



بیماری های محیطی ۳: کمبود های تغذیه ای (Nutritional disease)

ویژگی های یک رژیم خوب و کافی:

۱. انرژی کافی را به صورت کربوهیدرات، چربی، پروتئین داشته باشد و نیاز روزانه را برطرف کند.

۲. رژیم کافی باید حاوی اسید آمینه و اسیدهای چرب ضروری باشد که در واقع واحد ساختمانی برای سنتز پروتئین ها و چربی های ساختمانی و عملکردی هستند.

۳. باید حاوی ویتامین و مواد معدنی باشد. این دو به عنوان کوآنزیم یا هورمون هستند یا می توانند مانند کلسیم و فسفات از اجزای مهم ساختمانی به شمار روند.

سوء تغذیه (Malnutrition): سندروم های بالینی که با دریافت مقدار ناکافی پروتئین و انرژی و برآورده نشدن نیاز های بدن ایجاد می شوند. دو نوع سوء تغذیه داریم:

۱. Primary: در این سوء تغذیه یک یا تمام اجزا از رژیم غذایی حذف شده اند.
۲. secondary: در این نوع تامین مواد غذایی کافی است و سوء تغذیه ناشی از سوء جذب مواد غذایی (malabsorption)، اختلال در استفاده یا ذخیره مواد غذایی، از دست دادن زیاد مواد غذایی و یا افزایش نیاز بدن به مواد غذایی در بیماری های مختلف است.

علل بیماری های تغذیه ای:

۱. فقر و نادانی (poverty)
۲. سهل انگاری (Ignorance): بیشتر در بچه ها - مثلاً بچه های زیر ۲ سال باید قطره آهن مصرف کنند تا دچار فقر آهن نشوند.
۳. الکولیسم مزمن (chronic alcoholism): این افراد در منبع انرژی خود مشکل پیدا می کنند. سو جذب دارند همچنین منبع انرژی مقداری تغییر می کند. در نتیجه متابولیسم نرمال بدن مختل می شود و در نهایت دچار سوء تغذیه می شوند. گاهی دیده می شود که افراد الکلی چاق هستند. این موضوع به دلیل سوء تغذیه و اختلال در کبد است که باعث می شود پروتئین بدن کم شود و ادم ایجاد شود.

۴. بیماری های حاد و مزمن: باعث می شود که مقدار سوخت و ساز روزانه افزایش یابد. در نتیجه نیاز بدن به تمام مواد غذایی تغییر می کند.

۵. سوء جذب (malabsorption) و TNP: مثلا در بیماری به نام سیلیاک که فرد به گلوتن نان حساسیت دارد و در نتیجه واکنشی در جداره ی روده ی باریک رخ می دهد و فرد توانایی جذب مواد مختلف را از دست می دهد و مواد غذایی از طریق مدفوع دفع می شوند و فرد دچار سوء تغذیه می شود. مثال دیگر بیماری Protein losing enteropathy است که در آن سلول های دیواره لوله گوارش اختلال پیدا می کنند و از جذب پروتئین ها عاجز می شوند. در نتیجه سوء تغذیه در قسمت پروتئین ایجاد می شود. بعضی بیمار ها هم قادر به غذا خوردن از طریق مستقیم گوارشی نیستند. در نتیجه مجبوریم آن ها را بر روی TNP (total parenteral nutrition) قرار بدهیم؛ یعنی تغذیه از طریق غیر روده ای انجام می گیرد. با اینکه در این روش هدفمان تغذیه مناسب بیمار است اما در بسیاری مواقع نمی توانیم مواد مورد نیازش را برطرف کنیم.

سوء تغذیه پروتئین انرژی:

طیفی از سندروم ها هستند که با دریافت ناکافی پروتئین و کالری برای برآورده کردن نیازهای بدن مشخص می شوند. از نقطه نظر عملکردی دو بخش پروتئین در بدن وجود دارد:

۱. پروتئین سوماتیک یا جسمی: مانند پروتئین های ماهیچه اسکلتی

۲. پروتئین احشایی: ذخایر پروتئین موجود در اعضای احشایی مانند کبد

🚩 دو بیماری مهم که در اثر کمبود پروتئین انرژی ایجاد می شود:

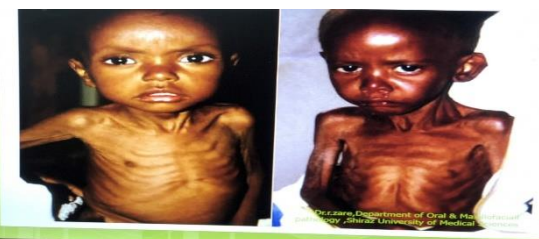
۱. کواشیورکور (kwashiorkor) ۲. ماراسموس (marasmus)

هنگامی می گوئیم که فرد سوء تغذیه پروتئین انرژی خفیف تا متوسط دارد که وزن بدن کمتر از ۸۰٪ وزن نرمال باشد (البته با توجه به قد) سایر معیارهایی که برای سوء تغذیه پروتئین انرژی مطرح می شود مقدار ذخایر چربی، توده های ماهیچه ای و پروتئین سرم هستند.

ماراسموس (marasmus): همان طور که گفتیم جز دسته بیماری های سوء تغذیه پروتئین انرژی است که در واقع کاهش دریافت کالری است.

علائم:

- کاهش وزن بدن به کمتر از ۶۰٪ وزن نرمال (در سن و جنس مشخص با توجه به قد)
- تاخیر رشد و تحلیل ماهیچه
- استفاده از آمینواسید به عنوان منبع انرژی
- کم خونی و کمبود ویتامین



- نقص ایمنی به واسطه سلول های T
- عفونت های همزمان
- بزرگ بودن سر نسبت به بدن : چون در این افراد پروتئین ماهیچه و چربی زیرجلدی به عنوان سوخت استفاده می شوند پس لاغر می شوند و اندازه سر نسبت به بدن افزایش می یابد .

کواشیورکور (kwashiorkor) : در این بیماری محرومیت از پروتئین بیشتر از کاهش کالری های کلی بدن میباشد.

مثال: کودکان آفریقایی که از شیر گرفته می شوند و پس از آن پروتئین کمی دریافت می کنند.

علائم آن مشابه اسهال مزمن ، سندروم نفروتیک، آتروپاتی های دفع کننده پروتئین و سوختگی های وسیع است.

علائم:

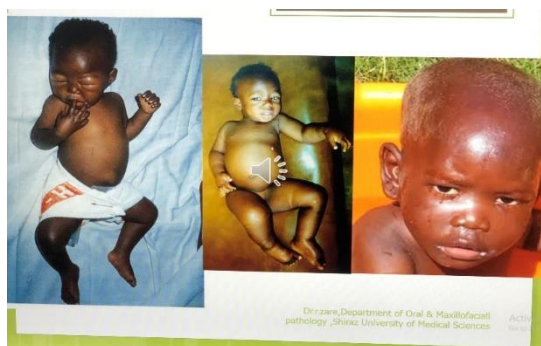
- ادم عمومی یا dependent
- کاهش شدید پروتئین احشایی
- کاهش آلبومین سرم
- وزن بدن بین ۶۰٪ - ۸۰٪ وزن نرمال
- ضایعات پوستی مختلف مانند قسمت های Hyper pigmentation و Hypo pigmentation ، نوارهای تیره و روشن پوستی و پوسته پوسته شدن پوست

- عدم اتصال محکم مو به پوست و وجود نوارهای تیره و روشن در مو

- کبد چرب بزرگ ← کاهش سنتز پروتئین

- کمبود ویتامین ← نقص ایمنی و عفونت ثانویه

همان طور که در شکل دیده می شود بچه هایی که دچار این بیماری هستند ، کمبودهای تغذیه ای آن ها به علت ادم معلوم نیست (loss of weight is masked by edema)



از لحاظ مورفولوژی در kwashiorkor روده باریک دچار کمبود دی ساکاریداز می شود. در نتیجه آتروفی مخاطی ، از بین رفتن پرزها و ریز پرزها ، کمبود دی ساکارید و کاهش شاخص میتوزی نیز دیده می شود.

مغز استخوان هم در kw و هم در Mar هایپوپلاستیک می شود و کم خونی هایپوکرومیک ایجاد می شود.

مغز نیز دچار اتروفی و کاهش تعداد نورون ها و اختلال در میلین دار شدن ماده سفید می شود.

آتروفی تیموس و لنفوئیدها هم دیده می شود.

سو تغذیه ثانویه پروتئین انرژی ثانویه به علت سرطان های پیشرفته ، ایدز یا بیماری های مزمن به وجود می آید.

سو تغذیه Cancer cachexia : در سرطان ها ایجاد می شود که به علت افزایش انرژی در حال استراحت و ترشح برخی سایتوکاین ها مانند TNF است.

کمبود ویتامین ها (vitamin deficiencies):

۱۳ ویتامین ضروری وجود دارد. ویتامین های A,D,K,E محلول در چربی اند و راحت تر در بدن ذخیره می شوند. در سو جذب چربی این ویتامین ها کمتر جذب می شوند. ۲ نوع کمبود ویتامین داریم :

Primary : که منشأ در رژیم غذایی دارد

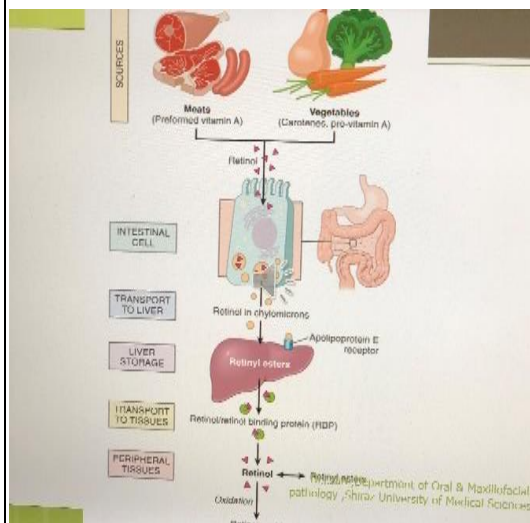
Secondary: به دلیل اختلال در جذب روده ای یا انتقال در خون و نقص در ذخیره بافتی یا تبدیل متابولیست آن ها ایجاد می شود.

ویتامین A :

این ویتامین محلول در چربی است و عملکرد شبه هورمونی دارد. به شکل های retinol (شکل انتقالی این هورمون) ، retinal و retinoic acid وجود دارد. هضم و جذب آن نیازمند صفرا و آنزیم های پانکراس است ، که به صورت شیلو میکرون به کبد منتقل می شوند تا بعد ذخیره شود.

منابع : منابع حیوانی مانند جگر ، ماهی، تخم مرغ

چربی ها وقتی می خواهند جذب شوند، تبدیل به شیلو میکرون می شوند، این شیلو میکرون ویتامین های محلول در چربی را با خود می برند سپس از طریق گیرنده هایی به نام آپولیپوپروتئین E که در سطح کبد اند به کبد متصل می شوند و در آن ذخیره می شوند. به سلول هایی که ذخیره سازی را انجام می دهند "سلول های ستاره ای" گفته می شود. حدود ۹۰٪ ویتامین A بدن در سلول های ستاره ای در کبد ذخیره می شوند که این ذخیره برای مدت ۶ ماه کافی است . وقتی که ویتامین A توسط آپولیپوپروتئین E گرفته می شود و می خواهد به سمت سلول های بدن برود و استفاده شود نیاز به یک ناقل دارد چون موادی که آب گریزند برای حل شدن در خون نیازمند یک ناقل اند که پروتئینی به نام RBP (retinol binding protein) این کار را انجام می دهد . با کمک این ناقل ویتامین A به گیرنده سلول تحویل داده می شود و



سلول ها از آن استفاده می کنند . کمپلکس Retinol- RBP توسط گیرنده مخصوص RBP در سطح سلول به نام Retinal RBP شناسایی می شود.

وقتی شروع به غذا خوردن می کنیم ویتامین A موجود در موادغذایی (بتاکاروتن) در intestinal cell تبدیل به retinal می شوند و بعد این retinal به کبد متصل می شوند و سپس در سلول های بدن مورد استفاده قرار می گیرند . (برای فهم بیشتر این قسمت به شکل صفحه ۶ توجه شود)

Functions of vitamin A

۱. نقش عمده ای در دید در شب (دید سیاه_سفید) دارند.

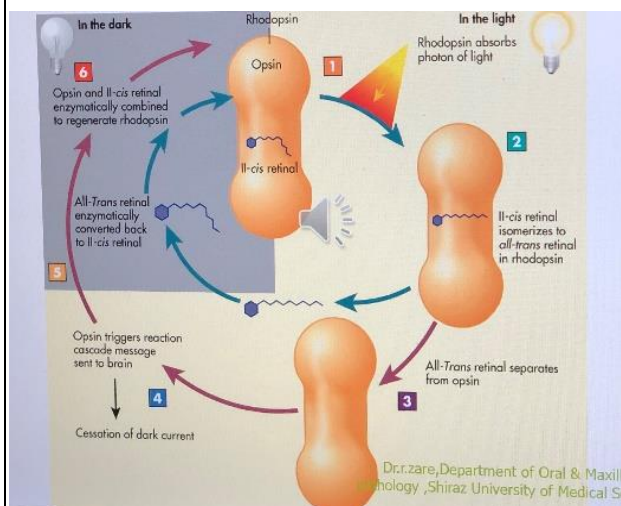
۲. ویتامین A باعث تمایز منظم اپی تلیوم مترشحه موکوزی می شود و در صورت کمبود ، اپی تلیوم متاپلازی سنگفرشی پیدا می کند و به اپی تلیوم شاخی تمایز می یابد. در واقع روند متاپلازی در کمبود ویتامین A با سرعت ادامه می یابد و همان طور که می دانیم متاپلازی روندی است که قبل از خیلی از سرطان ها دیده می شود.

۳. افزایش ایمنی و مقاومت به عفونت ها

۴. photoprotective , antioxidant.

۵. کمک کننده به رشد در دوران جنینی

۶. باعث تمایز سلولی می شود



وقتی نور به رودوپسین می تابد یکسری اتفاقاتی در اشکال مختلف ویتامین A ایجاد می شود که باعث dark vision (دید در شب) می شود. به فرم فعال ویتامین A در چشم برای دید در شب All_trans retinoic Acid (ATRA) می گویند. این فرم به رسپتوری به نام retinoic Acid receptor (RAR) متصل می شود.

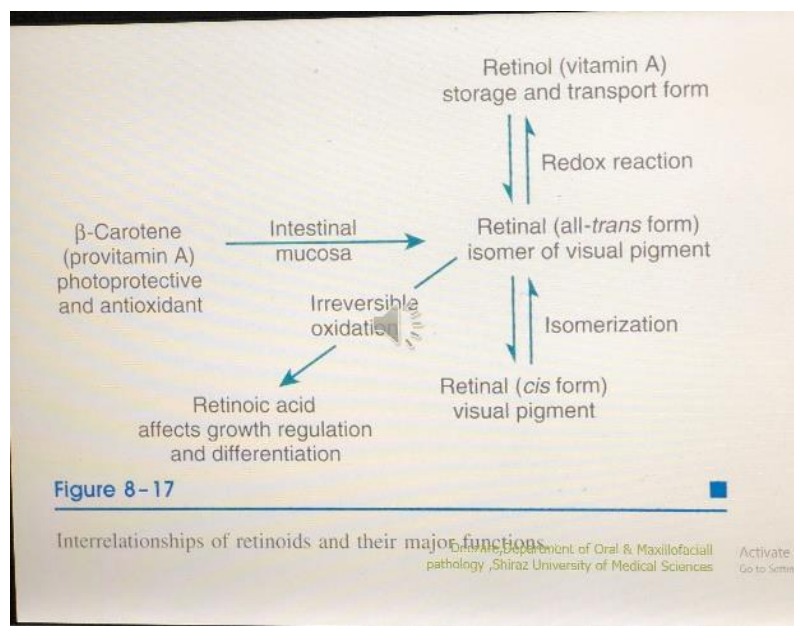
مجموعه ATRA و RAR باعث یکسری تغییراتی در Growth factor ها می شوند که نتیجه آن پیشرفت پروسه متاپلازیا و تمایز سلولی است. علاوه بر این ویتامین A بدن را در عفونت ها مقاوم می کند و به تقویت ایمنی همورال کمک می کند و باعث مهار تولید RBP از کبد می شود. همان طور که می دانیم در فاز عفونت حاد RBP از کبد تولید می شود.

انواع فرم های ویتامین A:

بتاکاروتن ← فرم خوراکی ویتامین A

Retinol ← فرم انتقالی آن

در روده ها بتاکاروتن تبدیل به retinal می شود. Retinol نیز به retinal تبدیل می شود و دید در شب را ایجاد می کند خود retinal هم می تواند به retinoic Acid تبدیل شود که در تمایز و تنظیم رشد تاثیر دارد. (شکل برای فهم)



کمبود ویتامین A (Vitamin A deficiency):

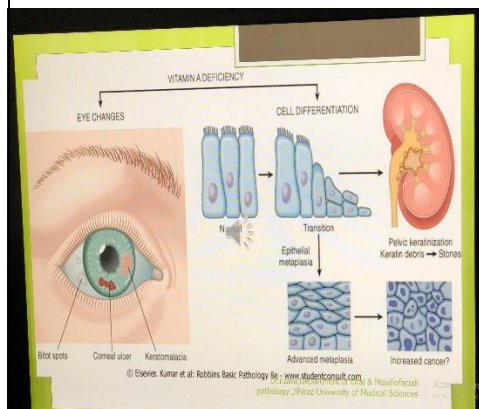
۱. خشکی چشم (xerophthalmia): چون اپی تلیوم طبیعی که حاوی موکوس بود دیگر وجود ندارد. تبدیل به یک اپی تلیوم شاخی می شود و باقی مانده مواد شاخی به صورت صفحات کدر یا نقاط Bitot در چشم تجمع پیدا می کند و باعث ساییدگی سطح قرنیه، تخریب قرنیه و در آخر Keratomalacia و نابینایی کامل می شود.

۲. Squamous metaplasia: که خود این متاپلازیا و ریزش مواد شاخی در نواحی مانند renal، باعث تجمع سنگ در کلیه ها می

شود (renal stone)

۳. **Hyperkeratosis** : که باعث هایپرپلازی اپیدرم و بسته شدن غدد پوستی می شود و به دنبال آن گرانولوماتوز فولیکولی یا پاپولی اتفاق می افتد.

۴. **نقص ایمنی** : باعث افزایش مرگ و میر ناشی از بیماری هایی مانند سرخک ، پنومونی و اسهال خونی می شود.



در شکل زیر اختلال در روند تمایز را مشاهده می کنید که در چشم باعث زخم و در نهایت keratomalacia و نایبانی کامل می شود و این اختلال در کلیه ها باعث Advanced metaplasia می شود که خود پیش زمینه ای برای یک Cancer است.

مسمومیت با ویتامین A (v A toxicity) :

علائم مسمومیت حاد: سر درد ، سرگیجه، تهوع، بی حسی ، تاری دید.

علائم مسمومیت مزمن: کاهش وزن ، تهوع و استفراغ ، درد مفاصل و استخوان ها ، تحلیل استخوان و یا شکستگی استخوان

مسمومیت با ویتامین A در دوران بارداری باعث malformation در جنین می شود.

ویتامین D:

- ویتامین محلول در چربی است که در حفظ مقادیر طبیعی کلسیم و فسفر پلاسما موثر است.
- ساخته شدن این ویتامین درون زاد است یا endogenous production به این صورت که در پوست و رژیم غذایی ما ، ماده پیش ساز کلسترول تحت تاثیر پرتو فرابنفش به ویتامین D3 تبدیل می شود که ۸۰ درصد ویتامین مورد نیاز ما از این طریق تولید می شود.

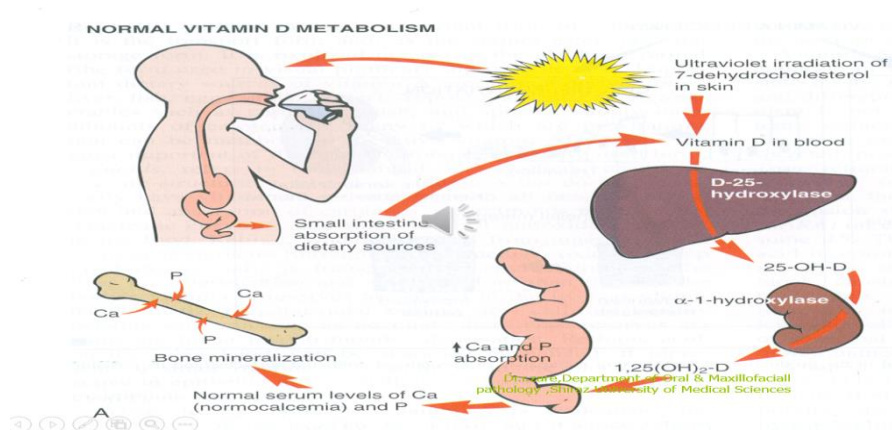
- جذب این ویتامین در روده انجام می شود.

- در کبد به 25-OH-D و در کلیه به $1,25-(OH)^2-D$ تبدیل می شود.

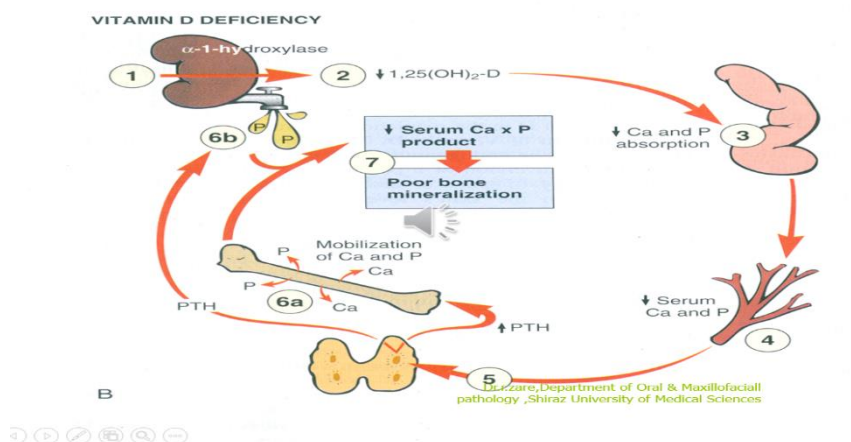
عملکرد ویتامین D:

به جذب روده ای کلسیم و فسفر کمک می کند، همراه با (Parathyroid Hormone) PTH در جابجایی کلسیم از استخوان همکاری می کند، جذب مجدد کلسیم وابسته به PTH را در لوله های دیستال کلیه تحریک می کند.

شکل زیر، شکل شماتیک چرخه ویتامین D و تبدیل شدن آن در کلیه و کبد است. این ویتامین در جذب روده ای کلسیم و فسفر و در ایجاد تعادل کلسیم و فسفر در پلاسما کمک بسیاری انجام می دهد و همراه با PTH در جابجایی کلسیم از استخوان همکاری می کند.



در عکس زیر چرخه ای نشان داده شده است که هیپوکلسیمی باعث افزایش PTH می شود:



بنابراین آلفا-۱-هیدروکسیلاز از کلیه ها فعال می شود و با سه روش باعث افزایش ویتامین D فعال می شود:

۱. جذب کلسیم از کلیه را افزایش می دهد

۲. دفع کلیوی کلسیم را کاهش و دفع کلیوی فسفر را افزایش می دهد

۳. کلسیم را از استخوان ها حرکت می دهد

بنابراین کلسیم سرم نرمال می شود و فسفر سرم کاهش میابد و هاپو فسفاتمی ایجاد می شود که باعث می شود معدنی شدن استخوان متوقف شود.

Table 8-13. CAUSES OF RICKETS OR OSTEOMALACIA

1. Decreased endogenous synthesis of vitamin D
 - a. Inadequate exposure to sunlight
 - b. Heavy melanin pigmentation of skin (blacks)
2. Decreased absorption of fat-soluble vitamin D in the intestine
 - a. Dietary lack
 - b. Biliary tract, pancreatic, or intestinal dysfunction
3. Enhanced degradation of vitamin D and 25-OH-D
 - a. Phenytoin, phenobarbital, rifampin induction of cytochrome P-450 enzymes
4. Impaired synthesis of 25-OH-D
 - a. Diffuse liver disease
5. Decreased synthesis of 1,25(OH)₂-D
 - a. Advanced renal disease with failure
 - b. Vitamin D-dependent rickets type I (inherited deficiency of renal α_1 -hydroxylase)
6. Target organ resistance to 1,25(OH)₂-D
 - a. Vitamin D-dependent rickets type II (congenital lack of or defective receptors for active metabolite)
7. Phosphate depletion
 - a. Poor absorption—long-term use of antacids, which bind phosphates and render them insoluble
 - b. Renal tubular disorders, acquired or congenital, causing increased excretion

بیماری های کمبود ویتامین D:

۱. راشیتیزم یا Rickets در کودکان در حال رشد

۲. Osteomalacia در بزرگسالان

در جدول مقابل علل این دو بیماری به طور خلاصه آمده است.

اگر کمبود ویتامین D در دوران شیرخوارگی باشد بیشتر مورفولوژی سر و قفسه سینه تغییر می کند ولی وقتی که کودک راه می رود تغییر شکل ها در ستون مهره ها، لگن و استخوان های بلند نیز مشخص می شود.

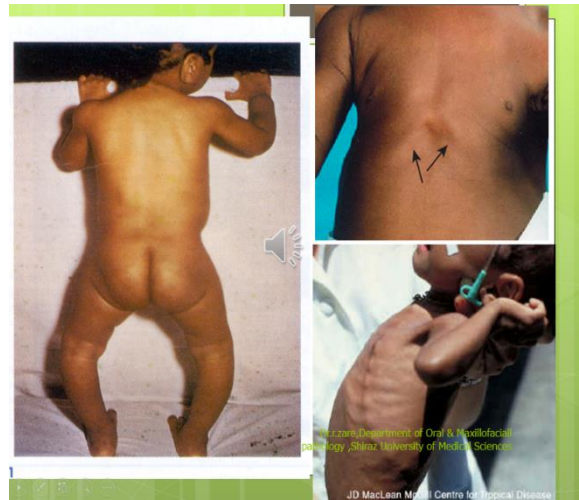
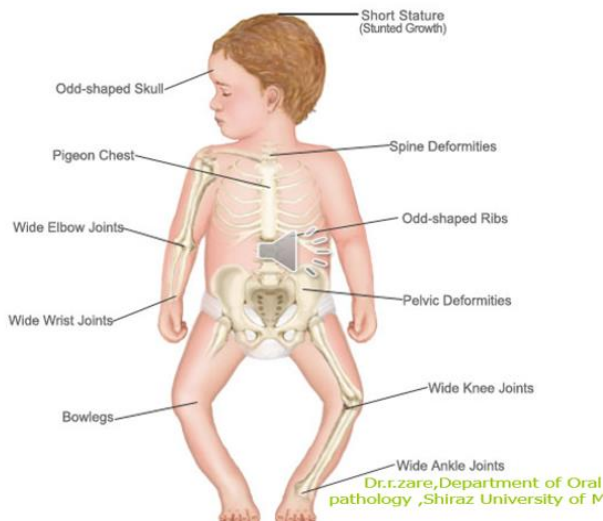
در osteomalacia استخوان ها ضعیف و مستعد شکستن می شوند و بیشتر از همه جسم مهره ها و گردن درگیر می شود. افزایش رشد غضروف اپیفیزی را داریم و بستر معدنی نشده در این استخوان ها افزایش میابد و توده های بد شکل غضروف (که بسیاری از آن ها به داخل مغز استخوان هم وارد می شوند) مشاهده می شوند

و اما Skeletal deformation هایی که مشاهده می شود و شیوع بیشتری دارند :

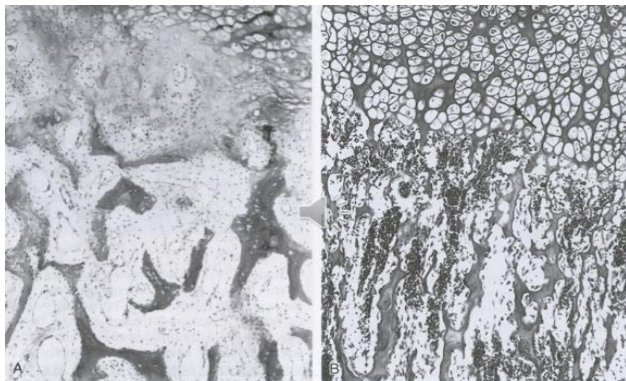
- Carniotabes: که استخوان آهیانه با فشار فرو می رود و با رفع فشار، خاصیت برگشت الاستیکی دارد.
- Frontal bossing: که برجسته شدن پیشانی به دلیل افزایش استئوئید می باشد و سر حالت مربعی پیدا می کند.
- Rachitic rosary: که در محل اتصالات دنده به غضروف، افزایش استئوئید یا غضروف مشاهده می شود که شبیه تسبیح می شود. سینه حالت کبوتری پیدا می کند و جناغ به سمت جلو حرکت می کند.

- Lumbar lordosis (گودی زیاد کمر) و bowing of legs (پا پرانتزی) نیز مشاهده می شود.

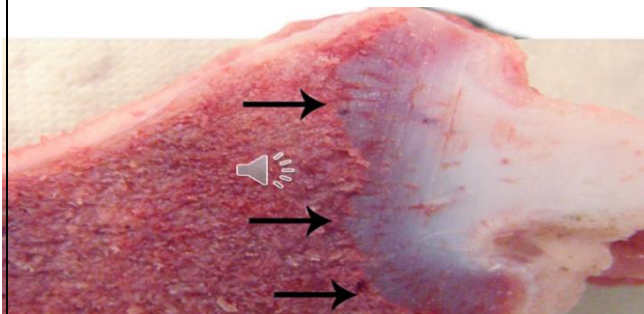
The Effects of Rickets



در شکل بالا سمت راست پاهای پرانتزی ، جلو آمدن جناغ و افزایش غضروف در محل اتصال دنده به غضروف دیده می شود.



در شکل مقابل قسمت A همان Rachitic costochondral junction می باشد که نظم ساختاری غضروف به هم خورده است. بعضی از Trabeculae ها قدیمی هستند . در بعضی از قسمت ها استخوان به خوبی شکل گرفته است ولی در بعضی قسمت ها استئوئید کلاسیفیه نشده و به صورت روشن دیده می شود. در شکل B تبدیل مرتب غضروف به استخوان را داریم و نظم ساختاری حفظ شده است.



شکل مقابل نیز تبدیل نامنظم غضروف به استخوان را نشان می دهد که نظم ساختاری در برش میکروسکوپی دیده نمی شود.

ویتامین C یا آسکوربیک اسید:

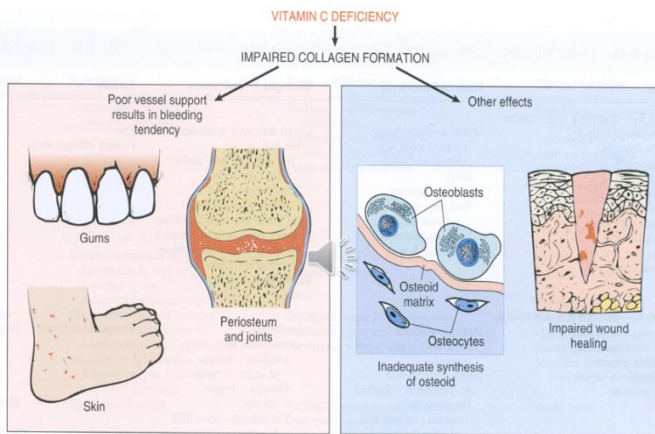
- ✓ محلول در آب
- ✓ به صورت درون زا در بدن ساخته نمی شود پس انسان وابسته به مصرف خوراکی و غذایی این ماده است.
- ✓ در شیر و جگر و ماهی و میوه و سبزیجات وجود دارد

عملکرد این ویتامین:

- ترمیم زخم و محدود کردن عفونت ها
 - این ویتامین باعث ساخته شدن کلاژن می شود (پاور اشاره شده است که باعث هیدروکسیله شدن پروتو کلاژن، پایداری شکل مارپیچی آن و برقراری cross linking کافی می شود).
 - ویتامین C یک آنتی اکسیدان خوب است.
- امروزه با تولید اسید آسکوربیک کمبود ویتامین C کاهش یافته اما کمبود ثانویه آن در افراد مسن، تنها، الکلی های مزمن، دیالیز صفاقی و همودیالیز می شوند و شیرخوارهایی که با شیر خشک بدون مکمل غذایی تغذیه می شوند دیده شده است.

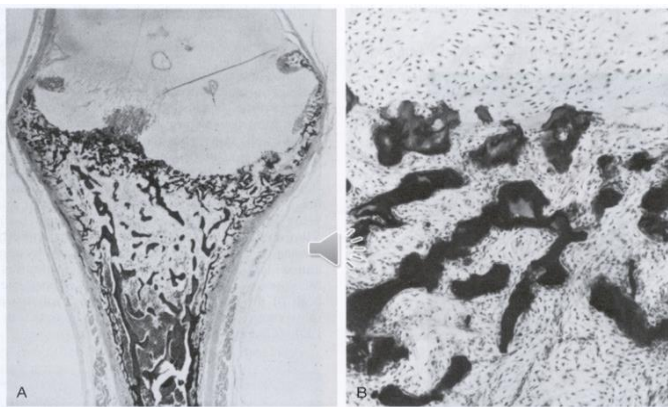
آثار کمبود ویتامین C:

- (۱) در کمبود ویتامین C درگیری و خشونت در کودکان بیشتر می شود
- (۲) طبق مطالب ویتامین C باعث ایجاد و حفظ شکل مارپیچی رشته های کلاژن می شود و در اتصال متقاطع الیاف کلاژن نقش دارد پس در کمبود این ویتامین الیاف کلاژن دیواره عروق به خوبی شکل نمی گیرند و باعث خونریزی می شوند. این خونریزی میتواند از purpura تا Ecchymoses تغییر کند. این خونریزی ها میتواند در جاهای مختلف بدن و در مفاصل هم ایجاد شود. اگر در نواحی مغزی باشد کشنده است؛ مثلا اگر در نواحی مغزی retrobulbar و زیر عنکبوتیه باشد کشنده است.
- (۳) کمبود ویتامین C در Skeletal charge ها نیز موثر است. در این اختلال، ماتریکس یا بستر osteoid ناکافی است بنابراین جذب مجدد بستر کلاژنی مختل یا کند می شود و رشد زیاد غضروف را در خار های صفحاتی که به ناحیه متافیز برآمده می شود را داریم. پهن شدن اپی فیز هم دیده می شود.
- (۴) اختلال در ساخته شدن الیاف کلاژن و به دنبال آن نقص در ترمیم زخم.
- (۵) پاور: مانند راشیتیس بیشتر شدن مینرالیشن یا کلسیفیکیشن را داریم.



در شکل سمت چپ به دلیل اختلال در الیاف کلاژن دیواره عروق خونریزی داریم که این خونریزی در نواحی مختلف و اندازه های مختلف است مثلاً در لثه، پا، مفاصل و... داریم

در شکل سمت راست اختلال در بستر Osteoid داریم و Osteoid کافی تشکیل نمی شود. در روند ترمیم زخم با کندی ترمیم به دلیل کاهش الیاف کلاژن مواجهیم.



در شکل A پهن شدن غضروف اپی فیزی و برجسته شدن توده های غضروف به استخوان کنارش را مشاهده می کنیم (بالای شکل A غضروف است)

در شکل B معدنی شدن متراکم قطعات استخوانی وجود ندارد و استئوئید تازه ای به دلیل کمبود ویتامین C تشکیل نشده است.