

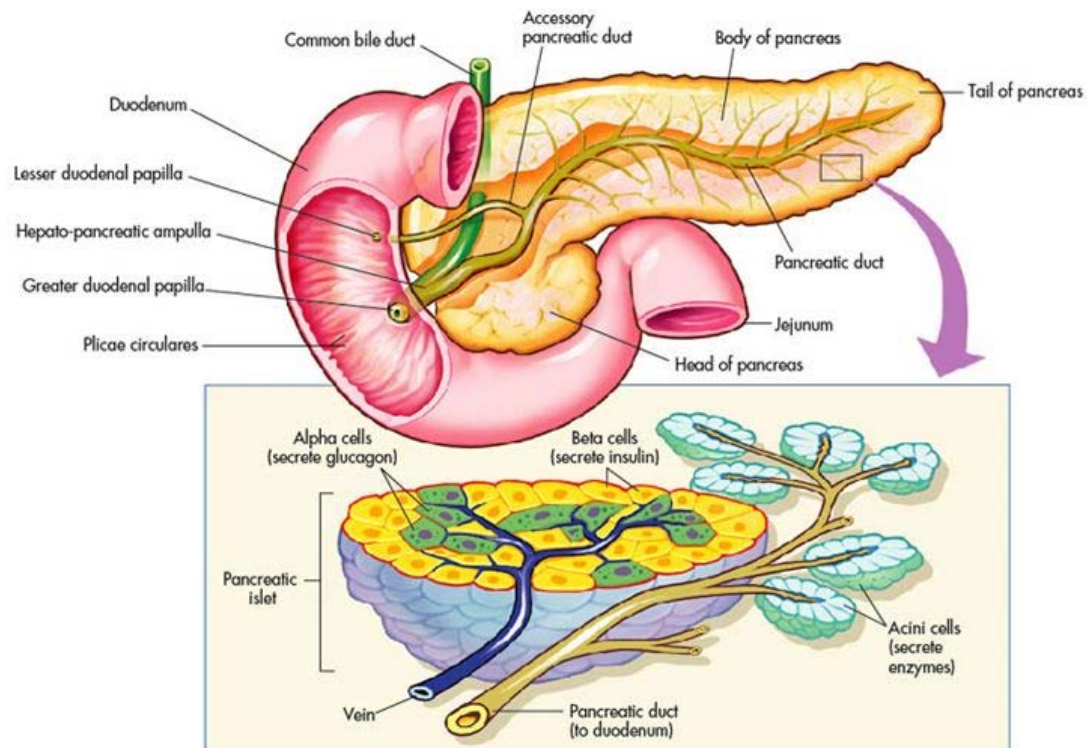
Pankreas, cukrovka a co dál?

Systemová onemocnění – diabetes jako modelový příklad

- ▶ **dvojitý pohled:**
 - ▶ **onemocnění postihující celý organismus**
 - ▶ **onemocnění autoimunitní povahy – většinou chronická zánětlivá onemocnění postihující více orgánů** (systemový lupus erythematosus; revmatoidní artritida; Sjögrenův syndrom; smíšená choroba pojiva; antifosfolipidový syndrom; vaskulitidy; sarkoidóza);
- ▶ **systemová porucha metabolismu** – metabolický syndrom, obezita a vznik diabetes melitus;
- ▶ dopad diabetes na celý organismus; **sepsis, septický šok, multiorgánové selhání;**

Slinivka břišní, pankreas

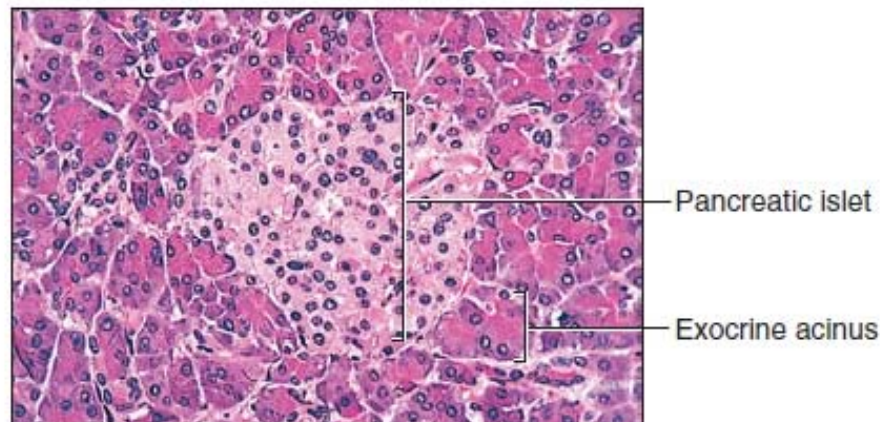
Endocrine Pancreas



(From Thibodeau GA, Patton K: *Anatomy & physiology*, ed 5, St Louis, 2003, Mosby.)

Slinivka břišní, pankreas

- ▶ smíšená exo/endokrinní žláza, produkující trávicí enzymy a hormony (váha ~ 80g, velikost ~ 15 cm)
- ▶ **stroma**: na povrchu pouzdro (husté vazivo) – z něj vybíhají septa → laloky → lalůčky (cévní + nervové zásobení + větvení vývodů); podkladovou tkání je řídké vazivo
- ▶ **parenchym**: pankreatické aciny + trámčité uspořádání buněk (Langerhansovy ostrůvky)



EXOKRINNÍ ČÁST PANKREATU

- složená alveolární žláza
- syntetizuje a produkuje **trávicí šťávu**: proteolytické endopeptidázy (trypsinogen, chymotrypsinogen), amylázy, lipázy a deoxyribonukleázy → mají za úkol štěpit tráveninu (chymus), přicházející z žaludku
- také zde probíhá produkce látek, podílejících se na alkalizaci sekretu (snížení pH = ↑ funkčnost trávicích enzymů)
- **pankreatické aciny** – bazofilní cytoplazma, množství sekrečních granulí, produkce trávicích enzymů
- **centroacinózní buňky** – světlá cytoplazma, přímo navazují na vsunuté vývody, alkalizace sekretu

Onemocnění exokrinního pankreatu

akutní pankreatitida:

- poměrně vzácné, ale velmi závažné onemocnění;
- rizikové faktory: alkoholismus, blokování žlučvodů, hyperlipidémie, některé léky, dědičné faktory;
- pokud není léčená – velmi závažné důsledky, smrt pacienta;

Table 1. Causes of Acute Pancreatitis.*

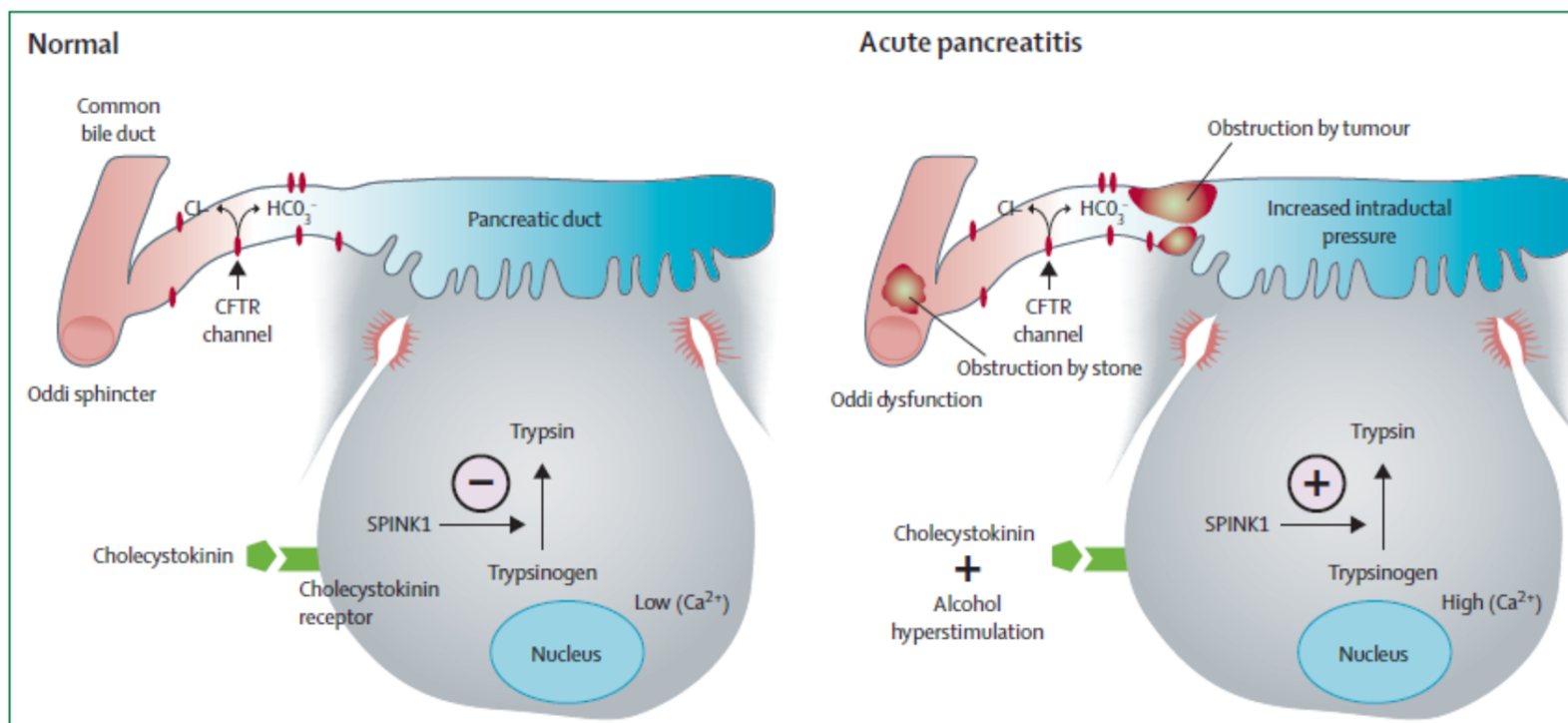
Cause	Approximate Frequency	Diagnostic Clues	Comments
Gallstones	40%	Gallbladder stones or sludge, abnormal liver-enzyme levels	Endoscopic ultrasonography can reveal very small gallbladder or duct stones.
Alcohol	30%	Acute flares superimposed on underlying chronic pancreatitis	Diagnosis rests on history, obtained with CAGE questions.†
Hypertriglyceridemia	2–5%	Fasting triglycerides >1000 mg/dl (11.3 mmol per liter)	
Genetic causes	Not known	Recurrent acute pancreatitis and chronic pancreatitis	
Drugs	<5%	Other evidence of drug allergy (e.g., rash) only in rare cases	The condition is idiosyncratic and usually mild.
Autoimmune cause	<1%	Type 1: obstructive jaundice, elevated serum IgG4 levels, response to glucocorticoids; type 2: possible presentation as acute pancreatitis; occurrence in younger patients; no IgG4 elevation; response to glucocorticoids	Type 1 is a systemic disease affecting the pancreas, salivary glands, and kidneys; in type 2, only the pancreas is affected.
ERCP	5–10% (among patients undergoing ERCP)		The symptoms can be reduced with rectal NSAIDs (diclofenac or indomethacin) or temporary placement of a stent in the pancreatic duct.
Trauma	<1%	Blunt or penetrating trauma, particularly in midbody of pancreas as it crosses spine	
Infection	<1%	Viruses: CMV, mumps, and EBV most common; parasites: ascaris and clonorchis	
Surgical complication	5–10% (among patients undergoing cardiopulmonary bypass)		The condition is probably due to pancreatic ischemia; pancreatitis may be severe.
Obstruction	Rare	Celiac disease and Crohn's disease, pancreas divisum (controversial), and sphincter of Oddi dysfunction (very controversial)	On rare occasions, malignant pancreatic duct or ampullary obstruction is seen.
Associated conditions	Common	Diabetes, obesity, and smoking	

* CMV denotes cytomegalovirus, EBV Epstein-Barr virus, ERCP endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and NSAIDs nonsteroidal antiinflammatory drugs.

† CAGE is an acronym for the following questions: Have you ever felt you should cut down on your drinking? Have people annoyed you by criticizing your drinking? Have you ever felt bad or guilty about your drinking? Have you ever had a drink first thing in the morning to steady your nerves or to get rid of a hangover (eye opener)?

Onemocnění exokrinního pankreatu

- mechanismus – aberantní aktivace trypsinu (a dalších enzymů) v acinech; aktivace trypsinu – aktivace dalších enzymů, např. elastáza, fosfolipáza A2; aktivace komplementu; aktivace fagocytů;

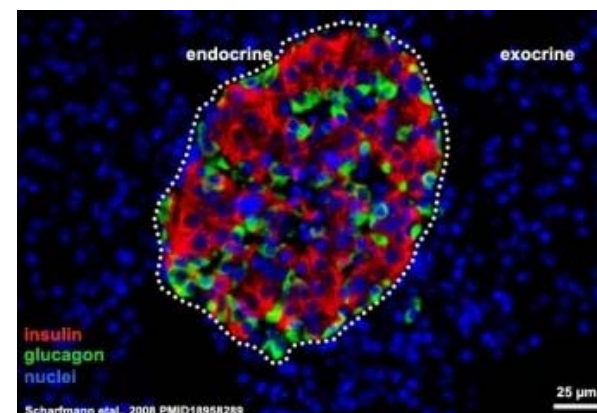


- autodigestce – poškození cév, nekróza, zvýšená koagulace - masivní uvolňování zánětlivých mediátorů;
- může vést k systémovému poškození organismu;

ENDOKRINNÍ ČÁST PANKREATU

Langerhansovy ostrůvky

- velikost 100-200 μm , počet \sim 1 mil., 1 - 2% objemu slinivky
- **trámčitý** stavební typ s bohatým kapilárním zásobením (fenestrované kapiláry)
- ostrůvky jsou obklopeny tenkou vrstvou řídkého vaziva
- světlá cytoplazma s přítomností sekrečních granulí \rightarrow 4 typy buněk:
 - alfa buňky – glukagon (cca 20%)
 - beta buňky – inzulín (cca 70%)
 - delta buňky – somatostatin (cca 5%)
 - PP buňky – pankreatický polypeptid (< 5%)



Onemocnění endokrinního pankreatu

- **diabetes melitus (DM) – cukrovka** – skupina metabolických onemocnění charakteristická **hyperglykemií**; (> 7 mmol/l na lačno, > 11 mmol/l v glukózovém tolerančním testu);
- **zasahuje do metabolismu bílkovin, tuků i sacharidů;**
- **DM typ 1** – úplné zničení beta-buněk Langerhansových ostrůvků;
- **DM typ 2** – většina případů; inzulínová rezistence – inzulínová nedostatečnost;
- **specifické typy DM** – genetické poruchy funkce beta-buněk; genetické poruchy působení inzulínu; onemocnění exokrinní části pankreatu;
- **gestační DM;**

DM typ 1

- ▶ většinou vzniká v dětství; téměř úplná absence tvorby inzulínu; 5-10% všech případů DM;
 - ▶ autoimunitně podmíněný – autoprotiátky proti beta-buňkám pankreatu; cca 90 % případů;
 - ▶ idiopatický;
- ▶ virové infekce jako spouštěč?
- ▶ genetická predispozice na úrovni HLA systému (alely HLA-DQ a HLA-DR - DRB1 0401, DRB1 0402, DRB1 0405, DQA 0301, DQB1 0302 and DQB1 0201);
- ▶ rozvoj je většinou postupný (po zničení > 90% beta buněk); – manifestace okolo 12. roku;

Diabetes mellitus typu 1

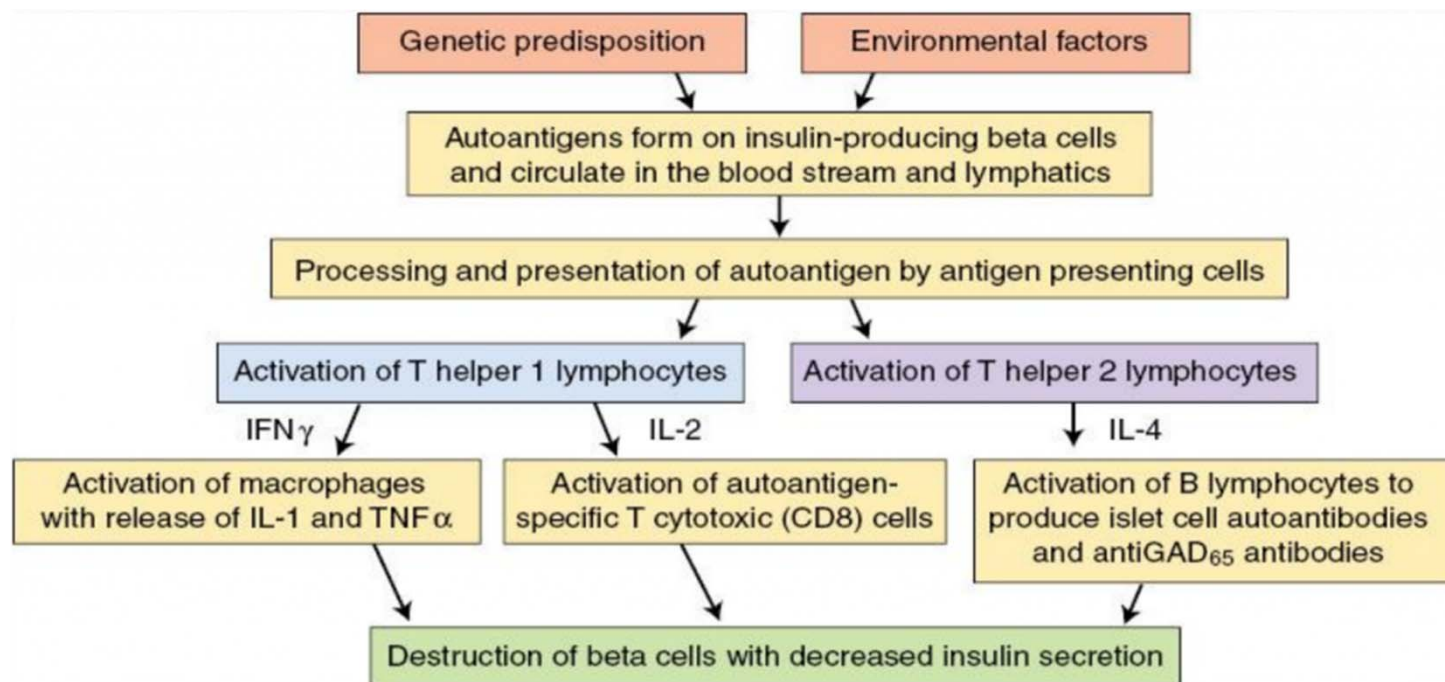
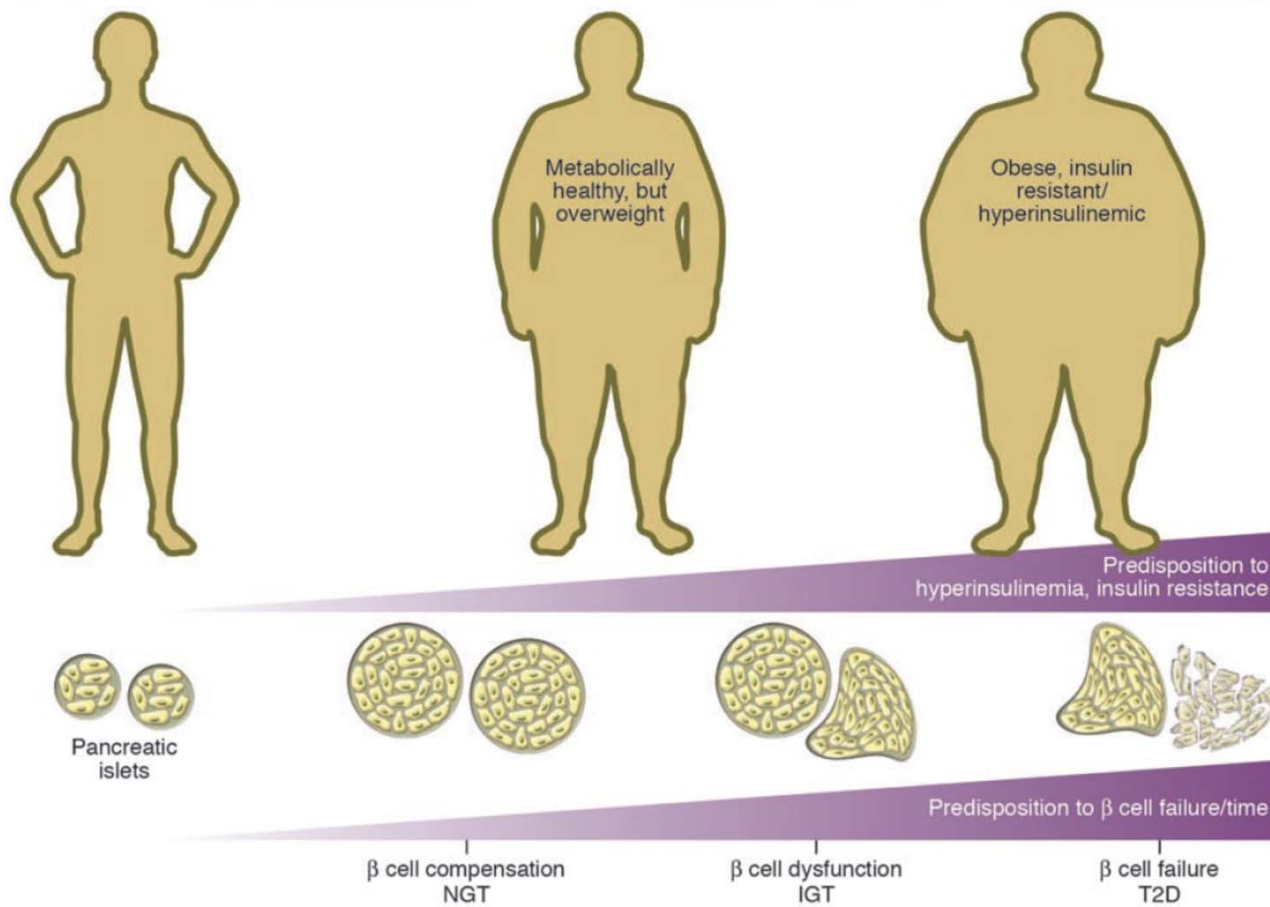


Figure 21-13 Pathophysiology of type 1 diabetes mellitus. GAD₆₅, glutamic acid decarboxylase; *INF*- γ Interferon-gamma; *IL*, interleukin; *TNF*- α , tumor necrosis factor-alpha.

Copyright © 2010, 2006 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

DM typu 2



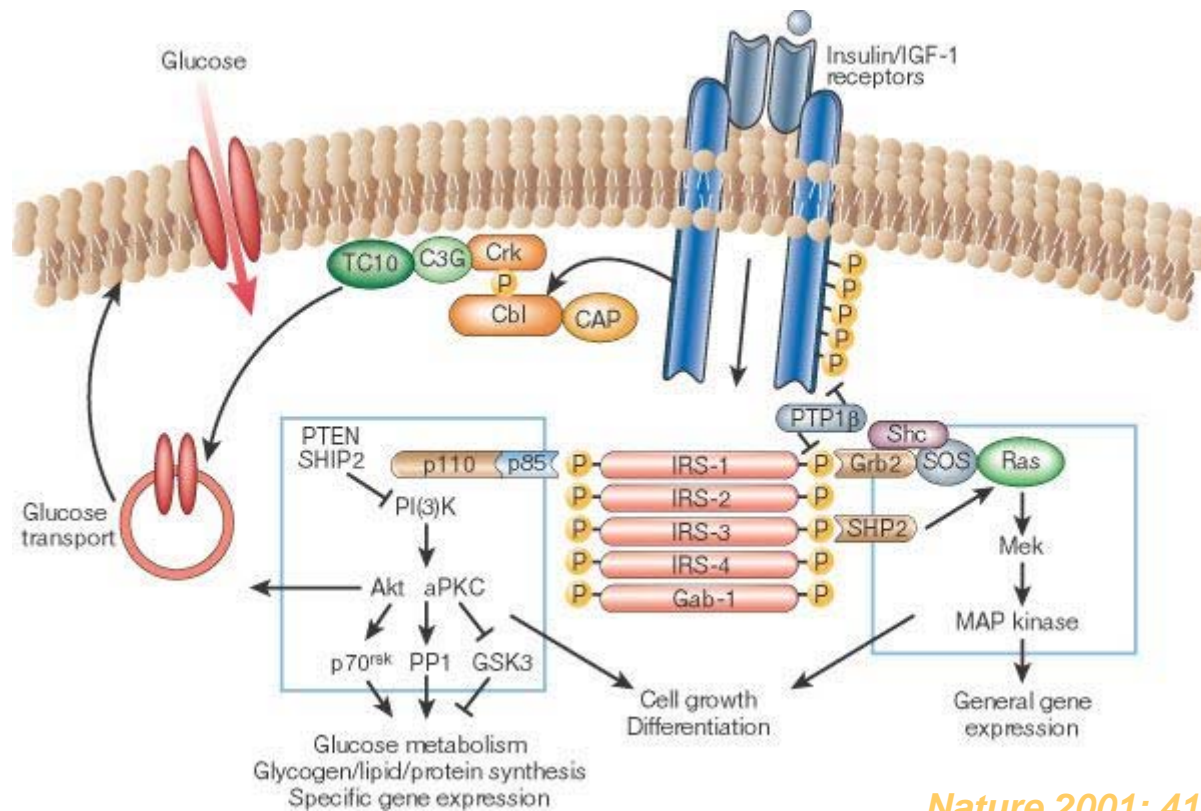
DM typu 2

- ▶ **cca 90 % všech případů DM;**
- ▶ **vzniká pravděpodobně v důsledku spolupůsobení genetických faktorů a rizikových faktorů spojených s výživou:** obezita, vysoký krevní tlak, nedostatek pohybu;
- ▶ postupný rozvoj – hlavně ve vyšším věku; masivní rozvoj v posledních desetiletích – **v ČR téměř 1 mil. nemocných!!!**
- ▶ **metabolický syndrom:** predispozice k diabetes – rozvíjí se již v dětství a adolescenci – v souvislosti s obezitou: dyslipidémie (TAG > 1,7 mmol/l; HDL-cholesterol < 1 mmol/l u muže a < 1,2 mmol/l u ženy); abdominální obezita - měřena obvodem pasu: u muže nad 94 cm, u ženy nad 80 cm; hyperglykémie; hypertenze;
- ▶ k rozvoji diabetu přispívá více orgánů a to především v souvislosti s rozvojem **inzulínové rezistence** (v kombinaci s obezitou) – **snížená odpověď na inzulín v cílových tkáních** (svaly, tuková tkáň, játra) – vede k hyperinzulémii a vyčerpání beta-buněk;

DM typu 2

- **očekává se masivní nárůst počtu nemocných v celosvětovém měřítku:** v roce 2045 predikováno téměř 700 mil. nemocných;
- **masivní dopad na zdravotní a sociální systém** – celosvětově mohou náklady na léčbu DM vzrůst až na 850 miliard dolarů ročně;
- přestože bylo **identifikováno téměř 400 genů**, vesměs spojených s funkcemi L. ostrůvků, jejich varianty **zvyšují riziko jen asi z 20%**;
- **hlavní roli hraje životní styl:** energeticky nadměrně bohatá strava, nedostatek pohybu, znečištění apod.;

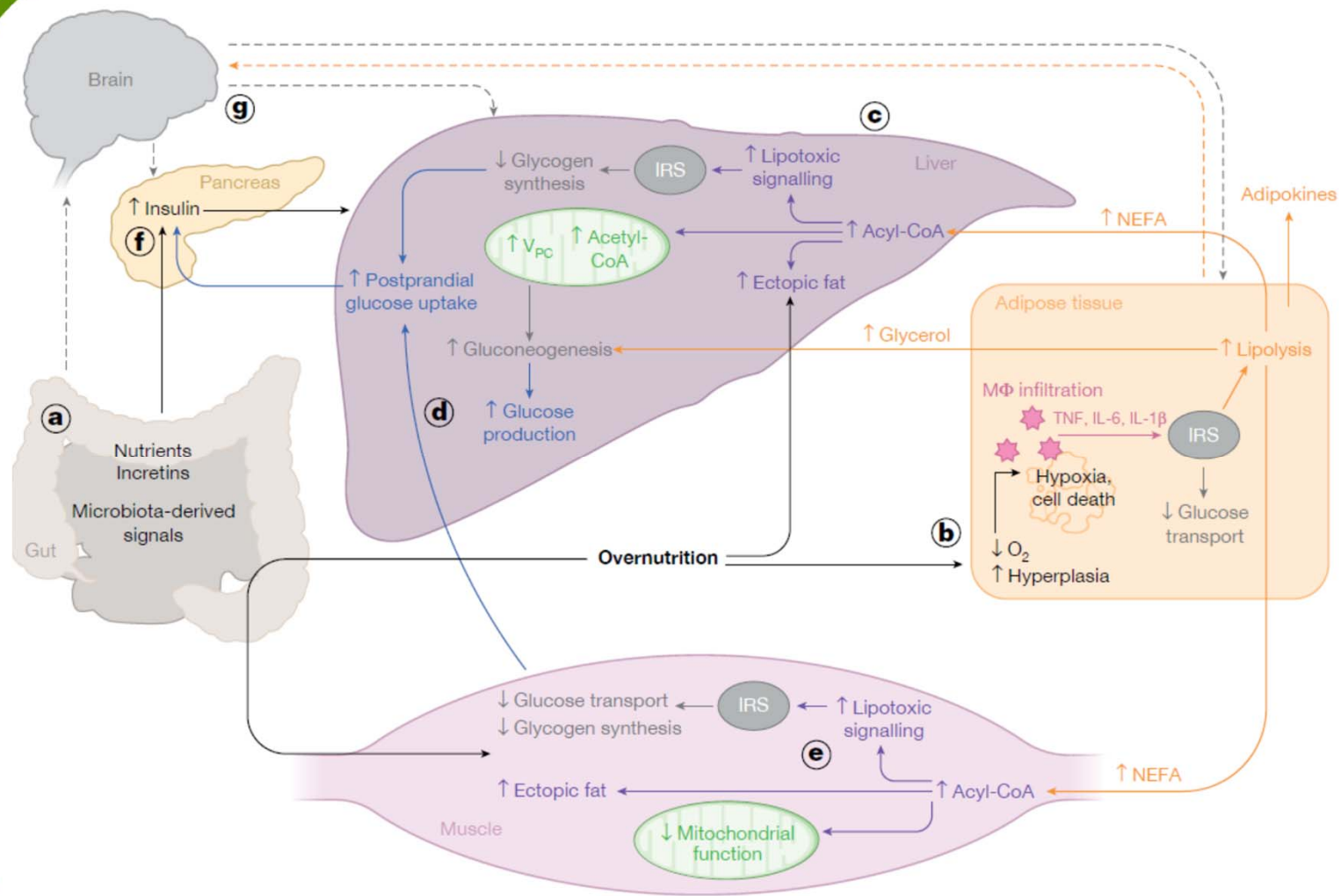
Inzulín a mechanismy inzulínové rezistence



Nature 2001; 414: 799–806

- inzulínový receptor – tyrozinová kináza;
- dvě větve signální dráhy – MAP kinázy a PI3K;

Mechanismy inzulínové rezistence



Mechanismy inzulínové rezistence

- ▶ **nadměrný příjem potravy** – hypertrofie tukové tkáně, ukádání TAG ve svalech a v játrech;
- ▶ **dysfunkce adipocytů**, spojená s lokální hypoxií – buň. smrt, infiltrace makrofágů a **rozvoj zánětlivé reakce** – uvolňování prozánětlivých cytokinů; **lipolýza** – uvolňování glycerolu a volných mastných kyselin; uvolňování adipokinů a cytokinů – **systémový zánět**;
- ▶ v **játrech** indukují **volné MK glukoneogenezi a zvyšují hladiny glukózy** v krvi; akumulace TAG – rozvoj **NAFLD**; vytvářejí se lipotoxické metabolity – **narušení intracelulární signalizace IR**; to je spojeno s **omezením syntézy glykogenu**;
- ▶ ve **svalech** indukují **volné MK** (ve spojení s omezenou oxidací MK v mitochondriích) **syntézu lipidů, inhibují transport glukózy a syntézu glykogenu**, lipotoxické metabolity – **narušení intracelulární signalizace IR**; omezený pohyb – snížení příjmu glukózy do svalů a zvýšení hladiny glukózy v krvi;
- ▶ narušení sekrece **inkretinů** (glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic peptide – GIP – tvořeny v endokrinních buňkách GIT – podpora sekrece inzulínu, nárůstu beta-buněk) a **glukagonu** (antagonista inzulínu);
- ▶ **normální hladina glukózy je udržována nadměrnou produkcí inzulínu – vyčerpání beta-buněk**;

Příznaky DM

- ▶ **chronická hyperglykémie;**
- ▶ žízeň, polyurie, hubnutí, únava a problémy se zrakem; náchylnost k infekcím; makrovaskulární a mikrovaskulární komplikace – při dlouhodobé dekompenzaci;
- ▶ významně zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací; postižení cév - diabetická nefropatie; neuropatie, retinopatie a vznik defektů dolní končetiny – tzv. diabetická noha;

Komplikace diabetu

Major Complications of Diabetes

Microvascular

Eye

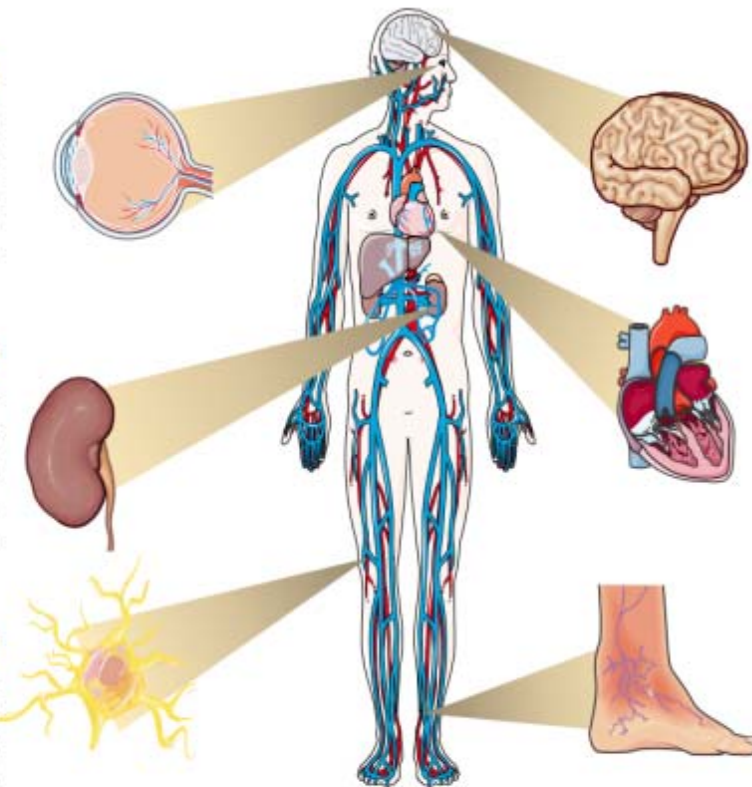
High blood glucose and high blood pressure can damage eye blood vessels, causing retinopathy, cataracts and glaucoma

Kidney

High blood pressure damages small blood vessels and excess blood glucose overworks the kidneys, resulting in nephropathy.

Neuropathy

Hyperglycemia damages nerves in the peripheral nervous system. This may result in pain and/or numbness. Feet wounds may go undetected, get infected and lead to gangrene.



Macrovascular

Brain

Increased risk of stroke and cerebrovascular disease, including transient ischemic attack, cognitive impairment, etc.

Heart

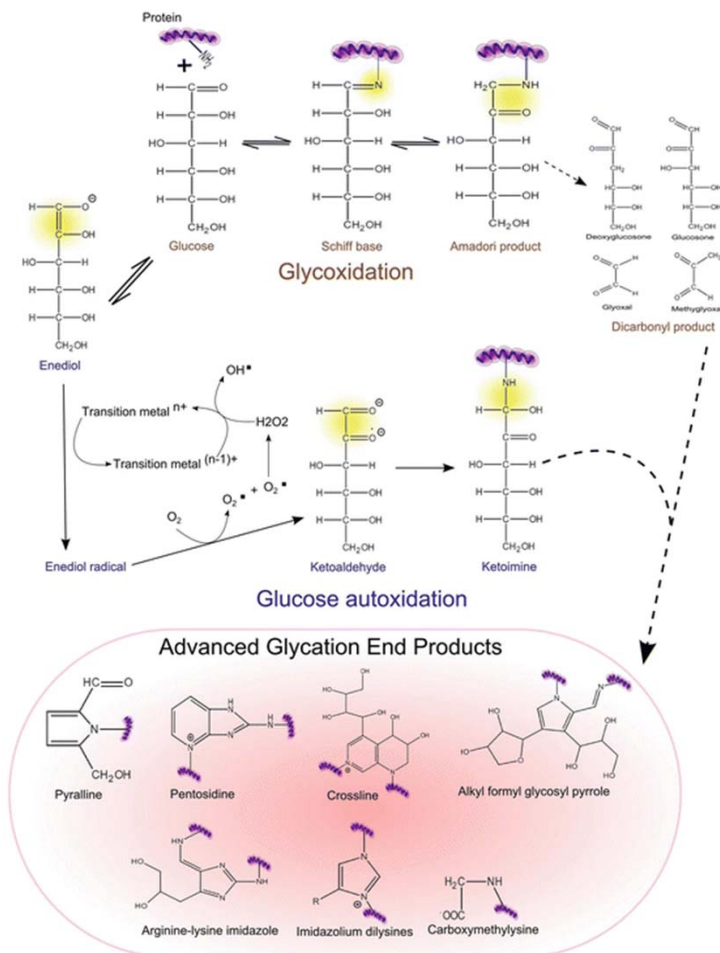
High blood pressure and insulin resistance increase risk of coronary heart disease

Extremities

Peripheral vascular disease results from narrowing of blood vessels increasing the risk for reduced or lack of blood flow in legs. Feet wounds are likely to heal slowly contributing to gangrene and other complications.

Komplikace diabetu - mechanismy

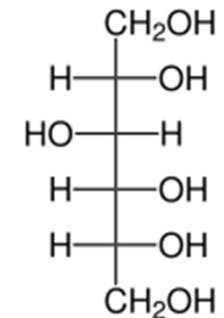
- **prevence – striktní kontrola hladiny glukózy v krvi – hyperglykémie je hlavní příčinou většiny patologických stavů spojených s DM;**
- **oxidativní stres –** zvýšená tvorba ROS v citlivých tkáních;
- **s ox. stresem souvisí i tvorba tzv. AGE (advance glycation end products) a aktivace jejich receptorů (RAGE);** neenzymatická glykace proteinů;



Mechanisms of Vascular Defects in Diabetes Mellitus. Advances in Biochemistry in Health and Disease, vol 17. Springer, 2017

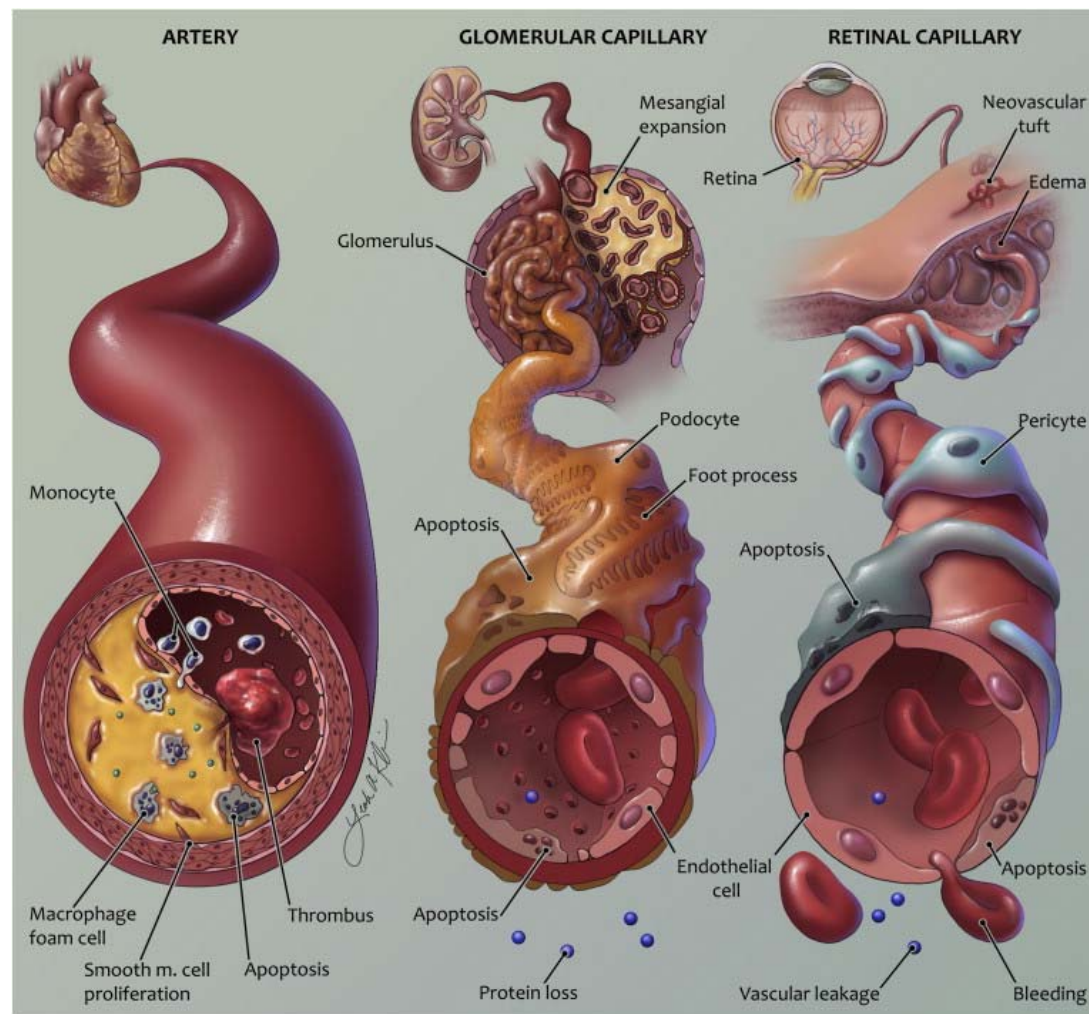
Komplikace diabetu - mechanismy

- **zvýšená hladina diacylglycerolu (DAG)** – aktivace protein kináz C; mikrovaskulární poruchy spojené se deregulací tvorby extracelulární matrix a prozánětlivých cytokinů;
- **polyolová dráha – alternativní metabolizace glukózy** – tvorba D-glucitolu (sorbitolu) – hromadí se v buňkách (sítnice, čočka, nervové buňky) – zvyšuje se osmotický tlak, poruchy vedení vzruchu, praskání buněk;
- tvorba hexosaminů (N-acetylglukosamin) a aberantní glykosylace některých proteinů;

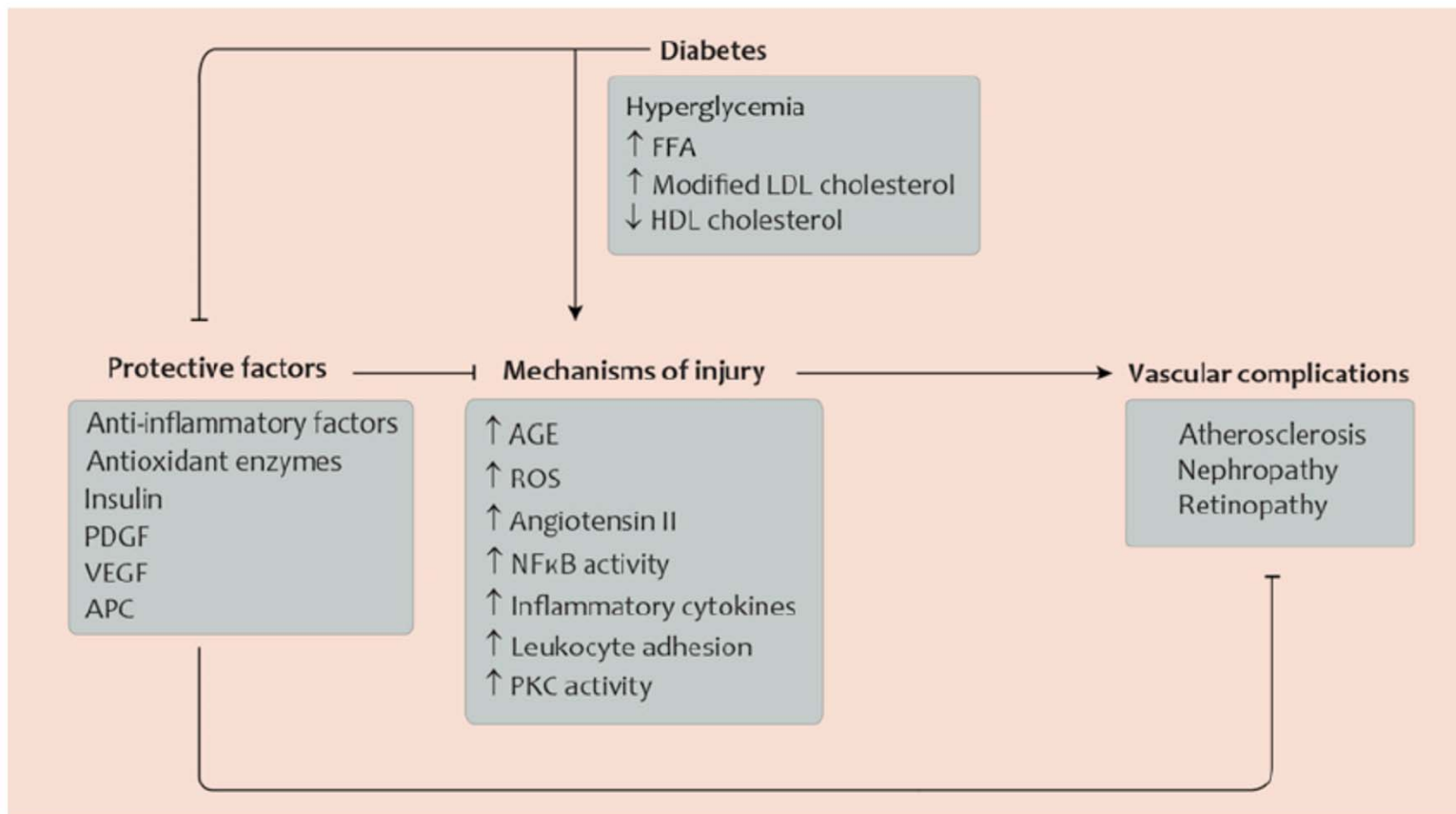


Mikrovaskulární poruchy

- ▶ poškození kapilár – zesilování bazální membrány;
- ▶ zásadní příčina oslepnutí, selhání ledvin a řady typů neuropatií;

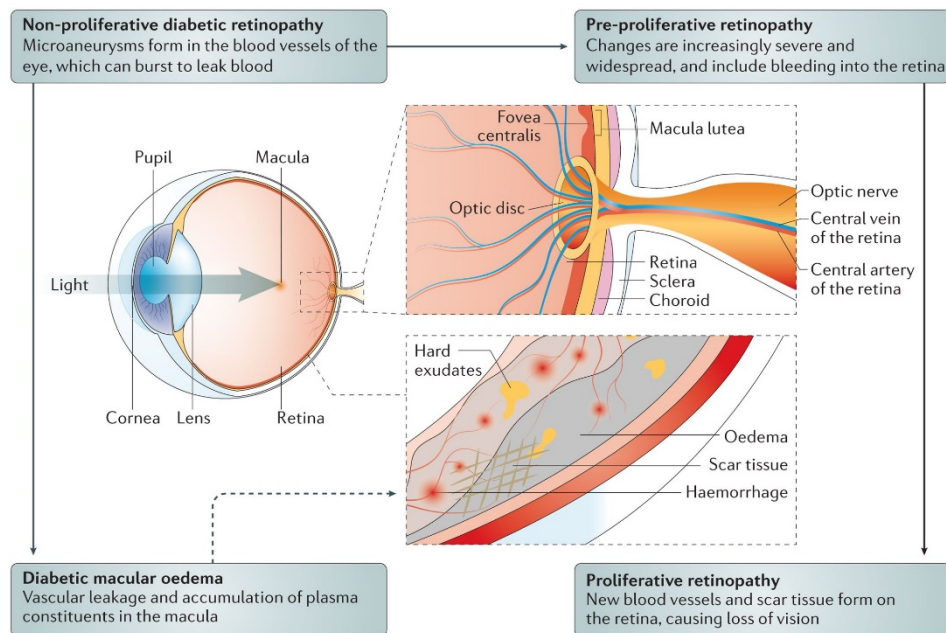


Mikrovaskulární poruchy



Mikrovaskulární poruchy

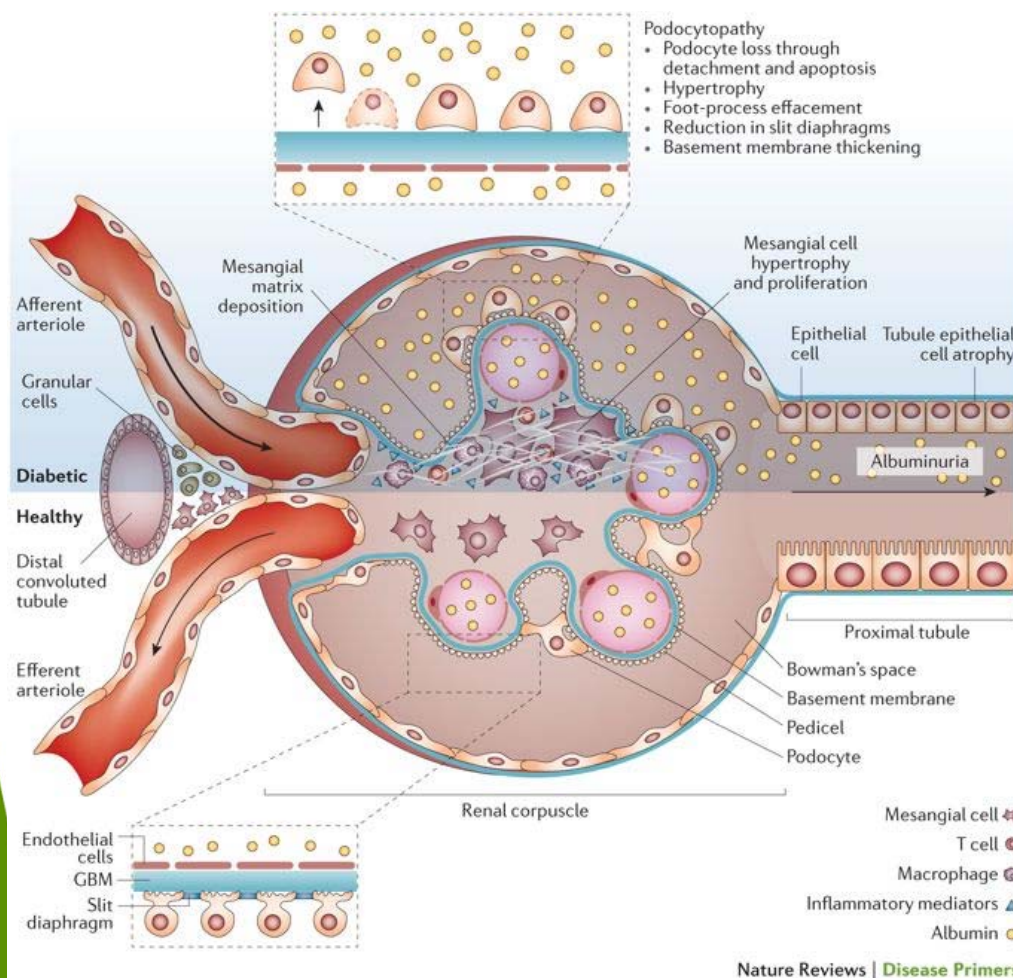
- **diabetická retinopatie** – sítnice – vysoce metabolicky aktivní orgán; postihuje v nějaké formě většinu pacientů; důsledek nedostatečného zásobení kyslíkem, vazokonstrikce, akumulace erytrocytů a trombocytů, krvácení;
- na počátku dochází k zesílení bazální membrány, zvýšení permeability kapilár, dilatace kapilár, mikrokrvácení; následuje pre-proliferální fáze spojená s rozvojem ischemie a 3. tzv. proliferální stádium – neo-angiogeneze, fibróza – spojeno s odloučením sítnice a krvácením do sklivce; tvorba zákalu, poškození čočky (dehydratace), apod.;



*Nature Reviews Disease
Primers 2: Art. No. 16012
(2016)*

Mikrovaskulární poruchy

- **diabetická nefropatie** – DM je nejčastější příčina selhání ledvin;
- pravděpodobně k ní přispívá více mechanismů – hyperglykémie i zvýšený krevní tlak, hyperfiltrace, zánět a další;

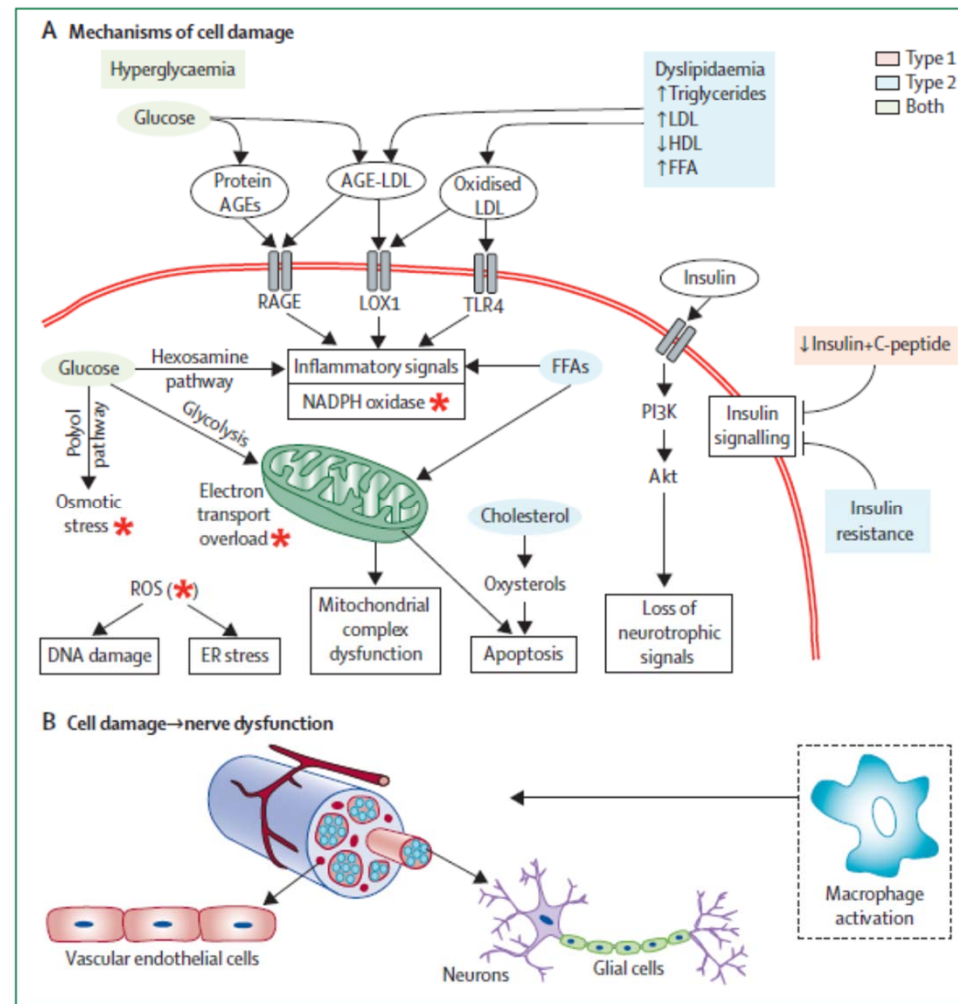


- zvětšování glomerulů, zesílení bazální membrány, proliferace mesangiálních buněk, zvýšená tvorba matrix, ztráta podocytů, snížení účinnosti filtrace, albuminurie;

Nature Reviews Disease Primers 1: Art. No. 15018 (2015)

Mikrovaskulární poruchy

- ▶ **diabetická neuropatie** – častá komplikace DM, nejčastější příčina neuropatie; nervy jsou vysoce citlivé na hyperglykémii;
- ▶ příčiny zahrnují hyperglykémii, dyslipidémii (vč. modifikovaných LDL), inhibice PI3K/Akt – inzulínová rezistence;
- ▶ poškození somatických i periferních nervů – ztráta citu, chronická bolest;



Lancet Neurol 2012; 11: 521–34

Makrovaskulární poruchy

- **poškození větších cév; často se pojí s rozvojem atherosklerózy;**
- **zvýšená mortalita – kardiovaskulární poruchy – poškození koronárních arterií – infarkt myokardu; mozkové příhody;**
- **zhoršený průběh infekcí i léčba poranění;**
- **peripheral arterial disease – ischemická choroba dolních končetin – diabetická noha -** destruktivnímu poškození tkáně nohy distálně od kotníku; ischemie, polyneuropatie
- **ulcerace, gangréna, nekróza, infekce měkkých tkání; amputace;**

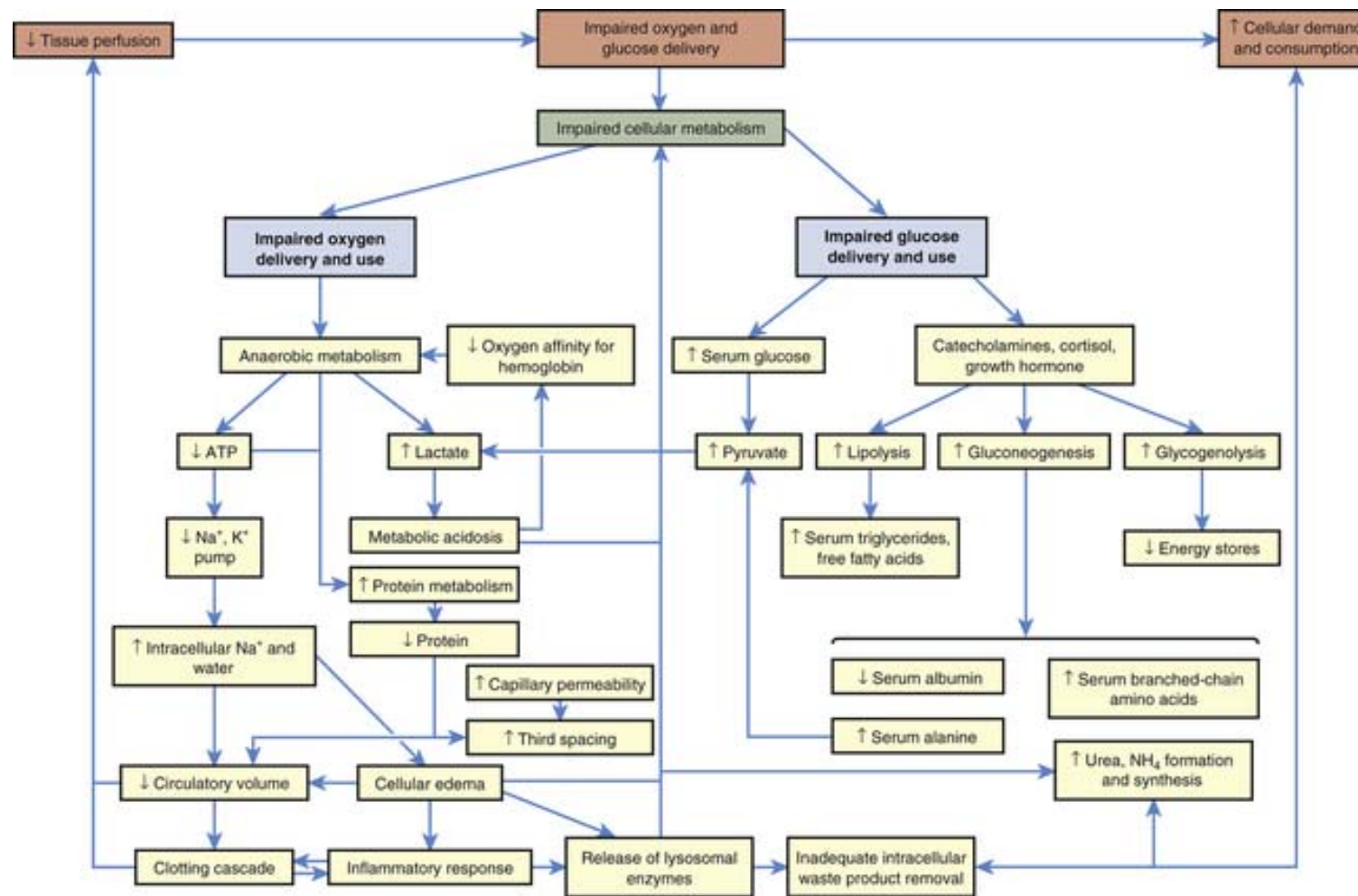


BMJ 2017;359:j5064

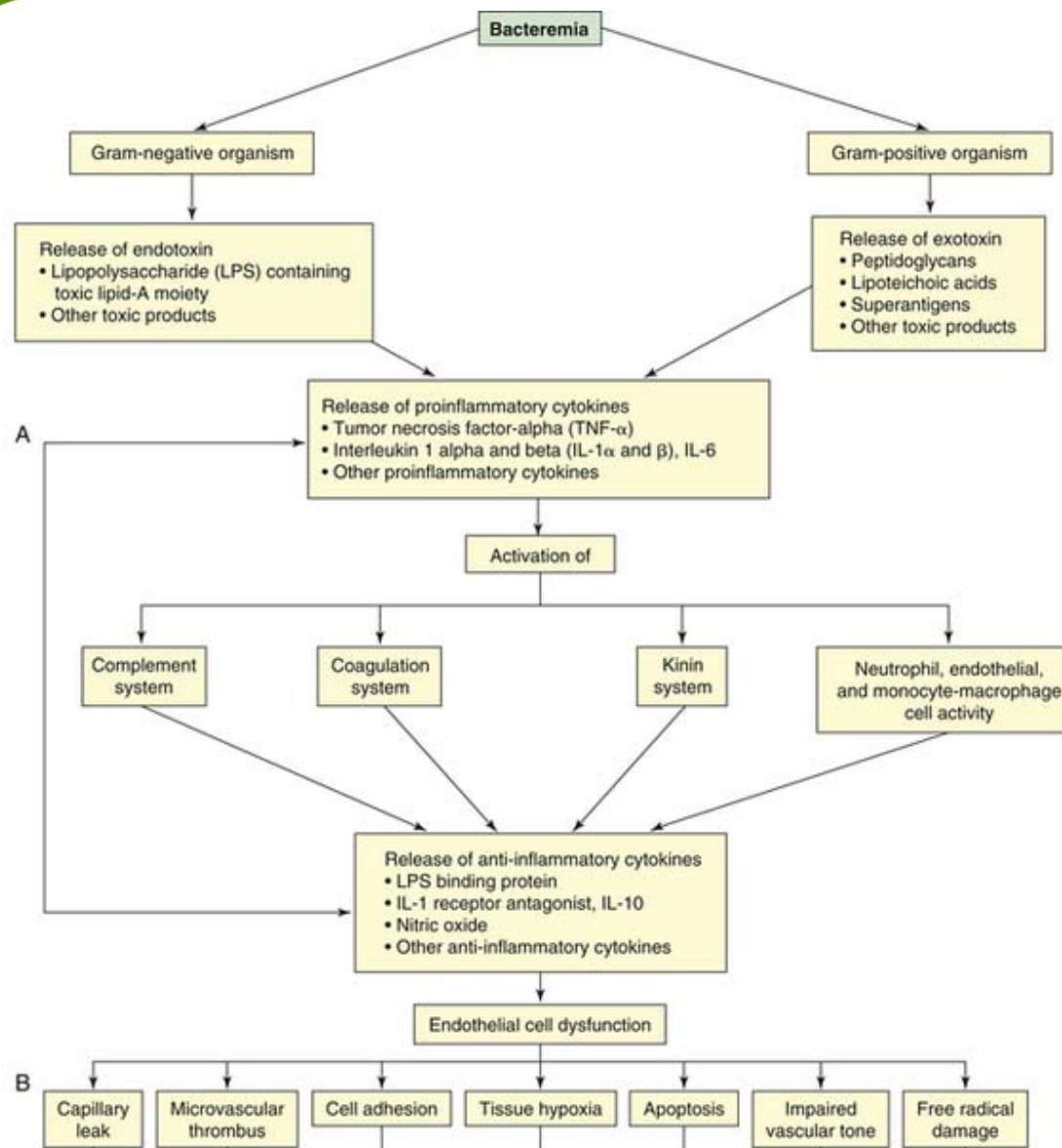
Sepse, septický šok a multiorgánové selhání

- **neléčená gangréna** – může progradovat – **sepse a septický šok**, který může vyústit v **multiorgánové selhání**;
- septický šok je obvykle důsledkem bakteriálního onemocnění (často obtížně lokalizovatelné) – samotné bakterie nebo jejich toxické produkty se dostávají do krevního oběhu (endotoxiny – LPS, peptidoglykany, apod.);
- akumulace toxinů vede k iniciaci zánětlivé odpovědi – tvorba zánětlivých cytokinů, aktivace komplementu, tvorba metabolitů kys. arachidonové, koagulační faktory, histamin, serotonin, apod.; tvorba protizánětlivých mediátorů;
- **snížení tlaku, vazodilatace, tkáňová hypoxie, tachykardie, nestabilní teplota, permeabilita střevní stěny** – přechod stř. bakterií do krve, **postupné selhávání orgánů**;

Šok a narušení metabolismu

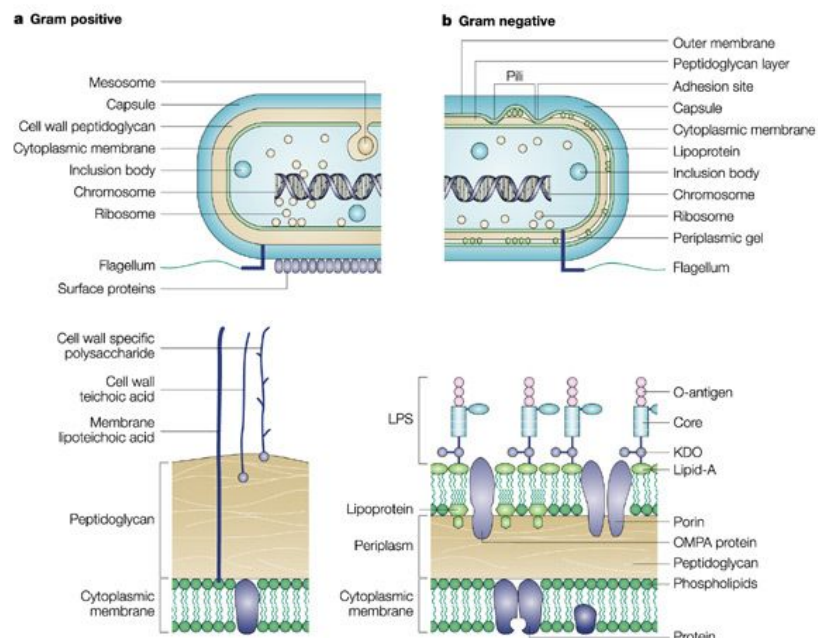


Sepse, septický šok a multiorgánové selhání

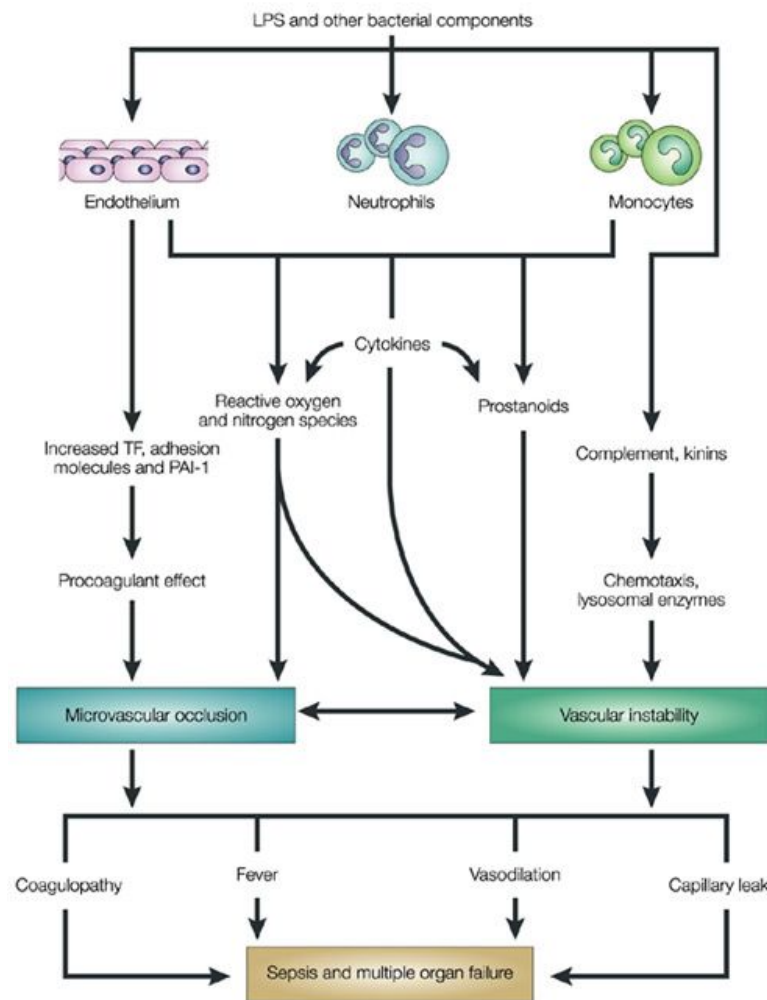


McCance & Huether, Pathophysiology, 7th ed., Elsevier, 2014

Sepse, septický šok a multiorgánové selhání



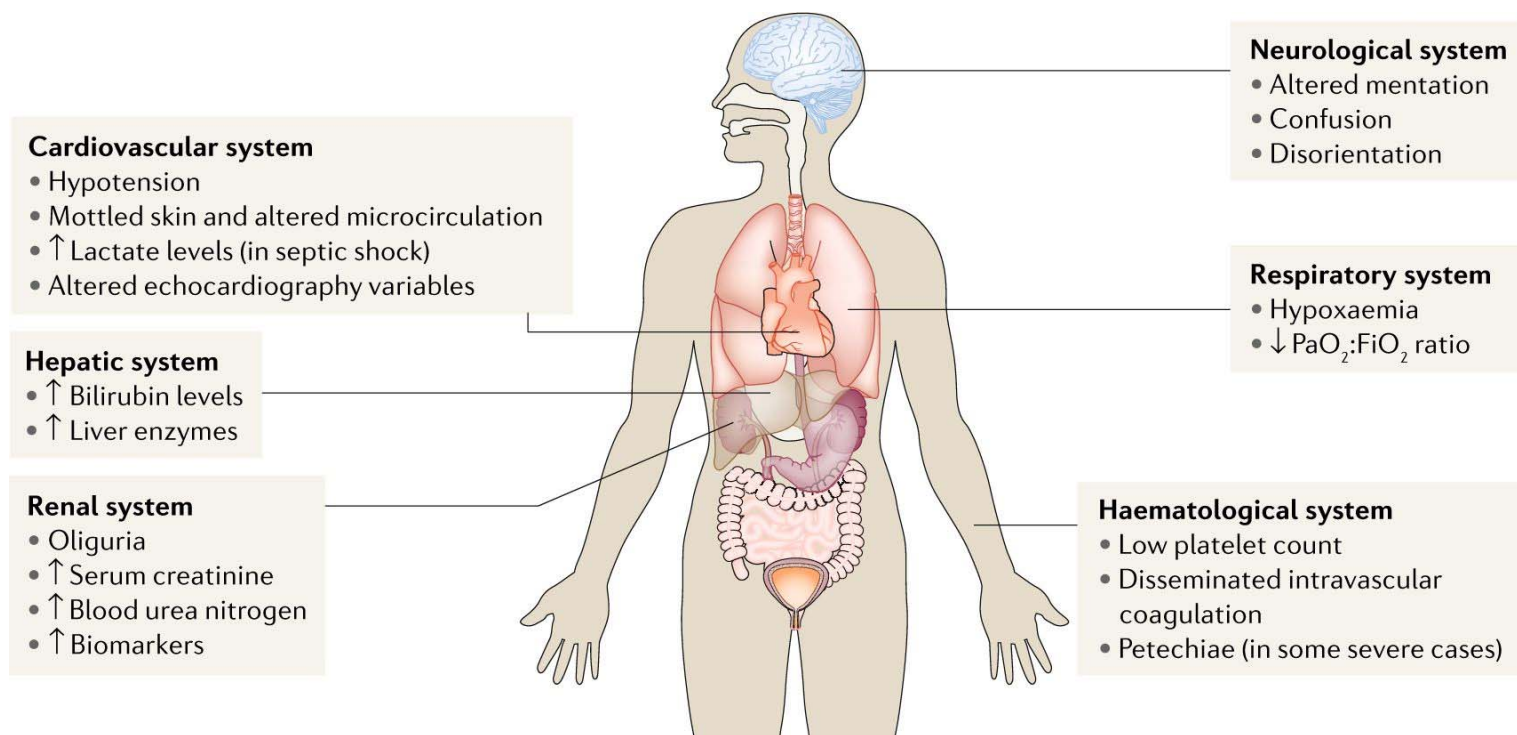
Nature Reviews | Drug Discovery



Nature Reviews | Drug Discovery

Sepse, septický šok a multiorgánové selhání

- **MODS – multiple organ dysfunction syndrome – multiorgánové selhání;**
- selhání dvou nebo více orgánů v důsledku nekontrolované zánětlivé reakce – také během septického šoku;



Multiorgánové selhání

- ▶ **MODS** – nemusí být jen důsledkem sepse – **masivní poranění, popáleniny, oběhový šok, selhání ledvin, transfúze, střevní ischemie, masivní nekróza, ARDS, selhání jater apod.;**
- ▶ **masivní systémová zánětlivá reakce**, aktivace neuroendokrinního systému - tachykardie, zvýšená spotřeba kyslíku, hypermetabolismus (extrémní katabolismus posílený hormonálně – kortizol, glukagon, inzulín, endorfiny); stimulace sympatiku, vazodilatace, ztráta tekutin a krevního tlaku;
- ▶ **dysfunkce endotelu** – aktivace kaskádových reakcí v krvi – aktivace komplementu dále rozvíjí zánět, koagulace v kapilárách zhoršuje krevní zásobení a posiluje hypoxii, uvolnění bradykininu – vazodilatace;
- ▶ **rozvoj zánětu** – aktivované neutrofily v orgánech – uvolňování ROS, elastázy, kolagenázy, prostacyklin, tromboxan – endoteliální dysfunkce, systémová vazodilatace a mikrovaskulární koagulace;
- ▶ aktivace makrofágů – masivní tvorba ROS a cytokinů;
- ▶ **narušení zásobování orgánů krví a kyslíkem**, narušení metabolismu (odourávání proteinů, hyperglykémie, mobilizace MK);
- ▶ **postupné selhávání dýchání, narušení srdeční činnosti, bakterémie, selhání jater a ledvin, encefalopatie;**

Multiorganové selhání

- ▶ **MODS – patofyziologie stále není zcela jasná;**
- ▶ lokální i systémová odpověď je nastartována poškozením tkání;
- ▶ 72 h –selhání dýchání, 5-7 dní selhání jater; 10 – 15 dní gastrointestinální krvácení; 11 – 17 dní – selhání ledvin;
- ▶ tzv. „**gut hypothesis**“ – zvýšená permeabilita střev, průnik bakterií do organismu;
- ▶ aktivace profesionálních fagocytů endotoxiny;
- ▶ poškození cév a kapilár – hypoxie;
- ▶ narušení homeostáze kombinací více mechanismů;

- ▶ **mortalitu se nedaří omezit již od 80. let – 30% - čím více orgánů selže – až 100%;**