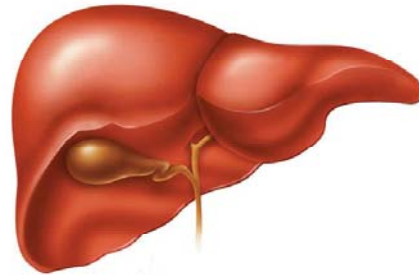


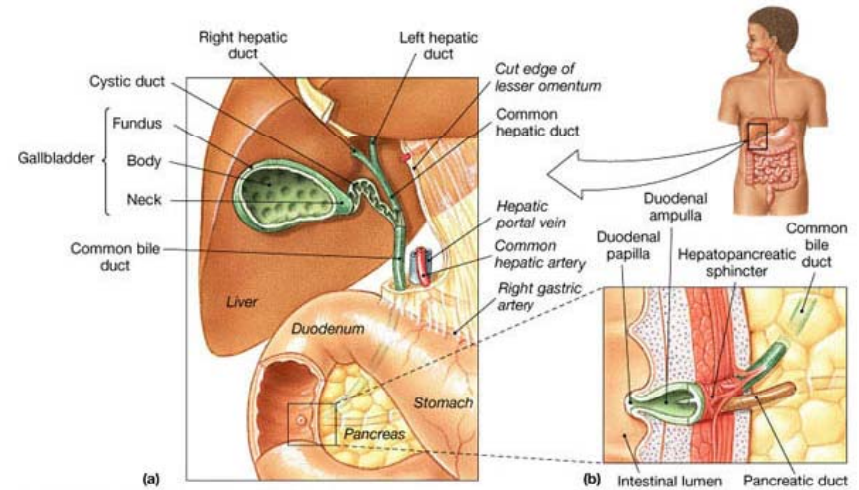
Patofyziologie trávicího systému II

Exokrinní pankreas, játra a žlučové cesty



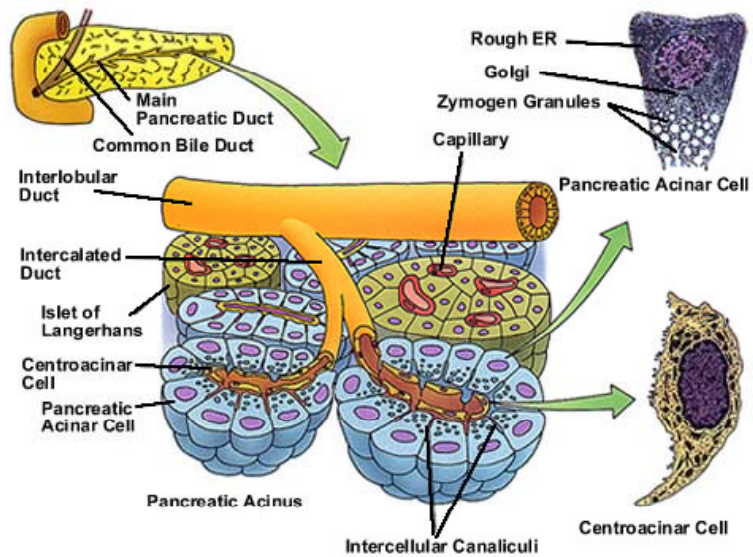
1

Patofyziologie exokrin. pankreatu



2

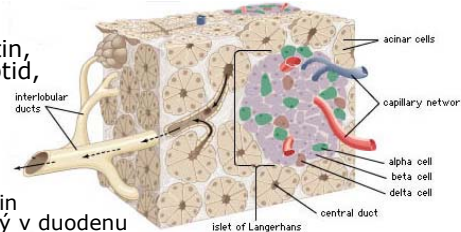
Struktura acinů



3

Pankreas - sekrece

- endokrinní část (2%)
 - inzulin, glukagon, somatostatin, gastrin, pankreatický polypeptid, amylin
- exokrinní část (85%) - aciny
 - pankreat. šťáva (pH až 8.3)
 - cca 1-1.5l denně
 - produkci stimuluje acetylcholin a CCK a sekretin produkovaný v duodenu
 - produkci tlumí pankreatický polypeptid
 - složení
 - ionty a voda (← sekretin)
 - » Na, Cl, K a HCO_3^- (až 150 mmol/l)
 - » obsah HCO_3^- je nezbytná pro neutralizaci kyselého obsahu žaludku, aktivaci pankreat. enzymů a tvorbu tuk. micel
 - enzymy (← CCK)
 - » aktivní - lipáza, amyláza, ribonukleáza, deoxyribonukleáza
 - » neaktivní (aktivovány enterokinázou v duodenu) - trypsinogen, chymotrypsinogen, prokarboxypeptidáza, proelastáza, fosfolipáza A_2
 - inhibitory trypsinu ($\alpha 1$ -antitrypsin)



- porucha sekrece – insuficience exokrin. pankreatu
 - nejč. důsledek chron. pankreatitidy
 - méně často ca pankreatu, cystická fibróza, proteinová malnutrice

4

Chronická pankreatitida

- chronický zánět pankreatu vedoucí k progresivnímu poškození pankreatických acinů, stenóze a dilataci vývodů, fibróze a atrofii žlázy a kalcifikacím ve vývodech

etiologie

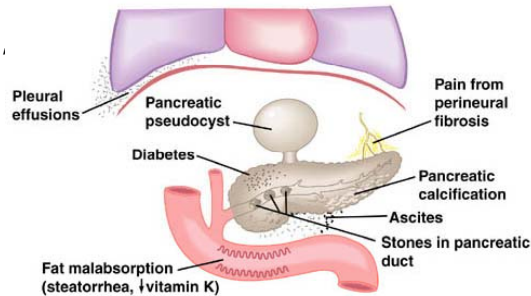
- hypertriglyceridemie
- hyperkalcemie
- chron. mlnutí
- alkoholismus
- tropická forma
- hereditární
- cystická fibróza

důsledky

- absence lipázy
 - malabsorpce a malabsorpce tuků (→ steatorhea průjmy)
 - karence vitaminů rozp. v tucích
- absence amylázy a peptidáz
 - z větší části nahrazeno žal. a střevními enzymy, malabsorpce cukrů a AK tedy většinou není
- hypokalcémie a hypofosfatémie (v důsledku ↓ vit. D)
- deficit vit. B12 (při deficitu proteáz klesá jeho uvolňování z potravy)
- bolestivost

komplikace

- cysty, uzávěry vývodů, únik šťavy do peritoneální a pleurální dutiny



5

Akutní pankreatitida

- akutní destrukce tkáně pankreatu a okolí autodigestí pankreatickými enzymy aktivovanými přímo v žláze
- velmi závažný stav s vysokou mortalitou

symptomy

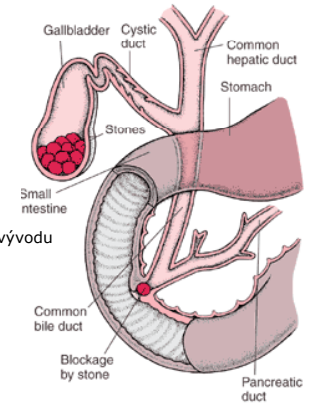
- intenzivní bolest
- nausea a zvracení
- horečka

etiologie

- biliární
 - zaklínění žluč. kamene ve spol. vývodu → reflux žluči do pankreatického vývodu
- alkohol
 - změna motility Oddiho svěrače → reflux žluči do pankreat. vývodu
 - zvýš. bazálního tonu
 - event. změna amplitud relaxace a kontrakce
 - event. tonický spasmus
- trauma břicha – autonehody (náraz břichem na volant)
- infekce
- hypertriglyceridémie
- hyperkalcemie
- léky

patogeneze

- intracelulární a extracelulární aktivace trypsinogenu a následně ostatních enzymů
 - cathepsin B při nízkém pH
- autodigestce žlázy a okolí
- elastáza štěpí elastin cévních stěn → hemoragie žlázy a průnik do cirkulace a poškození systémové cirkulace
- lipolýza tkáně pankreatu prostřednictvím pankreat. lipázy a fosfolipázy A2



6

Cystická fibróza (mukoviscidóza)

- monogenní (AR) choroba v důsledku mutací v genu pro "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator" (CFTR)

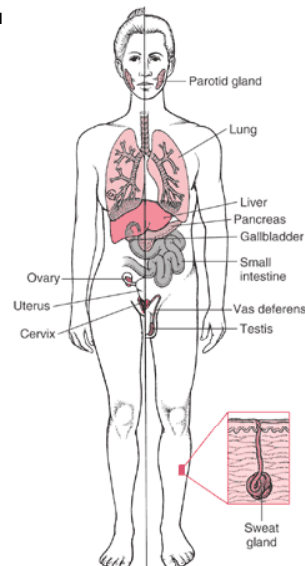
- >600 známých mutací v jedné ze 4 tříd
 - I – defektní protein (předčasná ukončení translace CFTR mRNA)
 - II – zvýšená degradace proteinu v endopl. retikulu (včetně vůbec nejběžnější mutace ΔF508 ~70%)
 - III – neaktivovatelný kanál
 - IV – aktivovatelný ale porucha transportu

funkce CFTR

- kóduje složitý protein tvořící chloridový kanál
- reguluje ostatní kanály (zejm. Na)

postihuje zejm.

- epitely dýchacích cest
 - vazký sekret, omezení dýchání a vykašlávání, živná půda pro infekce (zejm. Pseudomonas aeruginosa) → chron. bronchitida, bronchiektázie, pneumonie
- epitely ve vývodech pankreatu
 - recyklace Cl zapojena v sekreci HCO₃⁻ do pankreatické šťavy → snížením obsahu bikarbonátů vzniká viskózní sekret ucpávající vývody (chron. pankreatitida)
- potní žlázy
 - porucha reabsorpce Cl (diagnosticky vysoký obsah Cl v potu)
- střevo
 - mekoniový ileus novorozenců
- játra
- pohlavní žlázy



7

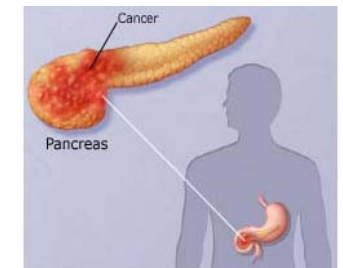
Nádory pankreatu

nejčastěji adenokarcinom

- ↑riziko
 - chron. pankreatitida
 - kuřáci
 - chron. alkoholismus
- typicky hlava a tělo, méně kauda pankreatu
- příznaky
 - obstrukční ikterus (útlakem žlučového)
 - pankreat. insuficience
 - tromboflebitidy
- velmi špatná prognóza

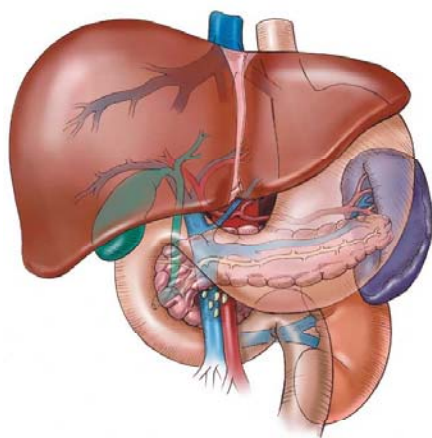
nádory z endokrinního pankreatu

- nefunkční
- funkční
 - inzulinom (hypoglykémie)
 - gastrinom (Zollinger-Ellisonův syndrom)
 - VIPom (průjmy, hypokalcémie)
 - karcinoid



8

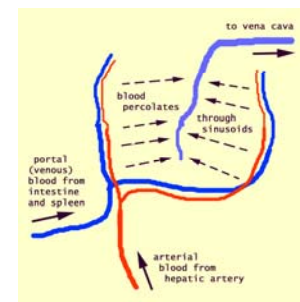
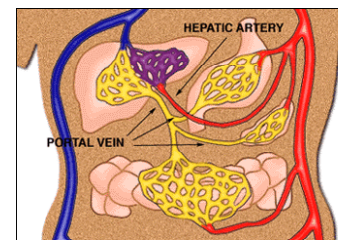
Anatomie, histologie a základní funkce jater



- játra (hepar) ~1.5kg
- 2 laloky (sin. a dx.) rozděleny ligamentem
- jaterní parenchym má charakteristickou stavbu
 - zákl. morfologickou jednotkou je jaterní lalůček (lobulus)
 - lalůček centrální vény
 - periferní portobiliární "trias"
 - zákl. funkční jednotkou je jaterní acinus
 - část tkáně zásobená odstupem jedné cirkumlobulární vény
- komplexní metabolické funkce
 - sacharidy
 - glykogensyntéza, glykogenolýza, glukoneogeneze
 - tuky
 - vychytávání a tvorba lipoproteinů, syntéza cholesterolu, syntéza TG
 - proteiny
 - trans- a de-aminace AK, proteosyntéza (albumin, srážecí faktory, ...)
- tvorba žluči
- metabolismus hemu
- biotransformace, detoxifikace
 - hormony, léky, cizorodé látky, amoniak ze střeva
- skladování vitaminů a stopových látek

9

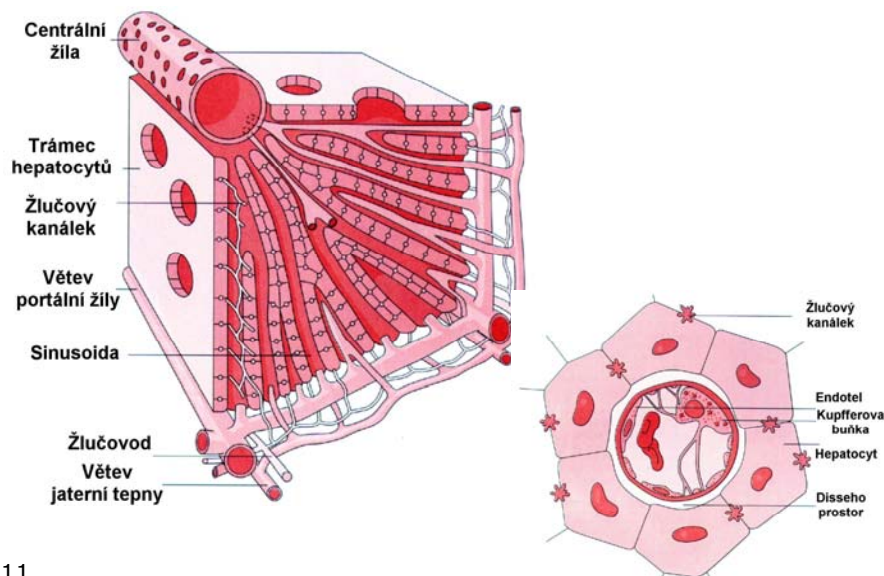
Krevní zásobení jater



- v. portae
 - krev se splachniku (funkční zásobení)
 - kapilární síť žaludku, střeva, pankreatu a sleziny se stéká v portální véné
 - její větve obtékají jaterní lalůčky (v. interlobulares a circumlobulares)
 - vstupují do nich jako jaterní sinusoidy
 - sinusoidy se spojují v centrální žíly
- a. hepatica
 - větev truncus coeliacus (nutriční zásobení)
 - vlévají se rovněž do sinusoid a poté do centrální vény
- v. hepatica
 - drenáž z jater
 - centrální žíly se spojují v pravou a levou jaterní žílu, která ústí do dolní duté žíly

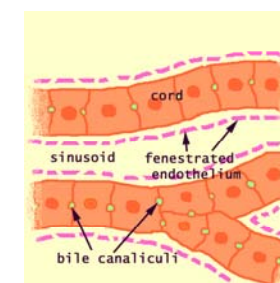
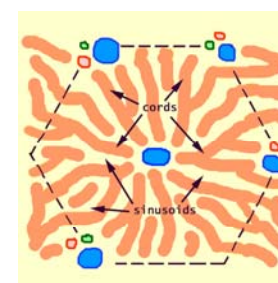
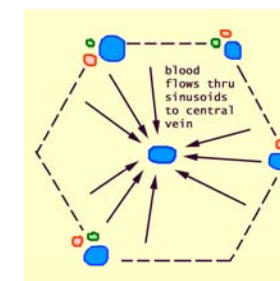
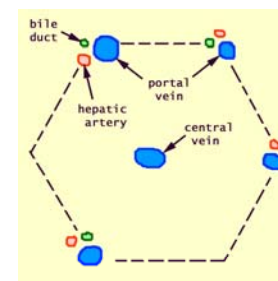
10

Morfologická jednotka jater



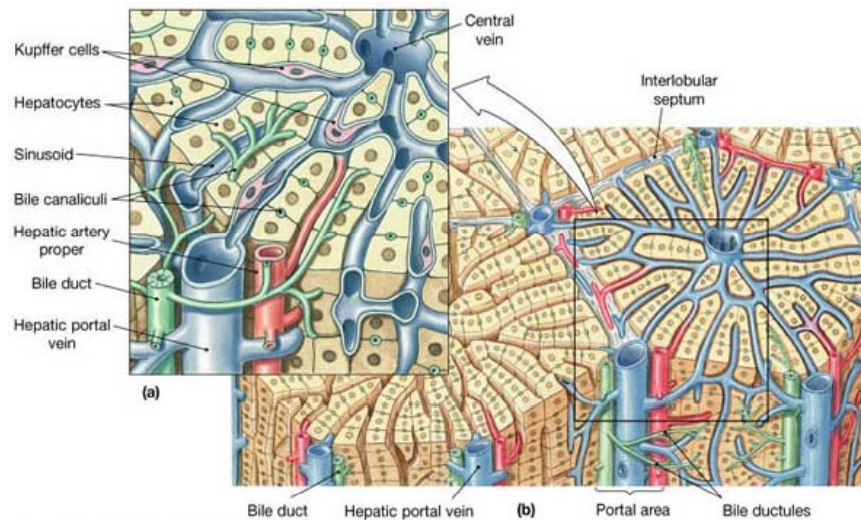
11

Jaterní lalůček schématicky



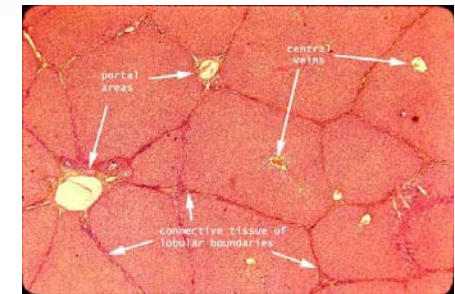
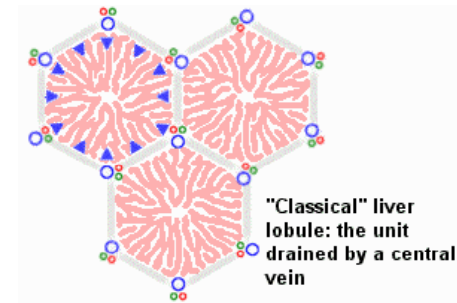
12

Jaterní lalůček 3-D



13

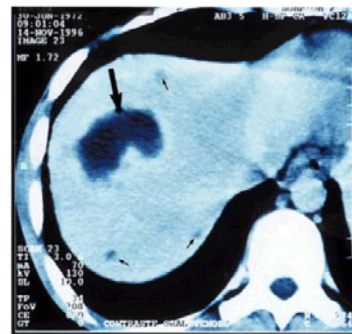
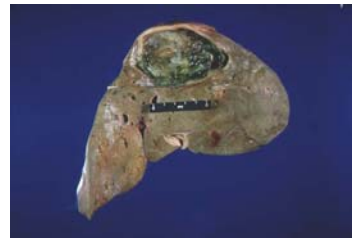
Jaterní lalůček vs. acinus



14

Etiologie poškození jater

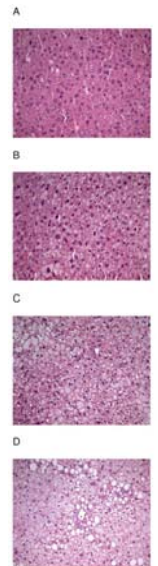
- infekce
 - virové
 - viry hepatitid (nejč. HAV, HBV, HCV)
 - inf. mononukleóza (EBV)
 - bakteriální
 - leptospiróza
 - parazitární
 - echinokokóza
 - celosvětově, Evropa obl. Středozemního moře
 - schistosomiáza (= bilharzióza)
 - Afrika, J. Amerika, Karibská oblast, JV Asie
 - malárie
- toxický
 - alkohol
 - faloidin (Amanita fooides)
 - léky (např. paracetamol)
 - chemikálie
- autoimunitní
 - autoimunitní hepatitida
 - prim. biliární cirhóza
- metabolické poruchy
 - inzulínová rezistence (metabol. syndrom)
 - heredit. hemochromatóza
 - Wilsonova choroba
 - porfyrie
 - glykogenóza
- nádory
 - primární (nejč. hepatocelulární karcinom)
 - metastázy



15

Reakce jater na poškození

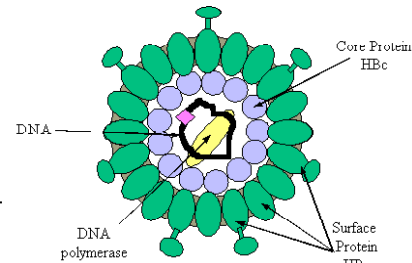
- játra reagují několika způsoby, přičemž reakce mohou být stejné u různých etiologií
 - při lehčím stupni se mění metabolická aktivita hepatocytů, může se hromadit tuk (= **steatóza**)
 - steatóza se známkami zánětu se nazývá **steatohepatitida**
 - závažnější poškození vede k zániku bb., avšak játra mají značnou regenerační schopnost
 - dlouhodobé poškození vede k produkci vaziva za periportálních oblastí (= **fibróza**)
 - kombinace intenzivní nekrózy, fibrózy a uzlové regenerace tkáně, která mění architekturu lalůček se nazývá **cirhóza**
- obecné projevy jaterních onemocnění
 - slabost, váhový úbytek
 - žloutenka
 - krvácivé projevy (nedostatek stáží. faktorů)
 - edémy, ascites (hypoalbuminémie)
 - prodloužené působení hormonů
 - gynekomastie u mužů
 - pavoučkové névy
 - jaterní encefalopatie (amoniak)



16

Záněť jater - hepatitida

- etiologie
 - virové, alkoholové, autoimunitní, polékové
- průběh
 - akutní
 - vyhojení bez následků
 - fulminantní průběh vedoucí k jaternímu selhání
 - chronický
 - pouze persistence infekce (nosiči)
 - nekrotizace parenchymu a progresse do cirhózy
- virové hepatitidy
 - hepatitida A (HAV – RNA virus)
 - akutní průběh
 - virus přímo cytotoxický
 - epidemická
 - fekálně-orální přenos (vakcinace)
 - hepatitida B (HBV – DNA virus)
 - přenos krví cestou (parenterální) a STD
 - průběh
 - virus není cytotoxický, poškození je výsledkem reakcí imunitního systému
 - akutní bez následků
 - v 10% případů přechází do chronicity
 - buď jen HBsAg pozitivní nosiči
 - nebo aktivní proces vedoucí k fibróze a cirhóze
 - hepatitida C (HCV – RNA virus)
 - přenos krví cestou (parenterální) a STD
 - akutní stadium se typicky neprojevuje
 - až v 80% případů přechází do chronicity - může vést k jaterní cirhóze



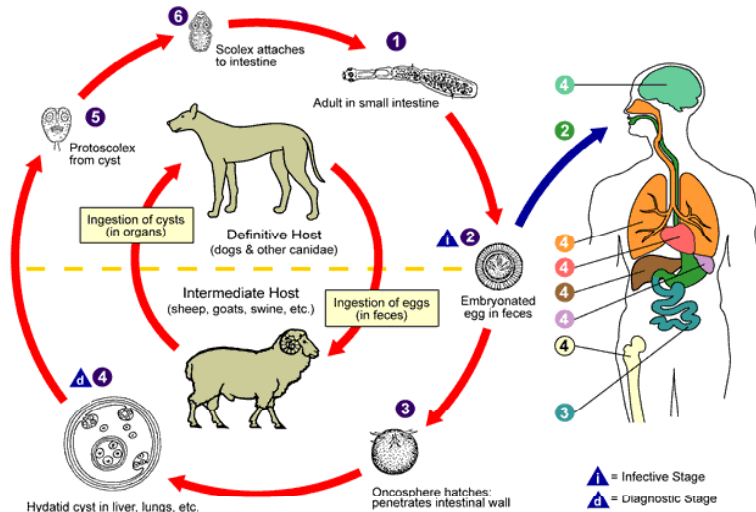
17

Hepatitis Viruses

Virus Family	Hepatitis A Picornavirus	Hepatitis C Calcivirus	Hepatitis D Hepadnavirus	Hepatitis B Flavivirus	Delta virus Getaelite virus (only in combination with HBV)
Commonality	All generate conditions of illness in the liver				
Symptoms (acute)	All the same - malaise, dark urine, anorexia, nausea, vomiting, jaundice				
Transmission	Enteric (food and water)			Sex, blood and close contact	
Chronic condition	No	No	Yes	Yes	Yes
Virus genome	++ss RNA	++ss RNA	DNA with reverse transcriptase activity	++ss RNA	--ss RNA
Virus antigens	HA Ag	HEV ORF2 proteins	HBsAg HBcAg HBxAg	Many - core E1 E2 NS3	Delta antigen
Incubation	1 month (15 - 50 d)		4 months (45 - 160 d)	2 months (15 - 150 d)	1 - 2 months
Current therapeutics	No specific treatment	No specific treatment	Interferon alpha, Lamivudine, Adefovir, Entecavir	Interferon alpha + ribavirin, Pegylated interferon	Follow HBV therapy
Vaccines available?	Yes Havrix (GSK) Vactis (Merck)	No	Yes Engerix-B (HBsAg) GSK Recombivax B (Merck)	No	Can be prevented by vaccination against HBV

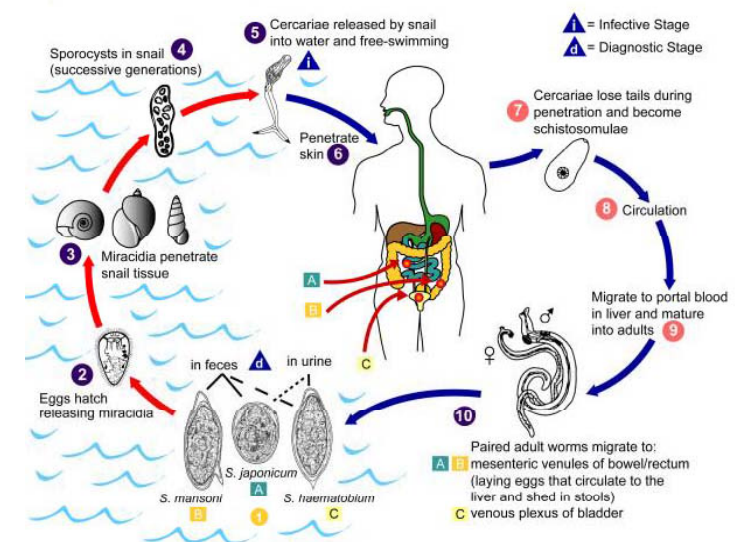
18

Cyklus *Echinococcus granulosus*



19

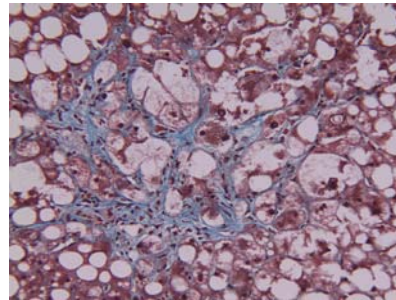
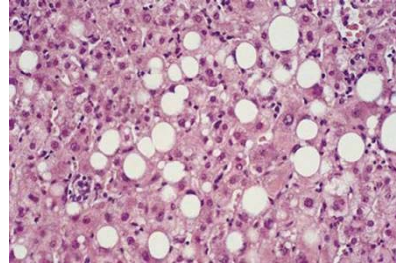
Cyklus *Schistosoma mansoni*



20

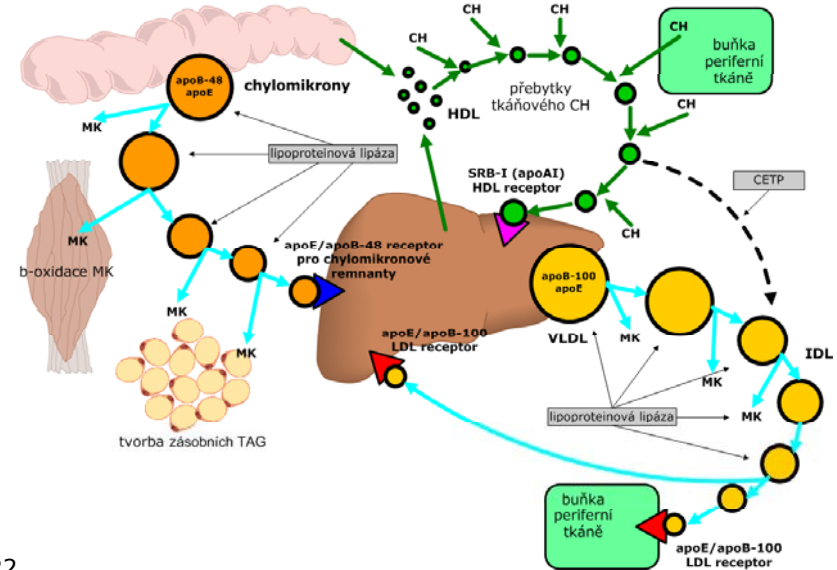
Metabolické poškození jater

- steatóza (S)
 - normálně podíl tuku (TAG) v hepatocytech <5%
 - histologicky malokapénková nebo velkokapénková
 - příčiny
 - nadměrný přívod potravou nebo lipolýzou v tuk. tkáni
 - zvýšená endogenní syntéza
 - snížené odbourávání v játrech
 - kombinace
- steatohepatitida (SH)
 - kromě S přítomny i nekrózy, známky zánětu a fibrotizace
 - závažnější než prostá S (která je reverzibilní při odstranění vyvolávajícího činitele)
 - může progredovat do fibrózy či cirhózy
 - na přechodu S do SH se účastní další faktory jako oxidační stres, endotoxin, imunitní systém, nutriční aj.
- etiologie S a SH
 - alkoholické
 - energetický obsah alkoholu
 - změny intermediárního metabolismu
 - inhibice β -oxidace
 - \uparrow NADH a acetyl-CoA (\uparrow syntéza MK)
 - non-alkoholické (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease a NASH – non-alcoholic steatohepatitis)
 - součást syndromu inzulínové rezistence
 - \uparrow lipolýza v tuk. tkáni – \uparrow dodávka MK játrům
 - \uparrow peroxidace lipidů a ox. stres pro hepatocyty
 - hyperinzulinémie podporuje syntézu MK a TAG



21

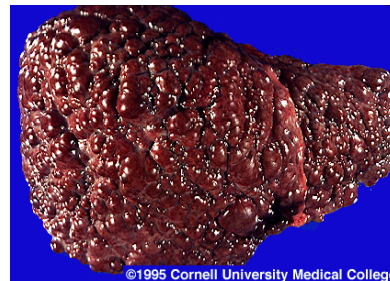
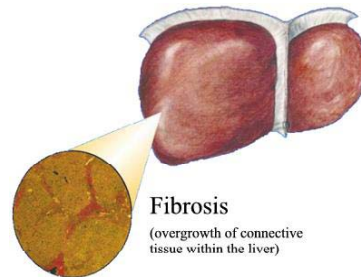
Metabolismus TAG a CH



22

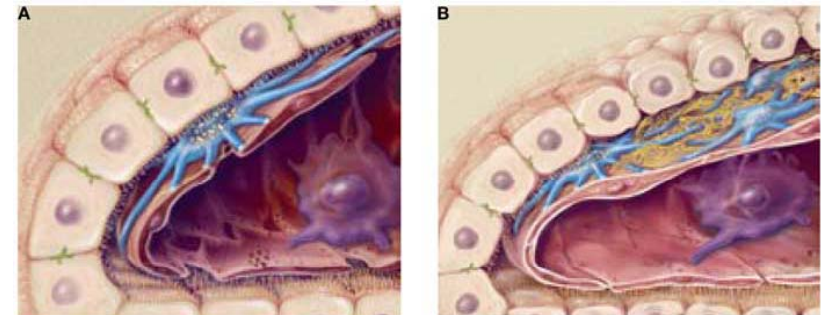
Fibróza a cirhóza jater

- důsledek chronického poškození hepatocytů
 - infekcí
 - alkoholem
 - toxickými látkami
 - akumulací kovů (Cu, Fe)
- fibróza (F) = zmnóžení vaziva v jaterní tkáni
 - v důsledku poškození hepatocytů se z nich a z Kupferových bb. uvolňují parakrinní faktory (zejm. PDGF a TGF- β)
 - aktivace jaterních "hvězdicových" bb. (HSC)
 - regulace průtoku krve sinusoidami (\uparrow rezistence)
 - tvorba vaziva (kolagen, laminin, ...)
 - tvorba proteolytických enzymů (matrix-metaloproteináz)
 - změna morfologie sinusoid (ztráta fenestrací endotelu), kumulace extracel. matrix
- cirhóza (C)
 - ireverzibilní přestavba jaterní tkáně (lalůčků, cév, vaziva)
 - známky fibrózy + nekrózy + uzlovité regenerace
 - úbytek funkčního parenchymu
 - rozdvíjí se protáhlá hypertenze a jaterní selhání
 - \uparrow riziko karcinomu



23

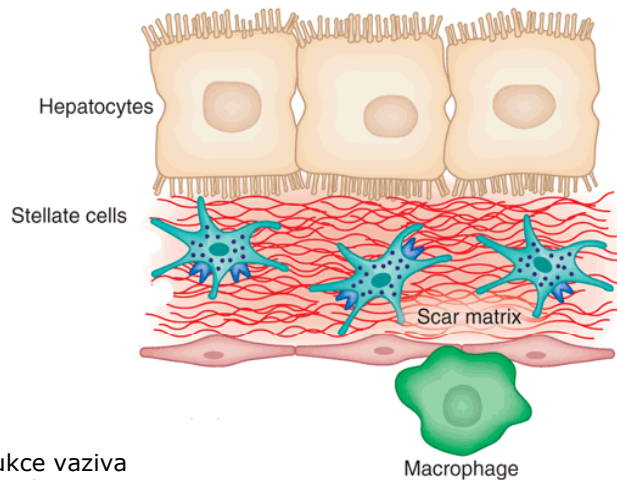
Role HSC u jaterní fibrózy



Friedman SL (2004) Mechanisms of Disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 1: 98–105 doi:10.1038/ncpgasthep0055

24

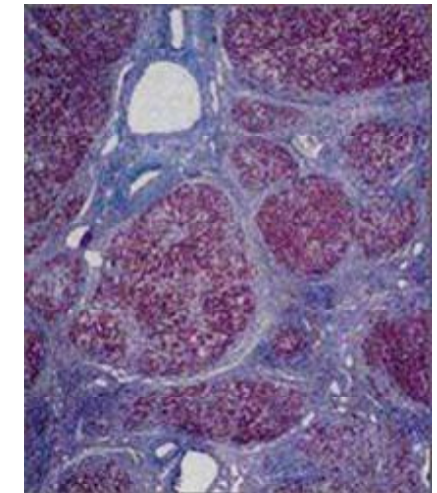
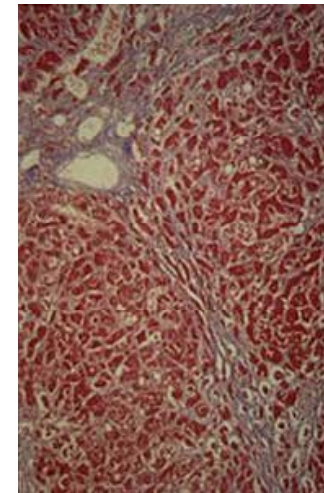
Aktivace HSC



- produkce vaziva
- ztráta mikrovilů hepatocytů
- zánik fenestrací sinusoid

25

Histologie – F vs. C



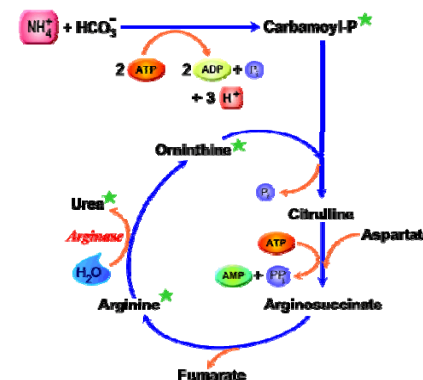
26

Důsledky cirhózy jater

- portální hypertenze
- hypoalbuminémie
- porucha hemostázy
 - nedostatek vitamínu K a tím nedostatečná tvorba srážecích faktorů
- porucha krvetvorby
 - důsledek krvácení, hypersplenismu a poruchy resorpce vitamínů, poškození kostní dřeně
- hyperbilirubinémie až ikterus
- nedostatečná degradace cirkulujících hormonů
 - aldosteron
 - ztráty draslíku močí, intracel. acidóza, **metabolická alkalóza**
 - klesá ionizace NH_3 !!!!
 - androgeny – zvýšeně konvertovány na estrogény v periférii
 - gynekomastie u mužů
 - pavloučkové névy
- metabolické důsledky
 - porucha metabolismu AK (\uparrow podíl aromatických – atyp. neurotransmitery v mozku)
 - porucha glukoregulace
 - porucha cyklu močovinny
- intrahepatální cholestáza

27

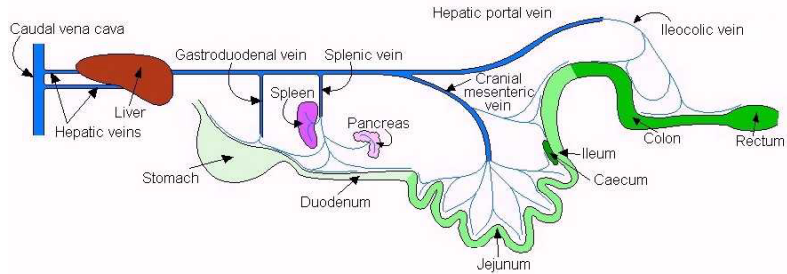
Detoxikace amoniaku a cyklus močovinny



- zdroje amoniaku
 - oxidativní deaminace glutamátdehydrogenázou z Glu
 - glutaminázou z Gln na Glu
 - degradace purinů a pyrimidinů
 - deaminace účinkem monoaminoxidázy
 - syntéza hemu
 - bakterie v tlustém střevě
- amoniak je $>50\mu\text{mol/l}$ toxický
 - porucha činnosti CNS
- v krvi jako $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$
 - poměr závisí na pH (normálně 99% ionizováno)
 - při alkalóze volný amoniak a tedy toxicita stoupá
- v játrech v cyklu močovinny (= ornitinovém) denně 20 – 40 g urey
 - $\text{CO}_2 + \text{NH}_4^+ \rightarrow \text{CO}(\text{NH}_2)_2 + \text{H}_2\text{O} + 2\text{H}^+$
 - 5 enzymů – zčásti v mitochondriích a cytosolu
 - dusík pochází ze 2 zdrojů
 - z reakcí katalyzovaných glutamátdehydrogenázou nebo glutaminázou (tedy z jakýkoliv AK)
 - z aspartátu
- urea odstraňována ledvinami

28

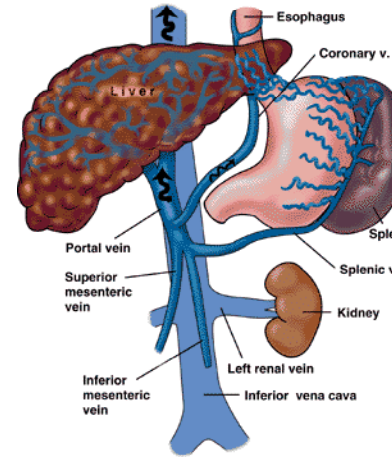
Portální hypertenze



- normální tlak v portálním řečišti 5 - 15 mmHg
- lokalizace portální hypertenze
 - prehepatální
 - trombóza v. portae, malformace, útlak
 - intrahepatální
 - nejč. důsledek cirhózy (= porucha průtoku krve játry), steatóza, paraziti
 - posthepatální
 - pravostranné srd. selhání (hepatosplenomegalie), trombóza jat. žil (Budd-Chiari syndrom), útlak nádorem
- při zvýšení tlaku před jaterními sinusoidami nejsou játra vystavena vyššímu tlaku, poté ano a i poškození je větší

29

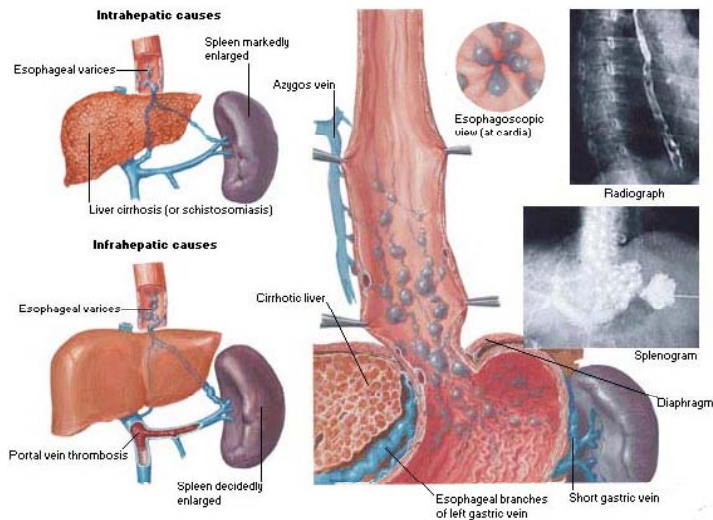
Důsledky portální hypertenze



- městnáni krve v povodí v. portae před místem vniku hypertenze a **prekrvení orgánů**
 - žaludek a střevo
 - malnutrice a maldigestce
 - snadnější tvorba erozí a vředů
 - zvýšená propustnost pro bakterie
 - slezina
 - hypersplenismus → zvýš. destrukce Ery
- obtékání krve mimo játra **portokavárními anastomózami** přímo do systémového řečiště
 - za normálních okolností drobné žíly zprostředkující alternativní odtok z v. portae do d. duté žíly, pokud jsou vystaveny většímu tlaku, hrozí mechanické poškození a **krvácení**
 - vv. oesophageae → jícnové varixy
 - vv. rectales → hemoroidy
 - vv. parumbilicales → caput Medusae
- jaterní encefalopatie**
 - krv ze splanchniku obsahující kromě živin i toxiny (zejm. amoniak, merkaptany, fenoly aj. produkováné střevními bakteriemi) není dostatečně očistována
 - tvorba "falešných" neurotransmiterů v mozku
 - poruchy chování a vědomí, "flapping" tremor, apraxie
- ascites a otoky**
 - přítomnost tekutiny v peritoneální dutině
 - v důsledku portální hypertenze + hypoalbuminémie + retence Na (aldosteron)
 - zvýš. průchod stř. bakterií může způsobit infekci ascitu = spontánní bakt. peritonitida
- 5) hepatorenální syndrom**

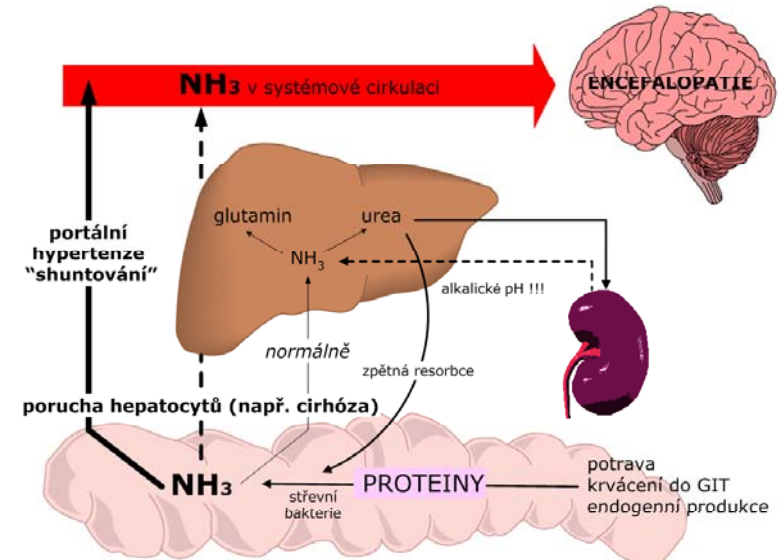
30

Jícnové varixy



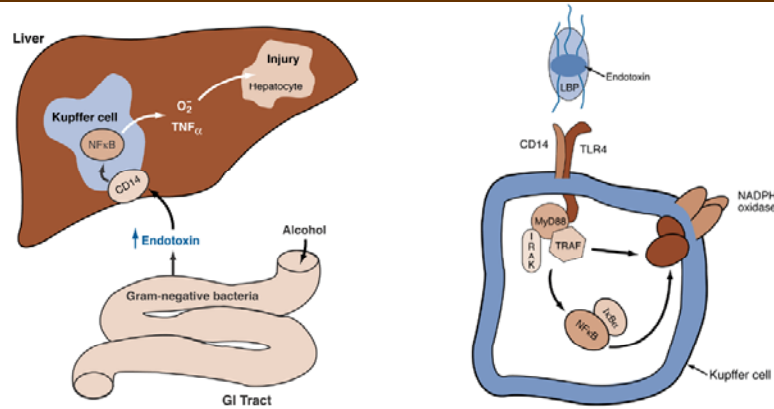
31

Střevo a játra - amoniak



32

Střevo a játra - endotoxin



- alkohol zvyšuje množství endotoxinu které vstupuje ze střeva do oběhu
 - endotoxin – součást stěny G-negativních bakterií
 - pravděpodobně zvýšením střevní permeability pro endotoxin
- endotoxin (prostřednictvím receptorů CD14 a TLR4) aktivuje Kupferovy bb. jater (specializované makrofágy podél jaterních sinusoid) k produkci cytokinů (NFκB) a superoxidu (NADPH oxidáza)

33

Nádory jater

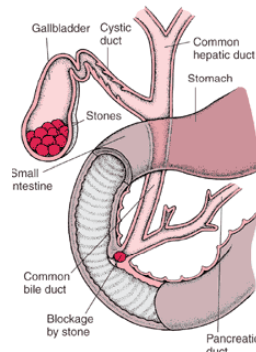
- benigní
 - hemangiom
 - hamartom
- maligní
 - hepatocelulární karcinom
 - v 70% následek cirhózy
 - bohužel prevalence se zvyšuje
 - špatná prognóza
- metastázy
 - ca tlustého střeva
 - prsu, plic



34

Patofyziologie žlučových cest

- cholelithiáza
 - ve věku 55-65 let ~10% mužů a ~20% žen
 - příčiny – změna poměru složek žluči
 - typ konkrémentů
 - cholesterolové (70-90%)
 - pigmentové (kalcium + bilirubin)
 - smíšené
 - zvýš. koncentrace cholesterolu
 - dieta, obezita
 - snížení žluč. kyselin a fosfolipidů
 - poruchy výživy, Crohnova nemoc, resekce ilea
 - zánět žlučníku
 - stagnace žluči
 - dieta, hladovění
- komplikace cholecystolithiázy
 - žlučnicková kolika (zaklínění v d. cysticus)
 - extrahetaální cholestáza (zaklínění v d. choledochus)
 - zánět (cholecystitida, cholangitida)
 - akutní pankreatitida



Cirrhosis of the river.

36

35

Alkohol a (nejen) játra



37

Význam konzumace alkoholu pro lidské zdraví

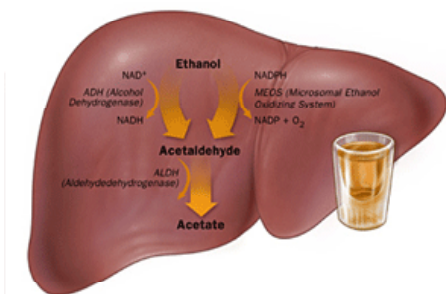
- konzumace alkoholu provází lidstvo od jeho počátku
 - pivo bylo vyráběno již ve starém Egyptě
 - v Chamurapiho zákoníku jsou některé články trestající opilství i výrobu alkoholických nápojů
 - ve starém Římě měl muž právo zabít svoji ženu pokud ji přistihl opilou
 - ve Spartě opíjeli otroky, které pak ukazovali mládeži, aby v ní vyvolali odpor k pití alkoholických nápojů
 - o škodlivých účincích alkoholu jsou zmínky v pracích Galéna, Hippokrata, Aristotela i Aviceny
 - v Evropě byly ve středověku pivo a víno hlavním zdrojem tekutin
 - vedle toho se alkohol používal jako léčivo na nejrůznější onemocnění
 - dnes se alkohol používá terapeuticky výhradně při otravách methanolem nebo ethylenglykolem
- ethanol je návykovou látkou, jeho konzumace je rozšířena na celém světě a je spojeno s mnoha zdravotními, sociálními a ekonomickými problémy



38

Metabolismus alkoholu

- ethanol je malá polární molekula rozpustná ve vodě i v tucích
- vstřebávání probíhá v žaludku, tenkém střevě a tračníku
- alkohol se může vstřebávat i v podobě par plicemi
- po absorpci je ethanol rovnoměrně distribuován do všech tkání a tělesných tekutin
 - tkáňové koncentrace dosahují hodnot koncentrace v krvi
- minimální farmakologické účinky ethanolu se projeví při plasmatické koncentraci 10 mmol/l
- konzumovaný alkohol je z 90-98 % z těla odstraněn čtyřmi známými **metabolickými cestami**, zbylé množství se vyloučí potem, močí a dechem (balónkové testy pro řidiče)
 - 1) alkoholdehydrogenáza (ADH)
 - 2) mikrosomální ethanolový oxidační systém (MEOS)
 - 3) katalasa
 - 4) neoxidativní metabolismus



39

Alkoholdehydrogenasa (ADH)

- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{NAD}^+ \xrightarrow{\text{ADH}} \text{CH}_3\text{CHO} + \text{NADH} + \text{H}^+$
- ADH je cytoplazmatický Zn^{2+} dependentní enzym, který katalyzuje přeměnu ethanolu na acetaldehyd (oxidace)
 - není inducibilní, jeho rychlost je limitována jednak nedostatkem NAD^+ , ale také nasycením ADH
 - rychlost přeměny se již nezvyšuje při koncentraci ethanolu v krvi 1‰ a vyšší
 - konstantní množství ethanolu přeměněného ADH je asi 4mmol/h
- kromě oxidace alkoholů se tento enzym účastní i metabolismu steroidních hormonů a omega-oxidace mastných kyselin
- je popsáno více než šest tříd izoenzymů v různých tkáních (játra, žaludek, ledviny, vaječníky, děloha, varlata, nadvarlata, nadledviny, sítnice a rohovka)
 - žaludeční ADH uplatňuje spíše u mužů než u žen, které mají nižší hladiny tohoto enzymu (po padesátém roce věku hladina enzymu v žaludku u žen vzrůstá, u mužů klesá s přibývajícím věkem)
 - tento rozdíl je příčinou vyšší koncentrace alkoholu v krvi u žen po perorální konzumaci (spolu s nižším distribučním objemem u žen pro menší obsah celkové tělesné vody)
 - u alkoholiků obou pohlaví byla zjištěna nižší aktivita gastrické alkoholdehydrogenasy
- ADH zmetabolizuje 80-90% požitého ethanolu příležitostných pijáků
- aktivita ADH je vývojově a pohlavně regulována
 - androgeny ovlivňují sekreci STH, který se uplatňuje při expresi ADH v játrech u obou pohlaví s různou aktivitou (nižší u žen)

40

Mikrosomální ethanol oxidující systém (MEOS)

- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{NADPH} + \text{H}^+ + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{MEOS}} \text{CH}_3\text{CHO} + \text{NADP}^+ + 2\text{H}_2\text{O}$
- MEOS je jedním z enzymů cytochromu P450
 - jsou jím metabolizovány xenobiotika (fenol, ethanol, benzen...) i vitamíny
- je přítomen v endoplasmatickém retikulu jater, ledvin, plic, placenty, mozku i kůže
- uplatňuje se při saturaci ADH, resp. při depleci NAD^+
- je indukovatelný
 - jeho aktivita při nadměrném opakovaném pití alkoholu vzrůstá (aktivitu ovlivňuje i věk, pohlaví, nutriční a hormonální stav jedince)
 - při indukci se zmultipluje hladké endoplasmatické retikulum, tím se urychluje metabolismus alkoholu
 - při chronickém alkoholismu aktivovaný MEOS urychluje eliminaci ethanolu z organismu ze standardních hodnot 0.07-0.15‰ na 0.2-0.3‰ za hodinu
- aktivace MEOS urychluje u chronickým alkoholiků i metabolismus řady jiných látek např. zvýšením metabolismem pro organismus významných alkoholů (vitamin D, retinol) se může rozvinout jejich deficit
- vedlejším produktem oxidace prostřednictvím MEOS je tvorba kyslíkových radikálů

41

Kataláza a neoxidativní metabolismus

- kataláza (CAT)
 - $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{CAT}} \text{CH}_3\text{CHO} + 2\text{H}_2\text{O}$
 - CAT je enzym lokalizovaný v peroxisomech s aktivitou pro oxidaci ethanolu (i v CNS)
 - limitujícím faktorem pro metabolismus ethanolu je malé množství vytvořeného H_2O_2 , které by bylo potřebné pro jeho oxidaci
- neoxidativní metabolismus
 - byl popsán před deseti lety
 - vznikají při něm etylované deriváty mastných kyselin zjištěné v různých tkáních lidského organismu, jak po chronickém, tak akutním abusu

42

Metabolismus acetaldehydu

- Aldehyddehydrogenasa (ALDH)
 - $\text{CH}_3\text{CHO} + \text{NAD}^+ \xrightarrow{\text{ALDH}} \text{NADH} + \text{CH}_3\text{COOH}$
- ALDH oxiduje na acetyl acetaldehyd vzniklý oxidací ethanolu ADH, MEOS či katalasou
- ALDH se vyskytuje v několika izoenzimech skoro ve všech orgánech s vysokou aktivitou v játrech a tkáních, které jsou v přímém kontaktu se zevním prostředím, kde se uplatňuje při oxidaci exogenních i endogenních aldehydů
- ALDH je inhibována disulfiramem (antabus)
 - nauzeu, zvracení, tachykardii, bolest hlavy, zarudnutí, dyspnoe a hypotenzi v důsledku zvýšení koncentrace acetaldehydu
- acetaldehyd je velmi reaktivní molekula
 - reaguje s volnými aminoskupinami proteinů prostřednictvím Schiffovy báze
 - váže se na nukleové kyseliny (možné karcinogenní působení)
 - fosfolipidy
 - ale především na proteiny včetně albuminu, kolagenu a hemoglobinu a tak mění jejich strukturu a funkci
- konečný produkt – acetylát – se může zapojit do řady metabolických dějů organismu (syntézy cholesterolu, mastných kyselin a jejich esterů) či je dále přeměněn na acetyl-CoA a posléze na CO_2 a H_2O

43

Rychlost resorpce a oxidace alkoholu

- rizikový pijáci
 - muži $\geq 60\text{g}$ alkoholu
 - ženy $\geq 20\text{g}$ čistého alkoholu denně
 - $10\text{g} = 0.3\text{l}$ piva / 1dl vína / 30ml destilátu
- po požití alkoholu určitá část nevstupuje do cirkulace, protože se významně uplatňuje oxidace ethanolu v GIT, hlavně v žaludku
- 20% ethanolu se vstřebává již v žaludku, zbytek ve střevě
- vstřebávání v tenkém střevě je velice rychlé a nezávisí na obsahu střeva
- je konstantní v čase a nezávislá na koncentraci látky v krvi
 - množství ethanolu oxidovaného za jednotku času je přibližně úměrné tělesné hmotnosti
 - průměrný dospělý člověk zmetabolizuje asi 7-10 g alkoholu za hodinu (tj. 1 malé pivo, 1dl vína, 30ml destilátu)
- faktory, které mění rychlost odbourávání ethanolu proti uznávaným normám
 - rychlost resorpce v závislosti na obsahu žaludku
 - při obsahu žaludku bohatém na tuky se ethanol vstřebává pomaleji
 - změna biotransformační aktivity enzymů (genetický polymorfismus)
 - hydratace organismu
 - funkce ledvin
- urychlení metabolismu ethanolu je možné zmultiplněním či zvýšením aktivity MEOS, zvýšením průtoku krve játry, jejich zvětšením nebo zvýšením reoxidace redukováných nukleotidových kofaktorů
- Výpočet hladiny ethanolu v krvi:
 - muži: množství ethanolu (g) / hmotnost (kg) $\times 0.68 = \text{g/l}$
 - ženy: množství ethanolu (g) / hmotnost (kg) $\times 0.55 = \text{g/l}$



44

Akutní a chronický efekt konzumace ethanolu

- CNS
 - působí tlumivě
 - ke zdánlivé excitaci (uvolnění úzkosti, zvýšená sebedůvěra...) vedou nízké koncentrace alkoholu útlumem inhibiční aktivity mozku
 - při vyšších koncentracích dochází k jasným sedativním projevům (otupělost, ataxie, splyvavá řeč, zkrácení REM spánku)
 - zvyšující se koncentrace vedou k prohloubení útlumu nervových funkcí a navodí až stav celkové anestezie.
 - původně se předpokládalo, že hlavní účinek ethanolu spočívá ve snížení viskozity biologických membrán
 - nyní se hlavní pozornost soustředila na přímý účinek ethanolu na iontové kanály a receptory
 - koncentrace ethanolu v krvi 4-5 g/l znamená silnou intoxikaci, při níž nastává kóma, deprese dechového centra a smrt
 - u alkoholiků dochází k poruchám psychiky: ztráta paměti, depresivní nálada, hyperexcitabilita, delirium tremens, celkové zchudnutí duševního života
- kardiiovaskulární systém
 - kožní vasodilatace
 - dostaví se pocit tepla (ve skutečnosti ztráty tepla, může dojít k podchlazení).
 - v určitých koncentracích a v určitých oblastech (mozek, srdce) může ethanol vyvolat vasokonstrikci
 - tlak krve a srdeční výdej se po malých dávkách alkoholu příliš nemění
 - pravidelné užívání malých dávek ethanolu: 4,5 – 22,3 g čistého alkoholu denně (tzv. umírněné pití) mírně zvyšuje koncentraci antiaterogenních HDL v plasmě
 - alkohol by tedy mohl mít do jisté míry protektivní úlohu při vzniku a rozvoji kardiiovaskulárních chorob
 - některé studie však upozorňují na vysokou korelaci mezi umírněným pitím a celkovým životním stylem, kdy se zvyšující se konzumací (až k umírněnému pití) se zvyšuje i fyzická aktivita jedince
- trávicí systém
 - v koncentraci asi 10% zvyšuje žaludeční sekreci a žaludeční šťáva obsahuje zvýšené množství kyselin
 - při koncentraci nad 20% se žaludeční sekrece snižuje, peptická aktivita je snižena a převažuje toxický vliv ethanolu na mukózní membrány
 - alkoholismus narušuje absorpci živin a vitamínů inhibiční aktivní transportu nebo snížením aktivity enzymů

45

Akutní a chronický efekt konzumace ethanolu

- pankreas
 - při déletrvajícím abusu dochází k rozvoji chronické kalcifikující pankreatitidy
 - patologické změny na pankreatu se objevují u 50% alkoholiků
 - poruchou zevní sekrece dochází k postižení vstřebávání vitamínů B₁₂, A, D, E, K
- játra
 - k základním mechanismům poškození jaterní tkáně patří: centrilobulární hypoxie, infiltrace neutrofilů a aktivace imunitní reakce, poškození oxidačním stresem, působení cytokinů a endotoxinů
 - u 80-100% chronických pijáků nacházíme jaterní steatózu
 - u 10-35% alkoholickou hepatitidu (precirhotické stadium)
 - u 8-20% jaterní cirhózu (ireverzibilní léze)
 - nejdříve se objevuje asymptomatická hepatomegalie
 - ke steatóze dochází v důsledku zvýšené syntézy mastných kyselin v játrech, po 3-7 dnech alkoholického excessu (při abstinenci se tento stav upravuje)
 - imunitní reakce hraje pravděpodobně významnou roli v alkoholem vyvolané hepatotoxicitě
 - vazbou acetaldehydu (hapten) na jaterní proteiny vznikají neo-antigeny
 - proti acetaldehydem modifikovaným strukturám se tvoří protilátky
 - přítomnost autoprotilátek zvyšuje riziko jaterní cirhózy
 - u žen častěji dochází k progresi hepatitidy do cirhózy
 - k významnějšímu vzestupu incidence jaterní cirhózy dochází u mužů konzumujících 40-60 g alkoholu denně a u žen konzumujících 20g denně
 - průměrná cirhogenní dávka je 180g denně po dobu 25 let
- oxidační stres
 - vedlejším produktem oxidace pomocí MEOS je tvorba kyslíkových radikálů, které ovlivňují základní chemické struktury buňky – NK, proteiny, sacharidy, lipidy
 - lipoperoxidaci dochází k poškození biologických membrán
 - malondialdehyd způsobuje zesíťování a polymeraci proteinů a nukleotidů vedoucí k mutacím (možný karcinogenní vliv ethanolu)
 - chronický etylismus vyvolává změny v antioxidačních ochranných systémech, klesá hladina vitamínů E, selenu, zinku, mědi, které jsou součástí antioxidačních enzymů

46

Patofyziologie "kocoviny"

- následuje po alkoholické ebrietě
- symptomy
 - bolest hlavy
 - nevolnost a zvracení
 - průjem
 - neuropsychiatrické symptomy
 - porucha spánku a únava
 - anxieta
 - zvýš. dráždivost
 - porucha koncentrace
 - třes (tremor)
 - pocení
- mechanismus
 - alkohol tlumí sekreci vazopresinu, což vede k dehydrataci
 - při překročení saturace ADH a ALDH se kumuluje acetaldehyd
 - bolest hlavy je výsledkem dehydratace, přímého efektu alkoholu na vazodilataci cév a kumulace acetaldehydu
 - alkohol stimuluje sekreci HCl v žaludku a působí překrvení až ak. zánět žaludku, což vede k nevolnosti a zvracení
 - osmotický efekt ve střevě může vést k průjmům



47

Genetický polymorfismus ADH a ALDH

- polymorfismus ADH
 - pomalí a rychlí metabolizátoři
 - pomalí (nižší aktivita ADH) metabolizátoři mají o 35% nižší riziko infarktu myokardu (↑HDL)
- polymorfismus ALDH
 - pomalí a rychlí metabolizátoři
 - pomalí (inaktivní ALDH) metabolizátoři mají vyšší riziko nádorů jícnu a hlavy a krku
 - nadruhou stranu se u nich méně často rozvine závislost (nepříjemné následky požití alkoholu)
 - rychlí metabolizátoři eliminují toxický acetaldehyd rychleji
 - cca 50% asiátů má inaktivní některé z forem ALDH
 - při požití alkoholu se u nich hromadí acetaldehyd, což se projevuje antabusovou reakcí

48

Příznivé efekty mírné konzumace alkoholu

- prevence oxidace LDL
 - etanol nebo antioxidační látky v některých alk. nápojích
 - flavonoidy vína
- prevence trombotických příhod
- redukce homocysteinu



49

Nepříznivé efekty zvýšené konzumace alkoholu

- organismus je poškozován nejen samotným ethanolem, ale především látkami, vznikajícími při jeho metabolismu
- známá zdravotní rizika chronického alkoholismu
 - nádory
 - ústní dutina, jícen, hltan a hrtan
 - játra
 - cirhóza, alkoholická steatohepatitida liver, hepatocelulární karcinom
 - malnutrice
 - kombinovaný efekt jaterního poškození, nechutenství, psychogenních a sociálních změn
 - fetální alkoholový syndrom (FAS)
 - u žen je nadměrné pití alkoholu škodlivé po celé gestační období (ethanol snadno prostupuje placentou do krevního oběhu plodu)
 - ADH přeměňuje retinol na retinal a následně AIDH retinal na kyselinu retinovou, ethanol působí jako kompetitivní inhibitor přeměny retinolu na kyselinu retinovou, což hraje kritickou roli v ontogenezi řady tkání, hlavně páteřního oblouku a nervové tkáně
 - nejčastější abnormality
 - prenatální i postnatální růstová postižení
 - psychomotorická až mentální retardace
 - hypotonie
 - mikrocefalus, zploštělá tvář

50

Alkohol jako energetický zdroj

- nezanedbatelný zdroj energie (29.6 kJ/g)
- konzumace alkoholu představuje
 - ~5-10% denního příjmu energie u příležitostných konzumentů
 - u pravidelných konzumentů 20%
 - u alkoholiků více než 25%
- jakmile je tato energie nadbytečná, stává se pro organismus nežádoucí, dochází ke zvýšenému ukládání tuků hlavně v oblasti břicha (tzv. pivní mozol především u mužů)
- při nadměrném dlouhodobém pití se energetický podíl alkoholu v potravě dále zvyšuje na úkor ostatních živin
- dochází ke kvalitativnímu ochuzení potravy, což spolu se zhoršenou trávicí výkonností organismu (malabsorpce, maldigestce) alkoholiků vede k alkoholické podvýživě
- nedostatečná proteinová výživa může zvyšovat toxický efekt alkoholu deplecí jaterních enzymů



51