

13. A hosszantartó ágyban fekvés patológiája. A dohányzás patológiája. Az alkoholfogyasztás patológiája. Elhízás patológiája. Cukorbetegség

KÖRNYEZETI HATÁSOK ÁLTAL OKOZOTT BETEGSÉGEK

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

A DOHÁNYZÁS PATOLÓGIÁJA

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

Károsodás helyei

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

Fontosabb károsító hatások

1. Rákkeltő

kémiai carcinogenesis révén

- 60 összetevő carcinogén: pl. policiklikus szénhidrogének, benzpirén, nitrozaminok, carcinogén fémek; promóter anyag: fenol
- Okozott carcinomák:
 - közvetlen behatás révén: szájüregi-, gége-, bronchusrák
 - nyállal lenyelve: nyelőcsőrák
 - véráram révén: pancreas-, húgyhólyagrák

2. Gyulladások

- A formaldehid és a nitrogénoxid irritálja a légutak nyálkahártyáját, a hidrogén-peroxid bénítja a légzőhám csillóit ($\downarrow$ mucociliaris clearance) $\Rightarrow$ **idült bronchitis**; az interalveoláris capillarisekban neutrophilek $\uparrow$, degranulálódnak, lysosomáikból elasztáz $\uparrow$ $\Rightarrow$ **emphysema**
- Nyállal lenyelve: idült oesophagitis, gastritis; $\pm$ **gyomorfekély**
- **Thrombangitis obliterans**. Erősen dohányos, 35 évnél fiatalabb, genetikailag fogékony egyénben a dohányzás által módosított endothelsejtantigének ellen autoimmun gyulladásos reakció: az alsó végtag artériáiban és vénáiban thrombosis okozó vasculitis $\Rightarrow$ a lábujjak gangraenája $\Rightarrow$ amputáció

3. Atherosclerosis keltő

A dohányfüst az alveolaris capillarisekban felszívódik $\Rightarrow$ évtizedeken át endothelkárosodás és thrombocytá aggregáció az aortában és a nagy artériákban $\Rightarrow$ atheromás plakkok

4. Egyéb

- Nikotin $\Rightarrow$ vér-agy gáton átjut; **függőség**
- Szénmonoxid: haemoglobinhoz kötődik, károsodik az O_2 szállítás: **myocardialis hypoxia** $\Rightarrow$ kamrafibrilláció, hirtelen halál veszélye
- Terhességben 10 cigaretta/nap $\Rightarrow$ **magzati hypoxia**:
 - spontán vetélés
 - alacsony születési súly (2000 g alatt); az extrauterin életre még éretlen a tüdő $\Rightarrow$ újszülöttkori respirációs distressz $\pm$ gyenge, törékeny érhalózat $\Rightarrow$ agyvérzés veszélye

AZ ALKOHOLFOGYASZTÁS PATOLÓGIÁJA

- A vérben lévő alkohol (toxikus) a májban alakul át acetaldehiddé (toxikus) $\Rightarrow$ ecetsavvá $\Rightarrow$ 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 $\Rightarrow$ részegség (baleset, verekedés, stb.)
- 200-300 mg/dl véralkohol alkalomszerűen ivónál: corticális neuronok + agytörzsi neuronok depressziója $\Rightarrow$ coma (mély eszméletlenség) $\Rightarrow$ légzésbénulás

Gyomor, patkóbél

- Acut gastroduodenitis $\pm$ erosiók és fekélyek $\Rightarrow$ vérzés

Máj

Steatosis hepatis

- A máj nagyobb (>2000 g), puha, sárga, zsírfényű; FM: a májsejtekben zsírglobulusok
- Reverzibilis

Alkoholos hepatitis

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

Hasnyálmirigy

- Alkohol + zsíros étel $\Rightarrow$ acinussejt károsodás $\Rightarrow$ acut necrotizáló-haemorrhagiás pancreatitis
- Magas mortalitás

IDÜLT TOXICITÁS (ALKOHOLIZMUS)

KIR

- Pathogenesis: etanoltoxicitás + B1 vitamin hiány
- Morf.: a neuronok degenerációja, reaktív gliosis, göccs vérzés és necrosis a corpora mamillaria-ban, a cerebellum sorvadása

13. A hosszantartó ágyban fekvés patológiája. A dohányzás patológiája. Az alkoholfogyasztás patológiája. Elhízás patológiája. Cukorbetegség

- Klinikum: Wernicke-Korsakoff sy: memóriazavar, ataxia, látászavar + alkoholos polyneuropathia

Tápcsatorna

- Idült oesophagitis, idült gastritis

Máj

- Micronodularis (aprógöbös) cirrhosis: 10-15 éves alkoholizálás után várható
- FM: fibrotikus sővények által képzett állebenyek, a májsejtekben Mallory hyalin (eosinophil, összezsapzódott intermedier filamentumok)
- Halál: májcoma v. oesophagus varix repedés okozta elvérzés miatt

Hasnyálmirigy

- Idült kalcifikáló pancreatitis: sorvadtt mirigyállomány, tág ductusokban kövek
- Hasi fájdalom, malabsorptio

Szív

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

Nemi szervek

- A herecsatornák csírahámjára, a Graaf- tüszőkre toxikus $\Rightarrow$ terméketlenség (infertilitás)
- Később atrophia testiculorum

Terhesség és idült alkoholizmus

Létrejöhét

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

AZ ÖREGEDÉS ÉS AZ IDŐSKOR PATOLÓGIÁJA

A sejtek öregedése

4 folyamat kombinálódik

1) A telomerek rövidülése

- A stabilis sejtek (vesehámsejtek, májsejtek, alveolussejtek, stb.) osztódási képessége behatárolt
- Élettartamukat a telomerek hossza szabja meg
- Telomerek (nem-kódoló DNS szekvenciák a linearis kromoszómák végén) a kromoszómák megkettőződésében játszanak szerepet
- A szomatikus sejtekből hiányzik a telomereket regeneráló telomeráz, ezért a telomerek minden sejtosztódással rövidebbé válnak, végül a sejtosztódás lehetetlenné válik $\Rightarrow$ sejtorégedés

2) A DNS-állomány romlása

- Környezeti behatások $\pm$ örökletes tényezők $\Rightarrow$ a DNS-javítás progresszív elégtelensége $\Rightarrow$ a sejtmag és/vagy a mitokondriumok 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 $\Rightarrow$ a sejtszervek membránjának lipid peroxidációja jön létre, nem megfelelően hajtogatott fehérjék (misfolded proteins), lipofuscin és óriás mitokondriumok képződnek; a lysosomákban nem bontódnak le $\Rightarrow$ a lysosomák megrepednek $\Rightarrow$ sejtkárosodás és dysfunctio:

- gátlik a sejtemésztés (a mitokondriumok és a nem megfelelően hajtogatott fehérjék lysosomális felvétele)
- $\uparrow$ a telomerek rövidülése
- $\downarrow$ a Klotho gén kifejeződése

A Klotho-fehérje lassítja az öregedés folyamatát

- Gátolja az inzulin/IGF-jelátvitelt
- Anti-oxidáns enzimek (glutathion peroxidáz, kataláz, superoxid dizmutáz, 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, de a sejtszressz az őssejteket is kimeríti

A szervezet öregedése

- A mindennapok során bekövetkező sejthalál, ill. a sejteket érő sublethalis 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

13. A hosszantartó ágyban fekvés patológiája. A dohányzás patológiája. Az alkoholfogyasztás patológiája. Elhízás patológiája. Cukorbetegség

- Néhány betegség csupán társulás, mások az öregedés folyamatának az eredményei

Időskorban (75-90 év között) gyakran együtt fennálló elváltozások

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

AZ ELHÍZÁS PATOLÓGIÁJA

A TÁPLÁLÉKFELVÉTEL ÉS ENERGIAEGYENSÚLY HORMONÁLIS SZABÁLYOZÁSA – LD. KÓRÉLETTAN

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

A zsírszövet triglicerid beépülésre adiponectint és leptint termelnek

1. Az adiponectin serkenti az izmokban a zsírsavak oxidációját, ezáltal a zsírtömeg csökken
2. A leptin a hypothalamusban két neuroncsoportra hatva fokozza az energialeadást, csökkenti a táplálékfelvételt
- Egyrészt aktiválja a POMC/CART neuronokat: melanocyt stimuláló hormon (α -MSH) képződik $\Rightarrow$ a perifériás szimpatikus idegvégződésekben noradrenalin szabadít fel: $\uparrow$ az energiafelhasználás + fizikai aktivitás + hőtermelés
- Másrészt 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)

Az inzulin anabolikus hatású

- Serkenti a glikogén, a lipidek és a fehérjék szintézisét és gátolja a lebontásukat
- Fokozza a glükóz transzportot a perifériás szövetekben (testtömeg 2/3-át teszik ki): a vázizmokba, a zsírszövetbe, a fibroblastokba, valamint a szívizomba

ELHÍZÁS

Ha az energiabevétel tartósan meghaladja az energiafelhasználást, a kalóriafölösleg trigliceridek formájában a zsírszövetben tárolódik

- Zsírszövet felhalmozódása $\Rightarrow$ elhízás (**obesitas**; genetikai fogékonyság szükséges)
- Derékbőség férfiaknál > 102 cm; nőknél > 88 cm

Anyagcsere eltérések

A plazma 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

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

Osteoarthritis

- 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

Nem-alkoholos steatohepatitis

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

A rendszeres testedzés és az alacsony kalóriájú étrend hatása az elhízásra

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

CUKORBETEGSÉG

13. A hosszantartó ágyban fekvés patológiája. A dohányzás patológiája. Az alkoholfogyasztás patológiája. Elhízás patológiája. Cukorbetegség

Az 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**

2TD

- 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 $\Rightarrow$ inzulin rezisztencia $\Rightarrow$ a β -sejtek kompenzatórikus hyperplasiája $\Rightarrow$ még normoglikémia
- Elkezdődik a β -sejtek kimerülése $\Rightarrow$ csökkent glükóz tolerancia $\Rightarrow$ kimerült β -sejtek $\Rightarrow$ állandósult hyperglycaemia, cukorvizezés és osmotikus polyuria: diabeteses milió $\Rightarrow$ hosszútávú szövődmények
- A kezeletlen hyperglycaemiás diuresis és dehydration esetenként nem-ketotikus hyperosmolaris comához vezet

Diagnóza

- 75 g orális glükósterhelést követően a vércukorszint két órán belül **nem** normalizálódik (2. órás vércukorszint ≥ 11.1 mmol/L)
- Bonctermin: a β -sejtek kimerülésének morfológiai jele a Langerhans szigetek amyloidosisa

1TD

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

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 $\Rightarrow$ a Langerhans-szigetek fibrosisa $\Rightarrow$ abszolút inzulin hiány

Metabolikus eltérések

A β -sejtek pusztulása miatt a vér inzulinszintje $\emptyset$

- Hyperglycaemia, glucosuria, osmotikus diuresis (polyuria) $\Rightarrow$ kiszáradás $\Rightarrow$ polydipsia (szomjúság miatt sokat iszik)
- Lipolysis $\Rightarrow$ hyperlipidaemia; szabad zsírsavak $\Rightarrow$ ketontestekből (aceton, acetecetsav, 3-OH-vajsav) H⁺-felszabadulás $\Rightarrow$ acidosis
- Csökkent 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 érelmeszesedés
- Diabeteses nephropathia, retinopathia és neuropathia
- Cataracta és glaucoma
- Kóros terhesség
- Fertőzésekre hajlam

Diabeteses macroangiopathia: a diabeteses milióban (hyperglycaemia, endothel dysfunctio, dyslipidaemia) néhány év alatt súlyossá válik az atherosclerosis:

Elzáródás

- a koszorúerekben $\Rightarrow$ heveny szívizomelhalás - a leggyakoribb halálok diabetesben
- a. cerebri mediában $\Rightarrow$ agylágyulás
- az alsó végtag ereiben $\Rightarrow$ lábgangraena

Diabeteses microangiopathia

Diabeteses nephropathia, retinopathia és neuropathia

Patomechanizmus: perzisztáló hyperglycaemia („glükotoxicitás”)

$\Rightarrow$ a glükóz irreverzibilisen a kollagénnel kötődik $\Rightarrow$ a BM-okban az évek során glikációs végtermékek $\uparrow$ (AGE; advanced glycation end products)

$\Rightarrow$ fokozott oxidatív stressz az endothelsejteken

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

A diabeteses milió laboratóriumi diagnóza: 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 hegesedik
- Klinikum: *microalbuminuria* (30-300 mg/nap), majd *macroalbuminuria* (0.5 g/nap felett) $\pm$ nephrosis sy, hypertensio, azotaemia $\Rightarrow$ végstádiumú veseelégtelenség, a beteg haemodialysis programba kerül

Diabeteses retinopathia

A retina kisereinek a károsodása $\Rightarrow$ retina ischaemia $\Rightarrow$ az üvegtestbe erek nőnek, ezek zsugorodnak $\Rightarrow$ retinaleválás $\Rightarrow$ vakság

13. A hosszantartó ágyban fekvés patológiája. A dohányzás patológiája. Az alkoholfogyasztás patológiája. Elhízás patológiája. Cukorbetegség

Diabeteses neuropathia

- Az idegek arterioláiban BM-szerű anyag szaporodik fel $\Rightarrow$ 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 $\Rightarrow$ a talp kifehéyesedik, felülfertőződik $\Rightarrow$ a láb amputációja válik szükségessé

Egyéb szembetegségek is gyakoriak diabeteses egyéneknél

- Szürkehályog (cataracta): a kristálytiszta lencse elszürkül $\Rightarrow$ vakság
- Zöldhályog (glaucoma): a csarnokvíz elfolyásának az akadályozottsága, a belső szemnyomás $\uparrow$, látóideg és látótérkárosodás

Kóros terhesség

- A terhesség végén az anya életét veszélyeztető thromboticus microangiopathia jelentkezhet
- 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 melléküregekben: a gombás fertőzés az orbitán keresztül az agyra terjedhet - halálos