

KÖRNYEZETI BEHATÁS KIVÁLTOTTA BETEGSÉGEK

Az egészség fő
meghatározói:
amit levegőként
belélegzünk, ételként
és italként
elfogyasztunk, és
mindaz, amivel
kapcsolatba kerülünk

Palesztín menekülttábor,
Libanon
Tóth Gábor oh. felvétele



A Tisza Szegednél. Ukrán szemét



A DOHÁNYZÁS PATOLÓGIÁJA

A dohányfüst részecskéi és gázai 4000, különféle anyagot tartalmaznak → mindegyike ártalmas az egészségre

Kína: úgyszólván mindenki dohányzik

Károsodás helyei

- A füstnek közvetlenül kitett szájüreg, légutak és tüdő
- Egyes anyagai felszívódnak az alveolaris capillarisokban → a véráram útján távoli szervek károsodnak
- Egyes anyagai oldódnak a nyálban, lenyelve → a tápcsatorna károsodik

Fontosabb károsító hatások:

1. Rákkeltő kémiai carcinogenesis révén

- 60 összetevő carcinogén
- Pl. policiklikus szénhidrogének, benzpirén, nitrózaminok, carcinogén fémek
- Promóter anyag: fenol

Okozott carcinomák

- Közvetlen behatás révén: szájüregi-, gége-, bronchusrák
- Nyállal lenyelve: nyelőcsőrák
- Véráram révén: pancreas-, húgyhólyagraék

Dohányos férfi. Hörgőrák miatt eltávolított tüdőlebeny



2. Gyulladás-keltő

- Formaldehid, nitrogénoxid irritálja a légutak nyálkahártyáját + hidrogén-cianid bénítja a légzőhám csillóit (↓mucociliaris clearance) → **idült bronchitis**
- Az interalveoláris capillarisokban neutrophilek ↑, degranulálódnak, lysosomáikból elasztáz szabadul fel → **emphysema**

Emphysema

Az alveolusfalak
pusztulása
gócosan tág
tereket eredményez.

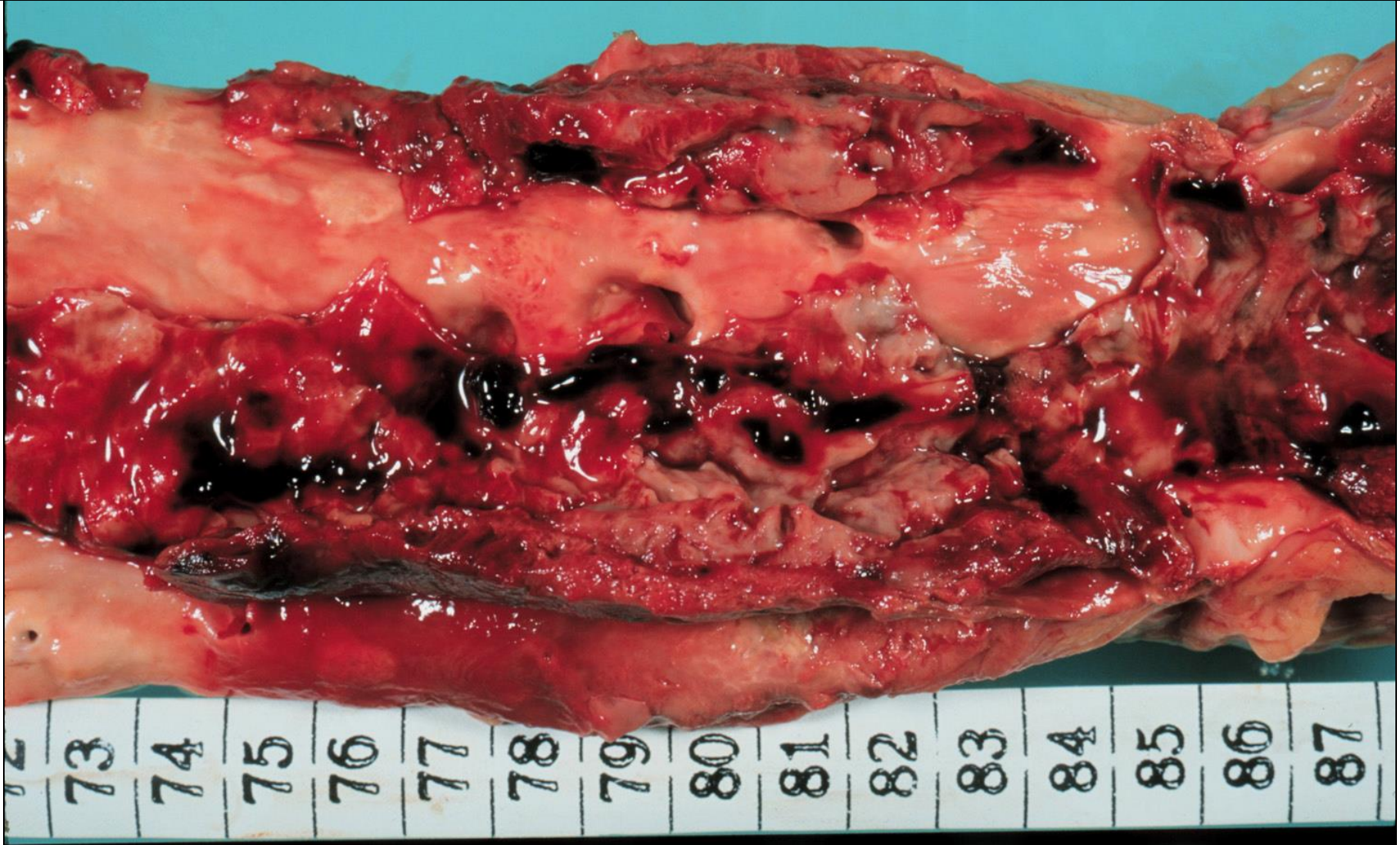
A hörgőrák miatt
eltávolított
tüdőlebeny
tumortávoli
része



2. Gyulladásokeltő

- Nyállal lenyelve: **idült oesophagitis, gastritis; $\pm$ gyomorfekély**
- Thrombangiitis obliterans**. Erősen dohányos, 35 évnél fiatalabb, genetikailag fogékony egyénben a dohányzás által módosított endothelsejtantigének ellen autoimmun gyulladásos reakció: az alsó végtag arteriáiban és vénáiban thrombosit okozó vasculitis → a lábujjak gangraenája → amputáció

3. Atherosclerosis keltő: a dohányfüst az alveolaris capillarisokban felszívódik → évtizedeken át endothelkárosodás és thrombocytá aggregáció az aortában és a nagy arteriákban → atheromás plakkok



4. Egyéb hatások

- Nikotin → vér-agy gáton átjut; **függőség**
- Szénmonoxid: haemoglobinhoz kötődik, károsodik az O₂ szállítás: myocardialis hypoxia → kamrafibrilláció, **hirtelen halál** veszélye
- Terhességben 10 cigaretta/nap → **magzati hypoxia:**
 - spontán vetélés;
 - alacsony születési súly (2000 g alatt); az extrauterin életre még éretlen a tüdő → újszülöttkori respirációs distress sy ± gyenge, törékeny érhalózat → agyvérzés veszélye

AZ ALKOHOLFOGYASZTÁS PATOLÓGIÁJA

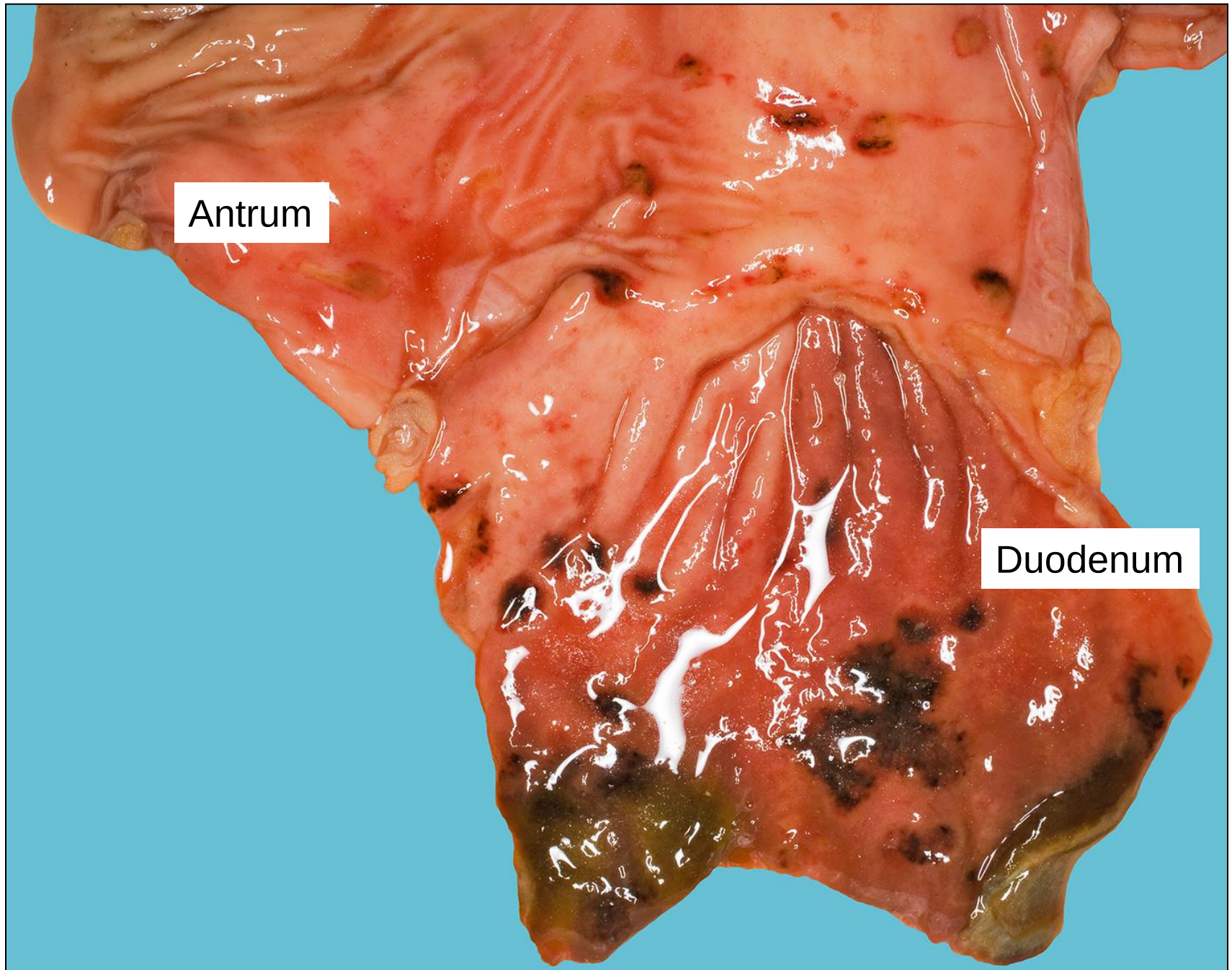
- *A vérben lévő alkohol (toxikus) a májban alakul át acetaldehiddé (toxikus) → ecetsavvá → majd széndioxiddá és vízzé*
- *A metabolizmus fontos enzime az alkoholdehidrogenáz (ALDH) és a mikroszómák etanol-oxidáló rendszere (MEOS)*
- *Az ázsiaiak felében az ALDH aktivitása alacsony, a homozigóták egyáltalán nem oxidálják az acetaldehidet*

Heveny mérgezés (dózisfüggő következmények)

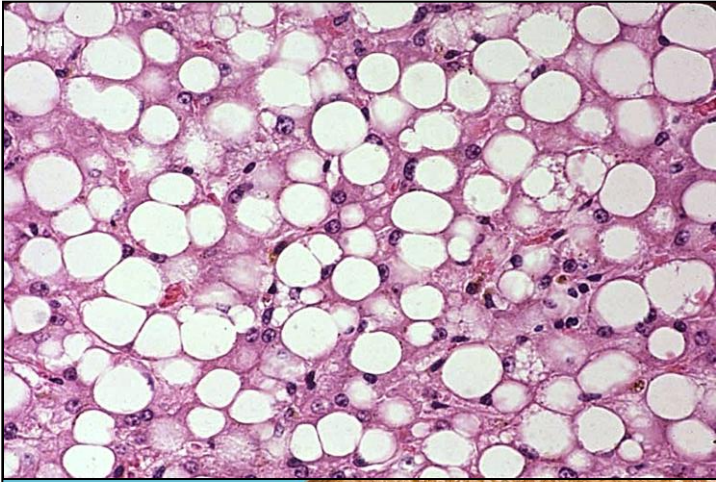
Központi idegrendszer (KIR)

- Megváltozik a cortex aktivitása: az intellektus + a motoros funkciók (részegség; verekedés, baleset)
- 200-300 mg/dl véralkohol alkalomszerűen ivónál:
corticális neuronok + agytörzsi neuronok
depressziója → coma (mély eszméletlenség) →
légzésbénulás

Gyomor, patkóbél: acut gastroduodenitis ± erosiók és fekélyek → vérzés



Steatosis hepatis: a máj nagyobb (>2000 g), puha, sárga, zsírfényű; FM: a májsejtekben zsírglobulusok; reverzibilis



Máj

Steatosis hepatis

Alkoholos hepatitis

- FM: a májsejtek puffadtak $\pm$ elhaltak, a pusztuló májsejtek körül neutrophil granulocytás beszűrődés
- Okozhat halált

Alkoholos hepatitis: elhalt májsejtek körül granulocytás beszűrődés



Hamar Sándor főorvos anyagából

Hasnyálmirigy

Alkohol + zsíros étel → acinussejt károsodás → acut
necrotizáló-haemorrhagiás pancreatitis → **magas
mortalitás**

A képen a pancreas legalább 80%-a elpusztult



Idült toxicitás (alkoholizmus)

KIR

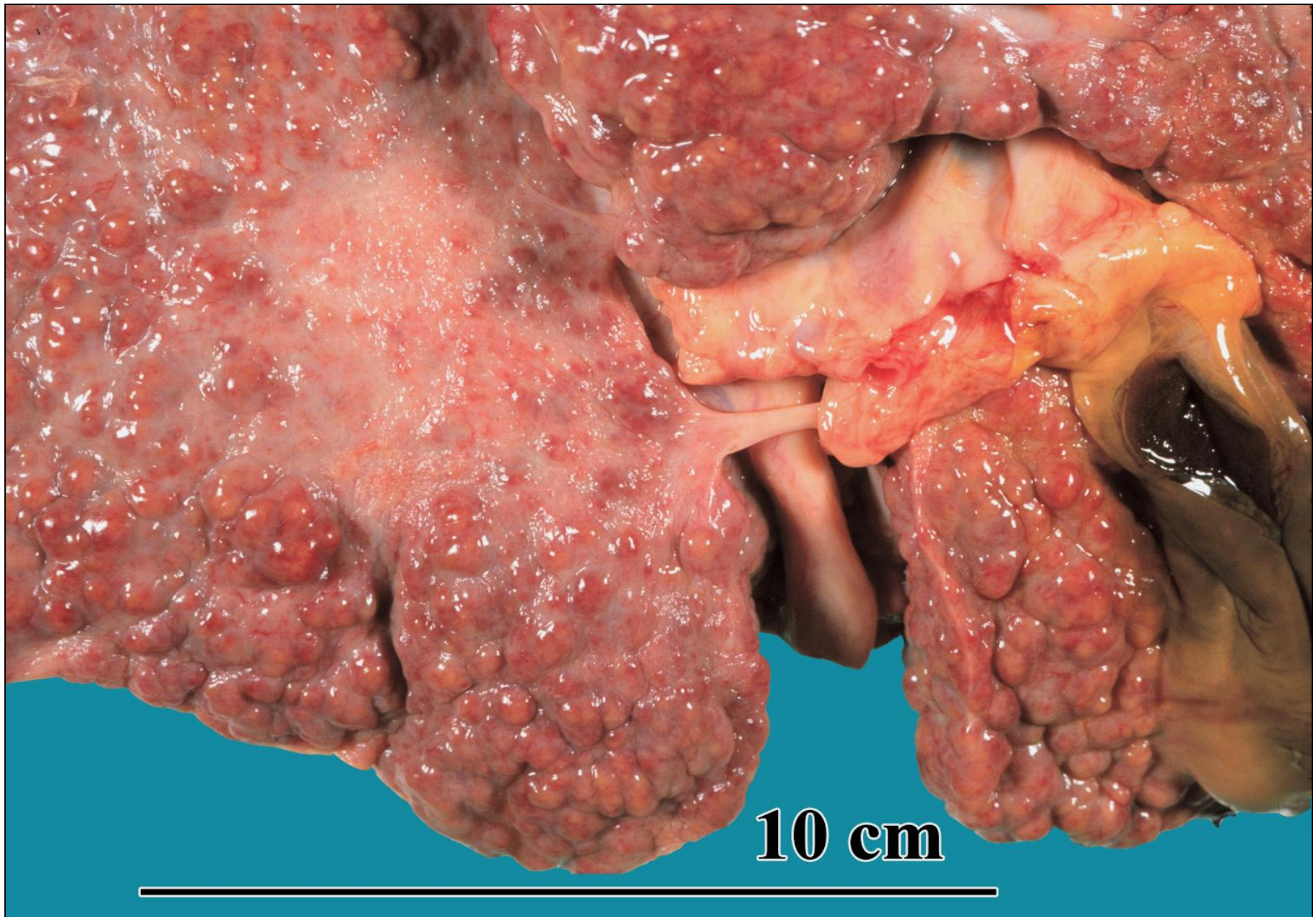
- Pathogenesis: etanoltoxicitás + B1 vitamin hiány
- Morf.: neuronok degenerációja, reaktiv gliosis, gócos vérzés és necrosis a corpora mamillaria-ban, a cerebellum sorvadása
- Klinikum: **Wernicke-Korsakoff** sy: memóriazavar, ataxia, látászavar + alkoholos polyneuropathia

Tápcsatorna: idült oesophagitis, idült gastritis

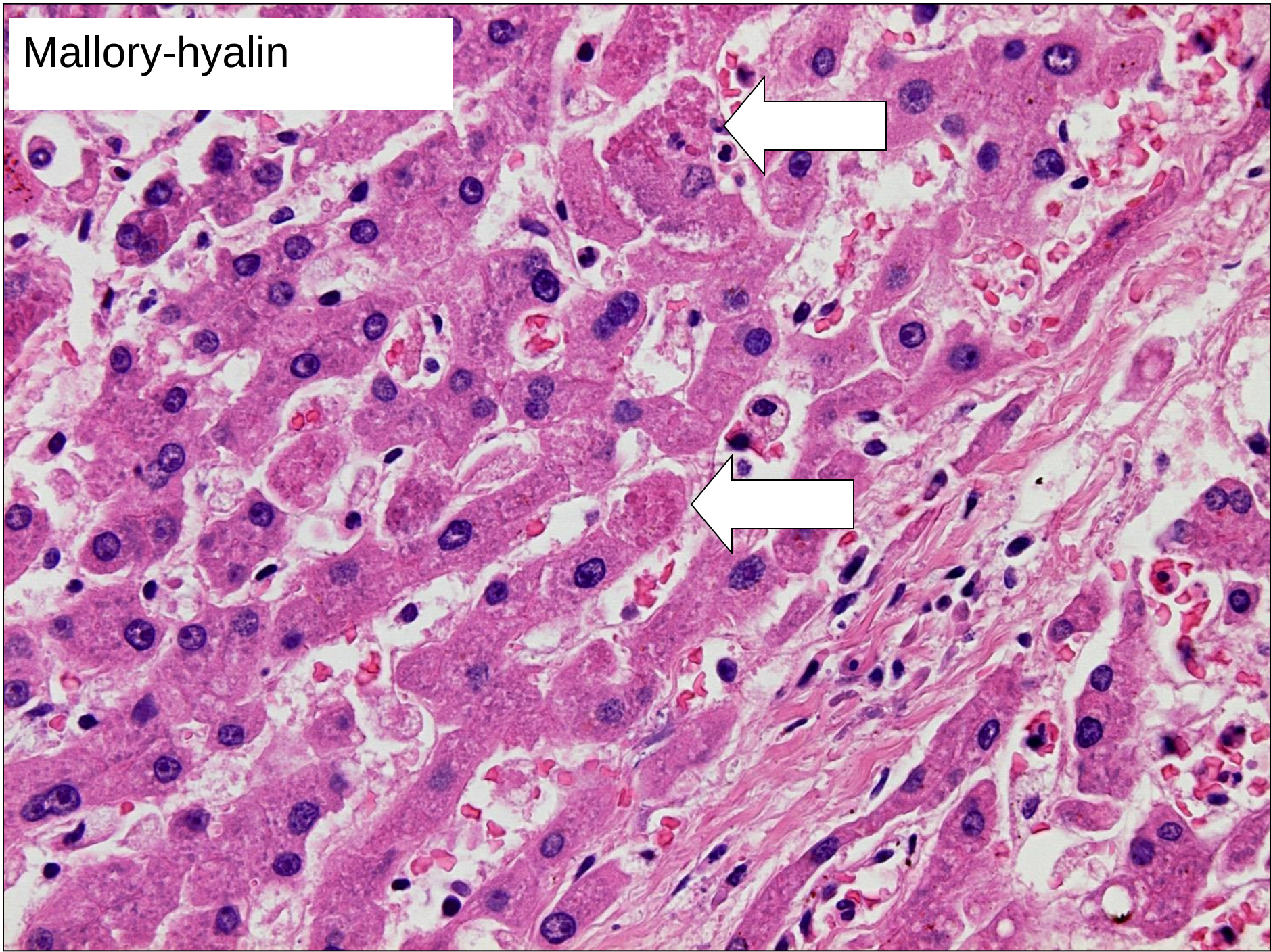
Máj

- 10-15 éves alkoholizálás után micronodularis (aprógöbös) cirrhosis
- FM: fibrotikus sávok által képzett állebenyek, a májsejtekben Mallory hyalin (eosinophil, összezsugorodott intermediér filamentumok)
- Halál: májcoma v. oesophagus varix repedés okozta elvérzés miatt

Alkoholista aprógöbös cirrhosisa



Mallory-hyalin



Pancreas: idült kalcifikáló pancreatitis: sorvadt mirigyállomány, tág ductusokban kövek. Klinikum: hasi fájdalom, malabsorptio



Szív

- Dilatativ cardiomyopathia – nagy, petyhüdt szív, minden ürege tág
- Pangásos szívelégtelenség, halál

Nemi szervek

- A herecsatornák csírahámjára, a Graaf-tüszőkre toxikus → terméketlenség (**infertilitás**)
- Atrophia testicularum

Terhesség és idült alkoholizmus

Létrejöhet

- Spontán vetélés
- Magzati alkohol sy: növekedésben elmaradás, fejlődési defectusok, mentális retardatio (microcephalia)

AZ ÖREGEDÉS ÉS AZ IDŐSKOR PATOLÓGIÁJA

A sejtek öregedése

4 folyamat kombinálódik

- Telomérek rövidülése
- A DNS-állomány romlása
- Metabolikus sejtkárosodás
- A felnőttkori szomatikus őssejtek kimerülése

1) A telomérek rövidülése

- A stabilis sejtek (vesehámsejtek, májsejtek, alveolussejtek, stb.) osztódási képessége behatárolt
- Élettartamukat a telomérek hossza szabja meg
- Telomérek (nem-kódoló DNS szekvenciák a linearis kromoszómák végén) a kromoszómák megkettőződésében játszanak szerepet
- A szomatikus sejtekben nincs telomeráz (ez regenerálja a teloméreket), ezért a telomérek minden sejtosztódással rövidebbé válnak, végül a sejtosztódás lehetetlenné válik → sejtöregedés

2) A DNS-állomány romlása

- Környezeti behatások $\pm$ örökletes tényezők $\rightarrow$ a DNS-javítás progresszív elégtelensége $\rightarrow$ a sejtmag és/vagy a mitochondriumok DNS-ében mutációk halmozódnak fel
- Kalória megvonással állatkísérletben az élettartam szignifikáns növekedése érhető el: aktiválódik a Sirtuin géncsalád $\rightarrow$ aktiválja a DNS-javító géneket $\rightarrow$ a DNS állomány nem romlik, stabil marad

3) Metabolikus sejtkárosodás idült oxidatív stressz hatására (gyulladás, besugárzás, kémiai anyagok, reperfusio, stb.)

Toxikus szabadgyökök képződnek, az anti-oxidáns aktivitás csökken → a sejtszervek membránjának lipid peroxidációja jön létre, nem megfelelően hajtogatott fehérjék, lipofuscin és óriás mitochondriumok képződnek;

a lysosomákban nem bontódnak le → a lysosomák megrepednek → sejtkárosodás és dysfunctio:

- gátlódik a sejtemésztés (a mitochondriumok és a nem megfelelően csomagolt fehérjék lysosomális felvétele)
- ↑ a telomérek rövidülése
- ↓ a Klotho gén kifejeződése

A Klotho-fehérje lassítja az öregedés folyamatát

- Gátolja az inzulin/IGF-jelátvitelt
- Anti-oxidáns enzimek (glutathion peroxidáz, kataláz, superoxid diszmutáz, stb.) aktiválásával fokozza a sejtek oxidatív stressz tűrését
- Csökkenti az őssejtek deplecióját

4) A felnőttkori szomatikus őssejtek kimerülése

- Ugyan a vérképzés, a tápcsatorna, a bőr, a pancreas, a máj, az agy őssejtjei jobban védik a DNS-állományukat és a metabolikus sejtkárosodásnak jobban ellenállnak, mint a szomatikus sejtek, a sejtstressz az őssejteket is kimeríti

A szervezet öregedése

- A mindennapok során bekövetkező sejthalál, ill. a sejteket érő sublethális károsodás olyan mértékű szisztémás károsodást eredményez, hogy a szervezet életképessége fokozatosan megszűnik
- Az öregedés 35 éves kor után kezdődik

Az öregedő szervezet

- egyre gyengébben reagál stressz helyzetekre
- egyre nehezebben biztosítja a szervezet homeostasisát
- fokozódik a betegségekre való hajlam

Az öregedés klinikopatológiai jellemzői

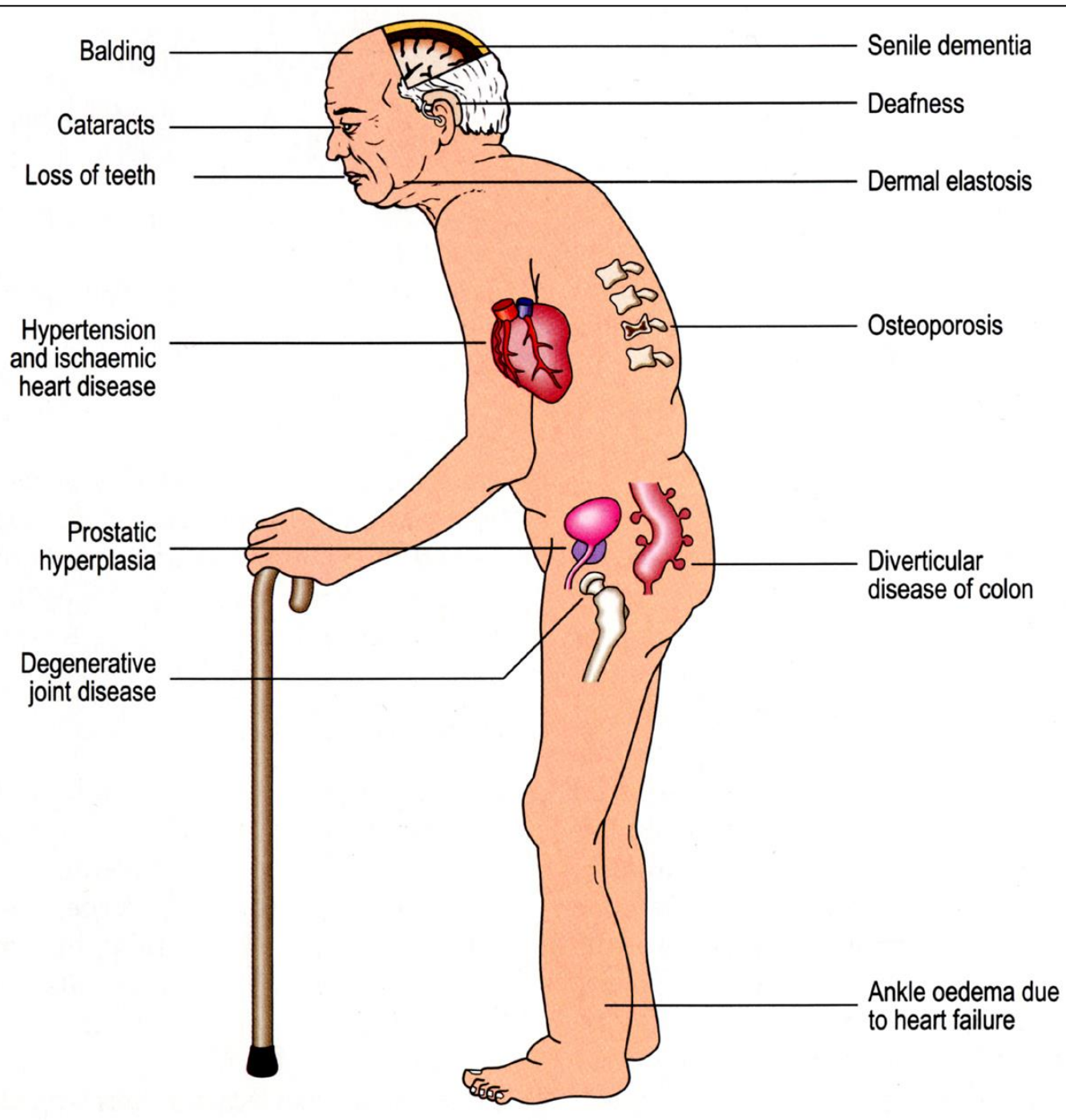
- A korosodás minden szervet érint, gyakran a funkció progresszív romlását eredményezi
- Idős emberekben számos betegség/állapot együtt jelentkezik
- Néhány betegség csupán társulás, mások az öregedés folyamatának az eredményei

Az időskorban (75-90 év között) gyakran együtt fennálló elváltozások

- Dementia (az intellektus súlyos hanyatlása)
- Érelmeszesedés
- Hypertonia
- 2-es típusú diabetes
- Emphysema
- Prostata hyperplasia
- Osteoarthrosis, osteoporosis
- Vastagbél diverticulosis
- Foghullás, kopaszodás, ráncos bőr, szürkehályog, nagyothallás

Age-related diseases

*Kimmaradt:
2-es típusú
diabetes,
emphysema*



AZ ELHÍZÁS PATOLÓGIÁJA

A táplálékfelvétel és energiaegyensúly hormonális szabályozása – Id. Kórélettan

- *Étvágyat fokozza: ghrelin (gyomor)*
- *Jólakottság érzete: YY-peptid (ileum, colon)*
- *Elhízás-ellenes: leptin, adiponectin*
- *Glükóz transzport és egyéb hatások: inzulin*

A zsírsejtek triglicerid beépülésre adiponectint és leptint termelnek

*1. Az **adiponectin** serkenti az izmokban a zsírsavak oxidációját, ezáltal a zsírtömeg csökken*

*1. A **leptin** a hypothalamusban két neuroncsoportra hat*

Leptin: $\uparrow$ az energialeadást, $\downarrow$ a táplálékfelvételt

- Aktiválja a POMC/CART neuronokat: melanocytá stimuláló hormon (α -MSH) képződik, melynek hatására a perifériás szimpatikus idegvégződéseken noradrenalin szabadul fel: **$\uparrow$ az energiafelhasználás + fizikai aktivitás + hőtermelés**
- Gátolja a NPY/agRP neuronokat: **$\downarrow$ a neuropeptid Y és az agouti-related peptid molekulák szekréciója: az étvágy $\downarrow$**
- POMC: pro-opiomelanocortin
CART: cocaine and amphetamine-regulated transcript

Inzulin

- Anabolikus hatású: serkenti a glikogén, a lipidek és a fehérjék szintézisét és gátolja a lebontásukat
- Fokozza a glükóz transzportot a perifériás szövetekbe (testtömeg 2/3-át teszik ki)
 - a vázizmokba
 - a zsírsejtekbe
 - a fibroblastokba
 - a szívizomba

ELHÍZÁS

- Ha az energiabevitel tartósan meghaladja az energiafelhasználást, a kalóriafelesleg trigliceridek formájában a zsírszövetben tárolódik
- Zsírszövet felhalmozódása → **elhízás** (obesitas; genetikai fogékonyság szükséges)
- Derékbőség férfiaknál > 102 cm; nőknél > 88 cm

Anyagcsere eltérések

A plasma leptin szint emelkedett (leptin rezisztencia)

Az elhízás inzulin rezisztenciát okoz:

- a harántcsikolt izmok csak csökkent mértékben veszik fel a glükózt,
- a májban a glikolízis és a zsírsav oxidáció csökkent és nem gátolt a glükoneogenezis

Következmény: hyperinsulinaemia, hyperglycaemia

Metabolikus szindróma

- Hasra összpontosuló elhízás
- Csökkent glükóz tolerancia (az éhomi vércukorérték emelkedett)
- Atherogen dyslipidaemia (emelkedett triglicerid és csökkent HDL-koleszterin)
- Emelkedett vérnyomás ($\geq 130/85$ Hgmm)

Az elhízás betegségekre hajlamosít

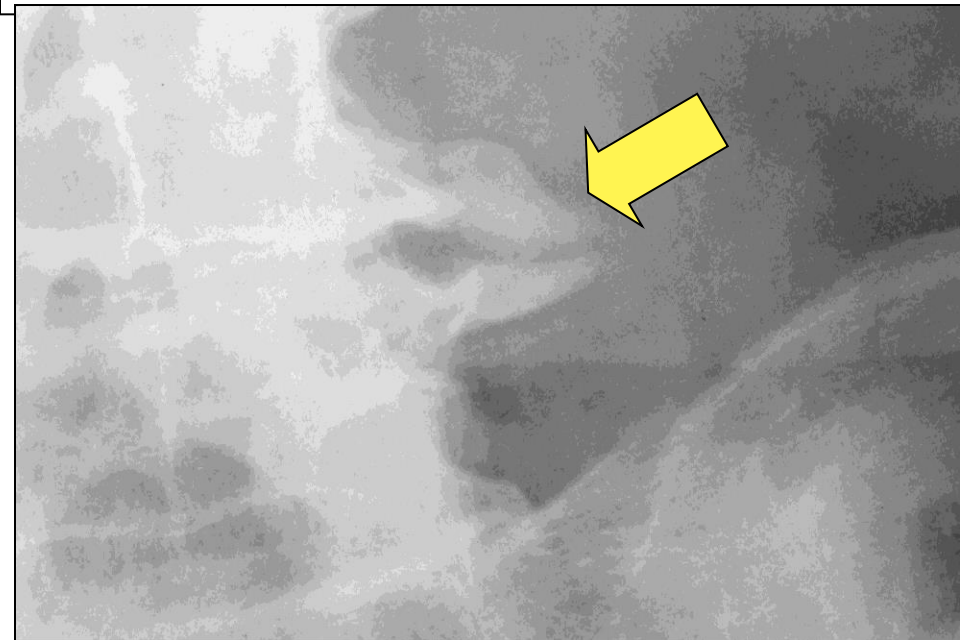
- A metabolikus szindrómásoknál **2-es típusú diabetes, magasvérnyomásbetegség, érrelmeszesedés** alakul ki, és ezek következményeként **halálhoz vezető** cardiovascularis események jelentkeznek
- Elhízottakban jóval gyakoribbak
 - a carcinomák (emlő-, endometrium-, ovarium-, vastagbél-, prostata-, vese-)
 - az osteoarthrosis
 - az epekőképződés
 - a nem-alkoholos steatohepatitis

Osteoarthrosis

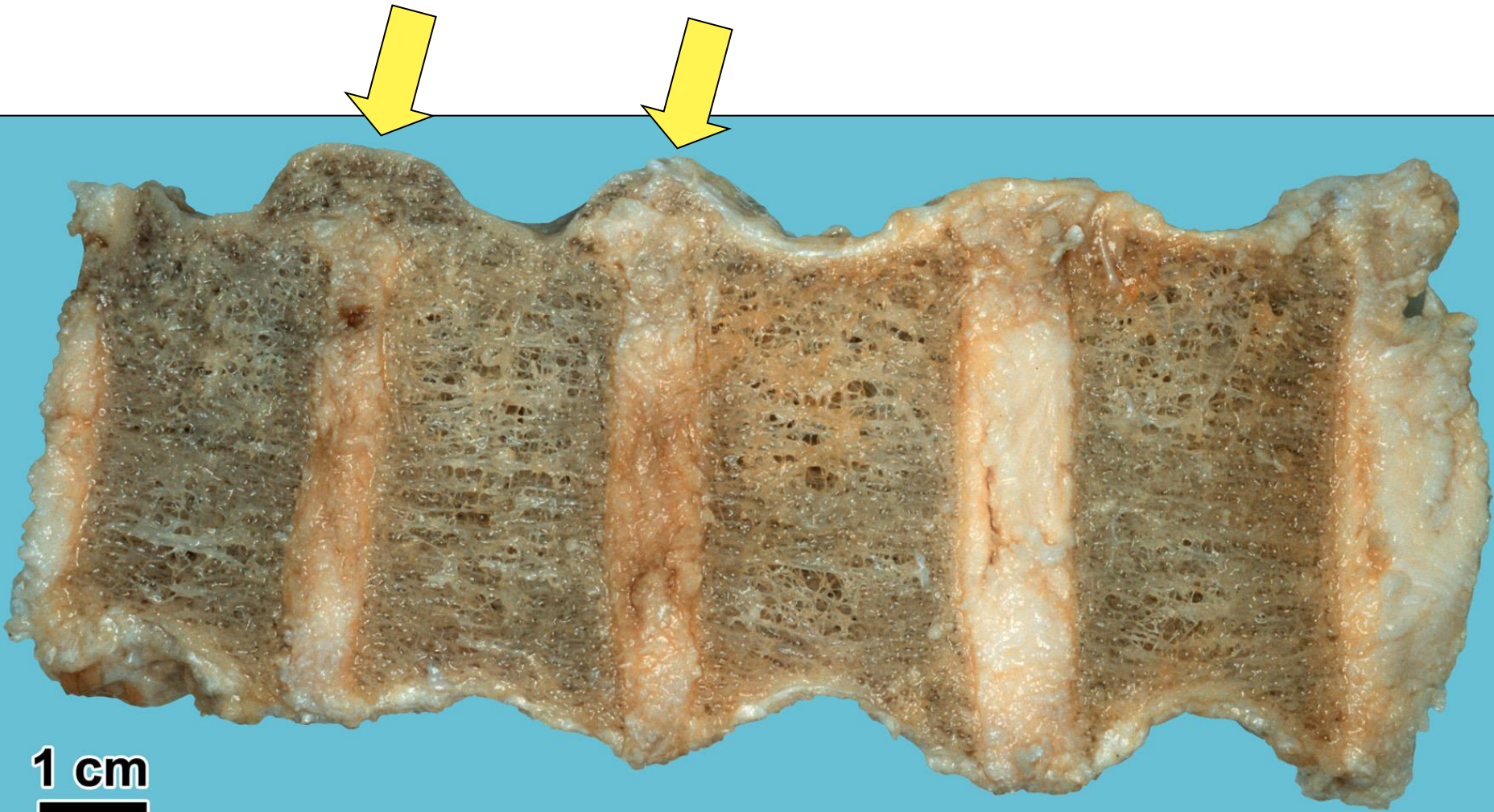
- A súlyt hordozó ízületek kopása (*a cervicalis és az alsó lumbalis csigolyák, a csípő, a térd*);
- a csigolyák szélén csőrszerű csontkinövések (osteophyták)
- Klinikum: mozgáskorlátozottság, krónikus fájdalom

**Spondylarthrosis
lumbosacralis:**
szűk ízületi rés,
csőrképződés (nyíl)

Krónikus lumbális fájdalom,
mozgáskorlátozottság,
± idegek nyomása



Osteophyták spondylarthrosisban →
mozgáskorlátozottság



Coxarthrosis: az ízületi rés eltűnt, fájdalom,
mozgáskorlátozottság

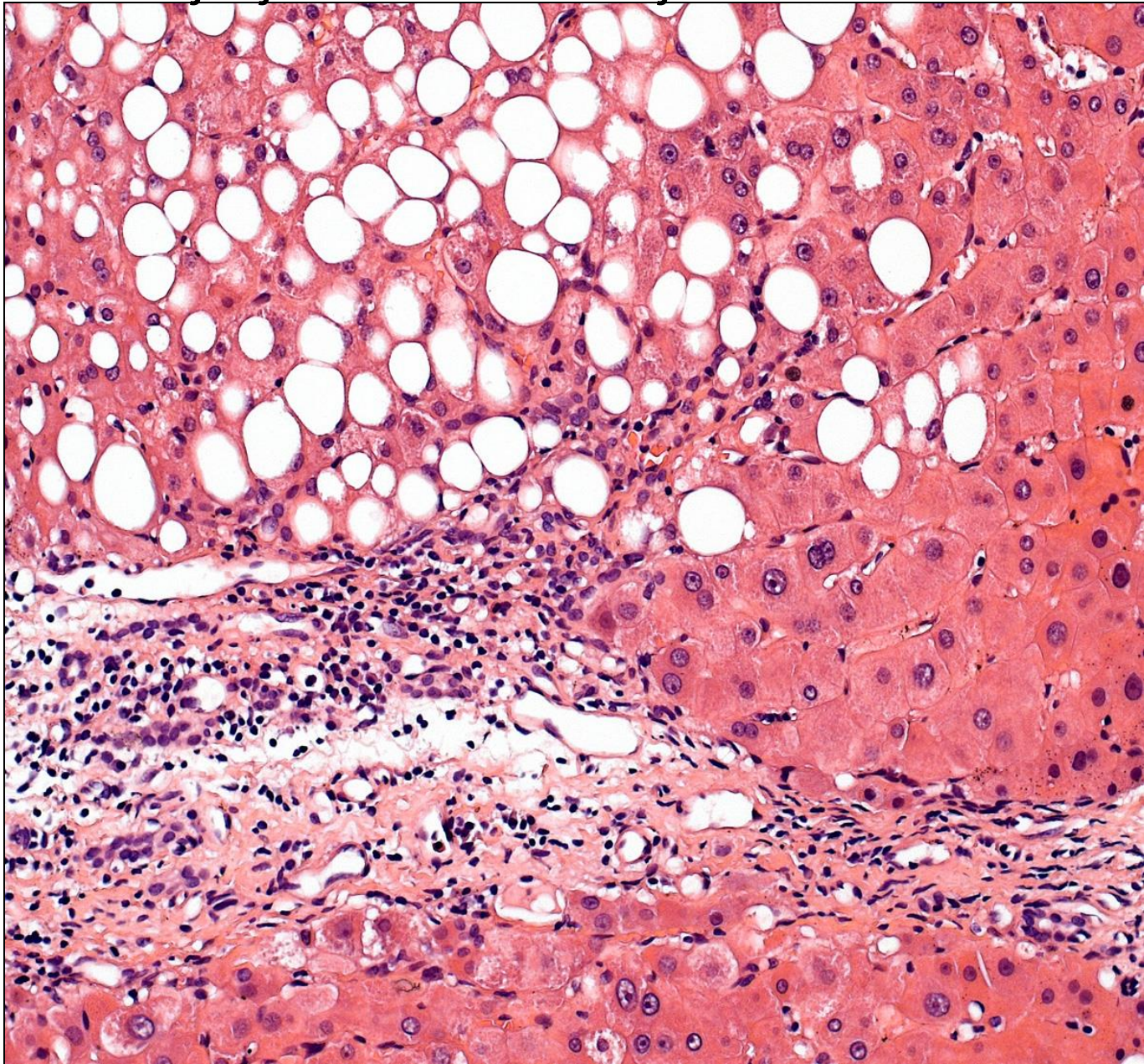


Tóth Kálmán, Ortopédiai Kl.

Nem-alkoholos steatohepatitis

- A májsejtek elzsírosodásához gócos májsejtnecrosis, ng-s beszűrődés társul
- Klinikailag transzamináz emelkedés észlelhető; évek múlva májfibrosis, majd cirrhosis

Nem-alkoholos steatohepatitis: zsíros degeneráció, portalisan és
a májsejtek között lobsejtes beszűrődés



A rendszeres testedzés és az alacsony kalóriájú étrend hatása az elhízásra

- Az edzés során az izmokból egy hormonszerű anyag, irizin szabadul fel, mely a keringésbe kerül és fokozza a zsírsejtek energialeadását*
- A testsúly max 1500 kalória/nap diétával, rendszeres testedzéssel 6 hónap alatt 10%-kal csökken*

CUKORBETEGSÉG (DIABETES)

Éhomi vénás vércukorszint ≥ 7 mmol/L,

vagy

étkezés után bármely időpontban mért vénás
vércukorszint ≥ 11.1 mmol/L

Felosztása

- 90%- 2-es típusú diabetes (2TD);** inzulin rezisztencia + a β -sejtek kimerülése jellemzi
- 7% - 1-es típusú diabetes (1TD);** a β -sejtek autoimmun eredetű pusztulása miatti abszolút inzulinhiány jellemzi
- 3% - Egyéb okú**

2-es típusú diabetes

- 30 év feletti, jobbra elhízott felnőttekben
- Elhízott, alig mozgó gyermekekben
- Lappangva, 5-15 év alatt alakul ki
- WHO: 2005 - 170 millió; 2030 - 370 millió

Patogenezis, metabolikus eltérések

- Genetikai hajlam + környezeti tényezők: alacsony születési súly (< 2000 g), elhízás + mozgásszegény életmód → inzulin rezisztencia → a β -sejtek kompenzatórikus hyperplasiája → még normoglikémia
- Elkezdődik a β -sejtek kimerülése → csökkent glükóz tolerancia → kimerült β -sejtek → állandósult hyperglycaemia, cukorvizezés és ozmotikus polyuria: diabeteses miliő → hosszútávú szövődmények
- A kezeletlen hyperglycaemiás diuresis és dehydratio esetenként nem-ketotikus hyperosmolaris comához vezet

2TD diagnóza

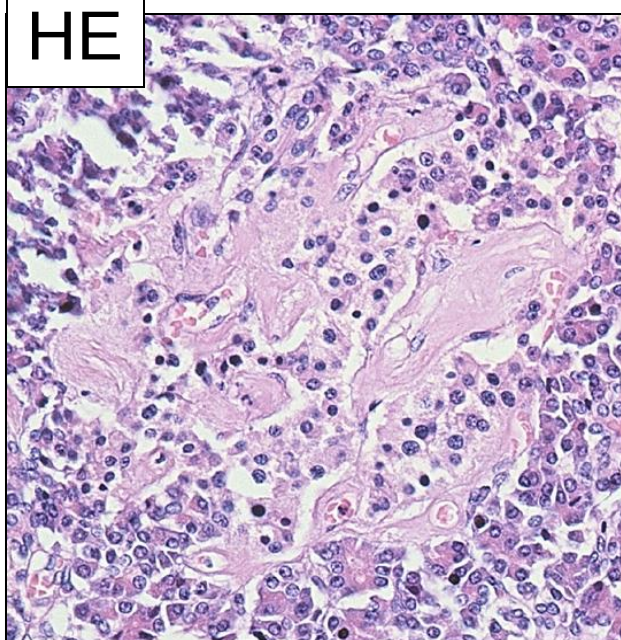
75 g orális glükózterhelést követően a vércukorszint két órán belül **nem** normalizálódik

(2. órás vércukorszint ≥ 11.1 mmol/L)

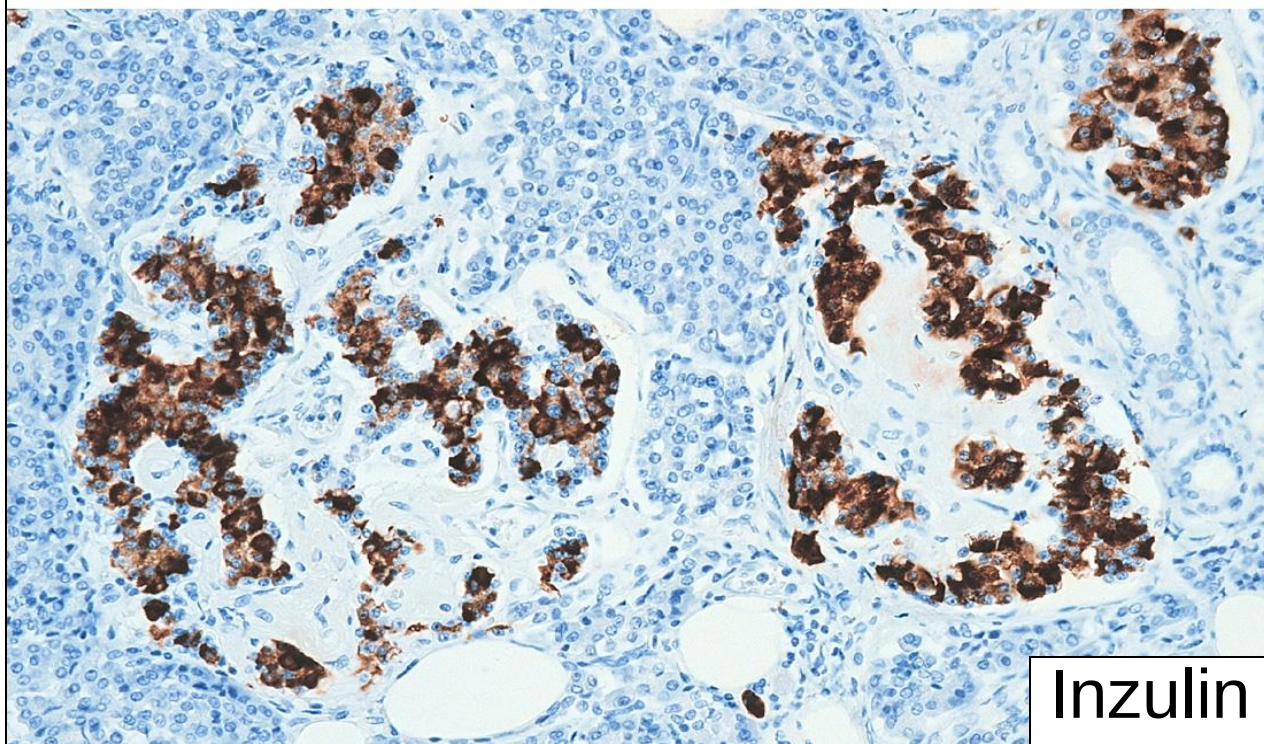
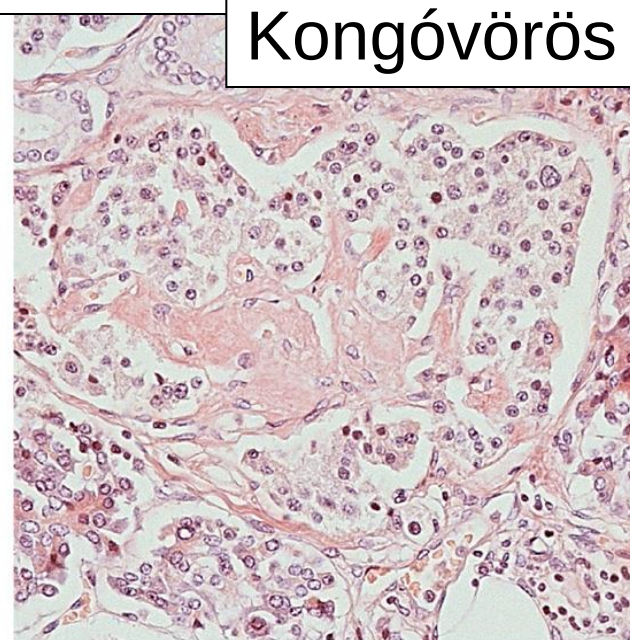
Morfológiai diagnózisa

A β -sejtek ki-
merülésének
morfológiai
jele a Langer-
hans szigetek
amyloidosisa

HE



Kongóvírös



Inzulin

1-es típusú diabetes

- 20 évnél fiatalabb egyéneknél
- A BMI normális
- Genetikai fogékonyság (HLA-DR3/ DR4 allel hordozó) fennáll

Patogenezis

- A Langerhans-szigeteket valószínűleg vírusfertőzés éri
- Immunválasz: a cytotoxikus T-ly-k károsítják a β -sejteket (insulitis) + ellenanyagok a β -sejtek és az inzulin ellen → a Langerhans-szigetek fibrosisa → abszolút inzulin hiány

Metabolikus eltérések

β -sejtek pusztulása: vér inzulinszint $\emptyset$

Hyperglycaemia, glucosuria, osmotikus diuresis (polyuria) $\rightarrow$ kiszáradás $\rightarrow$ polydipsia

Lipolysis $\rightarrow$ hyperlipidaemia; szabad zsírsavak $\rightarrow$ ketontestekből (aceton, acetecetsav, 3-OH-vajsav) H^+ -felszabadulás $\rightarrow$ acidosis

↓ fehérjeszintézis: fokozott étvágy (polyphagia) ellenére fogyás

Kezelés nélkül **ketoacidotikus coma**: a ketosis, az acidosis, a hyperglycaemia, a hyperosmolaritás és elektrolitzavarok miatt

A 2TD és az 1TD hosszútávú szövődményei

Azonosak, 10-15 év alatt alakulnak ki

- Felgyorsult érrelmeszesedés
- Diabeteses nephropathia, retinopathia és neuropathia
- Cataracta és glaucoma
- Kóros terhesség
- Fertőzésekre hajlam

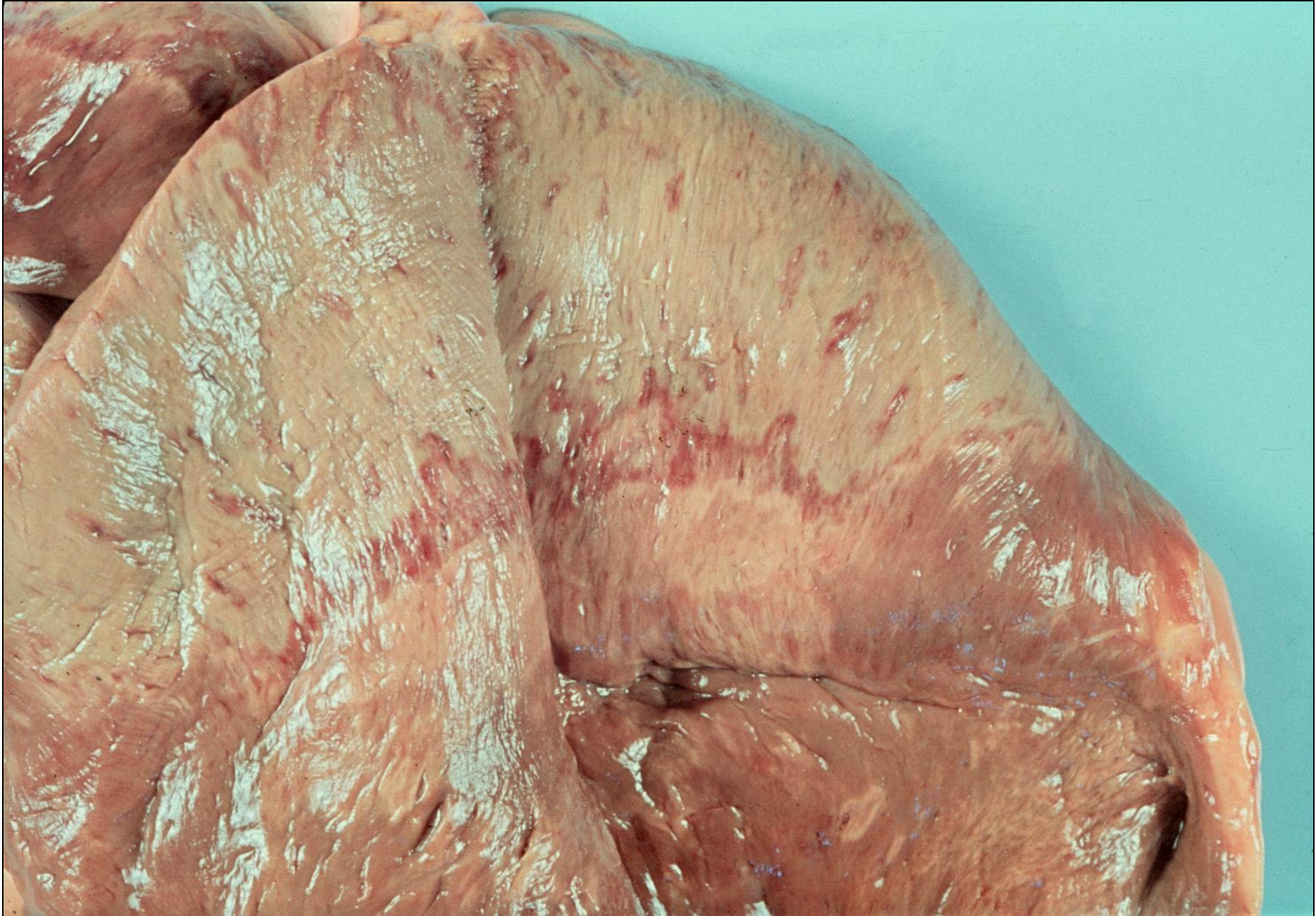
Felgyorsul az érlelmeszesedés (**diabeteses macroangiopathia**)

A diabeteses miliőben (hyperglycaemia, endothel dysfunctio, dyslipidaemia) néhány év alatt súlyossá válik az atherosclerosis

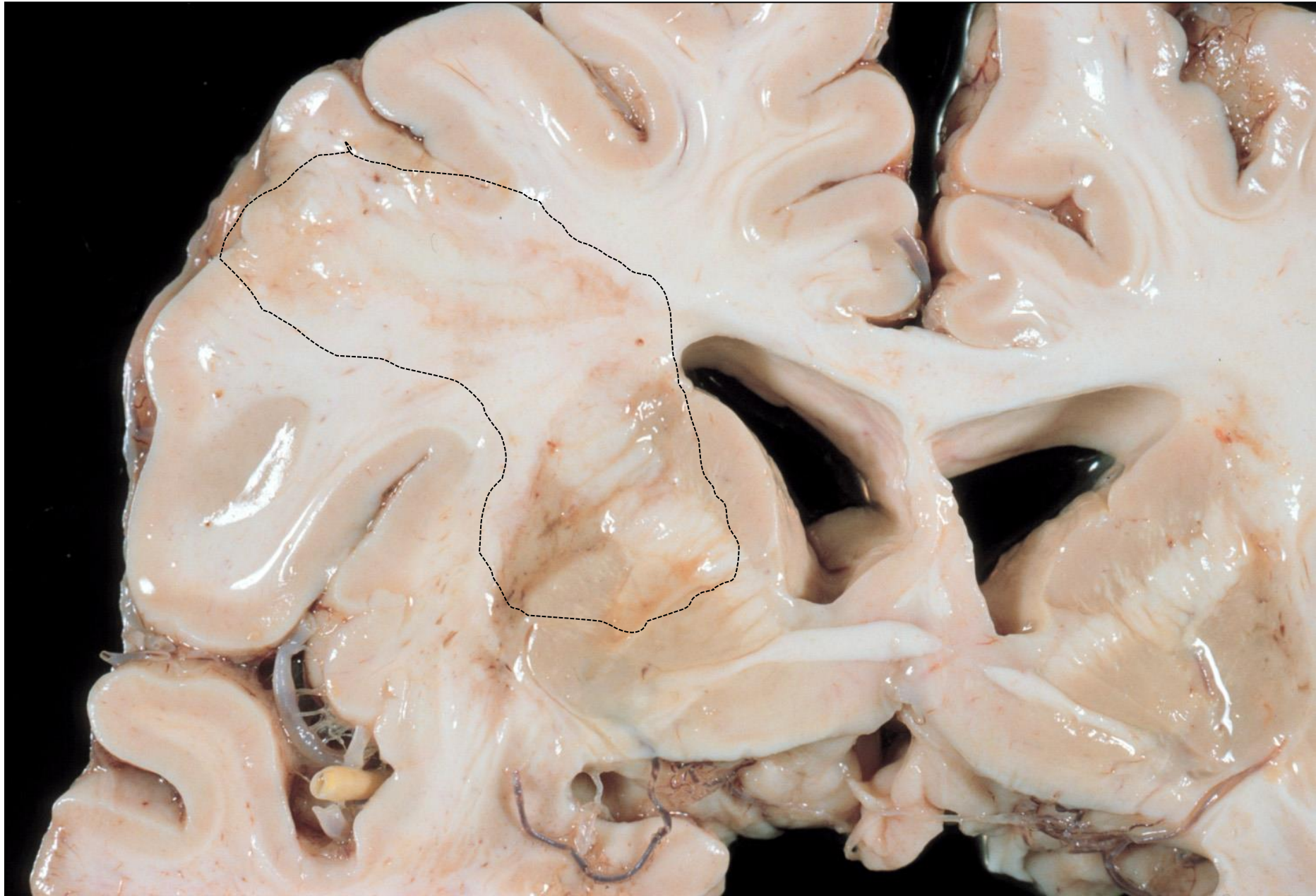
Elzáródás

- a koszorúerekben → heveny szívizomelhalás
- az a. cerebri mediában → agylágyulás
- az alsó végtag ereiben → lábgangraena

Heveny szívizomelhalás: **leggyakoribb halálok diabetesben**



Agylágyulás a. cerebri media thrombosis miatt



Lábgangraena



Diabeteses microangiopathia

Diabeteses nephropathia, retinopathia és neuropathia

Patomechanizmus: perzisztáló hyperglycaemia („glükotoxicitás”)

➔ glükóz irreverzibilisen a kollagénhez kötődik ➔ a BM-okban az évek során glikációs végtermékek ↑ (AGE; advanced glycation end products)

➔ okozott oxidatív stressz az endothelsejtekben

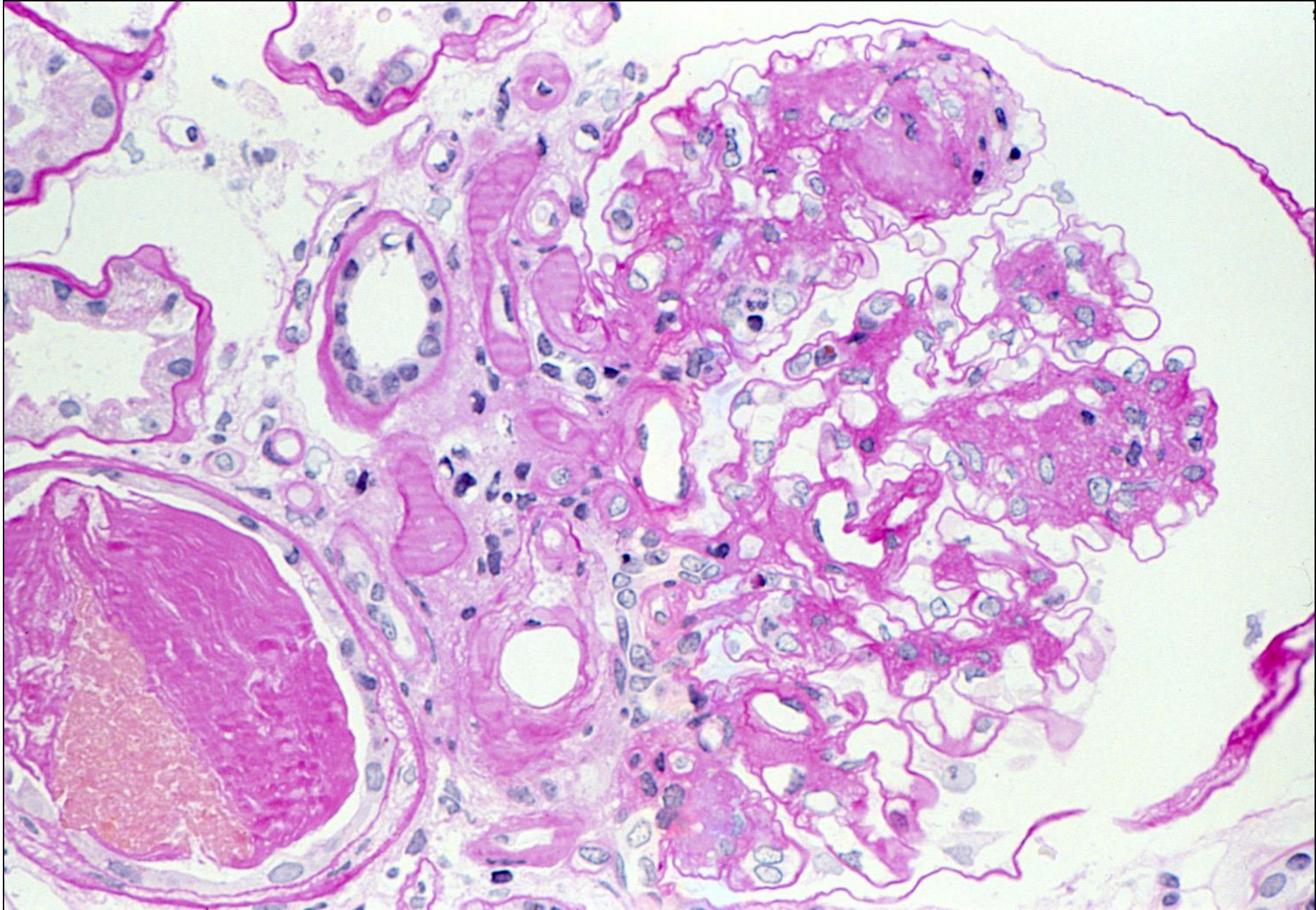
Következmény: a kis arteriák, arteriolák, capillárisok basalis membranja megvastagodik + kóros endothelfunkció

A diabeteses milió laboratóriumi diagnózisa: a glikozilált haemoglobin (Hb_{A1C}) aránya a teljes hemoglobinhoz képest 7% felett van

Diabeteses nephropathia

- FM: mesangialis nodulusok (nodularis glomerulosclerosis) + afferens és efferens arteriola hyalinosis
- Egyre több glomerulus lesz heges
- Klinikum: néhány évig *microalbuminuria* (30-300 mg/nap), majd *macroalbuminuria* (0.5 g/nap felett) $\pm$ nephrosis sy, hypertensio, azotaemia → végstádiumú veseelégtelenség, a beteg haemodialysis programba kerül

Glomerulosclerosis nodularis diabetica



Diabeteses retinopathia

A retina kisereinek a károsodása → retina ischaemia
→ az üvegtestbe erek nőnek, ezek zsugorodnak →
retinaleválás → **vakság**

Retinopathia diabetica: lipid-koleszterin depozitumok, új erek képződése



Kolozsvári Lajos, SZTE Szemkl.

Diabeteses neuropathia

- Az idegek arterioláiban BM-szerű anyag szaporodik fel → az idegrostok depleciója
- Mindkét alsó végtagban, szimmetrikusan motoros- és érzőideg zavar: a lábakban érzéskiesés
- **Diabetes talp:** a talp fokozott nyomásterhelése a neuropathia okozta érzéskiesés és kóros járás miatt → a talp kifelééyesedik, felülfertőződik → a láb amputációja válik szükségessé

A talp neuropathiás kifekélyesedése + másodlagos phlegmone diabetesben



Sipka Róbert, Sebészeti Kl.

Egyéb szembetegségek

- Szürkehályog (cataracta): a kristálytiszta lencse elszürkül → vakság
- Zöldhályog (glaucoma): a csarnokvíz elfolyásának az akadályozottsága, a belső szemnyomás↑, látóideg és látótérkárosodás

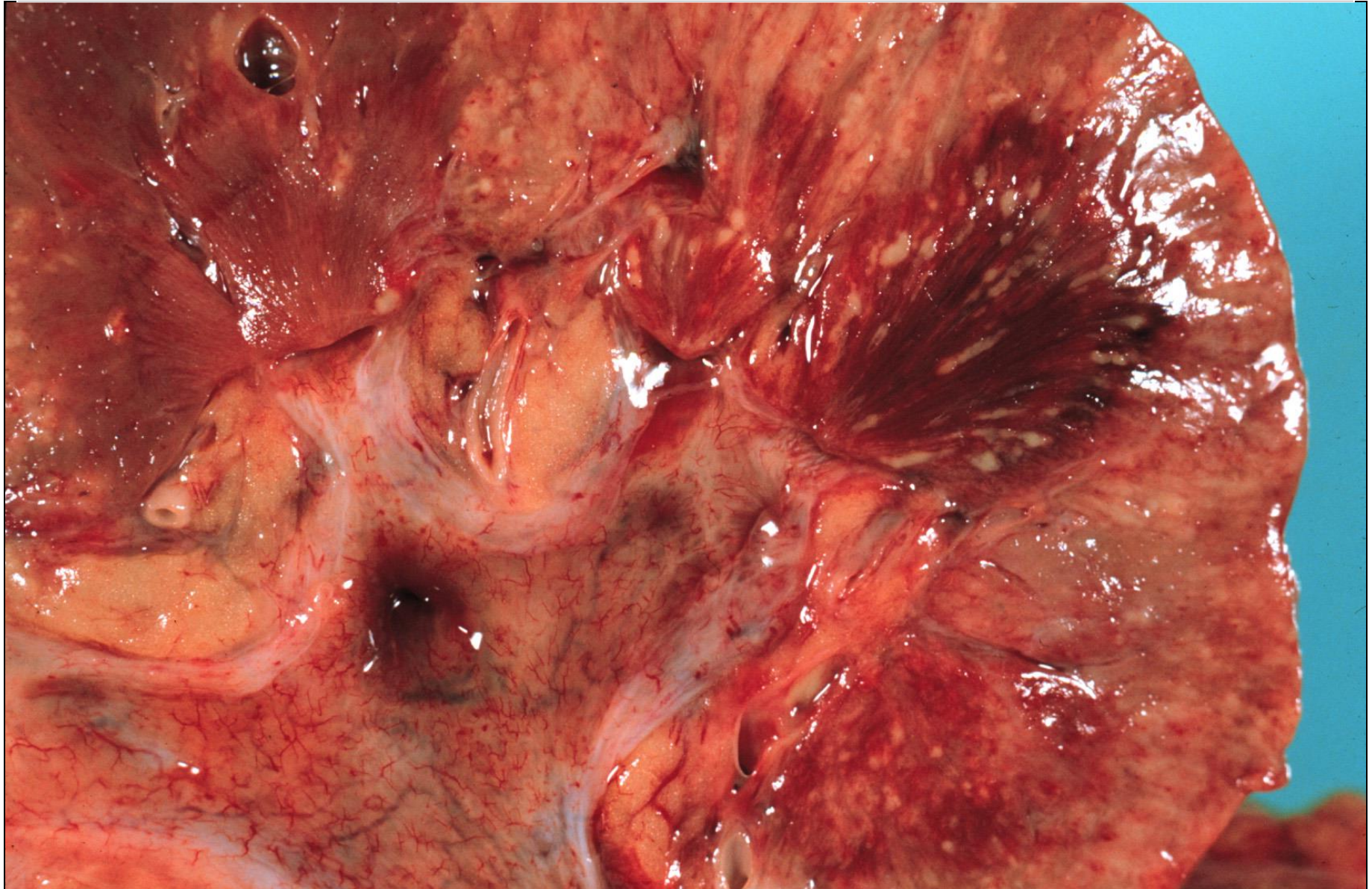
Kóros terhesség

- A terhesség végén az anya életét veszélyeztető thromboticus microangiopathia jelentkezhethet
- Nagy magzat (>4500 g [az inzulin anabolikus hormon]); nehéz a *per vias naturales* szülés
- A szülés után súlyos hypoglycaemia az újszülöttnél

Fertőzésekre hajlam

- A bőr gennyedései: folliculitis, furunculus, carbunculus, erysipelas
- Húgyúti infekciók - heveny gennyes pyelonephritis - halálos lehet
- Mucormycosis az orr- és melléküregeiben: a gombás fertőzés az orbitán keresztül az agyra terjedhet - halálos

Heveny gennyes pyelonephritis: nagyszámú, 1-2 mm-es tályog a kéreg- és a velőállományban



Orbitára, KIR-re
terjedő
mucormycosis



Szabó Zsuzsanna, Szent László Kórház