

## BIOHEMIJSKE FUNKCIJE JETRE I METABOLIČKI POREMEĆAJI

Jelenka Nikolić

Institut za biohemiju, Medicinski fakultet, Niš

**Kratak sadržaj:** Specifična anatomska i enzimska organizacija jetre omogućava da ona ima centralnu ulogu u metaboličkim reakcijama organizma, stvarajući na taj način esencijalne uslove za normalno funkcionisanje i drugih organa, tkiva i organizma kao celine. Biohemijske funkcije jetre uključuju mnoge metaboličke reakcije vezane za kontrolu metabolizma ugljenih hidrata, masti, proteina, hormona, vode i minerala. Pored toga jetra posjeduje vrlo efikasan sistem za metabolizam i detoksifikaciju mnogih endogenih i egzogenih supstanci, droga i ksenobiotika. Važna uloga jetre je i u regulaciji nivoa hormona. Procesom sinteze i ekskrecije žuci jetra raguliše digestiju i apsorpciju lipida i liposolubilnih vitamina. Jetra sintetiše proteine plazme; albumine, fibrinogen i većinu globulina, kao i lipide i lipoproteine i faktore koagulacije. Disfunkcija jetre može nastati kao posledica delovanja različitih faktora koji dovode do niza poremećaja u normalnim funkcionalnim aktivnostima jetre, što se klinički manifestuje odgovarajućom simptomatologijom i potvrđuje specifičnim funkcionalnim testovima.

**Ključne reči:** jetra, funkcije, metabolizam, sinteza, ekskrecija, detoksifikacija, disfunkcija

### Uvod

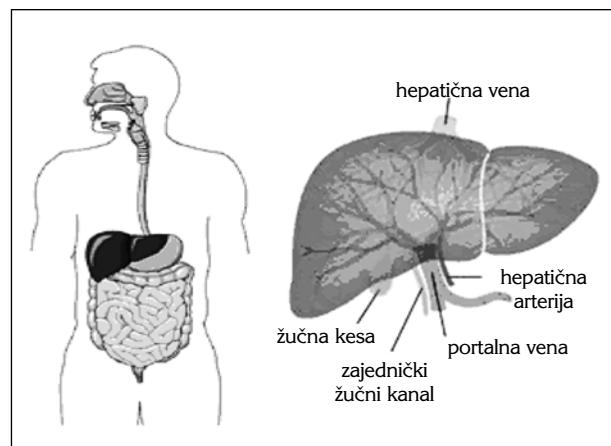
Jetra je organ koji, zahvaljujući multiplim biohemijskim funkcijama, ima značajnu ulogu u održavanju različitih homeostatskih procesa u organizmu. Nutritivne materije apsorbovane iz digestivnog trakta kao aminokiseline, masne kiseline, holesterol, ugljeni hidrati, vitamini, minerali se dopremaju do jetre gde pretrpljuju metaboličku konverziju, deponuju se ili se razgrađuju. U jetri se odigravaju procesi sinteze mnogih proteina krvne plazme, faktora koagulacije, holesterola. Ona reguliše nivo hormona u plazmi, reguliše glikemiju, važna je u procesima detoksifikacije i drugim procesima.

### Anatomsko-strukturne karakteristike jetre

Jetra se sastoji od dva režnja, levog manjeg i desnog većeg, između kojih, sa donje strane, ulaze grane jetrine arterije i portalne vene. Sa tezinom od

1,2–1,5 kg ona predstavlja najveći organ u organizmu čoveka.

Hepatičnom arterijom jetra dobija arterijsku krv bogatu kiseonikom dok se portnim krvotokom, kojim dobija 70% krv, u jetru dopremaju nutritivne materije apsorbovane iz gastrointestinalnog trakta koje se dalje u njoj metabolišu. Ogranci portne vene formiraju kapilare. Iz venskih kapilara preko leve i desne hepatične vene krv odlazi u centralnu venu, venu kavu inferior, blizu desne pretkomore. Na taj način jetra je dobro obskrbljena krvlju, protok krv kroz jetru iznosi 1,5 L/min.



Slika 1 Anatomski položaj jetre i vaskularizacija

Adresa autora:

Jelenka Nikolić  
Biohemijski institut, Medicinski fakultet  
Bulevar Zorana Đindjića 81, 18 000 Niš  
Tel.: 018 522001  
Fax: 018 238 770  
e-mail: nikdan@bankerinter.net

Pored toga jetra poseduje i izražen sistem limfnih i žučnih kapilara. Žučni kanali prate portnu arteriju i portnu venu (portni trijas). Žuč iz hepatocita preko zučnih kanalića i odvodnog žučnog kanala odlazi iz jetre, spaja se sa cističnim kanalom žučne kese formirajući zajednički žučni kanal koji, zajedno sa pankreasnim kanalom, ulazi u duodenum preko Vaterove ampule (1, 2).

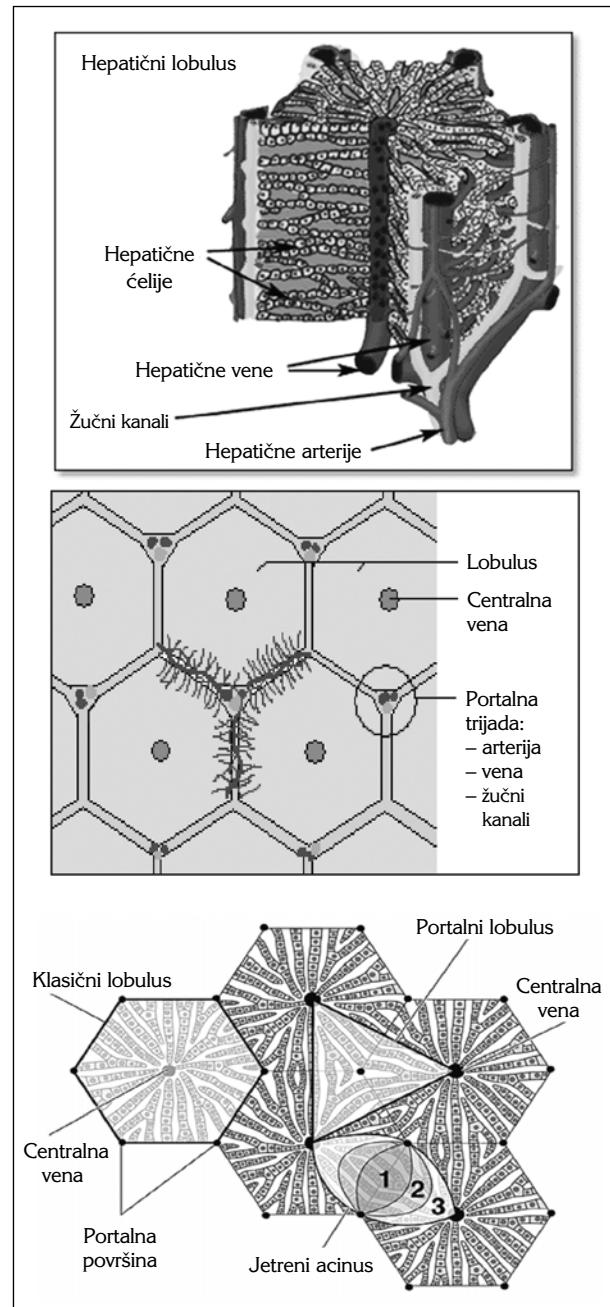
### Ćelije jetre

Jetra je organ koji se karakteriše visokom funkcionalnom sposobnošću koja je često usko povezana sa drugim organima što je od esencijalnog značaja za postojanje života. Osnovnu strukturu i funkcionalnu jedinicu jetre čini acinus (lobulus) koji je heksaedričnog oblika. Centralna hepatična venula je u centru lobulusa i paralelno portnim delom grane vene porte, hepaticne arterije, žučni i limfnii kanali. Parenhimne epitelne ćelije jetre su zrakasto raspoređene oko centralne vene.

Krvni sudovi se šire radijalno prema periferiji formirajući sinusoidne koji se ulivaju u centralnu hepatičnu venu. Sinusoidi se formiraju iz ogranačica hepaticne vene i hepaticne arterije a ograničeni su filtrirajućim endotelijalnim ćelijama i Kupferovim ćelijama. Kupferove ćelije potiču iz mononikroblastičnih ćelija. Karakterišu se prisustvom lizozomalnih hidrolitičkih enzima tako da imaju sposobnost fagocitoze stranih ćestica i bakterija. Pored toga poseduju receptore za imunoglobuline i komplement i sekretuju mnoge faktore inflamatornog odgovora. Zahvaljujući Kupferovim ćelijama jetre, koje čine 80% ukupne fagocitne populacije makrofaga, jetra ima značajnu imunološku funkciju.

U odnosu na snabdevanje krvlju svaki acinus ima tri zone. Zona 1 čine hepatociti neposredno oko vene porte, bogata je mitohondrijama i lizozomima. Zona 3 predstavlja perivenozni deo, nalazi se na periferiji acinusa. Bogata je endoplazmatskim retikulumom i karakteriše se velikom metaboličkom aktivnošću. Između njih je zona 2. Centralni deo, zona 1, je u najvećoj meri perfundovan krvlju, tj. kiseonikom i hranljivim materijama. Unutar pomenutih zona prisutna je stalna supstratna i metabolička koordinacija. Najosjetljivija na oštećenje je zona 3, dok je zona 1 važna u zaštiti i regeneraciji jetre.

Parenhimne ćelije jetre, hepatociti, čine 60% ćelija jetre. To su poligonalne ćelije raspoređene zrakasto od sredine ka periferiji acinusa. Hepatociti imaju dva pola, vaskularni pol koji je okrenut prema sinusoidu (sinusoidalni) i kanalikularni pol koji je okrenut prema žučnom kanalu (bilijarni). Sinusoidalna površina hepatocita okrenuta je prema krvi, gde se vrši izmena između hepatocita i plazme, a kanalikularna prema žuči, gde se odvija jednosmerna razmena između parenhimnih ćelija i kanalikularne žuči.



Slika 2. Struktura hepaticnog acinusa i zonalizacija hepatocita  
<http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/liver/anatomy.html>

Ćelije koje oblažu sinusoidu su Kupferove ćelije (fiksirane makrofage). To su endotelijalne ćelije koje čine 30% ćelija jetre i pripadaju retikuloendotelijalnom sistemu. U toku infekcija i trauma ove ćelije se aktiviraju i sekretuju niz humoralnih medijatora (TNF, interleukine, hidrolaze, kolagenaze, prostaglandine). Sadrže specifične receptore za insulin, glukagon i lipoproteine. Prostor između sinusoida okružen hepatocitima je Diseaseov prostor. On sadrži intersticijalnu

tečnost preko koje se vrši razmena hranljivih sastojaka i terminalnih metabolita.

Itove ćelije (Stelatne ćelije) leže u Diseovim prostorima, imaju zvezdastu strukturu i mogu depnovati masti i vitamin A kao i neke druge liposolubilne vitamine. U izvesnim situacijama, kao što je oštećenje jetre, mogu da se transformišu u fibroblaste i da sintetišu kolagen. One imaju ulogu i u regulaciji portalnog krvotoka.

Pit-ćelije su »killer« limfociti vezani za endotelijum. One pokazuju citotoksične efekte u odnosu na tumorske ćelije ili virusima napadnutih ćelija. Pit ćelije su prirodni limfociti ubice koji su važni u imunoj funkciji jetre, štite od bakterija, toksina, virusa i kancer-skih ćelija. Ostale ćelije nalaze se u strukturi potpornih tkiva vaskularnom i žučnom sistemu (3, 4).

### *Struktura hepatocita*

Ćelijska membrana hepatocita je složene građe sa jasno izdiferenciranim sinusoidalnim i bilijarnim polom između kojih se nalazi intracelularni prostor. Sinusoidalni deo se odlikuje bogatstvom receptora i transporter-a.

Organele prisutne u hepatocitima se karakterišu prisustvom specifičnih enzima i drugih komponenti, koje omogućavaju mnoge reakcije vezane za metabolizam i energetski promet, sintetske i detoksikacione reakcije.

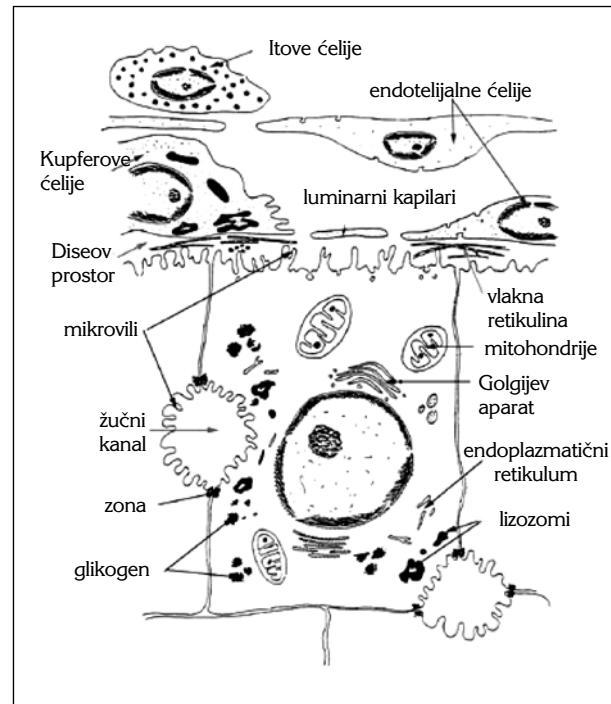
Mitochondrije jetre su važne za proces oksidativne fosforilacije i produkciju energije kroz aktivnost enzima uključenih u proces beta oksidacije masnih kiselina i limunski ciklus.

Naboran endoplazmatski retikulum je mesto sinteze triacylglycerola i mnogih proteina.

Glatki endoplazmatski retikulum sadrži mikrozome koji su bogati enzimima koji učestvuju u detoksifikaciji, konjugaciji, sintezi steroida i žučnih kiselina. Goldži aparat ima ulogu u produkciji lipoproteina (VLDL), u sekreciji žučnih kiselina i albumina u sintezi glikoproteina.

Peroksizomi su organele bogate oksidazama koje zahtevaju kiseonik za oksidaciju supstrata i dovođe do stvaranja vodonik peroksida koji se razlaže katalazom. U peroksizoma se vrši delom i oksidacija etanola i nižih masnih kiselina (7–18 C atoma).

Lizozomi su bogati hidrolitičkim enzimima i u njima se mogu deponovati minerali, gvožđe, bakar i žučni pigmenti.



Slika 3 Ultrastruktura hepatocita

### **Funkcije jetre**

U jetri je identifikovano više od 500 različitih funkcija. Najvažnije među njima su:

- metaboličke
- stvaranje i ekskrecija žuči
- sintetske
- detoksikacione i
- deponovanje nekih materija.

Jetra ima sposobnost regeneracije i mogućnost zadržavanja funkcija i kod očuvanja funkcionalnog parenhima od jedne četvrtine.

### **Metaboličke funkcije jetre**

Za jetru se može reći da predstavlja centralni organ metaboličkih reakcija vezanih za promet svih nutritivnih materija kao i u prometu mnogih materija koje nisu nutritivne prirode egzogenog ili endogenog porekla. Jetra ima važnu ulogu u metabolizmu ugljenih hidrata, metabolizmu masti i liposolubilnih vitamina, u metabolizmu proteina, preuzimanju bilirubina iz krvi, konjugovanju i ekskreciji putem žuči.

### *Metabolizam ugljenih hidrata*

Jetra ima važnu ulogu u regulaciji glikemije, ona preuzima višak glukoze iz krvi i deponuje u obliku glikogena procesom glikogeneze. U stajima hipo-

glikemije razgradnjom glikogena procesom glikogenolize jetra omogućava dobijanje glukoze za regulaciju glikemije. U stanjima kada su rezerve glikogena male, jetra je u stanju da sintetiše glukozu iz neuglavno-hidratnih materija kroz proces glikoneogeneze.

#### *Metabolizam masti*

U jetri se vrši oksidativna razgradnja masnih kiselina i oslobođa energija. Acetyl-KoA u jetri može da posluži za sintezu acetonskih tela koja se putem krvi dopremaju do ekstrahepatičnih tkiva gde se koriste kao energetski materijal. U jetri se vrši sinteza holesterol-a, fosfolipida i lipoproteina. Jetra sintetiše holesterol i preuzima holesterol iz cirkulacije iz ostaka hilomikrona i VLDL. Sintetisani holesterol se esterifikuje u jetri i ubacuje u cirkulaciju. Jetra metaboliše masne kiseline i fosfolipide i uzima učešće u metabolizmu i deponovanju liposolubilnih vitamina.

Jetra je glavno mesto konverzije ugljenih hidrata i proteina u masne kiseline i triacilglicerole, koji se iz jetre dopremaju i deponuju u masnom tkivu. Sinteza žučnih kiselina iz holesterol-a u jetri je važan način u dispoziciji holesterol-a putem žuči.

#### *Metabolizam proteina*

Jetra je odgovorna za sintezu mnogih proteina neophodnih za normalnu vitalnu funkciju. Značajna je kako u procesu sinteze proteina tako i u procesu katabolizma aminokiselina i detoksikaciji amonijaka kroz proces sinteze uree. Jetra je glavno mesto sinteze plazma proteina, izuzev gama-globulina i reguliše nivo aminokiselina u plazmi.

Glavni proteini koji se sintetišu u jetri su:

- albumini krvne plazme,
- $\alpha_1$ -globulini – HDL holesterol, glikoproteini, haptoglobin, mukoproteini,
- $\alpha_2$ -globulini – ceruloplazmin, makroglobulin, plazminogen, protrombin),
- $\beta$ -globulini – LDL, VLDL, transferin.

Većina faktora koagulacije sintetiše se u jetri: fibrinogen, faktori V, VIII, XI, XII i faktori čija sinteza zavisi od vitamina K (II, VII, IX, X). U vitamin K-zavisnim proteinima vitamin K omogućava gama-karboksilaciju ostataka glutaminske kiseline uz učešće vitamina K zavisne karboksilaze.

Klinički znaci koji asociraju sa poremećajima sinteze proteina su:

- koagulopatije, koje nastaju zbog deficit-a faktora koagulacije,
- povećanje holesterol-a u krvi zbog povećane sinteze ili zbog intrahepatične ili posthepatične holestaze,
- hipoproteinemija, koja je praćena ascitesom ako je manja od 10 g/L.

– hiperglobulinemija, koja nastaje kompenzatorno smanjenju albumina kada dolazi do inverznog odnosa A/G.

Jetra je glavni organ u metabolizmu aminokiselina zahvaljujući prisustvu enzima metabolizma aminokiselina, transaminaza, dezaminaza i dekarboksilaza. Amonijak, kao konačan produkt katabolizma aminokiselina jetra uklanja kroz ciklus reakcija sinteze uree i manjim procentom kroz proces sinteze glutamina. Aktivnosti nekih od ovih enzima, AST i ALT, imaju dijagnoastički značaj u proceni oštećenja jetre. Poremećaji vezani za ovu metaboličku funkciju jetre manifestuju se pojavom hiperamoniemija i pojavom hepatične encefalopatije. Generalizovana ili selektivna aminoacidurija je najčešće posledica hepatocelularnog oštećenja (5–7).

#### *Metabolizam hormona*

Insulin i glukagon se inaktiviraju proteolizom i deaminacijom, tiroksin i trijodtironin dejodinacijom, steroidi se metabolišu u tetrahidroderivate, a estrogen se prevodi u estriol i estron i konjuguje.

#### *Detoksikacione funkcije jetre*

Uloge jetre u detoksikaciji ogledaju se kroz:

- filtriranje krvi i uklanjanje velikih toksina
- sintezu i sekreciju žuči koja sadrži holesterol i druge liposolubilne materije i
- jetra enzimski metaboliše razne hemijske materije i toksine.

U jetri postoji efikasan sistem detoksikacije različitih toksičnih supstanci kako endogeno stvorenih, potencijalno toksičnih metabolita, tako i egzogeno unetih supstanci, lekova i toksina. Mnogi lekovi (acetaminofen, metotreksat, izoniazid, tetraciclini, eritromicin, hlorpromazin, metildopa DDT), beneficijalne supstance (alkohol, kafein, nikotin), pesticidi i industrijske supstance (ugljentetrahlorid, trinitrotoluol), u organizam bivaju podvrgnute biotransformaciji tj. metabolizmu različitim enzimima lokalizovanim unutar hepatičnih ćelija. Za liposolubilne supstrate to je način njihove ekskrecije iz organizma. Takve liposolubilne materije imaju visok afinitet za masno tkivo i ćelijске membrane gde se deponuju, ukoliko se ne razgrade i izlaze iz organizma. Do njihovog oslobođanja dolazi u stanjima pojačane fizičke aktivnosti, stresa ili gladovanja, što se manifestuje zamorom, glavoboljom, slabom memorijom, pojmom palpitacija, muhom i bolovima u stomaku.

Jetra poseduje dva mehanizma za prevođenje liposolubilnih hemijskih materija u hidrosolubilne derivate koji se lako ekskretuju putem žuči i urina.

- Faza I biotransformacije (oksidacija, redukcija, hidroliza), je nesintetski proces koji se tipično prvo

odigrava da bi se povećala hidrofilnost supstrata stvaranjem hidroksil, karboksi ili epoksid funkcionalne grupe, koje mogu kroz fazu II da pretrpe proces konjugacije što povećava njihovu solubilnost i renalnu ekskreciju.

- Faza I se odigrava u glatkom endoplazmatskom retikulumu uz učešće velikog broja enzima citohrom P450 sistema procesom oksidacije i hidrosilacije. Identifikovano je oko 50 enzima citohrom P450 sistema koji se karakterišu više-manje izraženom supstratnom specifičnošću, što je uzrok pojave interakcije u metaboličkim efektima droga. Intermedijerni produkti ove reakcije su visoko reaktivni i toksičniji od supstrata koji se metabolije i mogu štetno da deluju na jetru i organizam. Pojedine droge stimulišu a druge inhibišu enzime ovog sistema.
- Faza II detoksikacije se odigrava u citoplazmi reakcija konjugacije. To je sintetski proces koji se vrši sa različitim jedinjenjima: glukuronskom kiselinom, sulfatima, glutationom, aminokiselinama i dr.

Konjugacija sa glukuronskom kiselinom zahteva UDP-glukuronsku kiselinu i aktivnost enzima UDP-glukuronid transferaze, što se dešava i kod konjugacije bilirubina. Sulfatna konjugacija zahteva aktivan sulfat, 3-fosfoadenozin-5-fosfatosulfat (FAFS) i aktivnost enzima sulfotransferaze. Za konjugaciju procesom acetilacije potreban je acetil-KoA i učešće specifičnih acetiltransferaza. Tiosulfat konjugaciona reakcija je važna u detoksikaciji cijanida. Cijanidi sa tiosulfatom daju tiocijanate. Konjugacija glicinom zahteva prethodno aktivirani supstrat i učešće ATP i KoA. Prenošenje aktivnog supstrata na amino grupu glicina ostvaruje se uz učešće enzima acil-N-glicin transferaze. Klasičan primer je detoksikacija benzoeve kiseline u hipurnu kiselinu.

Individualna razlika u reaktivnosti i odgovoru na različite hemijske materije je različita, što je genetski uslovljeno. Stetno delovanje lekova i drugih supstanci je u zavisnosti od doze i dužine delovanja, kao i od individualnog stanja organizma. Ispoljava se kao direktno toksično delovanje i nastankom toksičnog hepatita, ili u vidu idiosinkrastne reakcije i pojavom holestazonog hepatita, dok neke materije mogu imati i kombinovane efekte (8–10).

#### *Funkcija deponovanja i čuvanja*

Jetra ima sposobnost deponovanja i čuvanja glikogena, masti, vitamina, gvožđa za potrebe organizma.

#### *Ekskretorna funkcija jetre*

Jedna od najvažnijih uloga jetre je sinteza i sekrecija žuči. Žuč je sekret koji u najvećem procentu

sadrži bilirubin i druge porfirinske derivate, žučne kiseline u formi žučnih soli, holesterol, teške metale, enzime, lecitin, i u najvećem procentu vodu. Žuč pred toga može sadržati i neke komponente unete hranom ili lekove. Primarni pokretači izlaska elektrolita i vode u procesu formiranja žuči su žučne soli, koje se sekretuju u formi micela. U hepatičnoj žuči koncentracija žučnih soli je oko 20 nmol/L, a sekrecija je energetski zavisan proces. Žuč se sekretuje u biljarne kanalikule, koje čine oko 13% membranskih struktura hepatocita. Žučne soli i fosfolipidi održavaju i holesterol u rastvorenom stanju, tj. u formi micela, gde promena koncentracije nekog od ovih konstituenata može poremetiti ravnotežu i dovesti do stvaranja kamenaca. Ekskrecija konjugovanog bilirubina odvija se mehanizmom aktivnog transporta i energetski je zavisan proces. U slučaju infektivnih, toksičnih ili opstruktivnih procesa u jetri može doći do retencije žuči i njenog otežanog izlučivanja, što rezultuje žutom prebojenošću kože i vidljivih sluzokoža (žutica).

#### *Uloga žučnih kiselina u digestiji i apsorpciji masti*

Žučne kiseline vrše emulzifikaciju masnih globula u miclele i na taj način povećavaju površinu za delovanje lipaza. Miclele su agregati lipida sastavljeni od masnih kiselina, holesterola, monoglycerida kao i liposolubilnih vitamina.

Homeostaza holesterola se održava zahvaljujući žučnim kiselinama. Svakodnevno se kod ljudi oko 500 mg holesterola transformiše u žučne kiseline i eliminiše putem žuči. Žučne kiseline regulišu metabolizam holesterola preko efekata na limitirajuće enzime sinteze holesterola. Sekretovane žučne kiseline podležu enterohepatičnoj cirkulaciji.

#### **Disfunkcija jetre**

Na disfunkciju jetre ukazuje pojava određenih kliničkih simptoma kao što su: žutica, portna hipertenzija, neuropsihijatrijski poremećaji (hepatična encefalopatija), endokrini poremećaji, simptomi avitaminoze liposolubilnih vitamina i simptomi koji nastaju kod određenih metaboličkih poremećaja.

Disfunkcija jetre može da nastane u različitim tipovima oštećenja jetre kao što su: direktno oštećenje jetre, oštećenja uzrokovana imunološkim mehanizmima ili kao posledica holestaze.

Disfunkcija jetre može nastati i u sklopu neke sistemske bolesti (reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematodes) i metaboličkih bolesti jetre (hemohromoatoza, Wilsonova bolest, Rejev sindrom).

## **Uzroci i mehanizmi disfunkcije jetre**

**Infekcije.** Inflamacija i oštećenje hepatocita može nastati delovanjem inflamatornih agenasa, toksina ili imunološki, pri čemu je najčešća virusna infekcija.

**Toksini.** Mehanizmi koji dovode do disfunkcije jetre vezani su za posledice od strane hepatocita i ekstraćelijskih mehanizama kao što su: kovalentno vezivanje droga za intracelularne proteine koje uzrokuju smanjenje ATP, što dovodi do oštećenja. Delovanjem na transportne proteine kanalikularnih membrana što utiče na protok žuči. Aktivacijom citotoksičnih T ćelija i citokina. Aktivacijom apoptoze pomoći TNF alfa receptora i aktivacije intracelularnih kaspaza koje dovode do prorazimane ćelijske smrti. Pojedine droge inhibišu mitohondrijalnu funkciju preko efekta na energetsku produkciju kroz proces beta oksidacije i preko inhibicije sinteze NADP i FAD nukleotida i smanjenja produkcije ATP. Oštećenje bilijarnih kataličkih enzima može da nastane toksičnim delovanjem metabolita koji se ekskretuju u žuč.

Direktno toksično delovanje droga može biti posledica droge ili metabolita ili je izazvano nekim drugim mehanizmom pr. imunološkim odgovorom. *N*-acetil-p-benzohinon-imin (NAPQI) je metabolit acetaminofena koji je odgovoran za oštećenje jetre. On nastaje iz acetaminofena aktivnošću citohrom P-450-2E1. Acetaminofen, kao i etanol, toksične efekte izaziva sekundarno i smanjenjem intracelularnog »pool«-a glutationa. Alkohol i druge droge indukuju ovaj sistem i uzrokuju veću toksičnost.

Etanol, industrijski toksini i lekovi mogu uzrokovati oštećenje hepatocita koje može biti praćeno asimptomatskom inflamacijom ili može biti ispoljeno fulminantnim ošećenjem koje vodi progresivnoj fibrozi i cirozi jetre. Mikrozomalni enzimi, pored toga što učestvuju u degradaciji mnogih supstrata, mogu svojim efektima da prodube nastalo oštećenje jetre.

CYP2E1 povećava oksidativni stres preko aktivnosti NADPH oksidaze. Oslobađanjem i aktivacijom različitih metabolita može uzrokovati oštećenje DNK, genske mutacije i ćelijske transformacije. Smatra se da je CYTP450 glavni medijator toksičnosti i da asociira sa alkoholnom steatozom jetre (ASH), nealkoholnom masnom jetrom (NASH) i kancerogenezom. Održavanje visokog nivoa glutationa u zoni 3 veoma je važno jer je to zona gde je viša endogena produkcija toksičnih radikala i aktivacija ksenobiotika kroz mikrozomni sistem. Smanjenje jetrinog glutationa potencira hepatotoksične efekte etanola koji vode u alkoholna oštećenja jetre (steatozu, inflamaciju, nekrozu i cirozu koja su karakteristična za zonu 3 hepatocita (10–14).

**Imunološki mehanizmi** se razvijaju kada organizam ne prepoznaje sopstvene ćelije, koje su izmenjene i koje se ponašaju kao neoantigeni, i producuje antitela. Autoimuni hepatit i primarna bilijarna ciroza su autoimune bolesti.

**Poremećaji cirkulacije.** Opstrukcija portnog krvotoka dovodi do portalne hipertenzije i ascitesa, procesa koji su praćeni pojmom varicesa i masivnim krvarenjem.

**Tumori.** Mogu da se javi benigni i maligni tumori jetre kao i metastaze u jetri. Primarni maligni tumor jetre je hepatocelularni karcinom HGG, koji je češći kod muškaraca nego kod žena.

**Sistemske bolesti i ekstrahepatične bolesti** mogu uzrokovati i disfunkciju jetre. To su razne autoimune bolesti kao reumatoidni artrit, sistemska lupus eritematodes, ulcerozni kolit. Sistemske infekcije kao što je tuberkuloza, toksoplazmoza, kandidijaza kao i bolesti srca.

## **Metaboličke bolesti**

Poremećaji vezani za metaboličke procese u jetri mogu biti urođeni i stičeni. Funkcije jetre mogu biti narušene zbog akumulacije metabolita (lipida, ugljenih hidrata, metala, proteina, amonijaka). Poremećaji se mogu manifestovati i na drugim organima.

Tu spadaju: glikogenoze, porfirije, Gilbertov sindrom, Wilsonova bolest, hemohromatoza, amiloidoza. U ove poremećaje spadaju i sistemske infiltrativne bolesti kao Goscherova bolest. Većina od ovih bolesti ima nasledni karakter osim masne jetre koja spada u stičene poremećaje metabolizma i ima različitu etiologiju.

**Wilsonova bolest** ili hepatolentikularna degeneracija je urođeni poremećaj u metabolizmu bakra koji nastaje zbog poremećaja na genu 13 u delu 13q13 koji kodira sintezu transportnog proteina za bakar. Bolest se prenosi autozomalno recesivno. Otkriven je veliki broj različitih mutacija a najčešće je mutacija His1069gln. Akumulacija bakra u jetri i drugim tkivima nastaje zbog nedostatka ceruloplazmina,  $\alpha_2$ -globulina koji se sintetiše u jetri. Bolest se najčešće javlja između 10 i 20 godine starosti. Smanjeno izlučivanje bakra preko žuči uz normalnu apsorpciju na nivou intestinuma, dovodi do njegovog nagomilanjanja u jetri i progresivnog oštećenja hepatocita, mada često ne dolazi do kliničkih simptoma i kod višestrukog povećanja koncentracije bakra u jetri. U početku se bakar nagomilava u citoplazmi a kasnije i u lisozomima gde se vezuje za metalotionein. Pored jetre nagomilavanje bakra se vrši i u drugim tkivima. Nagomilan bakar u ćelijama dovodi do povećane produkcije slobodnih radikala i oštećenja proteina i lipida i izaziva nekrozu ćelija. Kod pacijenata nastaje pored hepatične i neurološka simptomatologija. Serumske vrednosti bakra su visoke, a nivo ceruloplazmina je nizak, ispod 0,2 g/L. Cilj terapije je da se smanji unos bakra putem hrane, poveća izlučivanje bakra i primene helatori koji će sa bakrom dati netoksične komplekse. Bolest je progresivna, za nekoliko godina dovodi do smrti zbog insuficijencije jetre i neuroloških poremećaja (1, 18).

### Hemohromatoza

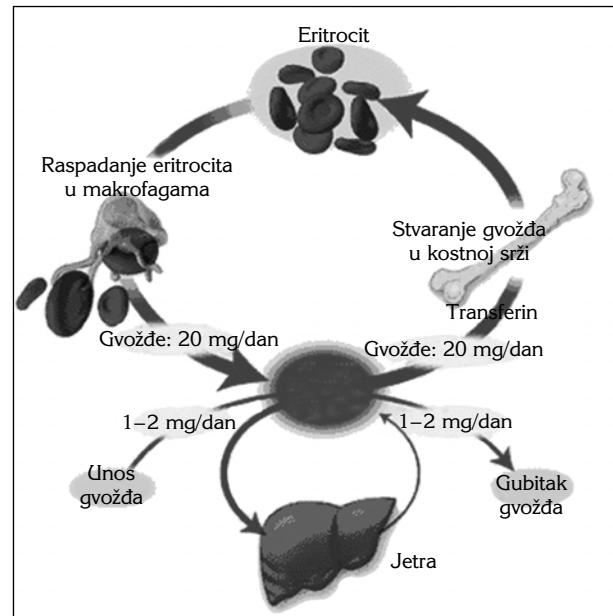
To je poremećaj koji se karakteriše nagomilanjem gvožđa u organizmu i njegovim taloženjem u raznim organima, što dovodi do reaktivnog bujanja vezivnog tkiva i pojave oštećenja organa. To je genetski uslovljen metabolički poremećaj koji se 10 puta češće javlja kod muškaraca nego kod žena u periodu od 40–50 godina starosti. Osnovni metabolički poremećaj kod hemohromatoze je povećana apsorpcija gvožđa iz creva, ili je poremećaj na nivou receptora na hepatocitima koji kontrolišu vezivanje gvožđa. Hemohromatoza se nasleđuje autozomalno recesivno. Gen za hemohromatozu je lociran na hromozomu 6 blizu HLA lokusa. Bolest se provokira većim unošenjem gvožđa putem hrane i čestih transfuzija.

U stečene hemohromatoze spada eritropoezna hemohromatoza, dijabetom i alkoholom provocirana hemohromatoza. Nagomilano gvožđe u jetri i drugim organima oštećuje ćelije povećanjem lipidne peroksidacije i pojavom nekroze ćelija. Kod hemohromatoze gvožđe se nagomilava u hepatocitima za razliku od hemosideroze koja nastaje zbog čestih transfuzija krvi gde se gvožđe nagomilava u makrofagalnim ćelijama jetre i drugih organa. Bolest se manifestuje povećanom pigmentacijom kože i pojavom bronzanog dijabetesa sa uvećanjem jetre. Češće se bolest otkriva kod muškaraca jer žene više gube gvožđe u raznim fiziološkim stanjima. Terapija ima za cilj povećanje izlučivanja gvožđa putem venepunkcija ili primena helatora. Preživljavanje bolesnika je oko 5 godina i postoji visok rizik za pojavu hepatocelularnog karcinoma (18–20).

*Poremećaji metabolizma lipida* mogu biti nasledni i stečeni. Nasledni poremećaji metabolizma lipida poznati su kao lipidoze. Zbog nagomilavanja lipida u tkivima dolazi do oštećenja raznih tkiva najčešće je to nervni sistem, zatim jetra i slezina, što je praćeno određenom simptomatologijom.

*Gaucherova bolest* je nasledna bolest poremećaja glikocerebrozida koja nastaje zbog deficit-a lizozomalnog enzima glikozil-ceramid-glikozidaze zbog čega se lipidi nagomilavaju u retikuloendotelnom sistemu jetre, oko centralnih hepaticnih vena, i slezini. Bolest se nasleđuje autozomalno recesivno. Tip I je najčešći, hroničnog je toka. Praćen je splenomegalijom, hepatomegalijom, bolovima u kostima, spontanim frakturama i mrkim pigmentacijama kože na otkrivenim mestima. Tip II se karakteriše neurološkim poremećajima, a tip III se ispoljava hepatomegalijom, splenomegalijom i neurološkim poremećajima. Laboratorijski nalaz: trombocitopenija, u Le smanjena aktivnost beta-galaktozidaze. U punktatu kostne srži, jetre i slezine otkrivaju se Gaucherove ćelije koje se sadrže velike količine feritina.

*Niemann-Pickova bolest* nastaje zbog deficit-a sfingomijelinaze koja razlaže sfingomijelin na ceramid i fosfoholin. Tip A ove bolesti je najčešće praćen ošte-



Slika 4 Homeostaza gvožđa u organizmu  
(Pietrangelo A, 2004)

ćenjem nervnog sistema i hepatosplenomegalijom. Kod tipa B, hronične forme, najpre nastaje splenomegalija a zatim hepatomegalija. Tip C se karakteriše progresivnim oštećenjem mozga. Laboratorijski nalaz: normohromna anemija i nalaz penastih ćelija u kostnoj srži. Bolest se potvrđuje nalazom deficit-a sfingomijelinaze u leukocitoma i fibroblastima zbog čega se smanjeno razgrađuje sfingomijelin koji se akumulira u tkivima. Gomilanjem u histiocitima nastaju penaste ćelije u jetri, slezini, kostnoj srži i limfnim žlezdama, bubrežima, mozgu kao i kornei. Na taj način stvara se u rožnjači Kayser-Fleicherov prsten.

*Masna infiltracija jetre* je stečeni poremećaj uzrokovani povećanom akumulacijom triglicerida u jetri koji idu i do 50% jetrine težine (normalno ih ima oko 5%). Masna infiltracija jetre može biti alkoholnog i nealkoholnog porekla.

Nealkoholni steatohepatit (NASH) nastaje zbog dužeg gladovanja, dijabetes melitusa, gojaznosti, nedostatka proteina u hrani, ulceroznog kolita i Chronove bolesti zbog loše apsorpcije, pri dužem davanju metotreksata, tetraciklina, kortikosteroida. Akutna masna jetra se može javiti u trećem trimestru trudnoće i često je fatalna. Akutna masna jetra u trudnoći se javlja u sklopu toksemije, virusnog hepatita ili holestaze. Hepatotoksini (DDT, žuti fosfor, i tetrahlorometan) takođe izazivaju nastajanje akutne masne jetre.

*Alkoholna masna jetra (ASH)* nastaje kod hroničnog alkoholizma.

Mehanizam nastanka masne jetre se tumači povećenim gomilanjem unetih masti, povećanom sintezom masti, smanjenom sintezom apolipoproteina u jetri i formiranjem lipoproteina. Jetra je najčešće uvećana i neosetljiva na palpaciju.

*Amilidoza* se karakteriše nakupljanjem nera-stvorljive belančevine, amiloida, u ekstracelularnom prostoru raznih tkiva. Postoji više oblika ovog poremećaja (primarni, sekundarni, nasledni, lokalni, senilni). Klinički poremećaji zavise od stepena infiltracije i dužine bolesti. Funkcionalni testovi su minimalno promjenjeni (21).

*Deficit  $\alpha_1$ -antitripsina* je najčešći genski uzrokovani poremećaj metabolizma. Nasleđuje se autozomalno kodominantno a gen se nalazi na hromozomu 14 na mestu 14q32.1.  $\alpha_1$ -antitrypsin je  $\alpha_1$ -globulin koji inhibiše neke proteaze kao što su trypsin, elastaza, kolagenaza, i tako štiti tkiva od proteolize. Njegov deficit dovodi do destrukcije tkiva, prvenstveno pluća i jetre.

Glikogenoze su bolesti nagomilavanja glikogena u tkivima zbog poremećaja aktivnosti enzima koji učestvuju bilo u sintezi ili u razgradnji glikogena. Postoji više tipova glikogenoza.

Tip I: Nedostatak glukozo-6-fosfataze, Von Gierkeova bolest, gde dolazi do akumulacije glikogena u jetri, a rezerve glikogena su metabolički inertne zbog nedostatka glukozo-6-fosfataze, što se manifestuje hipoglikemijom. Zbog povećanog uključivanja glukozo-6-P u pentozni put dolazi do povećane sinteze purinskih baza i hiperurikemije.

Tip II: Pompeova bolest – nedostatak lizozomalne kisele maltaze zbog čega se glikogen nagomilava prvenstveno u mišićima (kardiomegalija).

Tip III: Korjeva bolest – granična dekstrinoza. Bolest nastaje zbog neaktivnosti enzima koji razlaže granične dekstrine stvorene dejstvom fosforilaza, amilo-1,4-glukan transferaze, kao i zbog neaktivnosti amilo-1,6-glukozidaze. Kod obolelih se javlja stalna, manje izražena hipoglikemija.

Tip IV: Anderesenova bolest – amilopektinaza. Zbog nedostatka enzima grananja dolazi do nagomilavanja glikogena nepravilne strukture u jetri i slezini sa neobično dugim lancima.

Tip V: McArdleova bolest. Nedostatak mišićne fosforilaze nastaje zbog urođene neaktivnosti mišićne fosforilaze. Glikogen deponovan u mišićima ne koristi se kao izvor glukoze, pa se javljaju bolovi i grčevi mišića koji su češći posle fizičkog napora.

Tip VI: Glikogenoza-Hersova bolest. Nastaje zbog nedostatka jetrine fosforilaze. Simptomi su slični kao kod glikogenoze tipa I i III, hipoglikemija je u blažoj formi.

*Porfirije.* Porfirije su urođeni ili stečeni poremećaji specifičnih enzima biosinteze hema sa akumulacijom porfirina i njihovih prekursora.

#### *Stečeni nutritivni i metabolički poremećaji*

Nutritivni i metabolički poremećaji mogu da se javi kod pacijenata sa hroničnim bolestima jetre.

*Hipoalbuminemija* se često javlja kod bolesnika sa portnom hipertenzijom.

Malapsorpcija masti i liposolubilnih vitamina nastaje kao posledica nedostatka žučnih kiselina u intestinumu kod hronične holestaze. Nedostatak vitamina A dovodi do poremećaja vida, nedostatak vitamina D uzrokuje osteomalaciju, a deficit vitamina K do poremećaja hemostaze zbog njegovog učešća u sintezi nekih faktora koagulacije.

*Hiperamonijemije* su urođeni ili stečeni poremećaji u detoksifikaciji amonijaka.

Urođene bolesti nastaju zbog urođenih metaboličkih grešaka vezanih za:

- defekti enzima sinteze uree (CPS, OCT, ASS, ASL, Ar, NAGS),
- transportne defekte u sintezi uree (hiperornitemija),
- organske acidemije (metil-malonična acidemija, propionat acidemija),
- poremećaje oksidacije masnih kiselina (defekt karbitina) i
- urođenih grešaka koje vode oštećenju jetre i sekundarno izazivaju hiperamonijemiju,
- tirozinemija,
- bilijarne atrezije,
- Wilsonove bolesti.

Stečene bolesti praćene povećanjem amonijaka su:

- Reyev sindrom,
- oštećenja jetre (infekcija, toksini, alkohol),
- visoko-dozna hemioterapija, teške infekcije i dr.

Hiperamonijemije asocijiraju sa urođenim bolestima aminokiselina i obično se manifestuju povraćanjem, iritabilnošću, grčevima, somnolencijom i komom. Mada se najčešće manifestuju kod novorođenčadi mogu biti prisutne i kod školske dece i adolescenata u vidu povraćanja, poremećaja razvoja i poremećajem ponašanja (7).

*Hepatična encefalopatija* je metabolička bolest koja se karakteriše neuropsihijatrijskom simptomatologijom. Kao akutan sindrom nastaje kod akutnog hepatita indukovanih toksinima i lekovima, a kao hroničan sindrom nastaje kod ciroze jetre. Simptomi su pospanost, apatična i koma dok se neurološki ispoljava pojmom lepršavog tremora, poremećajem u govoru, povećanjem mišićnog tonusa. Smrt nastupa zbog edema mozga. Dolazi do povećanja nivoa amonijaka i GABA u mozgu. U likvoru i plazmi se javlja povećanje nivoa glutamina, nižih i srednje lančanih masnih kiselina, dok je nivo razgranatih aminokiselina smanjen. Terapija se usmerava na smanjenju nivoa amonijaka (22, 23).

**Kliničke manifestacije jetrine disfunkcije**

Disfunkcija jetre se ispoljava simptomima i znacima hepatitisa, žutice, ciroze, hepatocelularnog karcinoma i oštećenja hepatocita što se odražava na proces sinteze proteina u jetri zbog čega dolazi do

- smanjenja nivoa albumina i drugih proteina krvi,
- smanjenja hepatičnog klirena amonijaka i pojave hepatične encefalopatije,

- abnormalne sekrecije i akumulacije bilirubina u serumu, i
- pojave ascitesa zbog povećanja sinusoidnog pritiska.

U cilju postavljanja dijagnoze i praćenja terapije i shoda bolesti pristupa se izvođenju proba i testova za ispitivanje funkcije i procenu stepena oštećenja jetre.

## BIOCHEMICAL FUNCTIONS OF LIVER AND METABOLIC DISORDERS

Jelenka Nikolić

*Institute of Biochemistry, School of Medicine, Niš*

**Summary:** Specific anatomic and enzyme organization of liver enables its central role in metabolic reactions of organism, thus creating essential conditions for normal function of other organs and tissues in organism as well. Biochemical functions of liver include many metabolic reactions regarding metabolic control of carbohydrates, lipids, proteins, hormones, vitamins, water and minerals. In addition, liver has a very efficient system for metabolism and detoxication of many endogenous and exogenous substances, drugs and xenobiotics. The liver is also involved in regulation of hormone levels. It synthesizes proteins such as plasma albumin, fibrinogen, and most globulins, lipids and lipoproteins. The important functions of the liver include production of blood-clotting factors. In the process of synthesis and excretion of bile, liver makes regular digestion and absorption of lipids and liposoluble vitamins. Dysfunction of liver can occur as a consequence of many factors leading to many disorders in normal functional activities of liver, which clinically manifests by corresponding symptoms and can be confirmed by specific functional tests.

**Key words:** liver, functions, metabolism, synthesis, excretion, detoxication, dysfunction

## Literatura

1. Tolman K, Rej R. Liver function. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Saunders Company, Philadelphia, 1999; 1125–77.
2. Golubović G. Struktura i funkcija jetre i hepatobilijarnog sistema. u Interna medicina. Ed. Manojlović D. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2003; 783 –5.
3. Kocić G. Jetra. u Biohemija Ed. Koračević D, Bjelaković G, Đorđević V, Nikolić J, Pavlović D. Kocić G: Savremena Administracija, Beograd, 1996; 958–69.
4. Jungermann K, Katz N. Functional specialisation of different hepatocyte populations, *Physiol Rev* 1989; 69: 708–64, 1989.
5. Majkić-Singh TN. Funkcija jetre, u: Medicinska Biohemija, Farmaceutski fakultet, Beograd, 1994; 580–615.
6. Nikolić J. Metabolizam proteina i aminokiselina. u: Biohemija Ed. Koračević D, Bjelaković G, Đorđević V, Nikolić J, Pavlović D. Kocić G. Savremena Administracija, Beograd, 2003; 410–523.
7. Nikolić J. Aminokiseline i neproteinska azotna jedinjenja. u: Laboratorijska dijagnostika poremećaja metabolizma proteina i neproteinskih azotnih jedinjenja Ed Bjelaković G, Đorđević V. Medicinski fakultet, Niš, 2004; 155 –82.
8. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349 (5): 474–85.
9. Đorđević D, Nikolić J, Stefanović V. Ethanol interactions with other cytochrome P450 substrates including drugs, xenobiotics, and carcinogens. *Pathol Biol (Paris)*. 1998; 46 (10): 760–70.
10. Sturgill MG, Lambert GH. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanism sof liver injuryand methods of monitoring hepatic function. *Clin Chem* 1997; 43: 1512–26.
11. Nikolić J. Oštećenje jetre alkoholom, monografija, Sven, Niš, 1999.
12. Reed JC. Apoptosis-regulating proteins as targets for drug discovery. *Trends Mol Med* 2001; 7: 314–9.
13. Pessayre D, Mansouri A, Haouzi D, Fromenty B. Hepatotoxicity due to mitochondrial dysfunction. *Cell Biol Toxicol* 1999; 15 (6): 367–73.
14. Kretzschmar M, Klinger W. The hepatic glutathione system – influences of xenobiotics. *Exp Pathol* 1990; 38 (3): 145–64.
15. Tilg H, Diehl, AM. Cytokines in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343 (20): 1467 –76.
16. Gunawan B, Kaplowitz N. Clinical perspectives on xenobiotic-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev* 2004; 36 (2): 301–312. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 57–69.
17. Lieber CS. The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metab Rev* 2004 Oct; 36 (3–4): 511–29.
18. Ješić R. Metabolicke i infiltrativne bolesti jetre u Interna medicina Ed. Manojlović D. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2003; 840–66.
19. Andrews N C. Disorders of Iron Metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341 (26): 1986–95.
20. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis – A New Look at an Old Disease. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2383–97.
21. Merlini G, Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349 (6): 583–96.
22. Nikolić J. Alcoholic intoxicatio. In Neurochemical markers of degenerative nervous diseases and drug addiction. Ed. Qureshi GA, Parvez H., Caudy P and Parvez S. VSP, Utrecht, Netherlands, 1998 pp 193–221.
23. Golubović G, Stajić M. Hepatična encefalopatija u: Interna medicina Ed. Manojlović D. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2003; 797–9.

Rad primljen: 10. 05. 2005

Prihvaćen za štampu: 22. 05. 2005