

جزء اصلی پانکراس اندوکرین جزایر لانگرهانس است که از نظر بافت شناسی جزایر کوچکی هستند که لابه لای جزء اگزوکرین قرار دارند. این جزایر عمدتاً دارای سلولهای الفا، بتا، دلتا و پلپ پپتید پانکراسی است که هر کدام هورمون مربوط به خود را ترشح می کنند. سلول های بتا بیشترین تعداد را دارند. در زیر میکروسکوپ معمولی از نظر هیستولوژی نمیتوان سلول های مختلف پانکراس را تمایز داد ولی با رنگ آمیزی ایمونو هیستوشیمی دیده می شوند. همچنین در میکروسکوپ الکترونی می توان این سلول ها را از روی گرانول های حاوی هورمونشان افتراق داد که البته این افتراق برای تشخیص خیلی بیماریها نیاز نیست و بیشتر جنبه تحقیقاتی دارد.

بخش اندوکرین پانکراس دو پاتولوژی اصلی دارد: 1- دیابت 2- تومورها

دیابت

فرد یوگلاسیمیک کسی است که قند ناشتا کمتر از 110 یا تست تحمل گلوکز کمتر از 140 دارد. فرد دیابتی کسی است که 1- گلوکز رندوم < 200 همراه با علائم بالینی دیابت یا 2- قند ناشتای < 126 در بیش از یک نوبت آزمایش یا 3- تست تحمل گلوکز < 200.

بین اعداد قند ناشتای نرمال و غیر نرمال (110-126) یک فاصله است که به آن پره دیابت می گویند. علت اهمیت پره دیابت : 1- سالانه 5-10٪ تبدیل به دیابت می شوند. 2- بیشتر این ها مقاومت به انسولین دارند که خود ریسک فاکتوری مستقل برای بیماری های قلبی عروقی است.

دیابت تیپ یک: شیوع آن 10 درصد است. در سنین پایین تر دیده می شود که علت آن تخریب ایمونولوژیک سلول های بتا است که سبب کمبود انسولین می شود.

دیابت تیپ دو: شیوع 80-90٪ دارد. دو علت دارد : 1- مقاوم شدن سلول ها به انسولین 2- کاهش نسبی انسولین.

برای ورود گلوکز به خیلی از سلولها به انسولین نیاز است ولی برای ورود به مغز و کلیه نیازی به انسولین نیست. در خود سلولهای بتا، باید گلوکز توسط ترنسپورتر مخصوص 2GLUT وارد شود و بعد مکانیسمی انجام شود که منجر به $Ca\ influx$ و ترشح انسولین گردد. در سایر سلول هایی که نیازمند انسولین هستند 4 GLUT نیاز است.

در دیابت تیپ یک سلولهای بتا به تدریج تخریب می شوند که سبب کاهش انسولین می شود. معمولاً شروع آن حاد است یعنی مثلاً یک بچه یا نوجوان با حمله حاد کتواسیدوز مراجعه میکند. البته یک پروسه چند ساله برای پاتوژنز طی میشود ولی تظاهر آن حاد است. اختلالات ژنتیکی و محیطی هر دو در ایجاد دیابت تیپ 1 اهمیت دارند. HLA های خاصی پیدا شده که سبب ایجاد واکنش خودایمنی در این بیماران می شوند. از اختلالات محیطی مهمترینشان عفونت ها هستند. احتمالاً تشابهات آنتی ژنی بین ویروس ها و سلول های بتا در کنار زمینه ژنتیکی فرد می تواند سبب تولید آنتی بادی شود.

در پاتوژنز دیابت تیپ 2 هم ژنتیک اهمیت دارد و مساله مهم آن مقاومت به انسولین است و ارتباطش با چاقی. امروزه سلول های چربی در بدن انسان به عنوان یک عضو اندوکرین مشخص شده اند و می توانند هورمون های مختلفی ترشح کنند که اهمیت دارند. مثلاً لپتین و ادیپونکتین خاصیت $insulin\ sensitizing$ دارند یعنی حساسیت به انسولین را زیاد می کنند. در مقابل برخی مواد مثل $free\ fatty\ acid$ و $resistin$ سبب افزایش مقاومت به انسولین می شوند. این دو دسته هورمون باید با هم در تعادل باشند و اگر این تعادل به نفع هورمون هایی که سبب مقاومت به انسولین می شوند تغییر کند، می تواند احتمال ایجاد دیابت تیپ 2 را در افراد چاق افزایش دهد. برخی داروهای دیابت روی این مکانیسم ها اثر کرده و سعی می کنند حساسیت به انسولین را افزایش دهند. در دیابت تیپ 2 هم فاکتور های ژنتیکی و محیطی هر دو اهمیت دارند.

وقتی مقاومت به انسولین ایجاد می شود سطح گلوکز خون بالا می رود در نتیجه در سلولهای بتا هایپرپلازی ایجاد می شود تا بتوانند

انسولین بیشتری تولید کنند تا سطح گلوکز نرمال شود اما تا یک حدی می توانند این کار را انجام دهند چون هم حجمشان از حدی نمی تواند بیشتر شود هم نوعی خستگی در سلول ها ایجاد می شود. در این مرحله $hyper\ failure$ $glucose\ tolerance\ test$ وجود دارد اما هنوز دیابت ایجاد نشده. در مرحله آخر که دچار $hyper\ failure$ می شود.



نمی تواند انسولین کافی تولید کند دیابت ایجاد می شود. در این مرحله علاوه بر مقاومت به انسولین کاهش نسبی سطح انسولین نیز داریم.

*هورمون لپتین روی مرکز اشتها اثر می کند و به طور ثانویه سبب حساسیت به انسولین در سایر بافتها می شود.

* گاهی ممکن است FBS نرمال باشد ولی OGTT غیر نرمال. مخصوصا این حالت در خانم های حامله می تواند دیده شود.

Maturity onset diabetes of the young : نوعی دیگر از دیابت است که در بچه ها و نوجوانان دیده میشود. اتوزوم غالب است. سن آن حدودا 25 سال است. برخلاف دیابت تیپ دو این بیماران چاق نیستند. اتوانتی بادی و تخریب سلولهای بتا هم ندارند. از نظر ژنتیکی اختلال در خود سلول بتا و تولید انسولین است. 6 نوع دارد که در هر کدام یکی از ژنها مختل است.

تغییرات پاتولوژیکی که دیابت در قسمت های مختلف ایجاد می کند دو دسته اند : میکرو و ماکرو واسکولار.

1- تغییرات ماکروواسکولار: مهمترین آنها اترو اسکروز است. دیابت از ریسک فاکتور های AS است و سبب پیشبرد و تشدید آن می شود.

2- تغییرات میکروواسکولار: ایجاد نفروپاتی، نورو پاتی و رتینوپاتی.

ته چشم فرد دیابتی میتواند دچار خونریزی شود که به علت تکثیر عروقی در ته چشم است.

در کلیه سبب اختلالاتی می شود مثلا افزایش ضخامت غشاء پایه.

در سلولهای عصبی می تواند سبب نورو توکسیسیته شود.

اینکه چرا هایپرگلیسمی سبب این عوارض می شود چند مکانیسم عمده دارد: 1- ایجاد AGE(advanced glycation end products) : مواد واسطی هستند که از گلوکز و برخی پروتئین ها ایجاد می شوند و خودشان سبب اختلالات متعددی می گردند . یکی از اختلالات AGE ها ، trappment of proteins است که از اثرات آن افزایش ضخامت غشا های پایه است به خصوص در عروق و کلیه.

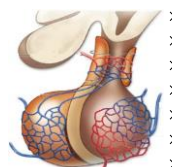
2- ایجاد التهاب و استرس های اکسیداتیو و ...: در این مکانیسم پروتئین کیناز C فعال می شود و موجب تحریک ایجاد VEGF میشود که سبب انژیوژنز خواهد شد. این انژیوژنز غیر طبیعی میتواند سبب خونریزی چشم و Retinal detachment شود.

3- هایپر گلیسمی داخل سلولی: یکسری بافت ها برای ورود گلوکز نیاز به انسولین ندارند پس در دیابت در اینها هایپرگلیسمی داخل سلولی ایجاد می شود. گلوکز زیاد داخل سلول از طریق مسیرهایی سبب ایجاد سوربیتول، فروکتوز و غیره میشود که اینها طی مکانیسم های دیگری ایجاد استرس های اکسیداتیو میکنند که می تواند توکسیسیته ایجاد کند به خصوص در سلولهای عصبی که ایجاد اختلالات عصبی میکند.

مورفولوژی دیابت (در بافت های مختلف یک فرد دیابتی چه چیزهایی می بینیم)

پانکراس

- کاهش جزایر لانگرهانس : که بیشتر در دیابت نوع 1 دیده می شود چون در آن تخریب سلولهای β داریم ، ولی در دیابت نوع 2 هم دیده می شود ولی در 1 واضح تر است .
- انفیلترای لوکوسیتی در جزایر (insulinitis): که در دیابت نوع 1 دیده میشود چون در آن ، مکانیسم ایمنولوژیک و انفیلترای لنفوسیت T باعث تخریب سلولها میشود .



- کاهش گرانولهای سلولهای β : در هر دو تیپ دیده میشود ولی در نوع 1 شایعتر است بنابراین اختصاصی نیست.
- رسوب آمیلوئید : در نوع 2 شایع است .
- افزایش تعداد جزایر لانگرهانس : در نوزادانی که از مادران دیابتی متولد میشوند ، دیده می شود ، چون در اینها در زمان جنینی به علت هایپر گلاسمی مادر ، تعداد جزایر افزایش یافته و جزایر هایپر پلاستیک شده اند تا با افزایش گلوکز مقابله کنند ولی بعد از تولد به دلیل کاهش گلوکز دچار هایپوگلاسمی میشوند که اگر در 1-2 هفته اول کنترل شود بر میگردند ولی اگر رسیدگی نشود حتی ممکن است باعث فوت شود .
- *هایپرپلازی در دیات نوع 2 مطلق نیست و جزایر در زیر میکروسکوپ تفاوت زیادی با حالت نرمال ندارند شاید علت ان است که بیمار در مراحل اخر که دچار نارسایی و کاهش حجم شده است بررسی میگردد.

عروق : آترو اسکروز که میتواند منجر به MI یا گانگرن شود ، آرتیولواسکلروز (که باعث رسوب ماده صورتی رنگ در شریانهای کوچک کلیه میشود) ، میکروانژیوپاتی در عروق کوچک کلیه ، سیستم عصبی و چشمی

کلیه : در کلیه تغییرات زیادی دیده می شود که در کل همگی به افزایش ضخامت غشای پایه بر میگردد که این افزایش ضخامت به 2 علت است 1: افزایش رسوب ماتریکس اکسترا سلولار 2: به دام افتادن (trappment) پروتئین ها . که این تغییرات باعث اختلالات متفاوت در گلومرولها و توبولها میشود . همچنین در کلیه اختلالاتی در گلومرول ، عروق کوچک و بزرگ دیده میشود و پیلونفریت و نکروز پایی از عوارض دیابت است .

ارتیواسکلروز در کلیه باعث ایسکمی مزمن می شود و در نتیجه نفرواسکلروز را سبب میشود که در این حالت کلیه کاملا چروکیده ، ایسکمیک و بدون عملکرد است که اکثرا در دیابت های طول کشیده درمان نشده دیده میشود و در این حالت بیمار نیاز به دیالیز یا پیوند پیدا میکند . در گلومرولواسکلروز ندولر (بیماری Kimmelstiel-Wilson)، ندول صورتی رنگ محیطی در گلومرول کلیه دیده میشود که مشخصه تیپیک دیابت در کلیه است البته ممکن است تغییرات دیگری در گلومرول فرد دیابتی دیده شود مثل گلومرولواسکلروز منتشر ، MGN ..

چشم

- رتینوپاتی: که ناشی از تغییراتی است که هم به علت تکثیر عروق ته چشم و هم عللی به غیر از تکثیر عروق که شامل خونریزی غیر طبیعی در ته چشم است ،اتفاق می افتد و حتی خونریزی در زجاجیه که میتواند باعث کوری شود.
- کاتاراکت : که به علت افزایش گلوکز داخل سلول و تبدیل گلوکز به سوربیتول اتفاق می افتد و این سوربیتول باعث کدورت عدسی می شود .
- گلوکوم

اعصاب : که در هر سه نوع اعصاب حسی ، حرکتی و اتونوم اختلال ایجاد میکند که مهمترین علت ، میکرو انژیوپاتی است که تغییراتی در غشای پایه ایجاد میشود و نیز به علت توکسیسیته هایی که با سه مکانیسم گفته شده به طور مستقیم روی اعصاب خاصیت سمی دارند .

تومورهای پانکراس اندو کرین

در برخی سندرم های ارثی هم دیده میشود. سلولهای اندوکرین پانکراس علاوه بر سلولهای α ، β و... گفته شده ، شامل سلولهایی که در بافتهای اطراف پانکراس هستند (pancreatic tissue) و از لحاظ عملکرد شبیه اینها هستند ، هم میشود مثل سلولهای مترشحه گاسترین که بین پانکراس و معده هستند و میتوانند دچار تغییرات تومورال شوند .

تومورهای اندوکرین پانکراس یا منفرد هستند و یا متعدد ، یا خوش خیم هستند و یا بدخیم ، یا عملکرد دارند و هورمون ترشح میکنند و یا عملکرد ندارند که اکثر این تومورها هورمون ترشح میکنند ولی فانکشن آنها ربطی به خوش خیمی یا بدخیمی ندارد .



رفتار بیولوژیک: چگونه خوش خیمی و بدخیمی را مشخص کنیم؟ کلا در تومورهای اندوکراین، شکل سلولها خوشخیمی و بدخیمی را مشخص نمیکند و در هر دو، سلولها به یک شکل هستند و بدخیمی را فقط تهاجم به بافت های اطراف و متاستاز مشخص میکند

مشخصات سیتولوژیک: این هم کمکی به تشخیص نمیکند.

تومورسلولهای β (انسولینوما): هم نوع خوشخیم وجود دارد و هم بدخیم، اکثرا فانکشن دارند و هورمون انسولین ترشح میکنند و باعث هایپو گلیسمی میشوند ولی ممکن است انواع غیر عملکردی نیز دیده شود. در افراد دارای این تومور بعد از مدتی گرسنگی، گلوکز پایین می افتد و اگر به 45-50 برسد اختلالات نورولوژیک مثل سرگیجه ایجاد میشود و اگر ادامه یابد ممکن است فرد غش کند و باید گلوکز بگیرند تا به حال اول برگردند.

البته باید در نظر داشت که خیلی بیماریها میتوانند این علائم هایپوگلیسمی را بدهند مثل اختلال متابولیسم کبد یا اختلال اندوکراین دیگر که باید در تشخیص افتراقی مد نظر قرار گیرند.

گاسترینوما (سندرم زولینگر الیسون): که در اینها گاسترین ترشح میشود و چون گاسترین محرک ترشح اسید است باعث اولسرها زیاد و مقاوم به درمان در قسمت های مختلف حتی دئودنوم و ژژنوم میشود که اینها شاید اسهال هم داشته باشند و درمان آنها اکثرا جراحی است.

انواع دیگر تومورهای اندوکراین پانکراس که نادرتر هستند و البته بسیار سوال خیز!! شامل: • گلوکاگونوما (تومور سلولهای α) که علائمی مثل راشهای پوستی نکروتیک، دیابت و آنمی ایجاد میکند. • سوماتواستاتینوما (تومور سلولهای دلتا) که علائمی نظیر دیابت، سنگ صفراوی، اسهال و hypocloridria ایجاد میکند. • VIPoma که vasointestinal peptide ترشح میکند و علائم آن دیابت، اسهال آبکی، هایپو کالمی و acloridria است. (اسم اختصاری علائم: WDHA)

نمای مورفولوژیک تمامی تومورهای انوکراین: سلولهای مونومورف، شبیه هم و کوچک که هسته آنها نمای فلفل نمکی دارد. چطور بفهمیم توده است؟ ضایعه ای با حدود مشخص که سلولها در آن بزرگتر و غیر طبیعی تر از نرمال هستند و لابه لای آنها عروق قرار دارد و اگر بدخیم باشد، ضایعه خیلی متسع شده و به اطراف تهلجم داده است. از نظر ظاهری باید گفت که ظاهر پانکراس بسیار شبیه غدد بزاقی است.

به کوچه ای رسیدم که پیرمردی از آن خارج می شد؛

به من گفت: نرو که بن بسته! گوش نکردم، رفتم.

وقتی برگشتم و به سر کوچه رسیدم؛ پیر شده بودم!!!

موفق باشید.

نگارش و تایپ: فاطمه خجسته و زینب هاشمی جواهری

