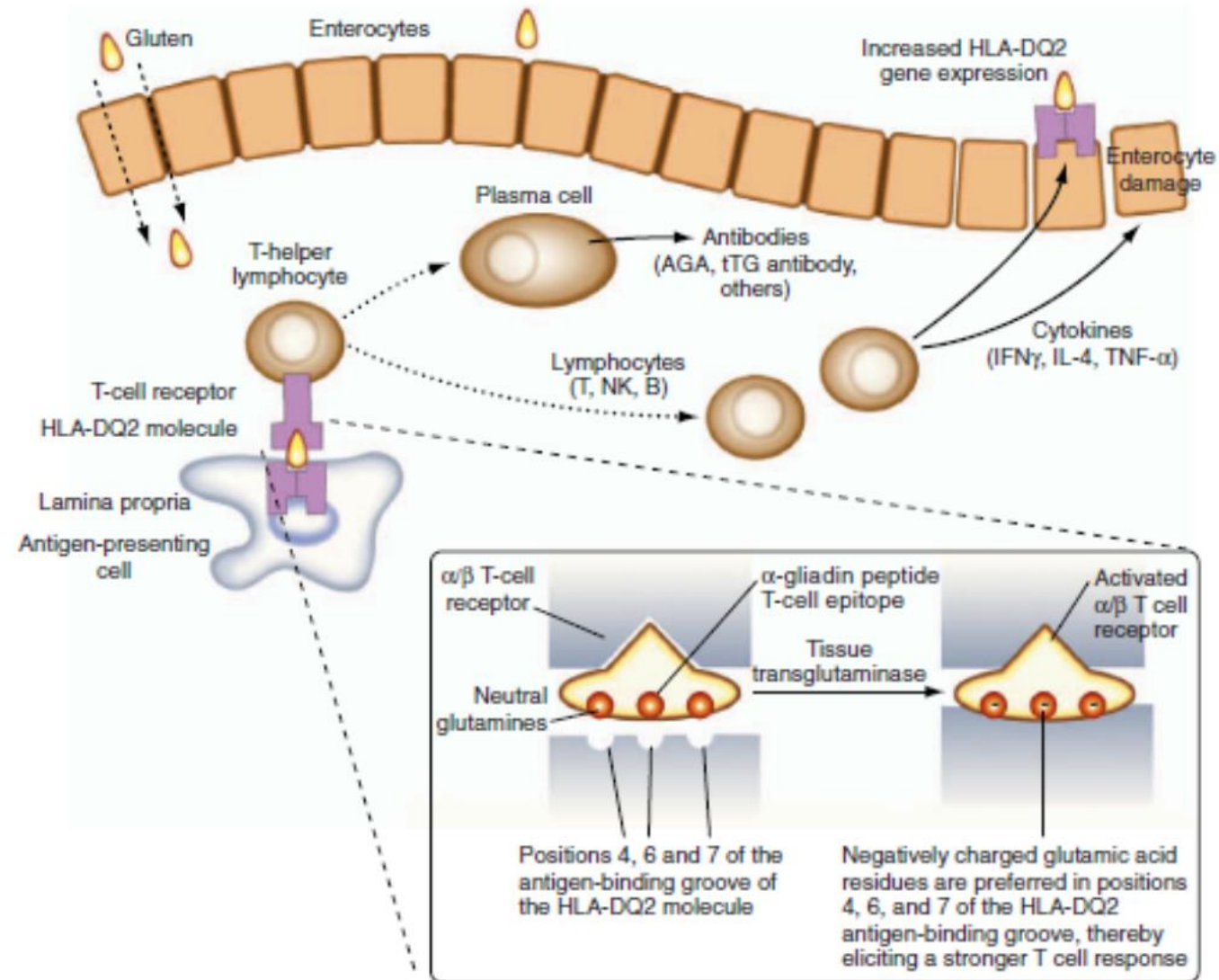


- projevy
  - průjem, hubnutí
  - malabsorpce
    - živiny, Fe, folát
    - vitaminy rozpustné v tucích
  - abdominální bolest
  - poruchy nervového systému
  - nádory
  - onemocnění kostí

# Celiakie

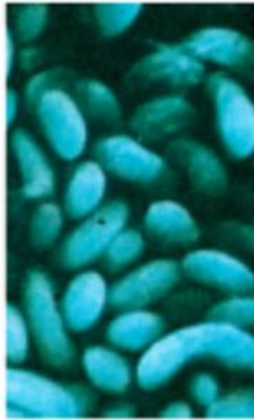
- lepek (gluten)
  - bílkovinný komplex obilných zrn
    - prolaminy
      - gliadin - pšenice
      - sekalin - žito
      - hordein – ječmen
      - avenin - oves
      - cytotoxický efekt
    - gluteniny
  - vysoká koncentrace prolinu a glutaminu
    - rezistentní ke štěpení
- histologie
  - atrofie klků
  - edém
  - zánětlivé buňky v epitelu
  - redukce enzymatické výbavy
- postižení především prox. části tenkého střeva
- patogeneze
  - T lymfocyty vyhodnotí u predisponovaného jedince prolaminy jako cizí
  - aktivace B lymfocytů, tvorba protilátek
  - uvolnění tkáňové transglutaminázy do cirkulace
    - reakce s prolaminy
    - tvorba imunokomplexů
  - uvolnění MMP
- patologie
  - autoimunitní enteritida
  - porucha střevních funkcí
  - změny mikrobiomu
  - ↑ permeabilita slizniční bariéry
    - paracelulární transport
      - zonulin

# Patogeneze celiakie

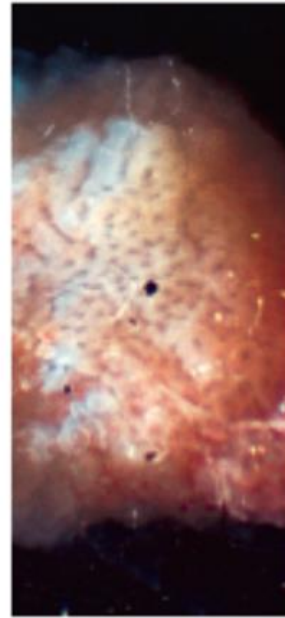




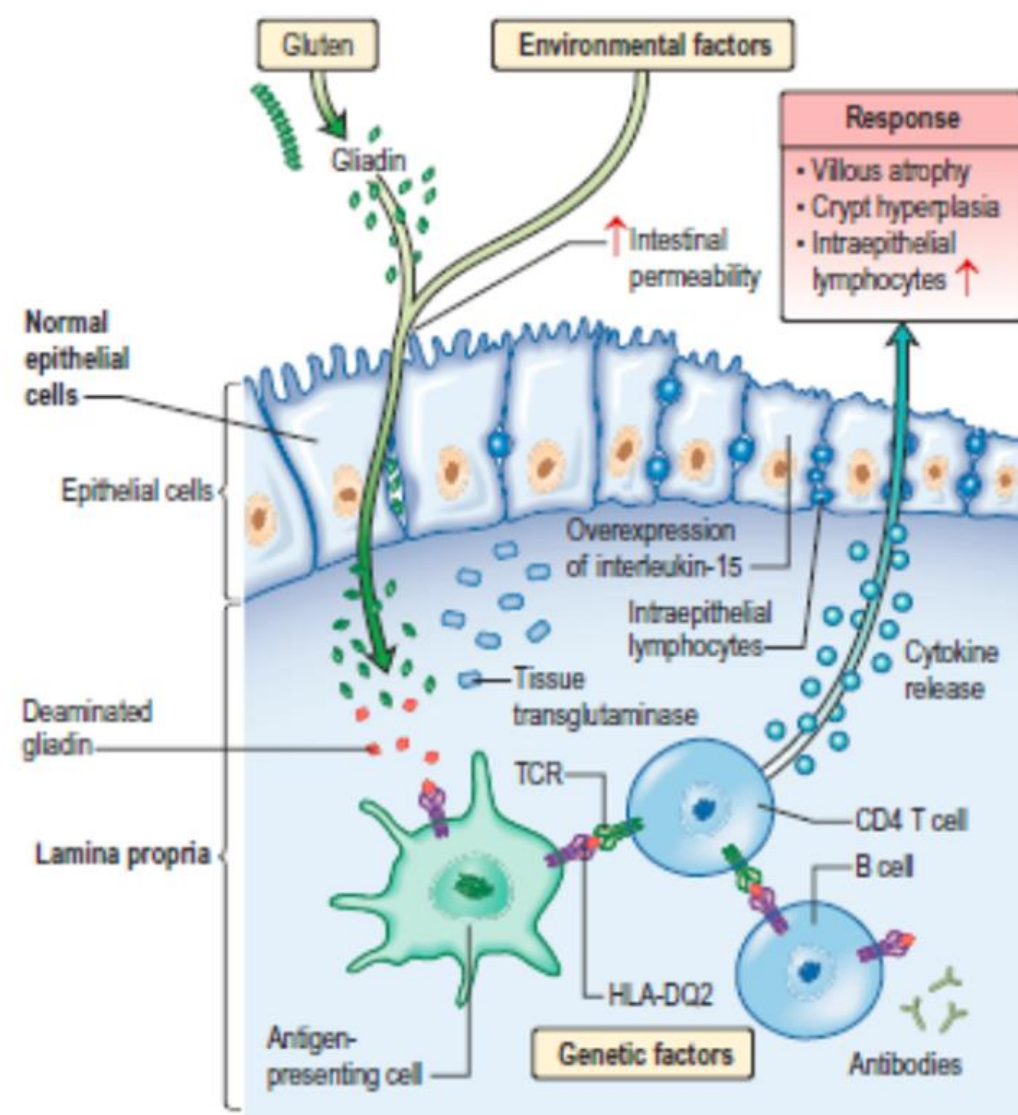
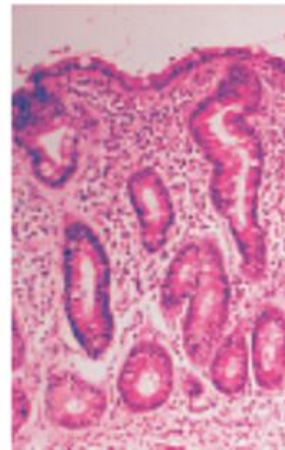
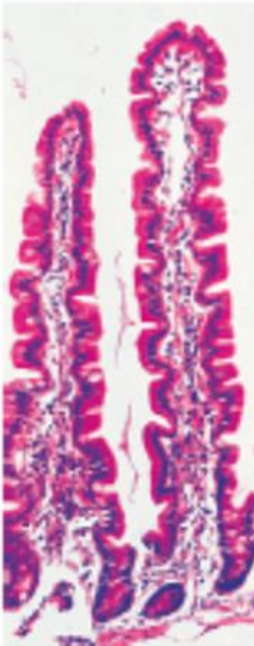
# Patogeneze celiakie



a



c



# Celiakie – diagnostika a léčba

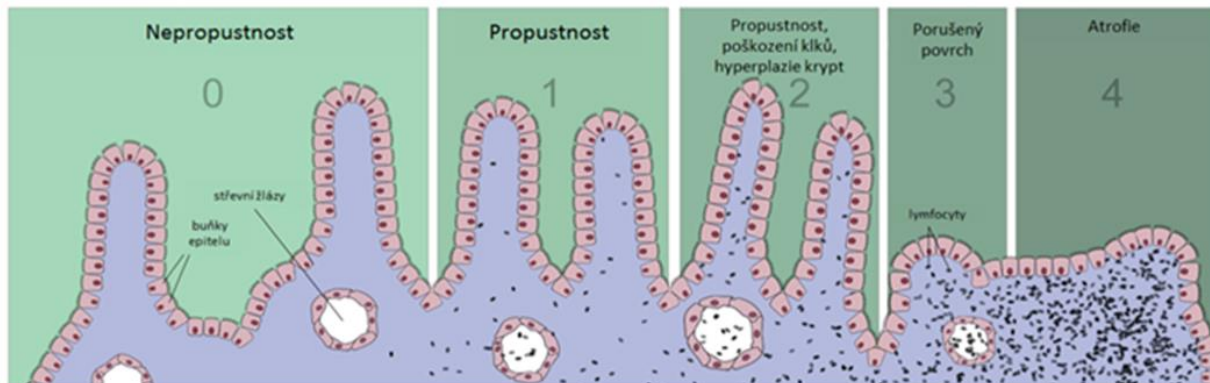
- léčba

- úplné vyloučení lepku ze stravy
  - pšenice, žito, ječmen, oves

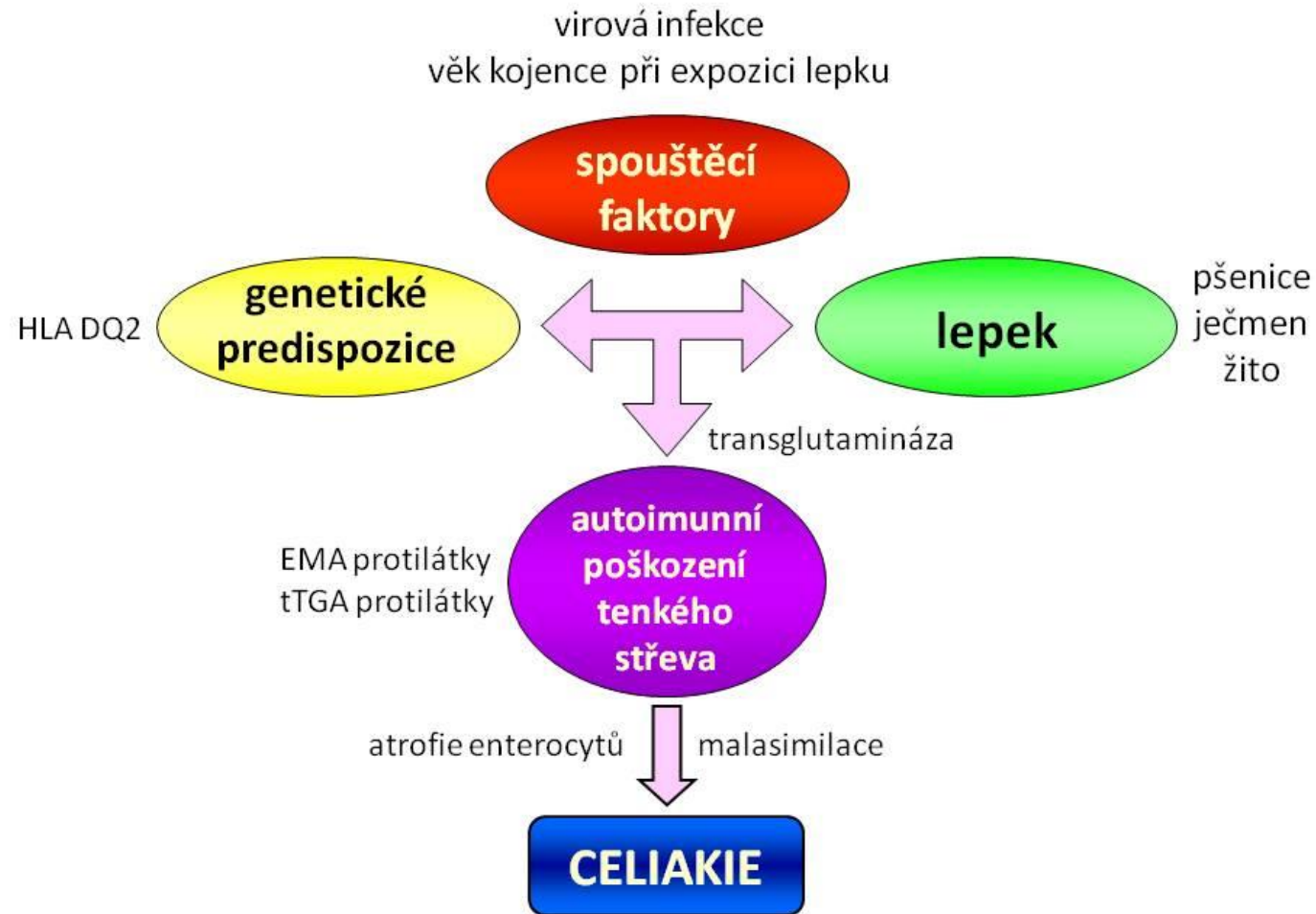
- diagnostika

- protilátky
  - transglutamináza, endomysium
- genetika
- příznaky
  - střevní příznaky v popředí u malých dětí
- biopsie
- odpověď na dietu

Imunopatologie sliznice v horní části tenkého střeva



# Celiakie - shrnutí



# Další primární malabsorpce

- tropická sprue
  - malabsorpční syndrom vázaný na tropické oblasti
    - JV Asie, jižní Indie a Afrika
  - patogeneze
    - komplexní
      - infekce, toxiny
      - zátěž klimatem
  - příznaky
    - průjem, hubnutí, únava
    - teplota, bolest břicha
    - porucha resorpce
      - Fe, B<sub>12</sub>, folátu
      - deficit vit. rozpustných v tucích
  - léčba
    - odjezd z tropů, antibiotika
    - substituce vitaminů
- deficit laktázy
  - izolovaná malabsorpce laktózy
  - 2 SNP zodpovědné za přetrvávání laktázové aktivity
    - 30 % populace, Sev. Evropa
  - prevalence
    - u nás 5 – 15 %
  - laktóza do tlustého střeva
    - fermentace mikroflórou
  - příznaky
    - nadýmání, bolest břicha
    - plynatost, průjem
  - 3 typy
    - vrozený deficit
      - autozomálně recesivní
    - primární deficit
      - ↓ tvorba laktázy u dospělých
    - sekundární intolerance
      - jiné onemocnění tenkého střeva

# Syndrom slepé kličky

- definice

- stagnace obsahu v některém úseku tenkého střeva a jeho osídlení patologickou bakteriální flórou

- etiopatogeneze

- stenóza tenkého střeva
- porucha motility
- objemný divertikl

- změny

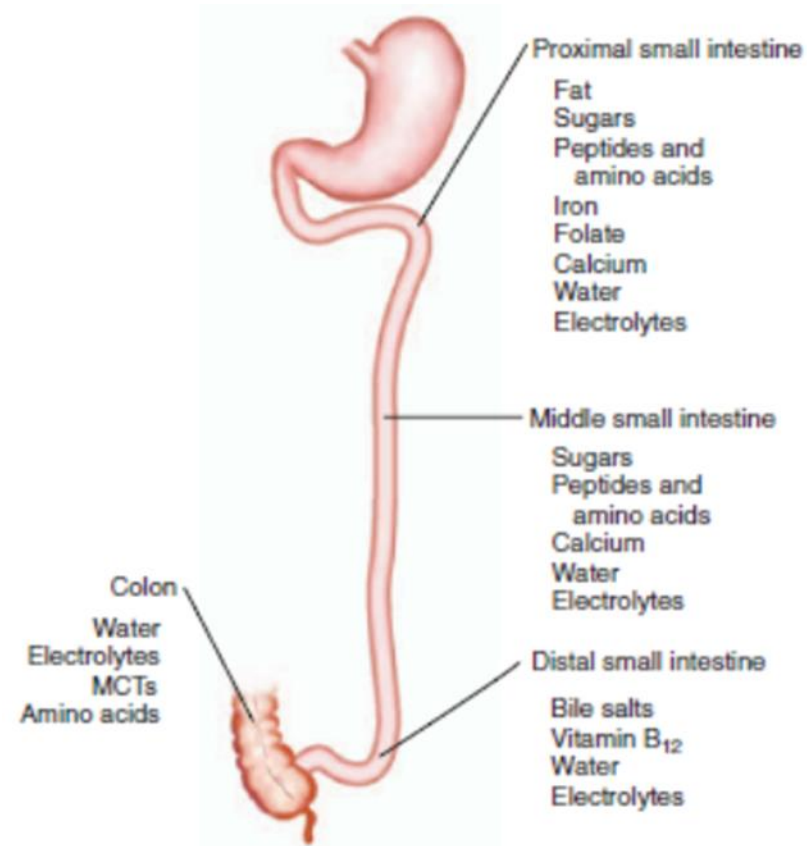
- dekonjugace žlučových kys.
  - malabsorpce tuků
- utilizace B<sub>12</sub> a kys. listové
- slizniční změny
  - zánět
  - atrofie klků
  - deficit disacharidáz

- příznaky

- průjem
- steatorea
- hubnutí
- anemie
- deficit vitaminů

# Syndrom krátkého střeva

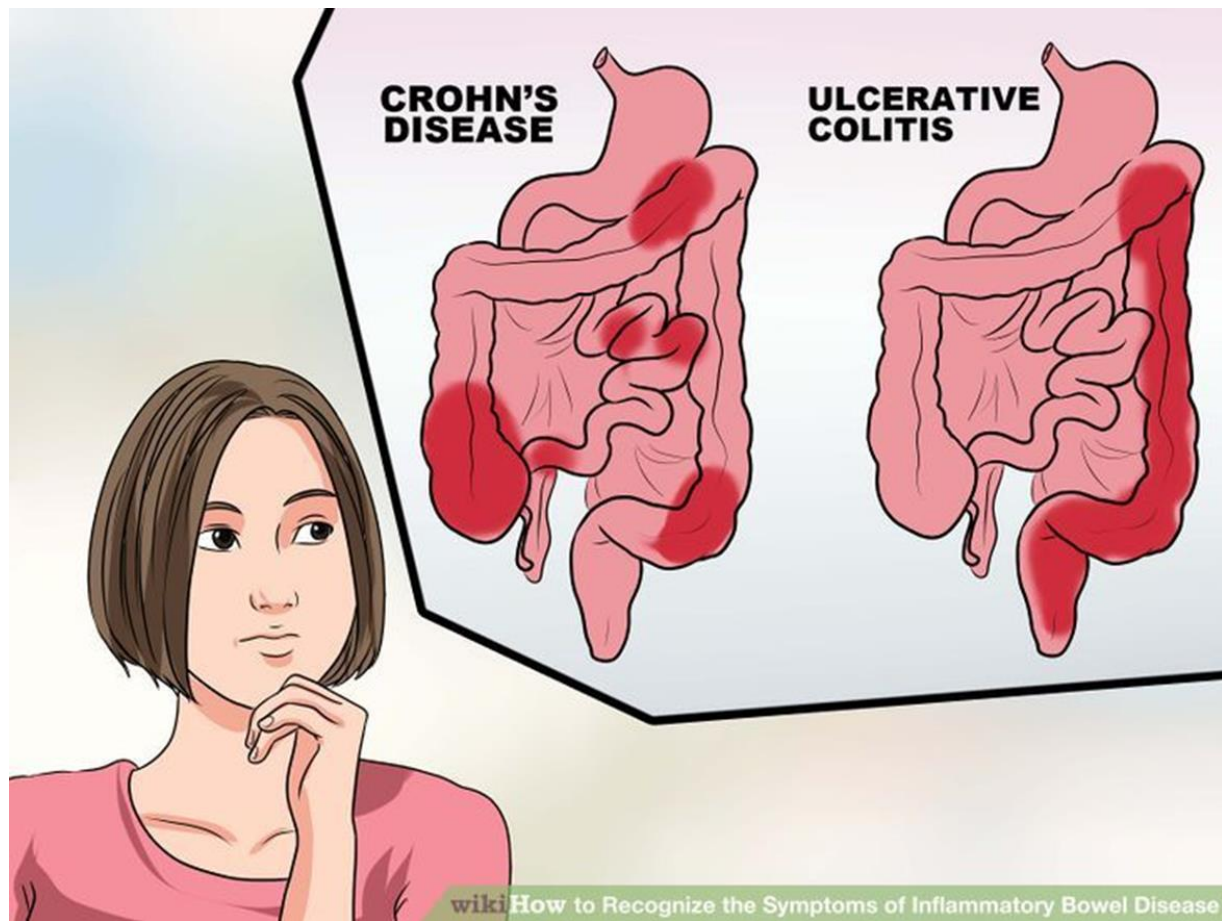
- redukce absorpční plochy
  - nejen kvantitativní úbytek, ale i ztráta specifických úseků
- příčiny
  - resekce tenkého střeva
    - Crohnova nemoc
    - nádory
    - traumata
- projevy
  - závisí na
    - rozsahu resekce
    - lokalizaci
    - funkční zdatnosti zbylé části střeva
  - průjemy, steatorea



# Další sekundární malabsorpce

- postradiační enteritida
  - sliznice tenkého střeva je citlivá na ionizující záření
  - změny závisí na
    - dávce a její frakcionalizaci
    - úseku a rozsahu ozářeného střeva
  - příznaky
    - časně
      - nevolnost, zvracení
      - průjem, bolest břicha
    - pozdní
      - průjem, krvácení
      - bolest
- malabsorpce při AIDS
  - chronické průjmy, hubnutí
  - opakované střevní infekce a parazitózy

# Nespecifické střevní záněty

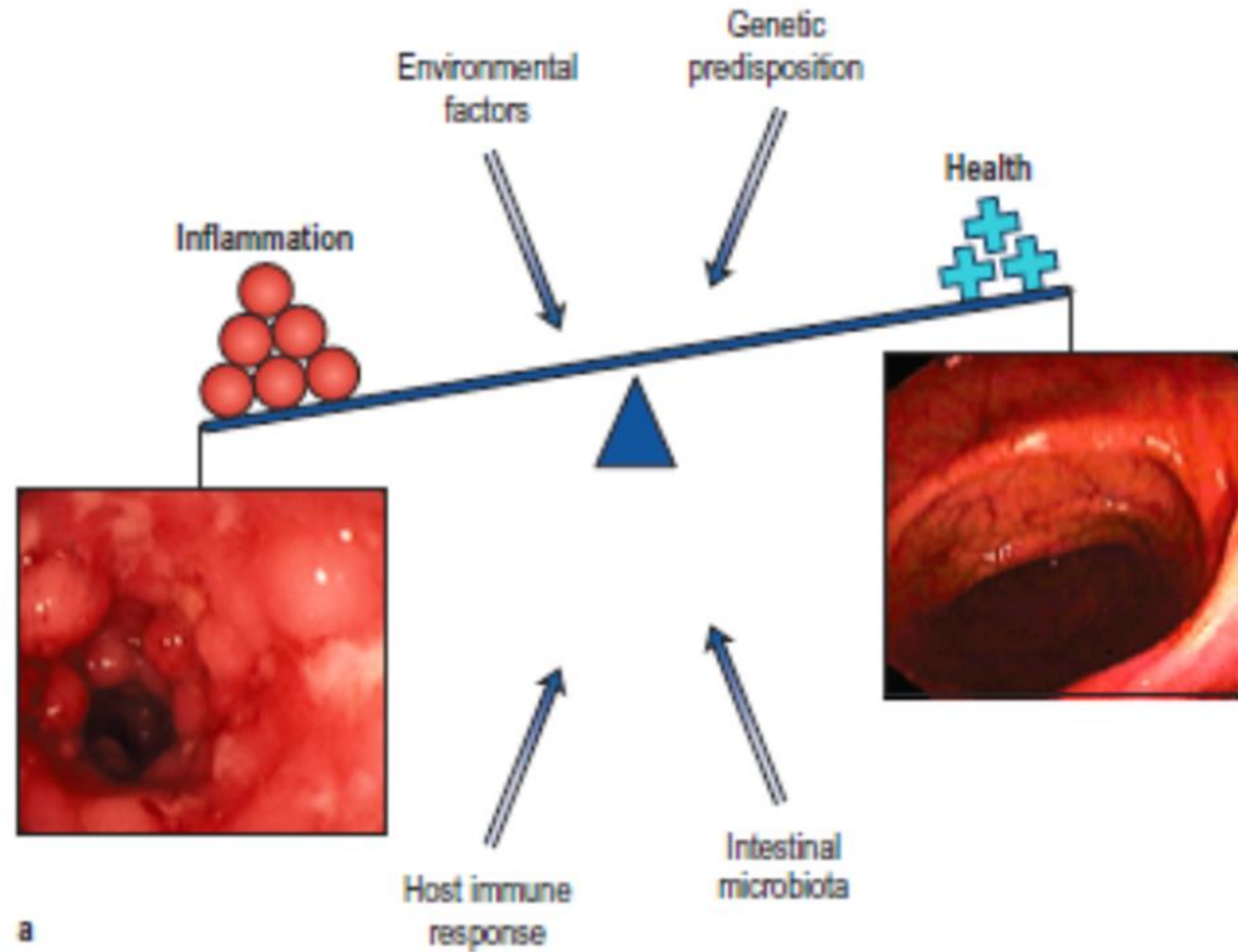




# Nespecifické střevní záněty

- inflammatory bowel disease (IBD)
- epidemiologie
  - nejvyšší incidence a prevalence v Severní Evropě a Americe
- genetika
  - IBD v rodině
    - nejsilnější nezávislý rizikový faktor
    - 1 z 5 pacientů s CD a 1 z 6 s UC má příbuzného prvního stupně s IBD
  - NOD2
    - detekce peptidoglykanu
    - epiteliální buňky, makrofágy, endotelie
  - HLA
- environmentální rizikové faktory
  - kouření
    - riziko u CD
  - NSAID
  - hygiena
  - výživa
    - kojení je protektivní
  - psychologické faktory
    - stres, deprese

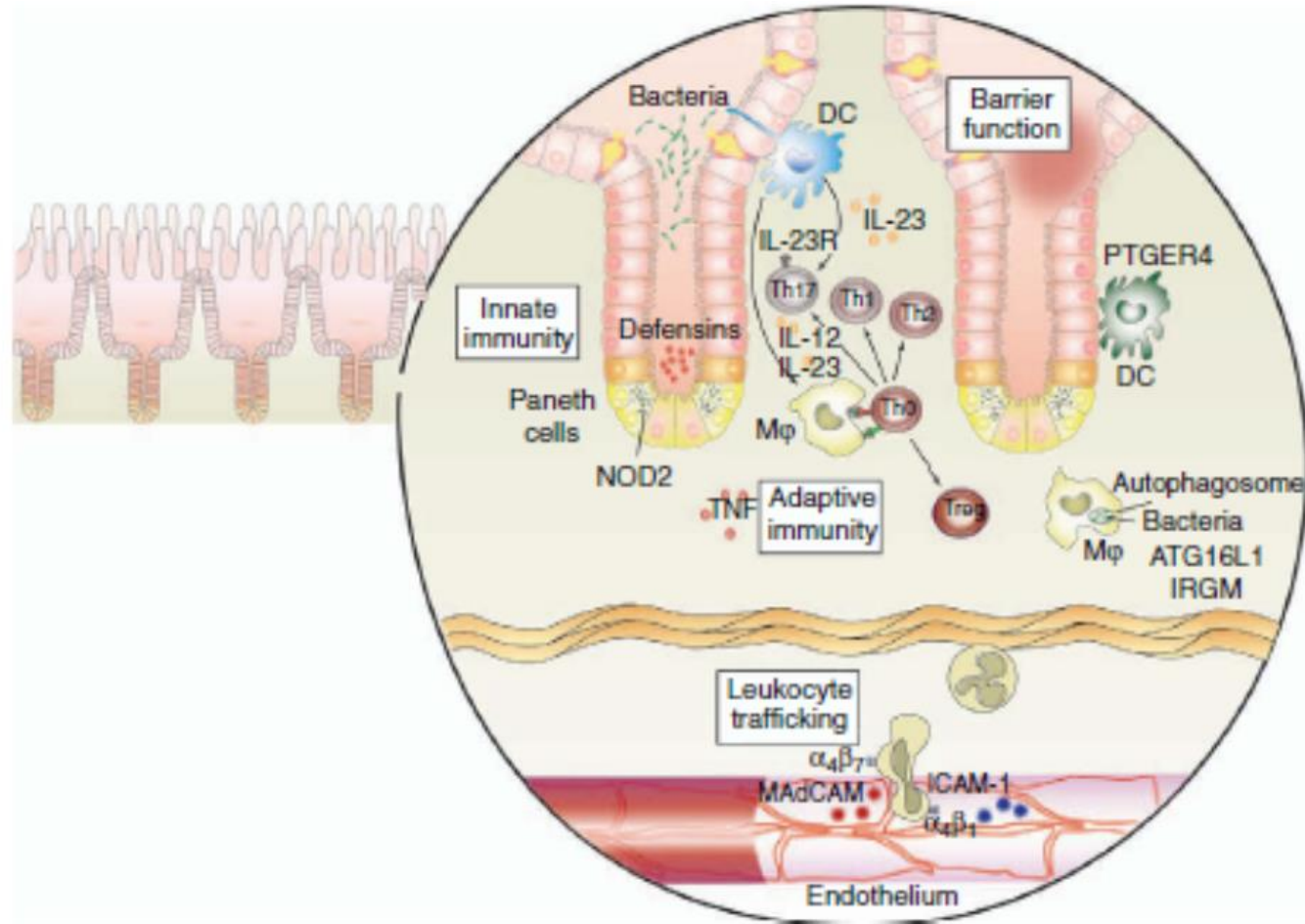
# Patogeneze IBD



# Crohnova choroba

- chronický zánětlivý proces postihující převážně tenké střevo
- častější u žen
  - mezi 30. a 60. rokem
- etiopatogeneze
  - genetické faktory
  - infekce
  - změny imunitního systému
    - ↑ IgG, IgA, IgM
- charakter zánětu
  - postižení všech vrstev stěny GIT
  - možný vřed až penetrace
  - střídání postižených a nepostižených okrsků
  - stenóza
- projevy
  - průjmy, bolesti břicha
  - hubnutí
  - teplota

# Patogeneze Crohnovy choroby



# Ulcerózní kolitida

- postihuje iniciálně rektum
  - ne však tenké střevo
- u mladších osob
  - po 30. roce
  - častější u žen
- charakter zánětu
  - sliznice a submukóza
  - v těžkých případech i svalovina
  - difúzní
- průběh
  - dlouhá klidová období
  - exacerbace v nárazech
    - jaro, podzim
- etiologie
  - infekce
  - imunitní systém
  - autoimunita
    - protilátky proti tropomyozinu
- projevy
  - hemoragické průjmy
  - těžší formy
    - únava, slabost, hubnutí
  - mimostřevní projevy
    - klouby, kožní změny

# Crohnova choroba vs. ulcerózní kolitida

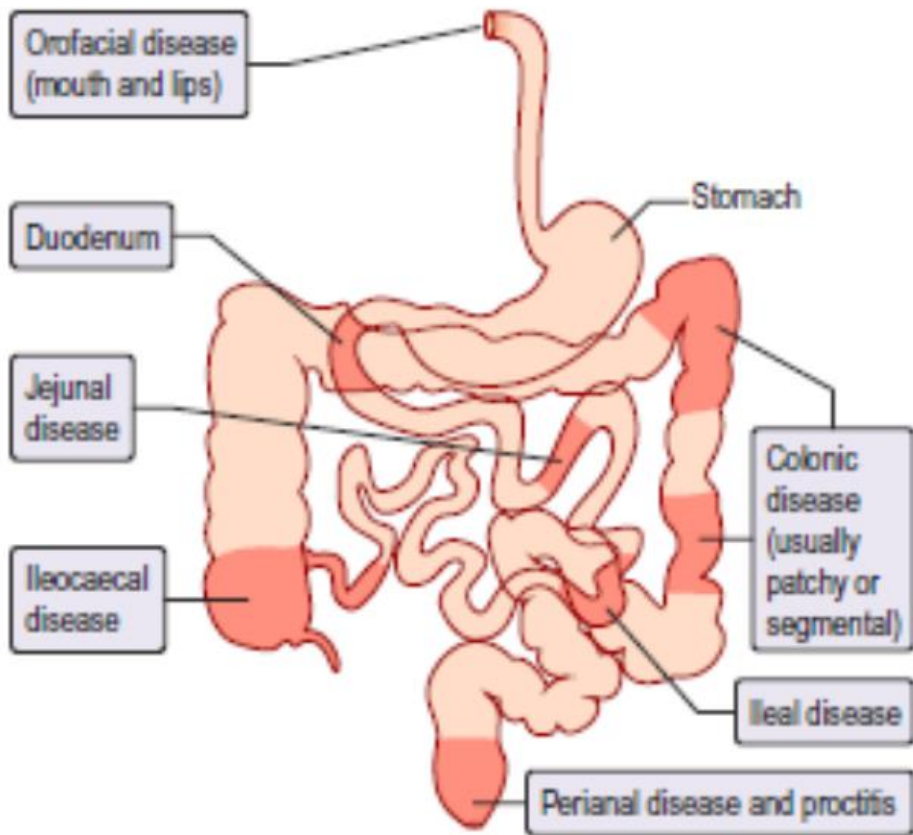


Figure 6.31 Sites of Crohn's disease.

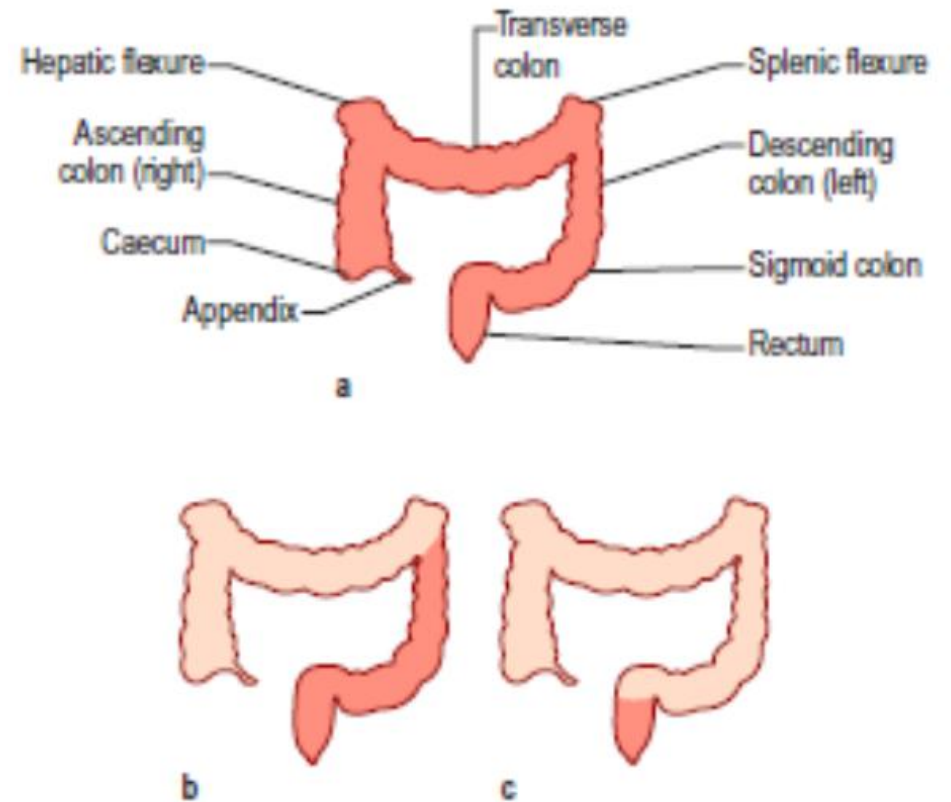
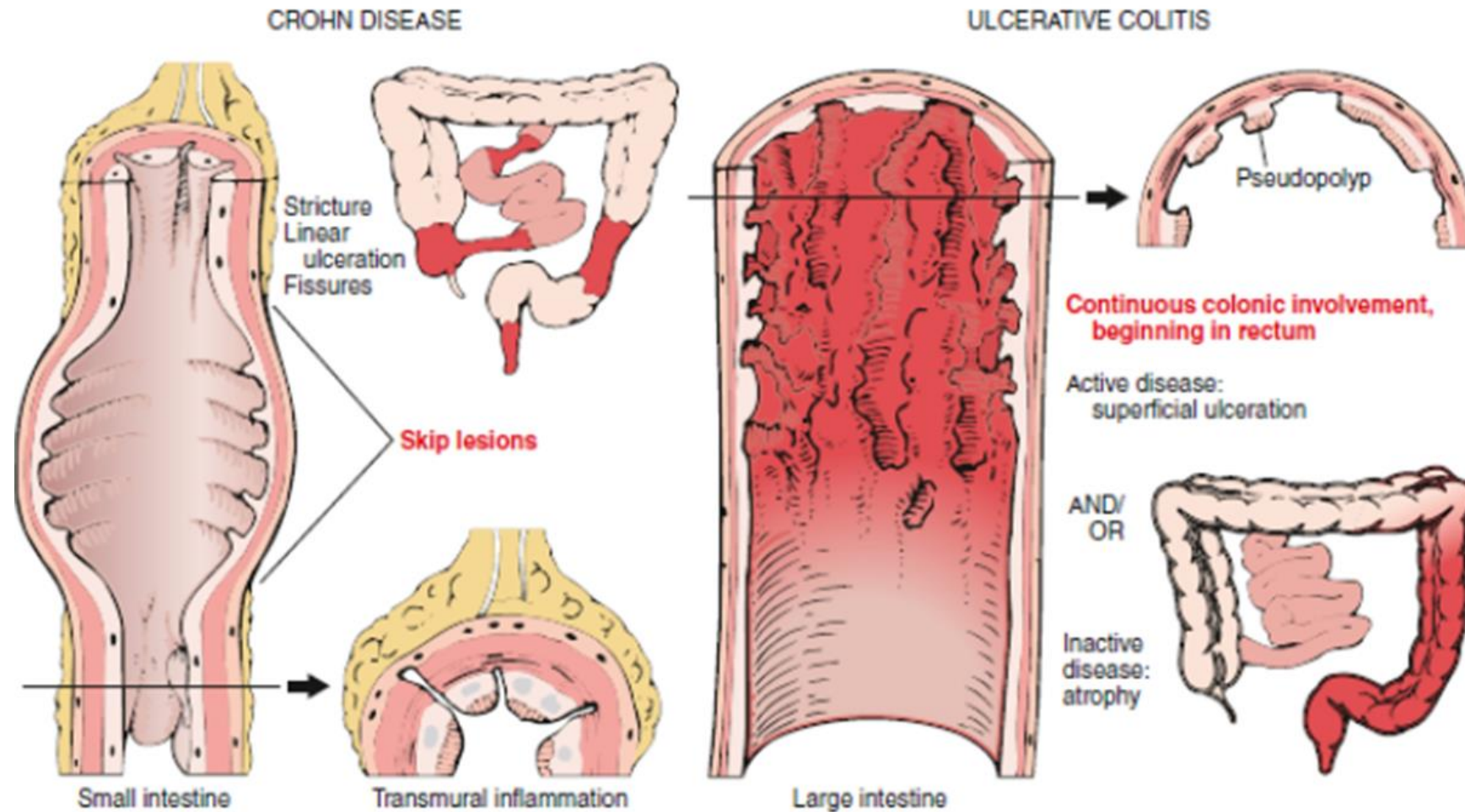


Figure 6.32 Sites of ulcerative colitis (Montreal

# Crohnova choroba vs. ulcerózní kolitida



# Poruchy motility

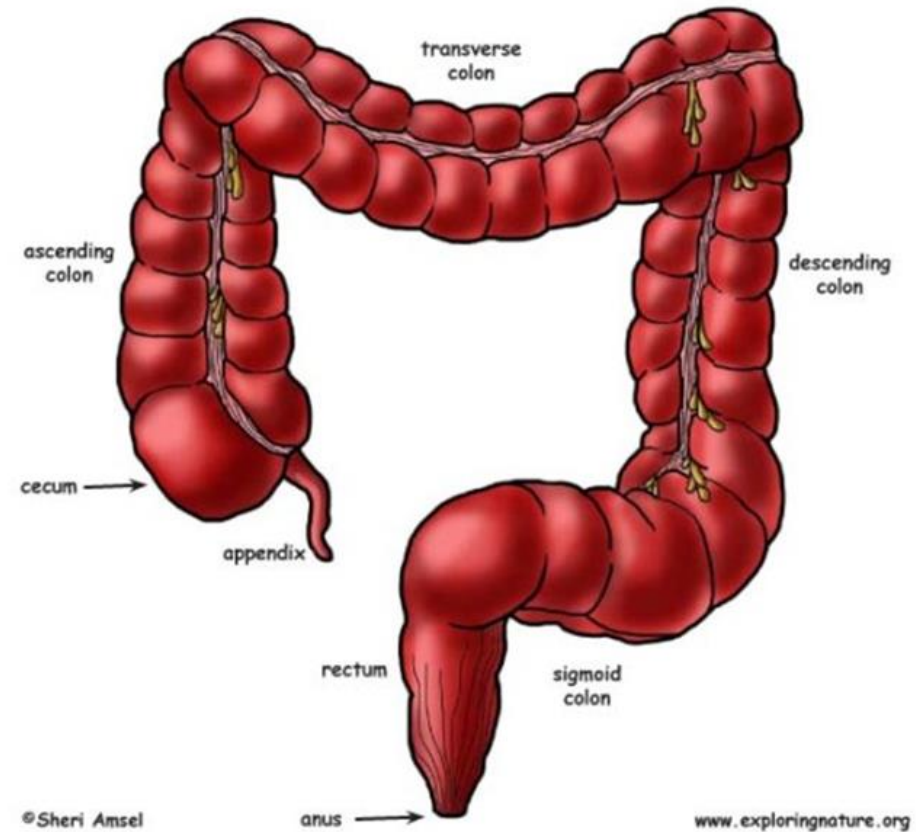
- mechanický ileus
  - střevní neprůchodnost
    - cizí předmět
    - tumor
    - vrozená malformace
- paralytický ileus
  - ztráta motility
    - peritonitida
    - infekce
    - iontové dysbalance
- pseudoobstrukce
  - úplný nebo částečný uzávěr bez organické příčiny
- projevy
  - zvracení
  - bolest
  - zácpa



# Tlusté střevo

- funkce

- resorpce vody
  - 0.5 – 1 l/24 hod
- resorpce minerálů
- motorická



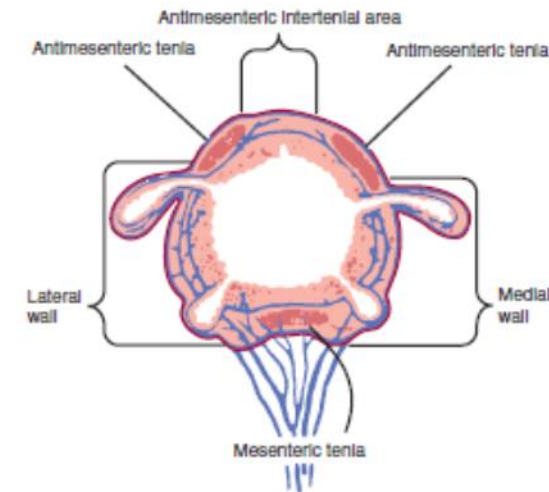
# Dráždivý tračník

- častá porucha GIT
  - chronická porucha vyprazdňování stolice spojená s břišním dyskomfortem a/nebo bolestí
    - úleva od bolestí po vyprázdnění stolice
    - změna frekvence stolice
    - změna konzistence stolice
- patří mezi funkční onemocnění trávicího traktu
- komplex symptomů
  - nepřiměřená reakce na podněty
  - bez organického nálezu
- mechanismy
  - porušená koordinace motility
  - porucha sekrece vody, elektrolytů a hlenu
  - změny mikrobiálního osídlení
- etiologie
  - stres
  - intolerance laktózy nebo fruktózy
  - žluč a mastné kyseliny
  - alergeny
- projevy
  - nepříjemné až bolestivé abdominální pocity
  - nadýmání
  - průjem, zácpa
  - poruchy defekace
    - opakované stolice objevující se v ranních hodinách

# Divertikulóza

- divertikly = vychlípeniny
  - většinou nepravé, < 2 cm
- divertikulóza
  - je jich hodně
- výskyt se zvyšuje s věkem
  - nad 70 let u 60 %
- etiopatogeneze
  - málo vlákniny v potravě
    - zesílená svalovina, ale i úseky slabší
  - poruchy motility
- častý výskyt divertiklů
  - sigmoideum, sestupný tračník
  - rektum není postiženo
- příznaky
  - většinou chybí
  - nadýmání, plynatost
  - nepravidelná stolice

- komplikace
  - divertikulitida
    - retence stolice, změny bakteriálního osídlení
    - bolest, nauzea, poruchy pasáže, teplota
  - krvácení
    - až u 10 % pacientů



# Zácpa

- obtížné vyprazdňování tuhé stolice (< 3x týdne)
  - primární (organická)
    - nádory, stenózy
    - dilatace tlustého střeva
  - sekundární
    - hypokalemie, dehydratace
    - diabetes
    - poruchy CNS
    - horečka
    - farmaka
  - funkční
    - narušení normální defekace
- zácpa habituální
    - útlum defekačního reflexu
      - málo objemná strava
      - nedostatek pohybu
      - potlačování nucení na stolicí
  - zácpa z hypomotility

# Megakolon

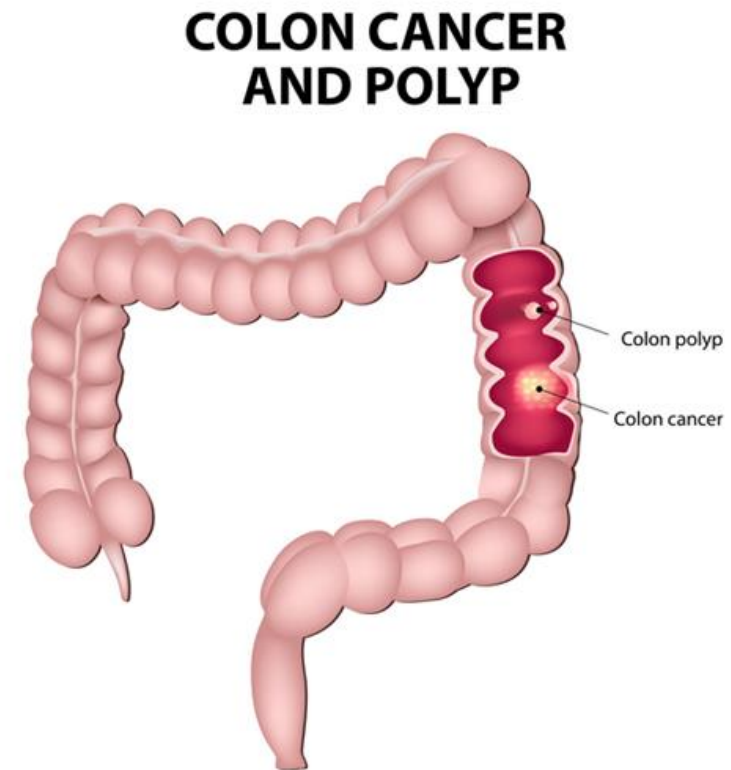
- dilatace tlustého střeva
- Hirschprungova nemoc
  - vrozené onemocnění
  - zácpa
    - chybí část nervových pletení tlustého střeva
    - zvýšený tonus análního sfinkteru
  - chirurgická léčba
- získané megakolon
  - obstrukční procesy v rektu nebo konečníku
  - komplikace zánětlivých onemocnění střeva

# Polypy tlustého střeva

- vychlípeniny tlustého střeva do lumen
- je-li jich více – polypóza
- vznik polypů
  - hyperplazie
  - zánět
  - neoplastické

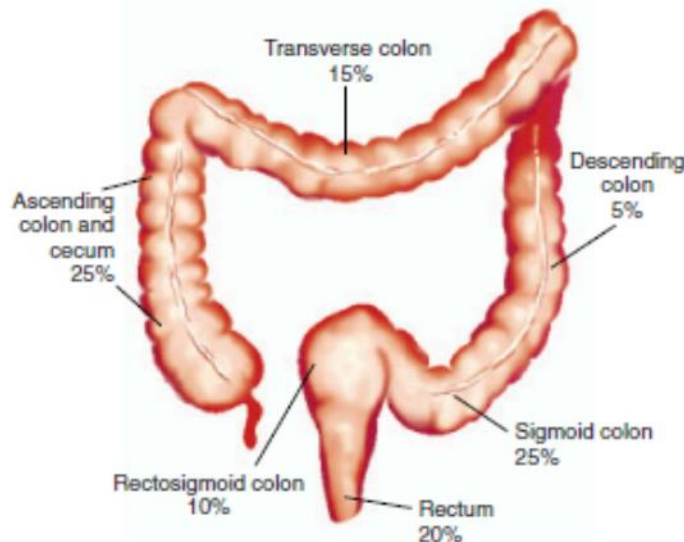
# Familiární adenomatózní polypóza

- autozomálně dominantní dědičnost
- APC gen
  - regulace aktivity proteinu  $\beta$ -catenin
  - mutovaný APC netlumí aktivitu  $\beta$ -catenin
  - vznik stovek až tisíců polypů
    - z nich vznikají maligní nádory
    - průměrný věk 39 let



# Kolorektální karcinom (CRC)

- 4. nejčastější nádor
- výrazně variabilní prevalence
- častější u mužů
- významná role prostředí



**Table 123-1** Factors That May Influence Carcinogenesis in the Colon and Rectum

**Probably Causative**

High-fat and low-fiber diet (adjusted for energy intake)\*  
Red meat consumption

**Possibly Causative**

Beer and ale consumption (especially for rectal cancer)  
Cigarette smoking  
Diabetes mellitus  
Environmental carcinogens and mutagens  
Heterocyclic amines (from charbroiled and fried meat and fish)  
Low dietary selenium

**Probably Protective**

Aspirin, NSAIDs, and cyclooxygenase-2 inhibitors  
Calcium  
Hormone replacement therapy (estrogen)  
Low body mass  
Physical activity

**Possibly Protective†**

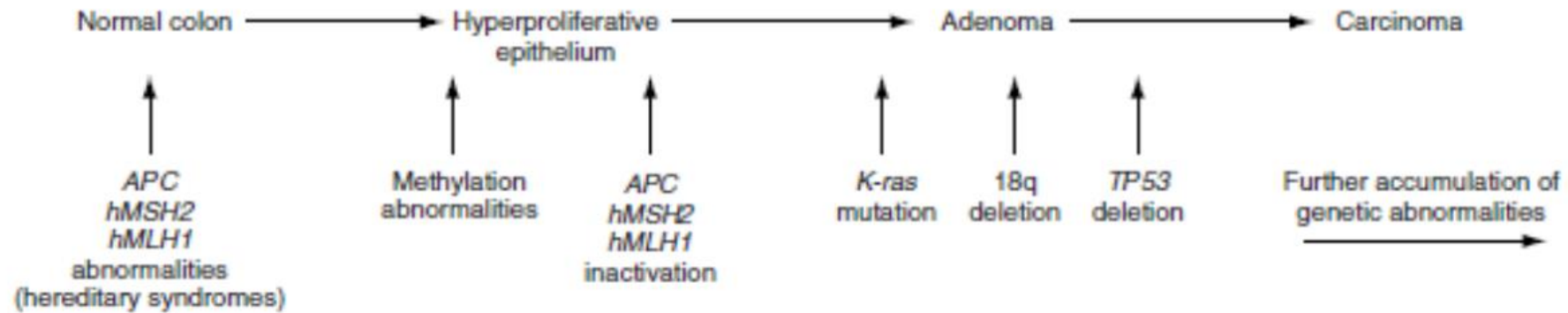
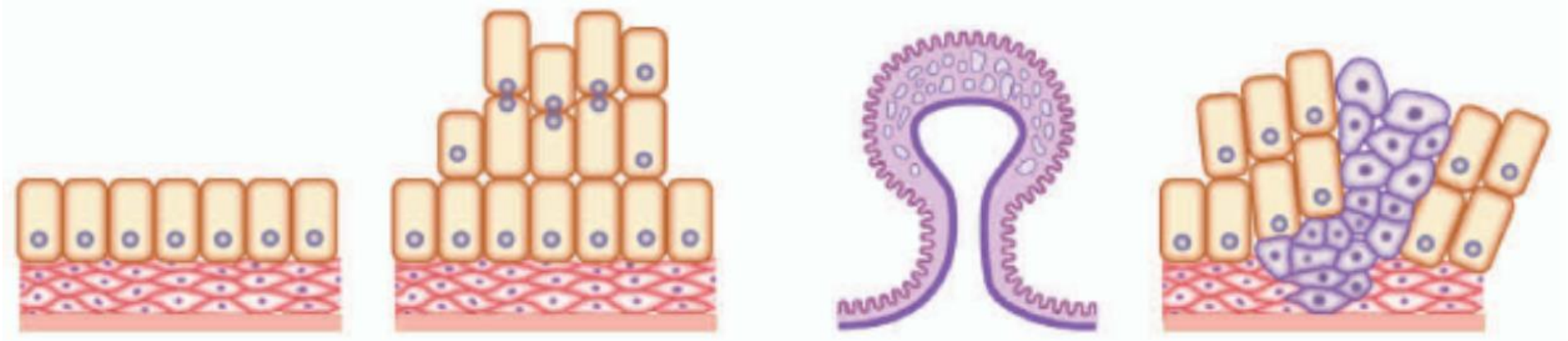
Carotene-rich foods  
High-fiber diet  
Vitamins C and E  
Vitamin D  
Yellow-green cruciferous vegetables



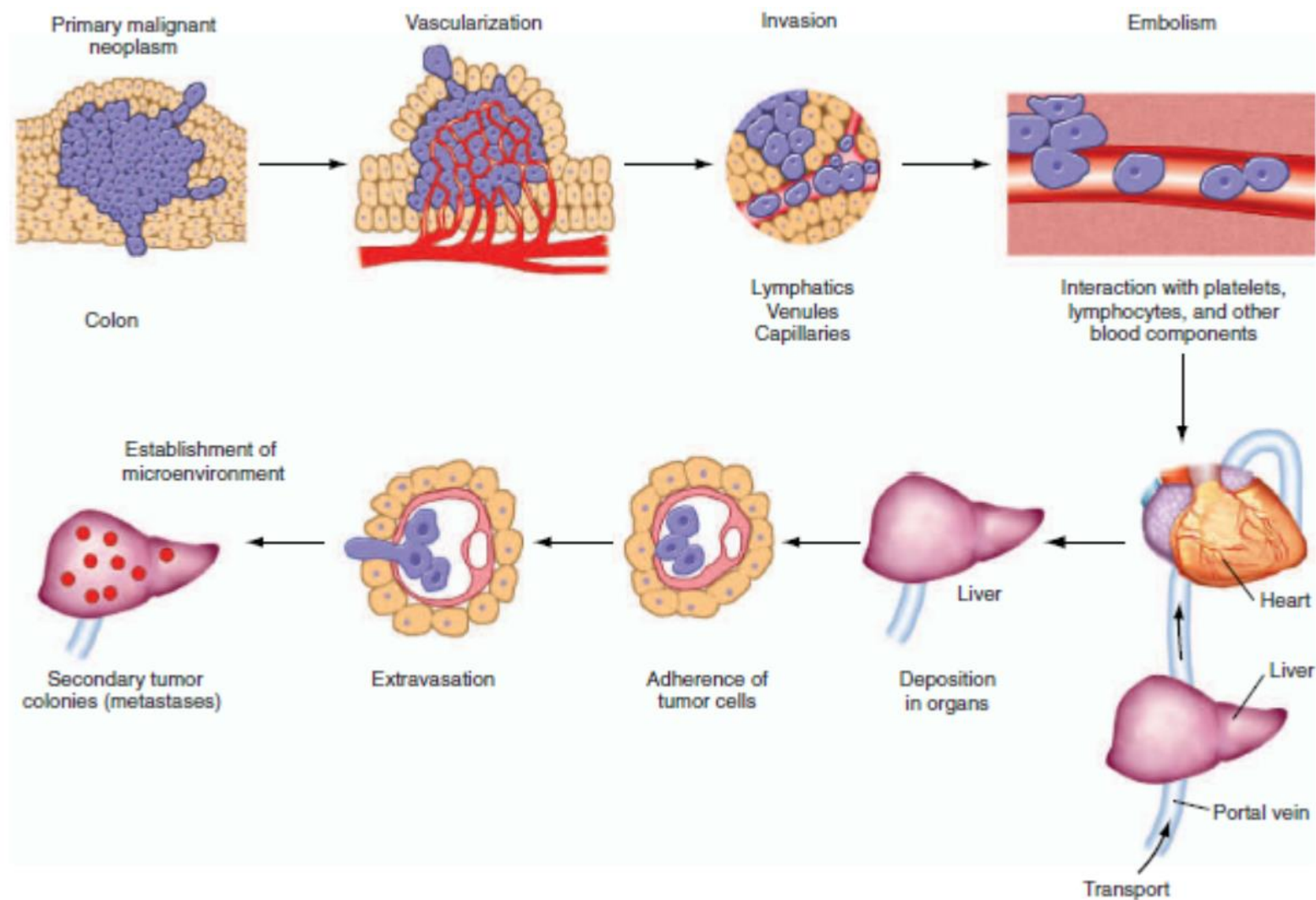
# Etiologie CRC

- tuky, žlučové kyseliny a bakterie
  - 40 – 45 % tuku ve stravě v západních zemích
  - vysoký podíl červeného masa
  - ↑ tvorba cholesterolu a žlučových kyselin
    - ↑ metabolizace ve střevě
  - žluč. kys. a FFA
    - poškození mukózy a ↑ proliferační aktivita epitelu
- vláknina
  - protektivní efekt
    - ↑ náplně střeva
      - „naředění“ karcinogenů
      - usnadnění jejich eliminace
    - ↓ koncentrace žluč. kyselin a bakteriálních enzymů
    - ↓ pH v důsledku činnosti bakterií
- vápník
  - ovlivňuje ornitin dekarboxylázu
  - inverzní vztah mezi Ca, vit. D a CRC
- vitamin D
  - extraskeletální funkce
- kyselina arachidonová a cyklooxygenáza (COX)
  - aspirin - ↓ mortalita na CRC
    - ovlivnění COX?
    - COX2 je ↑ u CRC, prostaglandin degradující enzym naopak ↓
- kyselina listová
  - vysoké dávky – protektivní efekt

# Molekulární podstata CRC



# Metastázy CRC



# Pozitivní účinek vlákniny

