Obezita ve vztahu k onemocnění pankreatu

MUDr. Martina Bojková, prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Akademické centrum gastroenterologie, Interní klinika Fakultní nemocnice Ostrava

Katedra interních oborů Lékařská fakulta Ostravské univerzity Ostrava

Epidemie obezity představuje závažný medicínský a společenský problém. Její následky vedou k postižení řady orgánových systémů včetně pankreatu. Tato práce se zaměřuje na stručný přehled vztahu obezity a některých onemocnění pankreatu.

Klíčová slova: hyperinzulinemie, inzulinová rezistence, metabolický syndrom, onemocnění pankreatu.

Obesity in relationship with diseases of the pancreas

Epidemy of obesity is a serious medical and social problem. Its consequences lead to disability of organ systems, including the pancreas. This work focuses on a brief overview of the relationship of obesity and certain diseases of the pancreas.

Key words: hyperinsulinemia, insulin resistance, metabolic syndrome; pancreatic diseases.

Úvod

Obezita je bezpochyby nejrozšířenějším celosvětovým onemocněním v současnosti označovaným WHO jako globální epidemie. Odhady uvádějí, že v světě žije asi 150 milionů obézních dospělých osob a přibližně 15 milionů obézních dětí. V České republice stoupá počet obézních, varující je vzestup především u dětské populace. Stoupající prevalence obezity jako komponenty metabolického syndromu je provázena vzestupem počtu osob s diabetes mellitus 2. stupně, arteriální hypertenzí a onemocněním cévního epitelu nebo ischemickou chorobou srdeční.

Obezita je multifaktoriálně indukované onemocnění, jehož charakteristikou je pozitivní energetická bilance s nadměrným hromaděním tukové tkáně. V etiologii, kromě zevních faktorů, má významnou roli genetická predispozice a právě interakce mezi těmito faktory je v přímém vztahu ke vzniku obezity.

Ke stanovení diagnózy obezity využíváme body mass index (BMI), což je podíl tělesné hmotnosti a druhé mocniny tělesné výšky:

$BMI = \text{tělesná hmotnost (kg)} / \text{tělesná výška (m}^2\text{)}$

Tab. 1. Kategorie BMI a přidružených zdravotních rizik (dle 13)

BMI	Kategorie	Rizika
18,5–24,9	norma	minimální
25,0–29,9	nadváha	nízká až lehce vyšší
30,0–34,9	I. stupeň	zvýšená
35,0–39,9	II. stupeň	vysoká
> 40,0	III. stupeň	velmi vysoká

Obezita je definována jako BMI 30 a vyšší, BMI mezi 25 a 30 značí nadváhu. V České republice má každý druhý dospělý jedinec BMI nad 25 (1). Obezita v dospělosti je spojena se zkrácením průměrné délky života asi o sedm let u mužů i u žen, kuřáků i nekuřáků. Dopady na zdravotní stav má obezita v časovém odstupu několika desítek let po hmotnostním přírůstku (2).

Řada autorů se zabývá vztahem obezity k onemocnění pankreatu, cílem této práce bylo podat přehled o některých z nich.

Akutní pankreatitida

Obezita má klinicky významný vliv na průběh a výsledek akutní pankreatitidy. Obézní pacienti mají vyšší hodnoty zánětlivých markerů, a to jak prozánětlivých (IL-6, TNF alfa), tak

protizánětlivých (IL-10) ve srovnání se štíhlými pacienty. Předpokládá se, že obezita je spojena s přehnanou systémovou zánětlivou odpovědí (SIRS). Výsledky mnoha studií ukazují, že obezita je spojena se zvýšením lokálních a systémových komplikací akutní pankreatitidy a je prognostickým faktorem mortality a závažnosti akutní pankreatitidy. Nebylo však prokázáno, že by obezita byla faktorem nezávislým, je nutné ji považovat za součást komplexu změn a procesů, které se na mortalitě u osob s akutní pankreatitidou podílejí (3).

Hypertriglyceridemie, kterou často vidíme u obézních osob, patří mezi nezávislý rizikový faktor akutní pankreatitidy u 10 % nemocných. Riziko vzniku akutní pankreatitidy jednoznačně stoupá s výší triglyceridemie, jako cut-off hranice platí trojnásobek normy. Exaktní mechanismus efektu triglyceridů však není znám. Hypertriglyceridemie se pravděpodobně účastní na indukci SIRS, nebo v procesu rozvoje zánětlivých změn v rámci průběhu tzv. endoplasmatic reticular stress (ERS), který patří mezi patofyziologické mechanismy vzniku akutní pankreatitidy. Při ERS byly zjištěny pozitivní korelace mezi

přítomností lipidů, histopatologickými změnami a agravací akutní pankreatitidy v případě stravy s vysokým obsahem tuků (4). Obezita je také spojena se vznikem biliárních konkrementů, které jsou častou příčinou akutní pankreatitidy.

U pacientů s akutní pankreatidou často vidíme diabetes, diabetici 2. typu bývají častěji obézní. Ve studii autora Méndeze-Bailóna a kol., který sledoval pacienty s akutní pankreatidou v průběhu 10 let, měli obézní pacienti vyšší riziko rozvoje tukových nekróz a častější výskyt nekrotizující pankreatitidy. Obezita ale nebyla spojena se zvýšeným rizikem úmrtí. Byly zjištěny rozdíly v mortalitě na akutní pankreatidu u diabetiků a nediabetiků. DM 2. typu byl paradoxně signifikantně asociován s nižší nemocniční mortalitou na akutní pankreatidu. Předpokládá se, že příčina je multifaktoriální: protizánětlivý efekt některých antidiabetických léků, méně narušená hemostáza, adaptace na hyperglykemii a protektivní efekt vyššího BMI u diabetiků (5).

Chronická pankreatitida

Chronická pankreatitida je zánětlivé onemocnění pankreatu, které je charakterizováno progresivní fibrotickou destrukcí parenchymu. Pankreatická sekrece je ničena procesy nekrózy, apoptózy, zánětu a obstrukce vývodů pankreatu. Přibývají důkazy o tom, že hvězdicové buňky pankreatu jsou hlavními mediátory fibrózy, následkem které dojde k vytvoření extracelulární matrix v intersticiu a v místech, kde jsou poškozeny buňky vývodů a kde vymizely acinární buňky. Patogenetické mechanismy tohoto procesu jsou analogií změn, které můžeme pozorovat u jaterní fibrózy (6). Nejčastějším etiologickým faktorem chronické pankreatitidy je v ekonomicky vyspělých evropských státech abúzus alkoholu. Jen samotné toxické působení alkoholu však není postačující pro vyvolání chronické pankreatitidy. Proto dnes hovoříme o faktoru etiologicky rizikovém, a předpokládá se součinnost dalších faktorů – kouření, genetické vlivy, oxidativní stres. V roce 1973 Sarles a kol. zjistili, že hyperkalorická strava bohatá na obsah tuků a proteinů je významným rizikem pro vznik chronické alkoholické pankreatitidy. Ve studii Amanna a kol. v roce 2010 na souboru 227 s alkoholickou formou chronické pankreatitidy bylo zjištěno, že 54,2% nemocných mělo BMI > 25 před diagnostikováním onemocnění. Incidence chronické pankreatitidy u obézních s BMI > 30

před vznikem nemoci byla 5x větší proti kontrolní skupině (7).

Steatopankreatitida a diabetes mellitus 2. typu

Hromadění tuku v pankreatu bylo označováno různými synonymy, jako například pankreatická lipomatóza, infiltrace tuku, „fatty pancreas“, lipomatózní pseudohypertrofie, nealkoholická steatopankreatitida a steatóza pankreatu. Klinickým významem steatopankreatitidy je zvýšené riziko rozvoje diabetu 2. typu.

První zmínky v literatuře nacházíme již v roce 1933 u Ogilvieho. Ten provedl histomorfologické vyšetření pankreatu u 19 osob s obezitou a u stejného počtu osob s normální hmotností. Pankreas obézních obsahoval v průměru 17,1% tuku, u neobézních osob to bylo 9,3% (8). Po téměř 50leté odmlce je dalším, kdo se zabývá přítomností tuku v pankreatu, patolog Olsen, který vypracoval klasifikaci kvantitativního hodnocení tuku v pankreatu, přičemž množství tuku korelovalo s tělesnou hmotností a věkem. Několik prací také popisuje souvislost steatózy pankreatu a nealkoholické steatózy jater, přičemž se zdá, že tento vztah je zprostředkován obezitou.

V důsledku zmnožení viscerálního tuku dochází ke zvýšenému uvolňování volných mastných kyselin do krevního oběhu, což vede k ektopickému ukládání tuku do jater, pankreatu, svalů a srdce. Nejsou známy všechny mechanismy lipotoxicity volných mastných kyselin. Na β -buňky působí volné mastné kyseliny, které se uvolňují z adipocytů v blízkosti ostrůvků, a mastné kyseliny, které pronikají z krevního řečiště. Vedou k dysfunkci, snížené sekreci inzulínu a apoptóze β -buněk (9).

Sekrece inzulínu stoupá paralelně s inzulínovou rezistencí z důvodu zachování normální homeostázy glukózy v krvi u obézních osob; pacienti, kteří mají zvýšené riziko diabetu, nedovedou kompenzovat zvýšené požadavky na sekreci inzulínu. Akumulace tuku v ostrůvkách pankreatu vede ke snížení sekrece inzulínu, což může vysvětlovat, proč se pacienti s inzulínovou rezistencí nemohou vypořádat se zvýšenými nároky na sekreci inzulínu, čímž dochází k rozvoji diabetu 2. typu. Vyšší množství tuku v pankreatu u obézních nediabetiků je spojeno se zvýšením hladiny inzulínu. To může znamenat, že je zapotřebí delší doby, než se toxický účinek hromadění tuku v pankreatu projeví poškozením funkce

β -buněk a soudí se, že poškození β -buněk pankreatu je přítomno více než deset let předtím, než je diabetes diagnostikován. Steatóza pankreatu bývá pouze vzácně spojena s exokrinní pankreatickou nedostatečností (10).

Akumulace tuku v pankreatu je reverzibilní. Bylo prokázáno, že navození negativní energetické bilance vede k normalizaci lačné glykémie, normalizaci funkce β -buněk a snížení množství tuku v pankreatu. Podobné výsledky má i bariatrická chirurgie, kdy z důvodu redukce hmotnosti a omezení energetického příjmu dochází u většiny pacientů k remisi diabetu v prvním roce po operaci (9).

Karcinom pankreatu

Rakovina slinivky je celosvětově devátou nejčastější malignitou a její léčba je náročná. Anatomické a biologické faktory jsou zodpovědné za pozdní diagnostiku a špatnou odpověď na léčbu. Pouze 20% případů je operabilních v době stanovení diagnózy, celkový medián přežití je 6 měsíců. Dobře známým rizikovým faktorem je kouření cigaret, tomuto je však připisována pouze čtvrtina případů. Taktéž víme, že diabetes mellitus může být příčinou i důsledkem malignity pankreatu. Kombinace inzulínové rezistence, poruchy glukózové tolerance a hyperinzulinémie jsou typickým obrazem diabetu 2. typu, který je těsně spjat s metabolickými důsledky nadměrného množství tukové tkáně. Důležité je rozložení tuku v organismu. Centrální obezita je významným rizikovým faktorem v rozvoji rakoviny slinivky břišní ve srovnání s periferním uložením tuku.

Tuková tkáň je endokrinně aktivní orgán, který reguluje metabolismus volných mastných kyselin, uvolňuje řadu cytokinů a hormonů. Nadbytek tukové tkáně vyvolává metabolický syndrom s negativními dopady na řadu orgánů a systémů. Tento stav je spojen s nadprodukcí řady významných substancí, především cytokinů, ale stoupá i glykémie, hladina inzulínu, IGF-1 (insulin-like growth factor-1), VEGF (vascular endothelial growth factor), nebo produkce leptinu. Zmíněné látky mohou celkem třemi cestami – prostřednictvím růstových faktorů, vaskulární pertubací a zvláště indukci zánětlivých změn za účasti např. nukleárního faktoru kappa B anebo zvýšenou expresí cyklooxygenázy 2, být možným spouštěčem kancerogeneze.

Inzulín a IGF-1 podporují růst buněk a inhibují apoptózu. Inzulínový receptor a receptor pro IGF-

1 jsou tyrozinkinázové receptory. Jejich aktivace stimuluje fosfatidylinositol-3 kinázu, dochází k poruše regulace buněčného růstu, proliferace a délky přežívání buněk. Aktivace IGF-1 receptorů zvyšuje proliferaci buněk pankreatu (11).

Leptin je peptidový hormon produkovaný adipocyty, funguje jako energetický senzor, který signalizuje mozku, aby snížil chuť k jídlu. U obézních osob tuková tkáň vytváří leptin v nadměrném množství, mozek přestane odpovídat na signály ke snížení apetitu. Uvolňování leptinu stimuluje i inzulin, glukokortikoidy, tumor nekrotizující faktor alfa a estrogeny. Leptin ovlivňuje imunitní funkce, produkci cytokinů, angiogenezi a kancerogenezi. Adiponektin, nadorozdíle od leptinu, koreluje negativně s obezitou, jeho hladina u obézních osob klesá. Adiponektin zvyšuje inzulinovou senzitivitu, ovlivňuje metabolismus glukózy, redukuje tvorbu prozánětlivých cytokinů.

LITERATURA

1. Matoulek M, Svačina Š, Lajka J. Výskyt obezity a jejích komplikací v České republice. Vnitřní lékařství, 2010; 56(10): 1019–1027.
2. Peeters A, Barendregt J, Willekens F, Mackenbach J. Obesity in Adulthood and Its Consequences for Life Expectancy: A Life-table Analysis. Annals of Internal Medicine, 2003; 138(1): 24–32.
3. Premkumar R, Phillips A, Petrov M, Windsor J. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: Targeted systematic reviews. Pancreatology, 2015; 15: 25–33.
4. Stefanutti C, Labaddia G, Morozzi T. Severe hypoglycemia-related acute pancreatitis. Ther Apher. Dial 2013; 17: 130–137.

VEGF je glykoprotein vytvářený adipocyty a nádorovými buňkami, má mitogenní a angiogenní vlastnosti, zvyšuje permeabilitu cév. U obézních osob je hladina VEGF zvýšená. Nádorová exprese VEGF je asociována s horší prognózou u některých obezitou způsobených tumorů. VEGF u nádorů vede k novotvorbě cév, které zajistí dostatečnou výživu rychle rostoucí nádorové masy a usnadní metastatické šíření nádoru. V případě obézních nemocných VEGF taktéž stimuluje neovaskularizaci k výživě tukové tkáně.

Obezita a metabolický syndrom představují chronický zánětlivý stav, který je charakterizovaný zvýšenou hladinou volných mastných kyselin a chemotaxí imunitních buněk. Toto je umocněno uvolňováním prozánětlivých cytokinů jako IL-1 β , IL-6, tumor nekrotizujícího faktoru alfa. Volné mastné kyseliny aktivují nukleární faktor kappa B. Jedná se o transkripční faktor, který se elevuje jako odpověď na bakteriální a virové

podněty, růstové faktory a zánětlivé molekuly. Je schopen indukovat expresi genů, které jsou spojeny s buněčnou proliferací, apoptózou, zánětem a angiogenezí. Dalším důležitým mediátorem zánětu je cyklooxygenáza 2, enzym, který katalyzuje syntézu prostaglandinu E_2 . Nadměrná exprese cyklooxygenázy 2 je indikátorem špatné prognózy u mnoha tumorů (12).

Závěr

Obezita je závažné chronické onemocnění s celosvětově stoupající prevalencí. Důsledky obezity vedou k poškození řady orgánů včetně pankreatu. Významně zasahuje do průběhu akutní pankreatitidy, je rizikovým faktorem chronické pankreatitidy, rozvoje diabetu 2. typu. Vzhledem k počtu obézních jedinců v populaci je závažným zjištěním pozitivní vztah obezity ke vzniku karcinomu pankreatu, onemocnění, které má nadále infaustní prognózu.

5. Méndez-Bailón M, Yanes JM, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Pérez-Farínos N, López-de-Andrés A. National trends in incidence and outcomes of acute pancreatitis among type 2 diabetic and non-diabetics in Spain (2001–2011). Pancreatology, 2015; 15: 64–70.
6. Brock Ch, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. World Journal of Gastroenterology. 2013; 19(42): 7231–7240.
7. Ammann RW, Raimondi S, Maisonneuve P, et al. Is obesity an additional risk factor for alcoholic chronic pancreatitis? Pancreatology 2010; 10: 47–53.
8. Ogilvie RF. The islands of Langerhans in 19 cases of obesity. J. Pathol. 1933; 37: 473–481.

9. Straková R, Večeřová L, Gojda J, Kraml P, Anděl M. Steatosis of pancreas and its relation to diabetes, Diabetologie, 2015; 18: 4.
10. Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? World Journal of Diabetes. 2014; 5(4): 415–419.
11. Preziosi G, Oben JA, Fusai G. Obesity and pancreatic cancer. Surgical Oncology. 2014; 23: 61–71.
12. Hursting SD, Hursting MJ. Growth Signals, Inflammation, and Vascular Perturbations: Mechanistic Links Between Obesity, Metabolic Syndrome, and Cancer, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2012; 32: 1766–1770.
13. Klener P. Vnitřní lékařství – čtvrté, přepracované a doplněné vydání. 2011. Nakladatelství Galén. 1173.

» KNIŽNÍ NOVINKA

IVAN REKTOR

NEUROMINIATURY

Brevity is the soul of wit – stručnost je duší vtipu, napsal Shakespeare a drží se toho i přední neurolog a neurovědec Ivan Rektor ve svých krátkých úvahách, navazujících na *Neuroeseje* (Triton 2008 a 2011). Při psaní měl na zřeteli čtenáře lékaře i nelékaře, text ilustruje svými fotografiemi, především lidí, z mnoha zemí světa.

Píše o tom, že funkci mozku můžeme připodobnit hře velkého orchestru, o úsměvu i o zvědavosti dětí v zapadlé ghanské vesnici, o touze dobývat vrcholy, o gentlemanech v búrské válce, o slušnosti a o šťastné náhodě, která pomohla přežít koncentrák, o svaté nemoci a svobodě slova, o prestiži lékařů, o revoluci a evoluci v neurologii, o chvále jinakosti, pohřbu uprostřed Sulawesi a svatbě u ostrova Flores, o parádě masajských válečníků a její absenci u českých lékařů, o známém alchymistovi Newtonovi, o tom, že je dobré zachovávat dekorum, o dobrodružné cestě viru HIV velkými dějinami, o lhaní v tisku odborném i neodborném, o paměti, o Paříži, která stojí za to, o dilematu, zda být statečným, nebo se chytře schovat, o lidech málo známých, avšak nikoli nevýznamných, o výzkumu a svědomí, o fackách a koláčích bez práce, o studentském životě, o hudbě, o diamantu ve špičce rangúnské pagody, o jízdě na kole po Berlíně i ve Vietnamu...

152 str., váz., 159 Kč, 2016, ISBN 978-80-7553-024-0

Nakladatelství TRITON, Vykáňská 5, 100 00 Praha 10, www.tridistri.cz