

Dr. Schnabel Róbert

Alkoholos májbetegségek

Az alkohol okozta májkárosodással kapcsolatos megfigyelésekre orvosi tankönyvekben, tudományos szakcikkekben részletes összefoglalókat találhatunk. Az utóbbi időben is számos tudományos kongresszus, illetve szimpózium foglalkozik a témával. Aktualitásából semmit sem veszített, ennek oka az lehet, hogy a civilizációs ártalmak sorában a könnyen elérhető alkohol okozta szomatikus és szociális ártalmak világszerte élen járnak. Az Egyesült Államokban közel 10 millió alkoholista él. Hazánkban a rendszeres alkoholt fogyasztók számát 800 ezerre teszik a hivatalos statisztikák és szociális felmérések. A WHO kiadványaiból kiderül az is, hogy az iparilag fejlett országokban az elmúlt három évtizedben a májsugor okozta halálozást vagy lassú emelkedés, vagy mérsékelten csökkenő tendencia jellemezte (Demographic Yearbook World Health Statistics Annual). Ezzel szemben Magyarországon a májcirrhosis halálozási statisztikája exponenciális görbére emlékeztető meredek emelkedést jelez. Az idült alkoholizmus és a májsugor kialakulása közti szoros kapcsolat már régóta közzismert. Vesalius említette először, hogy „a máj gyakorta zsugorodik alkoholistákban”. Hazánkban az elmúlt évtizedek sajnálatos eredményeként az egy főre jutó tiszta alkohol fogyasztás dinamikusan emelkedett, így jelenleg mintegy 12 l tiszta alkohol/fő/év. Ennek szomorú következményeként, amíg 1960-ban 885-en (az összes halálozás 0,87%) haltak meg májsugorban,

addig 1970-ben 1330-an (1,10%), 1980-ban 2968-an (3,57%). A májsugorból eredő halálozás döntő többsége, közel 90%-a alkoholos eredetű volt.

A szakembereket, de a laikusokat is régóta foglalkoztatja az a kérdés, hogy milyen mennyiségű alkohol elfogyasztása vezet májkárosodáshoz, valamint a nők miatt fogékonyabbak az alkoholos eredetű májbetegségekre, mint a férfiak. Ma sem tisztázott, mi lehet a biztos magyarázata a nagy egyéni különbségeknek. Elfogadható az az adat, hogy férfiaknál napi 50-60 g-nál, nőknél 25-30 g-nál nagyobb mennyiségű tiszta alkohol rendszeres elfogyasztása 10-15 év alatt májcirrhosis kialakulásához vezethet. A rendszeres alkoholizálás nagyobb kockázattal jár, mint az alkalmi, bár nagyobb dózisu expozíció, mivel ez utóbbi esetben a májnak ideje marad a regenerációra.

Az alkoholos májbetegség kialakulását számos exogén és endogén tényező befolyásolja, melyek mind negatív, mind pozitív irányba képesek megváltoztatni a folyamatokat. Külső faktorok, például az egyének ivási és táplálkozási szokásai, melyeket más-más országokban történelmi, gazdasági és szociális körülmények is befolyásolnak. Megváltozhat az alkohol lebontásában közreműködő enzimek aktivitása, abban az esetben, ha az alkoholos expozícióval egyidőben bizonyos gyógyszerhatás is éri a szervezetet. Gátló hatás mutatható ki pl. cimetidin, metamizol, klorálhidrát hatására az alkohol dehidrogenáz enzim működésében. Hasonlóképpen gátló effektus érvényesül kloramfenikol, cefalosporin, metronidazol hatására az aldehid dehidrogenáz (ADH) enzimen. A monooxigenázt pedig a pentobarbitál gátol

ja működésében. Ezen enzimek, másokhoz hasonlóan igen fontos szerepet játszanak az etanol lebontásában. Az etanol elsősorban a májban metabolizálódik, oxidációjáért különböző enzimek a felelősek. Közülük az első az ADH a májsejt cytosolban az etanol NAD segítségével acetaldehiddé oxidálja, amit az aldehid dehidrogenáz (ALDH) végül acetáttá oxidál. Az ADH viszonylag alacsony koncentráció mellett már telített. Ezzel magyarázható, hogy egy átlagos 70 kg-os ember mája óránként mintegy 7-10 g alkoholt képes lebontani. A folyamat gyorsaságát hátráltathatja, ha a hidrogén piruvát alacsony koncentrációjú, mivel az alkohol lebontása összefügg a NADH-NAD átalakulással is. Az etanol lebontásának és ennek további, a szervezetre gyakorolt hatásának részletes ismertetése e a rövid közlemény keretében nem lehetséges. Annyit azonban fontos kiemelni, ha az etanol lebontása különböző okok miatt az előbb említett fő irányból, a szervezetben meglévő alternatív oxidációs utakra terelődik, az a májbetegségek kialakulásában fontos tényező. Ezek az alternatív lehetőségek az oxidációban nem annyira jelentősek, azonban az etanol metabolizmusa során termelődő szabad oxigén gyökök miatt a betegség kialakulásában kiemelkedően fontosak. Az itt termelődő superoxid-anionok károsan befolyásolják a prostacyclin-prostaglandin egyensúlyt, fokozzák a gyulladásban aktív szerepet játszó anyagok, a leukotriének termelődését, lipid peroxidációt gerjesztenek, megbontják a plasmamembrán lipoprotein épségét, hatással vannak a szubcelluláris sejtalkotók működésére, befolyásolják az endoplasmás reticulumban lévő

Dr. Schnabel Róbert
Nyíró Gyula Kórház
II. Belgyógyászati Osztály
Bp., Lehel út 59.

elektrotranszportot, továbbá a mitochondriumok működését. A folyamat következménye sejtelhalás lesz, amihez mesenchymális reakció is társul. Gyulladásos sejtes infiltráció, kötőszöveti rostképződés, majd pseudolobuláris átépülés vezet a végső májcirrhosis szövettani képéhez.

Genetikai faktorok közül ma már sok olyan fontos tényezőt leírtak, melyek részben magyarázatot adhatnak a fentiekben megfogalmazott kérdésekre. Az ADH-nak hét izoenzim típusa ismert. Az ADH2'2 és az ADH3'1 allél által kódolt legaktívabb béta-2 és gamma-1 alcsoport a legaktívabb és termeli a legtöbb acetaldehidet. Az acetaldehidet oxidáló enzim az ALDH. Az ALDH2 izoenzim inaktivitása révén az acetaldehid lassan metabolizálódik és ennek következtében felszaporodik. A képződött nagy mennyiségű acetaldehid ALDH2 homozigóták (ALDH2'') esetén kellemetlen "flush"-szerű rosszulétet ered-

ményez, ami hosszú távon megakadályozza az idült alkoholizmus kialakulását, ezáltal a következményes májbetegségekkel szemben véd. Azonban azok az ALDH2'2 aktivitással rendelkezők, akik mégiscsak alkoholisták lesznek, a májbetegségekre való fogékonyság magasabb kockázattal bírnak. Az etanol lebontásában másik fontos enzim a citokrom P-450, ami a microsomális etanoloxidáló rendszer fontos enzime. A citokrom P-450 egyik izoenzime a CYP2E1, ami egyrészt az etanol lebontásban szerepel, másrészt az alacsony molekulású, carcinogén hatású, N-nitrosamin termelődéséért felelős. HLA fenotípus meghatározások is segíthetik az alkoholos májbetegségekre való fogékonyság, hajlam jóslását, bár a szoros kapcsolat még nem egyértelműen bizonyított. Ilyen marker például a HLA A1, A2, B8, Bw40, B13, DR3, DR2, ahol az alkoholos májbetegség kialakulására való hajlam fokozó-

dik. HLA B8/B12 haplotípus esetén a kockázat csökken.

Az idült alkoholfogyasztás következtében kialakult májbetegségek három, jól körülhatárolt klinikai kórképben jelennek meg. Ezek a zsírmáj, az alkoholos hepatitis és az alkohol okozta cirrhosis hepatitis. Az egyes kórképek pathológiáját, klinikai manifesztációját, laboratóriumi eltéréseit, a diagnózis buktatóit, illetve ennek algoritmusát, a betegség prognózisát és a rendelkezésre álló kezelési lehetőségeket orvosi kézikönyvek részletesen taglalják. Fontos azonban kiemelni, hogy csak didaktikai szempontok miatt lehet a három kórformát egymástól élesen elválasztani, mert a mindennapi gyakorlatban ezen kórképek egymással keverednek. Alkohol hatására 80-85%-ban zsírmáj alakul ki elsőként, ami az alkohol abúzus megszűnése esetén az esetek nagy részében meggyógyulhat, másik része fibrosis kialakulása útján cirrhosishoz vezethet. 15-20%-ban alkoholos hepatitis az első betegség formája. A toxikus komponens megszűntével alkoholos hepatitis fele regrediálhat. A heveny alkoholos hepatitisek 10%-a azonban letális kimenetelű. Ha a kórkép idült alkoholos hepatitis, ami az alkoholos hepatitises esetek 40%-a, akkor cirrhosis kialakulására igen nagy a valószínűség. Májcirrhosis talaján évente 1-3%-ban hepatocellularis carcinoma fejlődik ki.

Összefoglalás

A szerző röviden ismerteti azokat a morbiditási statisztikai adatokat, melyek alapján az alkoholos eredetű májbetegségek kialakulására Magyarországon hangsúlyozottan érdemes figyelni. Összefoglalja az etanol lebontásának útját és ismerteti az alternatív lehetőségek okozta károsító következményeket. Újabban megismert genetikai faktorok szerepére hívja fel a figyelmet. Végül az alkoholos májbetegségek kórformáit és egymással való kapcsolatukat röviden bemutatja.