

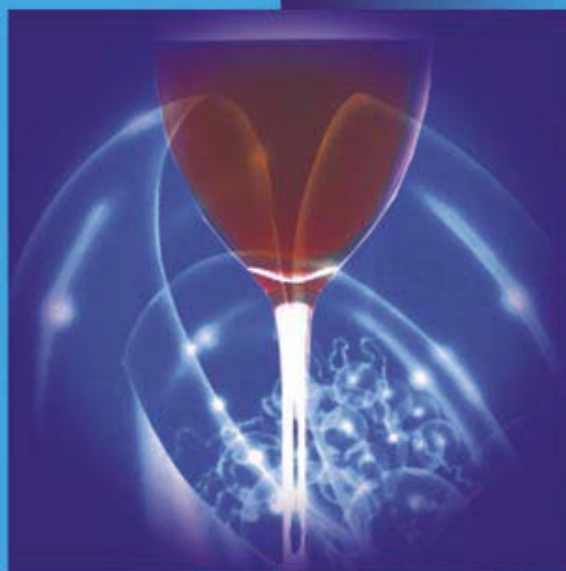
MM

MALÁ  
MONOGRAFIE

Jiří Ehrmann jr., Petr Schneiderka,  
Jiří Ehrmann

---

# ALKOHOL A JÁTRA



 GRADA

# Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

*Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.*





Copyright © Grada Publishing, a.s.

# ALKOHOL A JÁTRA

## Hlavní autor:

Doc. MUDr. Jiří Ehrmann, Ph.D.

## Spoluautoři:

Doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc.

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

## Recenzenti:

Prof. MUDr. Stanislav Štípek, DrSc.

MUDr. Eva Honsová

Kniha vyšla za podpory grantů VZ MŠMT 6198959216 a IGA MZ ČR NR/7814-3.

© Grada Publishing, a.s., 2006

Cover Photo © Corel Photos, 2006

Obrázky dodali autoři.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2519. publikaci

Odpovědná redaktorka PhDr. Viola Lyčková

Sazba a zlom Milan Vokál

Počet stran 168 + 16 stran barevné přílohy

1. vydání, Praha 2006

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

*Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.*

*Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.*

*Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.*

**ISBN 80-247-1048-X** (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6329-3 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Úvod . . . . .	11
<b>1 Vznik a výroba etylalkoholu a alkoholických nápojů . . . . .</b>	<b>13</b>
<i>(P. Schneiderka)</i>	
<b>2 Metabolismus a vylučování etylalkoholu . . . . .</b>	<b>15</b>
<i>(P. Schneiderka)</i>	
2.1 Alkoholdehydrogenázová cesta . . . . .	16
2.2 MEOS . . . . .	18
2.3 Kataláza . . . . .	18
<b>3 Laboratorní vyšetření a metody detekce a stanovení etanolu v biologickém materiálu . . . . .</b>	<b>19</b>
<i>(P. Schneiderka)</i>	
3.1 Laboratorní ukazatele konzumace alkoholu a ostatní biochemická vyšetření při abúzu alkoholu . . . . .	19
3.1.1 Testy prostupnosti a integrity membrán hepatocytu . . . . .	19
3.1.2 Vyšetření poruch metabolických funkcí jater . . . . .	23
3.1.3 Vyšetření zaměřená na poruchy v tvorbě a vylučování žluči . . . . .	33
3.1.4 Vyšetření exokrinních funkcí pankreatu . . . . .	40
3.1.5 Ostatní biochemická vyšetření . . . . .	42
3.2 Detekce a stanovení etylalkoholu . . . . .	43
<b>4 Patobiochemie akutní a chronické intoxikace etanolem . . . . .</b>	<b>45</b>
<i>(P. Schneiderka)</i>	
4.1 Akutní intoxikace . . . . .	45
4.2 Chronická intoxikace . . . . .	46
<b>5 Etanol a reaktivní radikály . . . . .</b>	<b>49</b>
<i>(P. Schneiderka)</i>	
<b>6 Etanol a metabolismus železa, hemochromatóza, porfyrie . . . . .</b>	<b>51</b>
<i>(P. Schneiderka, J. Ehrmann jr.)</i>	
6.1 Metabolismus železa . . . . .	51
6.2 Metabolismus porfyrinů, porfyrie . . . . .	52

6.3	Terminologické poznámky z pohledu histopatologa . . . . .	53
6.4	Morfologická detekce Fe v játrech . . . . .	53
6.5	Morfologické nálezy při hemochromatóze . . . . .	54
6.6	Morfologické nálezy při sekundární hemosideróze . . . . .	54
6.6.1	Morfologické nálezy při hemosideróze u alkoholického postížení . . . . .	55
6.7	Morfologické nálezy při porphyria cutanea tarda (PCT) . . . . .	55
6.8	Morfologické nálezy při erythropoetické porfyrii (EP) . . . . .	56
<b>7</b>	<b>Alkoholická steatóza . . . . .</b>	<b>57</b>
	<i>(J. Ehrmann, P. Schneiderka, J. Ehrmann jr.)</i>	
7.1	Charakteristické morfologické změny a nálezy . . . . .	57
7.1.1	Diferenciální diagnostika příčin steatózy . . . . .	59
7.2	Klinický obraz . . . . .	61
7.3	Diagnostika . . . . .	61
7.3.1	Laboratorní nálezy . . . . .	61
7.3.2	Zobrazovací metody . . . . .	62
7.4	Prognóza . . . . .	62
<b>8</b>	<b>Steatohepatitida . . . . .</b>	<b>63</b>
	<i>(J. Ehrmann, P. Schneiderka, J. Ehrmann jr.)</i>	
8.1	Charakteristické morfologické změny a nálezy . . . . .	63
8.1.1	Diferenciální diagnóza . . . . .	65
8.1.2	Morfologické prognostické znaky rizika přechodu do cirhózy . . . . .	66
8.2	Klinický obraz . . . . .	67
8.3	Diagnostika . . . . .	67
8.3.1	Laboratorní nálezy . . . . .	67
8.3.2	Zobrazovací metody . . . . .	68
8.4	Prognóza . . . . .	68
<b>9</b>	<b>Alkoholická cirhóza . . . . .</b>	<b>69</b>
	<i>(J. Ehrmann, P. Schneiderka, J. Ehrmann jr.)</i>	
9.1	Patogeneze . . . . .	69
9.2	Epidemiologie . . . . .	72
9.3	Charakteristické morfologické změny a nálezy . . . . .	73
9.3.1	Poznámky k diagnóze cirhózy pomocí jaterní biopsie . . . . .	73
9.3.2	Histologické změny . . . . .	74
9.3.3	Morfologické znaky aktivity . . . . .	74
9.3.4	Příčiny a morfologický obraz . . . . .	75
9.3.5	Diferenciální diagnóza z pohledu morfologie . . . . .	76

9.3.6	Komplikace projevující se histologickými změnami jater . . . . .	76
9.4	Diagnostika . . . . .	77
9.4.1	Klinický obraz . . . . .	77
9.4.2	Laboratorní vyšetření . . . . .	81
9.4.3	Zobrazovací diagnostické metody . . . . .	85
9.5	Prognóza alkoholické jaterní fibrózy a cirhózy . . . . .	85
<b>10</b>	<b>Komplikace jaterní cirhózy . . . . .</b>	<b>88</b>
	<i>(J. Ehrmann)</i>	
10.1	Jaterní selhání . . . . .	88
10.1.1	Etiologie a klasifikace . . . . .	88
10.1.2	Klinická symptomatologie a diagnostika . . . . .	89
10.1.3	Prognóza . . . . .	90
10.2	Portální hypertenze . . . . .	91
10.2.1	Příčiny a klasifikace . . . . .	91
10.2.2	Klinický obraz . . . . .	92
10.2.3	Vyšetřovací metody . . . . .	93
10.2.4	Jícnové varixy . . . . .	94
10.3	Ascites . . . . .	95
10.3.1	Patogeneze . . . . .	95
10.3.2	Klinický obraz a diagnostika . . . . .	96
10.3.3	Spontánní bakteriální peritonitida . . . . .	97
10.4	Jaterní encefalopatie . . . . .	97
10.4.1	Patogeneze . . . . .	98
10.4.2	Klinický obraz a diagnostika . . . . .	98
10.5	Hepatorenální syndrom . . . . .	101
10.5.1	Patogeneze a klasifikace . . . . .	101
10.5.2	Klinický obraz a diagnostika . . . . .	102
10.6	Cholestáza . . . . .	103
10.6.1	Patogeneze . . . . .	103
10.6.2	Klinický obraz a diagnostika . . . . .	104
10.7	Zieveho syndrom . . . . .	106
10.8	Význam infekce viry hepatitidy B a C . . . . .	106
10.9	Hepatoelulární karcinom . . . . .	108
10.9.1	Diagnostika . . . . .	109
10.9.2	Screening . . . . .	109
10.10	Další komplikace jaterní cirhózy . . . . .	110
<b>11</b>	<b>Léčba alkoholického postižení jater . . . . .</b>	<b>111</b>
	<i>(J. Ehrmann)</i>	
11.1	Léčba jaterní steatózy . . . . .	111

11.2	Léčba alkoholické hepatitidy . . . . .	112
11.2.1	Kortikosteroidy . . . . .	113
11.2.2	Pentoxifylin . . . . .	114
11.2.3	Antibiotika . . . . .	114
11.2.4	Prebiotika . . . . .	114
11.2.5	Nutriční podpora . . . . .	115
11.2.6	Antioxidancia . . . . .	115
11.2.7	Některé další léčebné metody . . . . .	115
11.3	Léčba jaterní cirhózy . . . . .	116
11.3.1	Propyltiouracil . . . . .	117
11.3.2	Kolchicin . . . . .	117
11.3.3	Antioxidancia . . . . .	117
11.4	Léčba komplikací . . . . .	118
11.4.1	Léčba jaterního selhání . . . . .	118
11.4.2	Léčba cholestázy . . . . .	118
11.4.3	Léčba portální hypertenze . . . . .	119
11.4.4	Léčba krvácení z jícnových varixů . . . . .	120
11.4.5	Léčba ascitu . . . . .	121
11.4.6	Léčba jaterní encefalopatie . . . . .	123
11.4.7	Léčba hepatorenálního syndromu . . . . .	123
11.4.8	Léčba hepatocelulárního karcinomu . . . . .	124
11.4.9	Léčba ostatních komplikací alkoholické hepatitidy a jaterní cirhózy . . . . .	124
11.5	Nutriční podpora u alkoholického postižení jater . . . . . ( <i>D. Vrzalová</i> )	125
11.6	Transplantace jater . . . . .	128
<b>12</b>	<b>Syndrom non-alkoholické steatohepatitidy – NASH/NAFLD, poznámky k histologické diagnóze . . . . .</b>	<b>134</b>
	( <i>J. Ehrmann jr.</i> )	
12.1	Terminologické poznámky vycházející z morfoloického obrazu . . . . .	134
12.2	Poznámky k diagnóze NASH/NAFLD pomocí jaterní biopsie . . . . .	134
12.3	Histologické změny . . . . .	135
12.4	Grading a staging . . . . .	135
12.5	Diferenciální diagnóza z pohledu morfologie . . . . .	136
12.6	Komplikace projevující se histologickými změnami jater . . . . .	136
<b>13</b>	<b>Souhrn – základní kritéria diagnostiky alkoholického poškození jater . . . . .</b>	<b>137</b>
	( <i>J. Ehrmann</i> )	
13.1	Anamnéza . . . . .	137



13.2	Fyzikální nález . . . . .	138
13.3	Laboratorní nálezy . . . . .	138
13.3.1	Hematologické změny . . . . .	138
13.3.2	Biochemické nálezy . . . . .	138
13.4	Ukazatele abúzu alkoholu . . . . .	139
13.5	Zobrazovací metody . . . . .	139
13.6	Patologicko-anatomický obraz . . . . .	140
13.7	Některé choroby nebo klinické obrazy podporující alkoholický původ jaterního poškození . . . . .	140
13.8	Shrnutí . . . . .	140
<b>14</b>	<b>Doporučená literatura . . . . .</b>	<b>142</b>
	<b>Seznam zkratk . . . . .</b>	<b>155</b>
	<b>Rejstřík . . . . .</b>	<b>159</b>

## **Poděkování**

Poděkování patří MUDr. et Mgr. D. Vrzalové za zpracování kapitoly **Nutriční podpora u alkoholového postižení jater.**

## ÚVOD

---

Minimonografie Alkohol a játra je určena široké obci čtenářů, zejména však studentům lékařských fakult a postgraduálního vzdělávání v oborech vnitřního lékařství, všeobecného lékařství, gastroenterologie, biochemie a patologie. Snahou autorů (klinik-gastroenterolog, biochemik, patolog) je přinést komplexní mezioborový pohled na alkoholické postižení jater. Úvodní kapitoly jsou věnovány problematice chemie alkoholu, metabolismu alkoholu v lidském organismu a jeho vylučování. V dalších kapitolách jsou popsány metody stanovení alkoholu v biologickém materiálu a je rozebrána patobiochemie akutní a chronické intoxikace alkoholem včetně vztahu alkoholu k reaktivním radikálům, k metabolismu železa a porfyrinů, resp. vztahu alkoholu k hemochromatóze a porfyrii. Dále je publikace rozdělena do kapitol zabývajících se alkoholickou steatózou, alkoholickou hepatitidou a alkoholickou cirhózou. U těchto jednotek je detailně podán klinický obraz včetně diferenciální diagnostiky, laboratorních nálezů a výsledků zobrazovacích metod. Ve zvláštních kapitolách jsou popsány komplikace a nastíněny způsoby léčby těchto stavů. V této části monografie je zvláštní pozornost věnována popisu charakteristických morfologických změn jater při postižení alkoholem, zejména popisu mikroskopických (histopatologických) nálezů ve vzorcích jaterní tkáň získané z bioptických odběrů tenkou jehlou. Diskutuje se o významu morfologických nálezů pro diagnostiku alkoholického postižení jater, včetně diferenciální diagnózy. Vzhledem k důležitosti problematiky je zvláštní kapitola věnována histologickému pohledu na syndrom non-alkoholické steatohepatitidy (NASH/NAFLD). Dílo je doplněno souhrnem základních kritérií diagnostiky alkoholického poškození jater, barevnou přílohou tvořenou mikroskopickými obrazy postižení jater a seznamem doporučené literatury.

# 1 VZNIK A VÝROBA ETYLALKOHOLU A ALKOHOLICKÝCH NÁPOJŮ

Etylalkohol se připravuje lihovým kvašením nebo synteticky. Nejrozšířenějším způsobem je alkoholové kvašení přírodních látek, které jsou bohaté na sacharidy: brambor, obilí, cukrové řepy, cukrové třtiny, různého ovoce. Ke kvašení se používají kultivované kvasinky (např. *Saccharomyces vini* nebo *Saccharomyces ovisformis*), v přírodě kvašení vyvolávají různé „divoké“ kvasinky (např. *Kloekera apiculata*).

Za anaerobních podmínek kvasinky přeměňují sacharidy na pyruvát a z něj tvoří sledem pouhých dvou reakcí etanol a  $\text{CO}_2$ . První reakci katalyzuje enzym pyruvátdekarboxyláza a vzniká při ní oxid uhličitý a acetaldehyd. Pyruvátdekarboxyláza obsahuje pevně navázaný koenzym tiamindifosfát. Tento enzym se v organismu žádných živočichů nevyskytuje.

Ve druhé reakci katalyzované kvasinkovou alkoholdehydrogenázou se acetaldehyd redukuje na etanol za současné dehydrogenace koenzymu  $\text{NADH}+\text{H}^+$ . Kvasinková alkoholdehydrogenáza je tetramer se 4 ionty  $\text{Zn}^{2+}$ . Alkoholdehydrogenáza kvasinek se liší strukturou od alkoholdehydrogenázy v žaludku nebo v játrech savců. U savců se jedná o dimer a každý z jeho polypeptidových řetězců váže po jednom iontu  $\text{Zn}^{2+}$ .

V kvasicím materiálu se obvykle vyskytuje mnoho dalších mikroorganismů, jejichž enzymové systémy se podílejí jak na tvorbě aromatických a chuťových látek, tak na vzniku nežádoucích sloučenin. Některé z těchto mikroorganismů vegetují již na povrchu dozrávajícího ovoce a dalších používaných surovin. Vedle etylalkoholu se proto v kvasných produktech objevují v různé koncentraci např. další alkoholy (metylalkohol, propylalkohol a izopropylalkohol, butylalkohol, vícemocné alkoholy) a jejich estery, dále aldehydy a ketony (acetaldehyd, aceton) a organické kyseliny (vinná, jablečná, citronová, malonová, jantarová). Mezi nežádoucí součásti, zvláště při přípravě alkoholických nápojů, patří kyseliny octová, máselná, mléčná a další. Obsaženy jsou samozřejmě také nezkašené sacharidy (glukóza, fruktóza) a dále polyfenoly (trísloviny, chinony aj.), přírodní barviva (červené antokyany, žluté – kvercetin a kvercitrin), pektiny, různé minerální látky a rostlinné i kvasinkové enzymy, bílkoviny a aminokyseliny (Kuttelvašer, 2003). Pro přípravu čistého etanolu se vykvašený materiál čistí rektifikací a koncentruje se destilací

a pomocí prostředků, které odnímají vodu. Alkohol určený k technickým účelům se denaturuje např. pyridinovými sloučeninami. Alkoholické nápoje se rozdělují na nedestilované (pivo, víno) a na destiláty (rum, whisky, koňak, brandy, vodka aj.). Podle obsahu alkoholu lze také hovořit o nápojích nízkoalkoholických a o koncentrátech.

## 2 METABOLIZMUS A VYLUČOVÁNÍ ETYLALKOHOLU

Etylalkohol se v lidském organismu metabolizuje cestou alkoholdehydrogenázovou, cestou mikrozomálního systému oxidace etanolu – MEOS (cytochrom P-450IIIE1) a také pomocí katalázy z peroxizomů (Li, 1977). Kvantitativně nejvýznamnější je alkoholdehydrogenázová cesta a pouze nepatrný význam se přisuzuje účinku katalázy. Po požití se etanol rychle absorbuje do krve zčásti již v ústní dutině, dále v žaludku a v duodenu. Maximum koncentrace etanolu v krvi po jednorázovém podání se dosahuje za 1/2 až 1 hodinu. Ve skutečnosti bývá pití alkoholických nápojů rozloženo na různě dlouhý časový úsek a kombinováno s jídlem. Absorpce pak závisí nejen na množství a druhu nápoje, ale i na příjmu a složení potravy a objemu náplně žaludku. Etanol snadno difunduje do všech tělních tekutin a krví se přenáší rychle zejména do CNS, zatímco do nepracujících kosterních svalů proniká málo (Salaspuro, 1999). Nízké koncentrace se nalézají v tuku a ve tvrdých tkáních. Distribuční prostor etanolu představuje 60 % hmotnosti u žen a 70 % hmotnosti u mužů. Pro muže o hmotnosti 70 kg má tedy distribuční prostor objem téměř 50 l. Obsah etanolu v alkoholických nápojích se obvykle udává v objemových procentech (tabulka 1) a při přepočtu na hmotnostní koncentraci je nutno respektovat specifickou hmotnost etanolu, která činí přibližně 0,7900 kg.l<sup>-1</sup>.

**Tab. 1** Objemové a hmotnostní koncentrace etanolu v alkoholických nápojích

<b>Pivo</b>	5 vol. % = 5 ml/100 ml	40 g etanolu/l
<b>Bílé víno</b>	11 vol. % = 11 ml/100 ml	87 g etanolu/l
<b>Červené víno</b>	14 vol. % = 14 ml/100 ml	111 g etanolu/l
<b>Destilát</b>	40 vol. % = 40 ml/100 ml	320 g etanolu/l

Vypije-li tedy 70kilový muž 100 ml 38% destilátu, tj. 30 g etanolu, vytvoří se v jeho vnitřním prostředí koncentrace 0,6 g/l, tj. 0,6 promile etanolu. Etanol je z těla odstraňován z 90 % až 98 % oxidačními procesy a současně je ze 2 % až 10 % vylučován dechem a močí, a v zanedbatelném množství i slinami, žaludeční šťávou, žlučí a potem. Rychlost, jakou se organismus zbavuje etanolu, není u příležitostných pijáků závislá na koncentraci etanolu v krvi (sleduje kinetiku nultého řádu) a představuje přibližně 100 mg etanolu/kg tělesné hmotnosti za hodinu u mužů a 80 mg/kg hmotnosti za hodinu u žen (Ševela, 2002). Rychlost eliminace etanolu z těla chronických alkoholiků je závislá na jaterních funkcích a na celko-

vém zdravotním stavu. Aktivita enzymových systémů metabolizujících etanol u nich může být aktivována a odbourávání tím může být významně urychleno.

## 2.1 Alkoholdehydrogenázová cesta

Klíčovými enzymy alkoholdehydrogenázové cesty odbourávání etanolu jsou dva jaterní enzymy: cytozolová alkoholdehydrogenáza a mitochondriální aldehyddehydrogenáza. Jejich koenzymy jsou nikotinamidadenin dinukleotidy.

**Alkoholdehydrogenáza, AD** [systematickým názvem alkohol:NAD<sup>+</sup> oxidoreduktáza (EC 1.1.1.1)] je oxidoreduktáza katalyzující dehydrogenaci alkoholu na příslušný aldehyd:



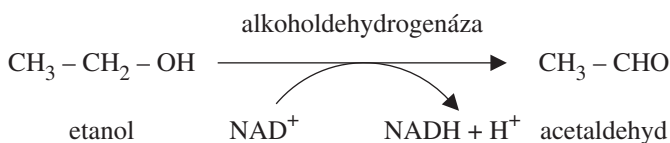
Je to metaloenzym, jehož kofaktorem je zinek nebo železo. Molekula enzymu je dimerem, jenž existuje v mnohočetných molekulových formách, kódovaných 7 geny. Jsou rozděleny do 5 tříd, které se liší strukturou, substrátovou specifitou, kinetickými vlastnostmi i lokalizací (přehledy viz Zima, 1996; Salaspuro, 1999). Tak např. třída AD I se vyskytuje v játrech, plicích, ledvinách a gastrointestinálním traktu – GIT, tj. hlavně v žaludeční mukóze, v jejunu a v ileu. Kromě dehydrogenace etanolu a jiných primárních a sekundárních alkoholů se podílí na metabolismu steroidních hormonů a katecholaminů. Třída AD II je přítomna v játrech a GIT, třída AD III je ubikvitní. Alkoholdehydrogenáza přítomná v žaludeční sliznici je výrazně aktivnější u mužů než u žen. Uvádí se, že žaludeční alkoholdehydrogenáza oxiduje u mužů až 1/5 požitého etylakoholu. Úloha žaludeční AD klesá u chronických alkoholiků vzhledem k etanolovému poškození mukózy a u pacientů trpících gastritidou způsobenou *Helicobacter pylori* (Salaspuro, 1999). AD katalyzuje oxidaci intermediárních alkoholů v metabolismu mevalonátu, který souvisí se syntézou cholesterolu cestou HMG-CoA. Vazba mezi metabolismem etanolu a mevalonátu tak může ovlivňovat hladinu cholesterolu (Keung, 1991).

**Aldehyddehydrogenáza, ALD** [systematickým názvem aldehyd:NAD<sup>+</sup> oxidoreduktáza, EC 1.2.1.3 (dříve 1.1.1.70)], je oxidoreduktáza katalyzující dehydrogenaci aldehydu na příslušnou karboxylovou kyselinu:

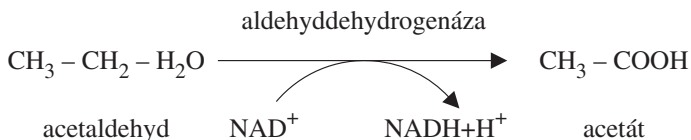


Vyskytuje se v řadě izoenzymů (popsáno 9), které jsou strukturou dimery až oligomery. Molekulová hmotnost tetrameru činí 51 000 až 55 000. V jaterním cytozolu

je přítomen hlavně ALD1, v jaterních mitochondriích hlavně ALD2 a ve fibroblastech převládá ALD3. Existuje rovněž minoritní jaterní ALD4. Enzym není příliš specifický a katalyzuje přeměnu mnoha endogenních i exogenních substrátů. Při poruše ALD2 (GLU487LYS) vzniká syndrom akutní alkoholové intolerance (AJEPB). Deficit ALD3A2 (dříve ALDH10) je příčinou Sjögrenova-Larsonova syndromu (SMAAI). Fyziologickým úkolem enzymů alkoholdehydrogenázové cesty je odbourávání etanolu produkovaného střevními bakteriemi a také etanolu přijatého v nápojích a potravě, ale zejména metabolizmus endogenních sterolů. Jaterní ALD je také zapojena do omega-oxidace mastných kyselin. Alkoholdehydrogenáza katalyzuje oxidaci etanolu na acetaldehyd:



Acetaldehyd je pak oxidován aldehyddehydrogenázou na acetát:



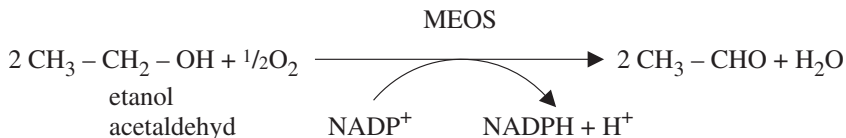
V alkoholdehydrogenázové i aldehyddehydrogenázové reakci vznikají ekvimolární množství redukovaného nikotinamidenukleotidového koenzymu  $\text{NADH} + \text{H}^+$ . Tento koenzym soutěží na vstupu do dýchacího řetězce s redukčními ekvivalenty z dehydrogenace jiných substrátů a tím může brzdit jejich zpracování. Zvýšená koncentrace  $\text{NADH} + \text{H}^+$  snižuje dále aktivitu Krebsova citrátového cyklu. Snižuje se odbourávání mastných kyselin beta-oxidací, tj. vzrůstá jejich celkový „pool“. Při zvýšeném poměru  $\text{NADH} + \text{H}^+ / \text{NAD}^+$  se zvyšuje tvorba laktátu, což může vést k hyperlaktacidemii. Ta inhibuje vylučování močové kyseliny ledvinami. Acetyl-CoA, který vzniká z acetátu, je příčinou zvýšené tvorby mastných kyselin, triacylglycerolů a cholesterolu (Murray, 1998). Méně známou mimojaterní alkoholdehydrogenázovou cestou oxidace etanolu je jeho zpracování v tlustém střevě. Podílí se na něm AD střevní mukózy a AD střevních bakterií. Etanol je do těchto částí GIT přiveden krevní cestou. Vzhledem k nízké místní aktivitě aldehyddehydrogenázy je zde acetaldehyd vzniklý v alkoholdehydrogenázové reakci jen zčásti dále oxidován na acetát. Část acetaldehydu se portálním oběhem transportuje do jater, ale část se hromadí ve střevě a může přispívat ke gastroenterologickým komplikacím chronického alkoholizmu včetně tvorby polypů a nádorů tlustého střeva.



Malé procento etanolu se alkoholdehydrogenázovou cestou zpracovává také v pankreatu, ledvinách, plicích, varlatelych a v kostní dřeni. Mimojaterní oxidace alkoholu nabývá na významu v případech jaterní cirhózy (Salaspuro, 1999).

## 2.2 MEOS

Menší podíl požitého etanolu se metabolizuje cestou mikrozomálního systému oxidace etanolu, MEOS (cytochrom P-450IIE1, Rubin, 1968). Systém je lokalizován v endoplazmatickém retikulu buněk jater, plic, ledvin, mozku a kůže. Jeho koenzymem je nikotinamidadeninindinukleotidfosfát. Produktem oxidace pomocí MEOS je rovněž acetaldehyd:



MEOS oxiduje také celou řadu dalších substrátů včetně léků a jiných xenobiotik (acetaminofen, benzen, fenoly, ketony, pyrazolové sloučeniny, izonikotinhydrazid, tetrachlormetan aj.), které také účinkují jako induktoři systému. Inhibičně působí disulfiram. Spolu s indukcí MEOS se zmnožuje endoplazmatické retikulum, což může souviset s jaterní perivenulární toxicitou etanolu a dalších nox metabolizovaných touto cestou. Přitom je zvýšena jaterní proteosyntéza s vyšší produkcí proteinů akutní fáze, apoproteinů i cytochromu P-450 (Lieber, 1988). Podíl tohoto způsobu zpracování etanolu (aktivita MEOS) vzrůstá při chronickém alkoholizmu pravděpodobně proto, že MEOS je indukovatelný etanolem.

## 2.3 Kataláza

Oxidace etanolu pomocí katalázy (EC 1.11.1.6) probíhá nejpomaleji. Jestliže je např. hodnota  $K_m$  mitochondriální aldehyddehydrogenázy pro etanol 10  $\mu\text{mol/l}$ , potom  $K_m$  katalázy je 10  $\mu\text{mol/l}$  (Montgomery, 1990). Enzym je heminového typu, tj. obsahuje porfyrinový skelet s centrálním atomem  $\text{Fe}^{3+}$ , a je lokalizován v peroxizomech. Také katalázová reakce produkuje acetaldehyd:



## 3 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ A METODY DETEKCE A STANOVENÍ ETANOLU V BIOLOGICKÉM MATERIÁLU

### 3.1 Laboratorní ukazatele konzumace alkoholu a ostatní biochemická vyšetření při abúzu alkoholu

#### 3.1.1 Testy prostupnosti a integrity membrán hepatocytu

##### *Aminotransferázy*

V oblasti testů prostupnosti a integrity membrán, které vypovídají o funkčním stavu a integritě celé jaterní buňky, se považuje stále za nejcitlivější a nejrychleji vypovídající stanovení aminotransferáz.

##### *Aspartátaminotransferáza (AST)*

**Aspartátaminotransferáza** (dříve GOT, L-aspartát:2-oxoglutarát aminotransferáza, EC 2.6.1.1) je enzym přenášející aminoskupinu z aspartátu na oxoglutarát za vzniku glutamátu a oxalacetátu. AST je přítomna v srdečním a kosterním svalu, ledvinách, játrech, pankreatu, slezině, plicích a erytrocytech (v pořadí podle klesající koncentrace). Z pohledu buněčné lokalizace jde o bilokulární enzym, neboť jedna molekulová forma enzymu se nachází v mitochondriích a druhá v cytoplazmě. Oba izoenzymy prostupují za fyziologických okolností v malé míře do krevního řečiště (poměr mitochondriální a cytoplazmatické AST je zde asi 1 : 8) a cirkulují v něm s poločasem zhruba 18 hodin.

##### *Alaninaminotransferáza (ALT)*

Úlohou **alaninaminotransferázy** (dříve GPT, L-alanin:2-oxoglutarát aminotransferáza, EC 2.6.1.2) je přenos aminoskupiny z alaninu na oxoglutarát za vzniku glutamátu a pyruvátu. Enzym je přítomen ve stejných tkáních jako AST, nejvíce je ho však v játrech a ledvinách. Je to unilokulární enzym, neboť se vyskytuje pouze v cytoplazmě. Z buněk, v nichž je obsažen, se enzym uvolňuje do cirkulace, kde jeho poločas činí asi 48 hodin. Koenzymem AST i ALT je pyridoxal-5'-fosfát (PDP). V krvi se může AST i ALT vyskytovat i bez tohoto koenzymu, což se projeví sníženou celkovou aktivitou. V purifikovaných tkáňových extraktech a v referenčních sérových materiálech pak chybí PDP zcela. Z těchto důvodů se při stanovení katalytické koncentrace AST i ALT do reakčních směsí přidává standardní množství PDP. Sta-

novení obou transamináz se nejčastěji provádí kontinuální spektrofotometrií založenou na principu spřažení transaminázové reakce s dehydrogenázovou reakcí, jejímž koenzymem je nikotinamidadeninukleotid (NAD<sup>+</sup>/NADH). Měří se změna absorbance NADH v čase při 340 nm. Mitochondriální AST lze stanovit imunochemickými metodami, v praxi se to však běžně neprovádí. Referenční rozmezí katalytické koncentrace AST a ALT (37 °C, reakce s přídatkem pyridoxal-5'-fosfátu, podle Masopusta, 1998): fS AST do 0,66  $\mu$ kat/l, fS ALT do 0,73  $\mu$ kat/l.

**Tab. 2** *Preanalytické faktory ovlivňující stanovení aktivity AST a ALT (upraveno podle Dufoura, 2002)*

Faktor	AST	ALT	Poznámka
<b>Cirkadiánní variace</b>		45% variace; maximum odpoledne, minimum v noci	Vyskytují se jak ve zdraví, tak při jaterních chorobách.
<b>Variace ze dne na den</b>	5 až 10% variace	10 až 30% variace	Ve zdraví i při jaterních chorobách.
<b>Hmotnost (BMI)</b>	40 až 50% zvýšení při vysokém BMI	40 až 50% zvýšení při vysokém BMI	Přímá úměra mezi BMI a aktivitou
<b>Fyzická zátěž</b>	3násobné zvýšení	Zvýšení vyšší u netrénovaných	Zvýšení aktivity je přímo úměrné zátěži. Projevuje se více u mužů než u žen.
<b>Skladování vzorku séra</b>	Při lab. teplotě stabilní 3 dny, při +4 °C 3 týdny, při -20 °C roky.	Při lab. teplotě stabilní 3 dny, při +4 °C 3 týdny, významný pokles při zmražení a rozmražení.	V plné krvi jsou enzymy stále 24 h, potom aktivita výrazně klesá.
<b>Hemolýza</b>	Významný vzestup	Slabý vzestup	Závisí na stupni hemolýzy
<b>Poškození svalů</b>	Významný vzestup	Slabý vzestup	Podobné zvýšení CK
<b>Ostatní</b>	Makroformy enzymu	Makroformy enzymu	Dlouhotrvající zvýšení, které postihuje jen jeden nebo druhý enzym.

Při interpretaci vyšetření transamináz platí, že zvláště ALT je citlivým indikátorem poruchy prostupnosti membrán hepatocytu: již pouhé omezení přívodu živin způsobené stagnací krve v játrech při kardiální insuficienci způsobí vyplavení enzymu z buněk. Pro AST zase může být vodítkem skutečnost, že při lehčích poruchách prostupnosti buněčné membrány se nejprve uvolňuje cytoplazmatická AST, při nekróze a rozpadu celé buňky se uvolní i mitochondriální AST. Diagnostická senzitivita ALT se udává okolo 83 %, diagnostická specifická vůči jedincům s nehepatálními chorobami okolo 84 %. Naproti tomu je diagnostická specifická i senzitivita AST

pod 70 %. Pro účely posouzení hloubky poškození hepatocytu a prognosticky užitečným vodítkem zůstává i nadále poměr AST : ALT (obě v  $\mu\text{kat/l}$ , tzv. de Ritisův koeficient). Hodnoty vyšší než 0,7 až 1,0 jsou prognosticky závažnější a svědčí pro rostoucí podíl buněčných nekrotizací. Nejvyšší hodnoty katalytických koncentrací (tj. aktivit) AST i ALT v séru bývají popisovány u akutní virové hepatitidy. V prodromálním stadiu stoupají na dvojnásobek normy a na vrcholu onemocnění, 1 až 2 týdny po nástupu ikteru, mohou dosahovat v průměru až 50násobku normy. Pak klesají a při nekomplikovaném průběhu se okolo 8. týdne normalizují. Pomalejší je normalizace u hepatitidy B a při cholestatickém průběhu onemocnění. Chronické hepatitidy naproti tomu mívají pouze 2- až 5násobné zvýšení AST a ALT.

U alkoholové jaterní choroby zřídka kdy překročí hladiny transamináz v séru hodnotu  $5 \mu\text{kat/l}$ . To se částečně vysvětluje úbytkem pyridoxalofosfátu, který je koenzymem transamináz a jehož nedostatek je pro alkoholiky typický. AST jsou více zvýšené než ALT, takže poměr AST : ALT je obvykle vyšší než 2. Vzestup transamináz s hodnotami asi 30násobnými proti normě bývá u toxického poškození jater, např. chlorovanými uhlovodíky a faloidinem. Na rozdíl od toho mívají lékové a alkoholové intoxikace mnohem mírnější vzestup. Velmi vysoké hodnoty AST i ALT nacházíme někdy u infekční mononukleózy a při akutním městnání v játrech. Obstrukční ikterus může být bezprostředně po nástupu doprovázen až 10násobnými hodnotami transamináz, zvýšení zde však bývá přechodné a hladiny transamináz se během několika dnů vracejí k normě.

### **Glutamátdehydrogenáza (GMD)**

Pro játra je dále relativně specifickým enzymem glutamátdehydrogenáza (GMD, L-glutamát:NAD(P) + oxidoreduktáza, deaminující; EC 1.4.1.3). „Specifická“ je založena na faktu, že v játrech je až 10krát více GMD než v kterékoliv jiné tkáni. Je to mitochondriální enzym, který je kromě jater přítomný i v buňkách srdečního svalu a ledvin, v menší míře také v mozku, kosterním svalstvu a leukocytech. Jeho fyziologickou úlohou je oxidace glutamátu, který se přes meziprodukt a po deaminaci přeměňuje na 2-oxoglutarát. Není příliš substrátově specifický pro L-glutamát a katalyzuje přeměnu i dalších aminokyselin. Jeho koenzymy mohou být  $\text{NAD}^+$  i  $\text{NADP}^+$ . Enzym se po odumření buněk ocitá v extracelulárním prostoru a posléze v cirkulaci, kde fyziologické rozmezí jeho katalytické koncentrace dosahuje u mužů  $0,123$  a u žen  $0,088 \mu\text{kat/l}$ . Pro interpretaci nálezu je nejdůležitější, že masivní vzestup GMD je projevem nekrotizujícího průběhu jaterního poškození nebo neoplazie. Při obstrukcích a cholestáze rostou aktivity až 10násobně, a to pravděpodobně díky indukci nitrobuněčné syntézy enzymu. Diagnostická senzitivita samotného vyšetření GMD je však pod 50 %, což je patrně jeden z důvodů malé po-