

# Cuprins

CAPITOLUL 1	<b>Leziuni celulare, moartea celulară și adaptarea celulară</b>	<b>1</b>
CAPITOLUL 2	<b>Inflamația și repararea tisulară</b>	<b>29</b>
CAPITOLUL 3	<b>Tulburări hemodinamice, tromboembolia și șocul</b> <i>Richard N. Mitchell</i>	<b>75</b>
CAPITOLUL 4	<b>Patologia sistemului imunitar</b>	<b>99</b>
CAPITOLUL 5	<b>Neoplazia</b>	<b>161</b>
CAPITOLUL 6	<b>Afecțiuni genetice și pediatrice</b> <i>Anirban Maitra</i>	<b>215</b>
CAPITOLUL 7	<b>Afecțiuni cauzate de factori de mediu și alimentari</b>	<b>269</b>
CAPITOLUL 8	<b>Patologia generală a bolilor infecțioase</b> <i>Alexander J. McAdam, Arlene H. Sharpe</i>	<b>309</b>
CAPITOLUL 9	<b>Patologia sistemului vascular</b> <i>Richard N. Mitchell</i>	<b>327</b>
CAPITOLUL 10	<b>Inima</b> <i>Richard N. Mitchell</i>	<b>365</b>
CAPITOLUL 11	<b>Sistemul hematopoietic și sistemul limfoid</b>	<b>407</b>
CAPITOLUL 12	<b>Plămânul</b> <i>Aliya Noor Husain</i>	<b>459</b>
CAPITOLUL 13	<b>Rinichiul și sistemul colector renal</b> <i>Charles E. Alpers, Agnes B. Fogo</i>	<b>517</b>
CAPITOLUL 14	<b>Cavitatea orală și tractul gastrointestinal</b> <i>Jerrold R. Turner, Mark W. Lingen</i>	<b>551</b>
CAPITOLUL 15	<b>Ficatul, vezica biliară și căile biliare</b> <i>Neil D. Theise</i>	<b>603</b>

CAPITOLUL 16	<b>Pancreasul</b> <i>Anirban Maitra</i>	645
CAPITOLUL 17	<b>Sistemul genital masculin și căile urinare inferioare</b> <i>Jonathan Epstein</i>	657
CAPITOLUL 18	<b>Sistemul genital feminin și glanda mamară</b> <i>Husain A. Sattar</i>	681
CAPITOLUL 19	<b>Sistemul endocrin</b> <i>Anirban Maitra</i>	715
CAPITOLUL 20	<b>Sistemul osteo-articular și tumorile de părți moi</b> <i>Andrew E. Rosenberg</i>	765
CAPITOLUL 21	<b>Nervii periferici și mușchii</b> <i>Peter Pytel</i>	797
CAPITOLUL 22	<b>Sistemul nervos central</b> <i>Matthew P. Frosch</i>	811
CAPITOLUL 23	<b>Tegumentul</b> <i>Alexander J.F. Lazar, Wei-Lien Wang</i>	851
INDEX		871

# Afecțiuni cauzate de factori de mediu și alimentari

## CUPRINSUL CAPITOLULUI

Efectele modificărilor climatice asupra stării de sănătate 269	Efectele nocive ale medicamentelor și ale drogurilor 282	Leziunile cauzate de radiații ionizante 289
Toxicitatea agenților chimici și fizici 271	Efectele nocive ale agenților terapeutici: reacțiile adverse ale medicamentelor 282	Afecțiuni cauzate de factori alimentari 293
Poluarea mediului 272	Efectele nocive ale agenților non-terapeutici (abuzul de droguri) 284	Malnutriția 293
Poluarea aerului 272	Leziunile cauzate de agenți fizici 287	Malnutriția protein-calorică 294
Metalele ca poluanți ai mediului 273	Traumatismele mecanice 287	Anorexia nervoasă și bulimia 295
Expunerea la poluanți industriali și agricoli 276	Leziunile termice 288	Carențele de vitamine 296
Efectele consumului de tutun 277	Leziunile cauzate de curentul electric 289	Obezitatea 302
Efectele consumului de alcool 280		Alimentația și bolile sistemice 306
		Alimentația și cancerul 306

Multe afecțiuni sunt cauzate sau influențate de factori de mediu. În sens restrâns, noțiunea de *mediu* se referă la diverse locuri aflate în aer liber, în spații închise sau medii de lucru în care oamenii trăiesc și își desfășoară activitatea. În fiecare dintre aceste locuri, aerul respirat, alimentele și apa consumate precum și agenții toxici la care sunt expuși reprezintă determinanți majori ai stării de sănătate. Alți factori de mediu se referă la individ ("mediul personal") și cuprind: fumatul, consumul de alcool, consumul de substanțe terapeutice și "recreative", dieta și altele. Factorii din mediul personal exercită în general un efect mai amplu asupra stării de sănătate comparativ cu cei din mediul ambiant, dar noile amenințări legate de încălzirea globală (care vor fi descrise ulterior) pot modifica această ecuație.

Noțiunea de *afecțiune cauzată de factori de mediu* se referă la bolile provocate de expunerea la agenți chimici și fizici prezenți în mediul ambiant, la locul de muncă și în mediul personal, inclusiv bolile cauzate de alimentație. Aceste boli sunt surprinzător de răspândite. Organizația Mondială a Muncii a estimat că accidentele și bolile profesionale cauzează decesul a 1,1 milioane de persoane anual pe glob - mai multe decât cele provocate de accidentele rutiere și războaie la un loc. Majoritatea problemelor de sănătate profesionale sunt cauzate de boli și mai puțin de accidente de muncă. În populația generală, pericolul afecțiunilor determinate de expunerea non-ocupațională la agenți toxici este mult mai dificil de estimat, din cauza diversității agenților și dificultății de a măsura doza și durata expunerii. Oricare ar fi valoarea exactă, bolile provocate de factorii de mediu reprezintă o cauză majoră de dizabilitate și suferință și constituie o grea povară financiară, în special în țările în curs de dezvoltare.

Bolile cauzate de factori de mediu reprezintă uneori consecința unor mari dezastre, cum ar fi contaminarea cu metil mercur a zonei Golfului Minamata din Japonia în anii '60, scurgerile de gaz metil izocianat în Bhopal, India în anul 1984, accidentul nuclear de la Cernobîl din 1986 precum și contaminarea intenționată cu pesticidul organofosforic sarin

a metroului din Tokyo în 1995. Din fericire, astfel de situații sunt neobișnuite și apar rareori. Mai puțin dramatice dar mult mai frecvente sunt afecțiunile și leziunile produse de expunerea cronică la niveluri relativ reduse de contaminare. Câteva agenții din Statele Unite au stabilit niveluri de expunere permise la agenți nocivi cunoscuți din mediu (e.g. nivelul maxim de monoxid de carbon din aer care nu reprezintă un pericol, sau nivelul de expunere la radiații care nu produce leziuni sau este "sigur"). Cu toate acestea, o multitudine de factori, printre care interacțiunile complexe dintre poluanți care produc efecte amplificate, precum și vârsta, predispoziția genetică și sensibilitatea diferitelor țesuturi ale persoanelor expuse, creează o largă variabilitate a reactivității individuale. Însă cunoașterea nivelurilor "sigure" este utilă pentru studiile comparative privind efectele agenților nocivi în diverse populații, cât și pentru estimarea riscului de boală la persoanele cu expunere mare. Plecând de la această scurtă introducere despre natura și amploarea problemei, vor fi analizate mecanismele de producere a toxicității și o parte din cei mai importanți agenți nocivi din mediu.

## EPECTELE MODIFICĂRILOR CLIMATICE ASUPRA STĂRII DE SĂNĂTATE

Măsurătorile temperaturii arată că pământul s-a încălzit cu o viteză accelerată în ultimii 50 de ani, probabil cu o rată mai mare decât în orice perioadă pe parcursul ultimului mileniu. Din 1960 temperatura medie globală a crescut cu 0,6°C, prezentând cea mai mare creștere la nivelul zonelor de uscat, între 40°N și 70°N. Aceste modificări au fost însoțite de topirea accelerată a gheții glaciare și marine, ducând la previziunea că ghețarii din Parcul Național Glaciar din Montana și de pe Muntele Kilimanjaro din Kenya vor dispărea în jurul anului 2025, iar în Oceanul Arctic nu va exista deloc gheață pe parcursul verii, nu mai târziu de anul 2040.

Fără o acțiune imediată, modificările climei riscă să devină cauza globală principală a afecțiunilor legate de mediu începând cu secolul 21.

## TOXICITATEA AGENȚILOR CHIMICI ȘI FIZICI

*Toxicologia* este definită ca știința substanțelor otrăvitoare. Ea studiază distribuția, efectele și mecanismele de acțiune ale agenților toxici. În sens mai larg, include și studierea efectelor agenților fizici cum ar fi radiațiile și căldura. Aproximativ 2 milioane de tone de substanțe chimice toxice, care includ 33 de mii de tone de substanțe carcinogene cunoscute, sunt produse anual în SUA. Cu toate acestea, în general se cunosc puține lucruri despre efectele potențiale ale substanțelor chimice asupra stării de sănătate. Din cele aproximativ 100.000 de substanțe chimice utilizate în Statele Unite, mai puțin de 1% au fost testate experimental cu privire la efectele asupra sănătății. În Europa, numărul substanțelor chimice disponibile reprezintă mai puțin de jumătate din cel existent în SUA, dar multe dintre acestea sunt eliberate în mediu ca produse industriale sau deversate ca reziduuri umane și animale. Vor fi luate în discuție unele principii de bază cu privire la toxicitatea substanțelor chimice exogene și a medicamentelor.

- Definiția noțiunii de substanță otrăvitoare nu este simplă. La baza ei se află un concept cantitativ, strict dependent de dozaj. Citatul din Paracelsus (secolul 16) - "toate substanțele sunt otrăvuri; doza corectă diferențiază otrava de remediu" - se aplică probabil în mai mare măsură în zilele noastre, având în vedere creșterea numărului medicamentelor cu efecte potențial periculoase.
- Xenobioticele sunt substanțe chimice exogene din mediu care pot fi absorbite de organism prin inhalare, ingestie, sau contact cu tegumentul (Fig. 7-2).
- Substanțele chimice pot fi excretate prin urină sau fecale sau eliminate prin aerul expirat, sau se pot acumula în oase, țesut adipos, creier sau alte țesuturi.
- Substanțele chimice pot acționa la nivelul porții de intrare sau pot fi transportate în alte regiuni ale organismului. Unii agenți nu sunt modificați după ce pătrund în organism, dar majoritatea substanțelor și a drogurilor sunt metabolizate și formează produși hidrosolubili (*detoxifiere*), sau sunt activate formând metaboliți toxici.
- Majoritatea substanțelor și a medicamentelor sunt lipofile, proprietate care le facilitează transportul în sânge legate de lipoproteine și traversarea componentelor lipidice ale membranelor celulare.
- Reacțiile prin care xenobioticele sunt metabolizate la produși non-toxici, sau prin care sunt activate generând compuși toxici (Fig. 7-3; vezi și Fig. 7-2) se produc în două faze. În reacțiile de fază I, substanțele chimice pot suferi hidroliză, oxidare sau reducere. Produșii reacțiilor de fază I sunt frecvent metabolizați în compuși hidrosolubili prin reacțiile de fază II care constau în glucuronidare, sulfatare, metilare și conjugare cu glutatation (GSH). Compușii hidrosolubili sunt excretați rapid.
- Cel mai important sistem enzimatic celular implicat în reacțiile de fază I este sistemul citocromului P-450, localizat în principal în reticulul endoplasmic (RE) hepatic dar prezent și în tegument, plămâni și mucoasa gastrointestinală (GI) și practic în orice organ. Acest sistem catalizează reacții care fie detoxifică xenobioticele, fie le transformă în compuși activi care produc leziuni celulare. Ambele tipuri de reacții pot produce specii reactive de oxigen (SRO), produși intermediari care pot cauza leziuni celulare (discutate în Capitolul 1).

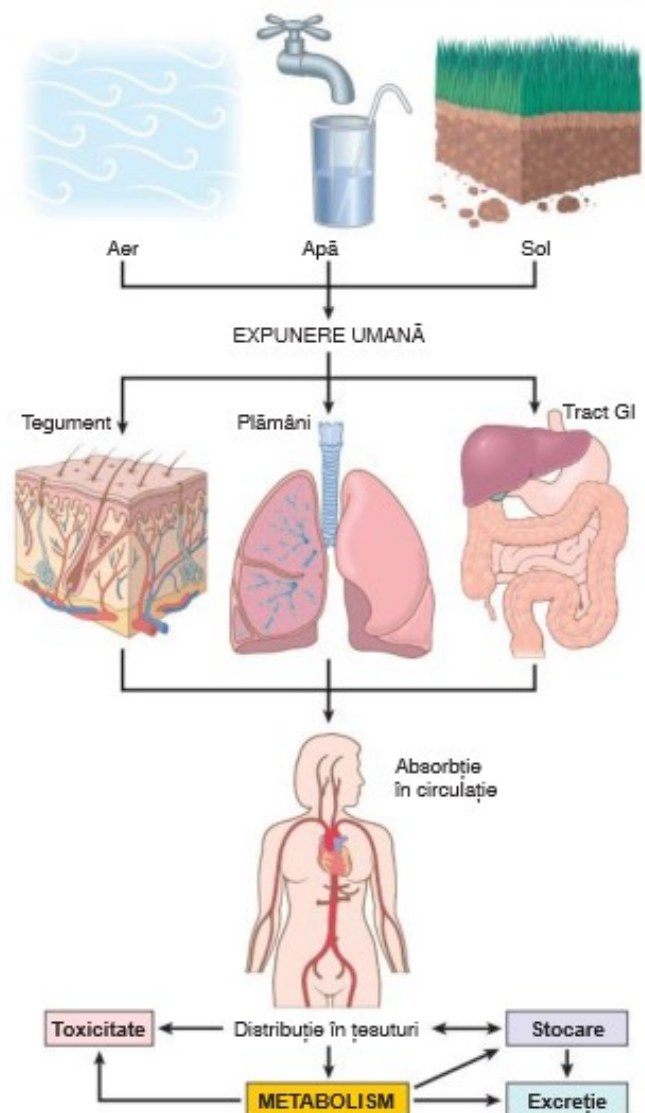


Figura 7-2 Expunerea la poluanți. Poluanții prezenți în aer, apă și sol sunt absorbiți prin plămâni, tract gastrointestinal și tegument. Odată intrați în organism, pot acționa la poarta de intrare, dar cel mai frecvent sunt transportați prin sistemul circulator către diferite organe unde pot fi stocați sau metabolizați. Metabolizarea xenobioticelelor poate conduce la formarea unor compuși hidrosolubili, care ulterior sunt excretați, sau la activarea substanței, cu producerea unui metabolit toxic.

Exemple de activare metabolică a substanțelor chimice prin intermediul sistemului P-450 sunt conversia tetraclorurii de carbon la radicalul liber toxic triclorometil și generarea metabolitului de legare a ADN din benzo[*a*]piren (BaP), o substanță carcinogenă prezentă în fumul de țigară. Sistemul citocromului P-450 participă și la metabolizarea unui mare număr de medicamente uzuale precum acetaminofen, barbituricele și anticonvulsivantele, dar și la metabolizarea alcoolului (discutată mai târziu).

- Activitatea enzimelor sistemului P-450 variază larg în populație ca urmare atât a polimorfismului genelor care codifică enzimele, cât și a interacțiunilor cu medicamentele care sunt metabolizate prin acest sistem. Activitatea enzimelor poate fi scăzută prin post alimentar sau inaniție și crescută prin consumul de alcool și fumat.