Fyziologie jater

doc. MUDr. Zdeněk Wilhelm, CSc., MUDr. Peter Hegyi

Játra jako jeden z metabolicky nejvýkonnějších a nejvýznamnějších orgánů lidského organizmu se podílejí na řadě fyziologických funkcí; účastní se metabolizmu hlavních substrátů – sacharidů, lipidů, proteinů, řadu látek syntetizují, podílejí se na metabolizmu hormonů i vitaminů, jsou významným depotem řady látek. Neméně významné jsou funkce detoxikační. Jaterní tkáň je přizpůsobena ke všem výše zmíněným funkcím neobvyklým v těle naprosto ojedinělým způsobem krevního zásobení. Každá noxa s účinkem na jaterní buňku se pak projeví změněným metabolizmem s řadou laboratorních i klinických korelátů. Mezi látky s významným potenciálem ovlivnění výše zmíněných funkcí zařazujeme i farmaka. Je dobré o možných vztazích mezi jednotlivými funkcemi jaterního parenchymu vědět, poněvadž změny se mohou vyskytovat i u lidí, obecně považovaných za zdravé.

Klíčová slova: sacharidy, lipidy, proteiny, syntéza proteinů, vitaminy, mikronutrienty, detoxikace.

Játra jsou metabolicky vysoce výkonný orgán, který u dospělého člověka váží okolo 1,5 kg. Probíhají v nich reakce intermediárního metabolizmu, kdy jsou metabolizovány látky tělu vlastní i cizí, přičemž je syntetizovaná i celá řada významných látek. Játra jsou současně významným exkretorickým orgánem, místem s významnou aktivitou makrofágů i rezervoárem krve, uplatňující se především v období krevních ztrát.

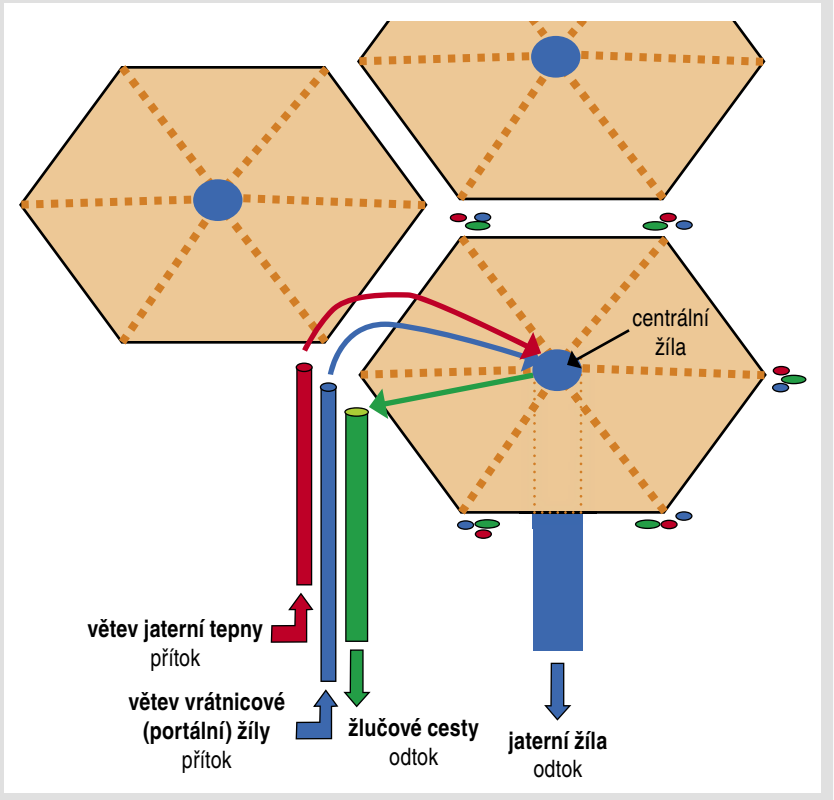
Jaterní krevní oběh

Splanchnická oblast je významně prokrvena, hovoří se o 25–30 % minutového krevního objemu. Je absolutně nejvyšší ze všech orgánových systémů. Funkční jednotkou jater je jaterní lalůček. Okysličená krev na úroveň jaterního lalůčku je přiváděna interlobárními větvemi jaterní artérie (tvoří okolo 25 % přiváděné krve do jater). Souběžně s arteriální krví proudí žilními větvemi vrátnicové žíly (v. portae) žilní krev právě z oblasti splanchniku (tvoří okolo 75 % přiváděné krve). Portálním oběhem se do jater dostávají vstřebané substráty a za přítomnosti kyslíku jsou aerobně metabolizovány. Odkysličená a na vstřebané substráty chudá krev je následně odváděna do centrální žíly jaterního lalůčku (obrázek 1). Přesně opačným směrem, tedy proti toku krve jaterním lalůčkem proudí ve žlučových kanálcích v jaterních sinusoidách vzniklá žluč. Ta je následně žlučovými cestami svedena do zásobníku žluči – žlučníku (1, 3, 7).

Centrální žíly jsou prvotními větvemi jaterní žíly, ústící do dolní duté žíly (obrázek 2). Jaterní buňky – hepatocyty – nacházející se v těsné blízkosti větví jaterní tepny i vrátnicové žíly (označované jako periportální hepatocyty) jsou zařazovány do skupiny – zóny I. Hepatocyty v těsné blízkosti centrální žíly pak tvoří zónu III, když přechodná zóna II se nachází mezi zónou I. a III. Tato topografie se významně uplatňuje v odlišné fyziologické funkci hepatocytů jednotlivých zón – viz tabulka 1.

Játra jsou současně i významným rezervoárem krve v organizmu. Při kontrakci jaterních cév mohou játra poskytnout krevnímu oběhu (mimojaternímu) až 50 % svého původního krevního objemu.

Obrázek 1. Schéma jaterního lalůčku, krevní oběh, žlučové cesty



Jaterní buňky

Jaterní tkáň je tvořena řadou buněk, celkový počet se odhaduje na 250 miliard (1). Nejhojněji jsou zastoupeny ***hepatocyty***, které tvoří 60–70 % buněčné hmoty jater. ***Cholangiocyty*** jsou epitelové buňky žlučových vývodů. Dále jsou přítomny ***endoteliální buňky*** sinusoid (tvoří okolo 2,8 % objemu jater), které tvoří fenestrovaný endotel jaterních sinusoidů. Zvláštním typem jsou ***Kupferovy buňky*** (tvoří 2,1 % objemu jater), které adherují na stěnu sinusoid a jsou součástí jaterních sinusů. Mají charakter tkáňových makrofágů (1, 5).

K velmi podstatným vlastnostem jaterního parenchymu patří jeho regenerace a schopnost nahradit chybějící část nově vytvořenou tkání ze zachovalých buněk. Jinak řečeno, starořecká pověst o Prométheovi a jeho potrestání Diem za přinesený oheň lidem každodenním vyklováním části jaterní tkáně dravcem

Tabulka 1. Funkce hepatocytů v závislosti na topografii v jaterním lalůčku (1)	
zóna I.	**zóna III.**
katabolizmus amino-kyselin	glykolýza
glykogenolýza	syntéza glykogenu z glukózy
syntéza cholesterolu	tvorba žluče
tvorba močoviny	ketogeneze
tvorba žlučových kyselin (v závislosti na toku žluče)	syntéza glutaminu
oxidativní energetický	tvorba žlučových kyselin
metabolizmus (zejména β-oxidace)	(nezávisle na toku žluče) biotransformace léků

a schopnost jaterní tkáně regenerovat (nikoliv však bájnou rychlostí do druhého dne) má reálný základ a v řadě případů se této regenerační schopnosti jaterního parenchymu léčebně využívá (například obnova jaterní tkáně po resekci onkologicky postiženého jaterního laloku). Po resekci 50–60 % jaterní tkáně dorostou lidská játra do předoperační velikosti během několika měsíců, přičemž přesný mechanizmus, ve kterém hrají významnou roli především humorální faktory, není ještě plně objasněn.

Funkce jaterního parenchymu

Jaterní tkáň se účastní na nejdůležitějších a specifických funkcích metabolizmu. Jedná se o metabolizmus sacharidů, lipidů, proteinů i látek, obsahujících dusík, metabolizmus steroidů. Navíc je v jaterním parenchymu syntetizována celá řada významných proteinů, systém kalikrein-kininový. Z jaterních buněk jsou uvolňovány za 6–48 hodin po výskytu lokální zánětlivé reakce tzv. proteiny akutní fáze, přičemž za vyvolávající faktor se uvádí zvýšené vylučování interleukinu IL-6, IL-1 (5, 6). Nezanedbatelná je také funkce zásobní, imunologická, ovlivnění krevní srážlivosti.

Většina funkcí jaterního parenchymu vyžaduje značnou část energie. Nepřekvapí proto značný počet mitochondrií, připadajících na jednu buňku (až 2 000, přičemž mitochondrie tvoří až 18% podíl buněčného objemu).

Nejlépe si funkce jater uvědomíme, uvedeme-li heslovitě přehled nejdůležitějších metabolických funkcí jater (1,2, 3, 4, 5, 6).

- ***Metabolizmus sacharidů***
  - glykogen (homeostáza koncentrace glukózy v krvi, hormonální regulace glykogensyntézy a glykogenolýzy)
  - glukóza (homeostáza koncentrace glukózy tvorbou glukózy z neglukózových zdrojů)
  - galaktóza (utilizace galaktózy z laktózy, biosyntéza z galaktózy)
  - fruktóza (její tvorba z disacharidu sacharózy)
- ***Metabolizmus lipidů***
  - lipoproteidy (syntéza i odbourávání VLDL, LDL, HDL)
  - mastné kyseliny (syntéza ketolátek při beta oxidaci mastných kyselin)
  - cholesterol (syntéza cholesterolu v závislosti na jeho exokrinním příjmu)
  - tvorba žluči (naprosto nezbytná pro digesci a resorpci lipidů a vitaminů rozpustných v tucích ze střeva)
  - tvorba tukových zásob
- ***Metabolizmus sloučenin dusíku***
  - aminokyseliny (syntéza neesenciálních aminokyselin, odbourávání esenciálních i neesenciálních aminokyselin, dekarboxylace aminokyselin na biogenní aminy)
  - močovina (syntéza)
  - kreatin
- ***Syntéza důležitých proteinů organizmu***
  - albumin (denně až 50 g)
  - angiotensinogen
  - alfa1-fetoprotein
  - orosomukoid
  - alfa1-antichymotripsin
  - ceruloplazmin
  - faktory krevního srážení I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII
  - inhibitory koagulace (alfa1-antitrypsin, antitrombin III, alfa2-makroglobulin, protein S, protein C)
  - fibrinolitické faktory (plasminogen)
  - inhibitory fibrinolýzy (alfa2-antiplasmin)
  - transportní proteiny (ceruloplazmin, globulin vážící kortikosteroid, růstový hormon /GH/-protein, haptoglobin, hemopexin, insulin-like growth hormon /IGF/-protein, protein vážící retinol, globulin vážící pohlavní hormony, globulin vážící tyreoidální hormony, transferin, transthyretin, protein vážící D vitamin)
  - apolipoproteiny (apo A-I, Apo A-II, Apo A-IV, Apo B-100, Apo C-II, Apo D, Apo E)
  - erytropoetin
- ***Proteiny akutní fáze***
  - faktory krevního srážení (především protrombin a fibrinogenu)
  - komplementový systém (C1–C9)
  - kalikrein-kininový-systém (prekalikrein)
  - inhibitory proteináz (α1-antitrypsin, α1-antichymotripsin)
  - opsoniny (C-reaktivní protein)
- ***Metabolizmus steroidů – inaktivace a exkrece***
  - aldosteronu
  - glukokortikoidů
  - estrogenu
  - progesteronu
  - testosteronu
- ***Skladování některých vitaminů a mikronutrientů***
  - vitamin A
  - vitamin E
  - vitamin K
  - vitamin B_1
  - vitamin B_6
  - vitamin B_{12}
  - měď
  - železo
  - aktivace vitaminu D

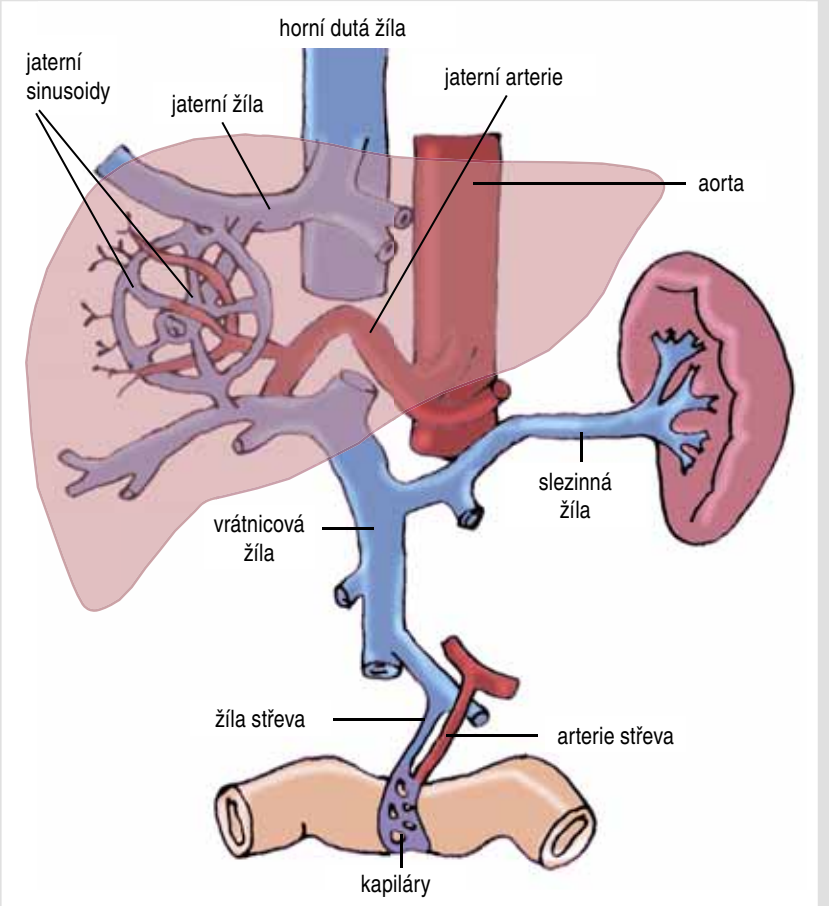
Detoxikační funkce jater

Řada látek, vznikajících v rámci metabolizmu či přijímaných z vnějšího prostředí, tvoří z velké části lipofilní sloučeniny, které nedokáže organizmus odstranit v dané podobě. Z tohoto důvodu musejí být tyto látky nejprve ***biotransformačními reakcemi*** převedeny na sloučeniny, které lze následně z organizmu vyloučit (2, 5). Tyto biotransformační reakce probíhají především v hladkém cytoplazmazickém retikulu, které obsahuje příslušné enzymy.

První fáze biotransformace se vyznačuje aktivitou tzv. monooxigenáz, přičemž dalšími možnými reakcemi jsou desaminace, oxidativní štěpení bočních vazeb cholesterolu i tvorba žlučových kyselin. Méně často se vyskytuje vyloučení látek tělu vlastních či cizích postupnou redukcí. Takto vznikají například aminoskupiny z nitrosloučenin.

Druhá fáze biotransformace se pak vyznačuje oxidací, popřípadě redukcí vznikajících metabolitů na hydrofilní vazbu. Na prvním místě bychom uvedli konjugaci s glukuronátem, sulfátem, popřípadě glycinem. Konjugací s glukuronátem vznikají tzv. glukuronidy. Pro biotransformační reakce je důležitá a nezbytná snadná aktivace řady enzymových systémů, zejména při déletrvajícím a vysokém přívodu látek, které je nutno transformovat nejprve na netoxické látky a následně je z organizmu eliminovat v podobě hydrofilních, polárních metabolitů ať už vyloučením do moči, nebo do žluče.

Obrázek 2. Krevní zásobení jater (3)



Tabulka 2. Složení žluči v játrech a ve žlučníku (3)

	Žluč – jaterní	Žluč – žlučníková
pH	7,5	6,0
Na + (mmol/l)	141–165	220
K + (mmol/l)	2,7–6,7	14
Ca 2+ (mmol/l)	1,2–3,2	15
Cl – (mmol/l)	77–117	31
HCO3 – (mmol/l)	12–55	19
Celkový fosfor (g/l)	0,15	1,4
Žlučové kyseliny (g/l)	3–45	32
Celkové mastné kyseliny (g/l)	2,7	24
Bilirubin (g/l)	1–2	3
Fosfolipidy (g/l)	1,4–8,1	34
Cholesterol (g/l)	1–3,2	6,3
Proteiny (g/l)	2–20	4,5

U novorozenců je aktivita jaterních enzymů omezená, proto je tu nebezpečí neadekvátního a časově prodlouženého odbourání nejenom řady látek přijatých z vnějšku (léky), ale i odbourání zvýšené nabídky látek tělu vlastních (například hemoglobinu při zvýšeném rozpadu erytrocytů po narození a vznik novorozenecké žloutenky).

Orgán exkrece

Nejenom ledviny, ala i jaterní tkáň je velmi významným orgánem exkrece. Ta se uskutečňuje především prostřednictvím žluči, která obsahuje celou řadu sloučenin, ať už tělu vlastních či cizích. Denní produkce žluči se odhaduje na 500–750 ml (1, 3, 7). Obsah žluči je tvořen žlučovými kyselinami, cholesterolem, fosfolipidy konjugáty bilirubinu, proteiny, elektrolyty (Na^+, K^+, Ca^{2+}, HCO_3^-). V játrech vytvořená žluč se následně systémem žlučových vývodů shromažďuje ve žlučníku. Složení obou tekutin není totožné, jak ukazuje následující tabulka 2. Ve žlučníku dochází k zahuštění v játrech vzniklé žluče.

Funkce neparenchymových buněk

Okolo 20–30 % jaterní tkáně tvoří tzv. neparenchymové buňky (1, 5). Řadíme k nim

1. endoteliální buňky
2. Kupferovy buňky
3. adipocyt – jaterní hvězdicové buňky
4. cholangiocyty

Endoteliáloní buňky prostřednictvím receptorů váží glykoproteiny, části F_c imunokomplexů, LDL apolipoproteiny. Současně tyto buňky dokáží endocytózou přijmout značnou část kolagenu i polyglykanů a tak významně přispívat k odbourávání vazivové tkáně

Kupferovy buňky jsou odvozeny od kmenových buněk kostní dřeně. Zařazují se k řadě mononukleárních fagocytů. Tvoří téměř polovinu makrofágů v lidském organizmu. Kupferovy buňky jsou významným prostředkem obrany a detoxikace, fagocytují bakterie, viry i endotoxiny a imunokomplexy.

Adipocyty (lipocyty) – jaterní hvězdicové buňky, podle svého objevitele také nazývány ***Ito-buňky*** (tvoří okolo 1,4 % celkového objemu jater), jsou zaměřeny na ukládání retinolu. Zvláštní je, že tyto buňky pod vlivem cytokinů jsou transformovány na myoepiteliální buňky, které produkují pro jaterní tkáň specifické komponenty extracelulární matrix. To se týká zvláště kolagenů typu I, III, IV, chondroitinu i dermatansulfát-proteoglykanu.

Reakce jater na toxické poškození

Řada vlivů může způsobit akutní nekrózu jaterních buněk – hepatocytů (nedostatek kyslíku, působení bakteriálních endotoxinů, jedů, virové infekce). Vyvolávajícím momentem buněčné nekrózy je nejčastěji poškození látkové přeměny se současnou aktivací lysozomů, poškození cytoskeletu i buněčné membrány.

Biochemické markry jaterního poškození

Jaterní nekróza AST (sérová aparátaminotransferáza), ALT (alaninaminotransferáza), GLDH (glutamátdehydrogenáza). GLDH je lokalizována výhradně na organelu mitochondrii. Zvýšenou aktivitu v séru nacházíme pouze při závažném poškození jaterního parenchymu. ***Cholestáza*** ALP (alkalická fosfatáza), GGT (GMT) (gama-glutamyl transpeptidáza, LAP (leucin aminopetidáza) a 5´nukleotidáza.

GGT je často zvýšená u chronického příjmu alkoholu, bývá tak užívána jako marker chronického příjmu alkoholu.

Poškození jaterních funkcí

Odvíjí se od stupně jaterního poškození: syntéza proteinů: (albumin, cholinesteráza, lipoproteiny, faktory krevního srážení (především V, VII), transport organických iontů (sérový bilirubin, žlučové kyseliny) intermediární metabolizmus (eliminace galaktózy) odbourávání léků v závislosti na cytochromu P450.

Výpovědní hodnota těchto nálezů je limitovaná, protože jsou více či méně nespecifické a jejich význam stoupá pouze v kontextu celkového klinického obrazu onemocnění.

Specifické markry

Jedná se o markery virusových hepatitid (hepatitida A–E, Epstein-Barr-virus) imunologicky vyvolané jaterní onemocnění (antimitochondriální protilátky – AMA, antineutrofilní protilátky – ANCA, protilátky proti hladké svalovině – SMA, sérové koncentrace IgM, IgA, IgG), morbus Wilson (sérový ceruloplasmin, volná měď v séru, odpad Cu do moči a zjištění přítomnosti K–F prstence), hemochromatóza (sérové železo, feritin, transferin, vazebná kapacita) deficit alfa-1-antitrypsinu (alfa-1-antitrypsin, k tomu genotypizace) primární karcinom jater (alfa-fetoprotein).

Všechna výše zmíněná metabolická dědičná onemocnění lze v současnosti diagnostikovat na základě genetického vyšetření.

Jaterní tkáň je obdivuhodná nejenom svojí stavbou, ale i funkční rozmanitostí. I když se vyznačuje velkou funkční i regenerační rezervou, je na nás, abychom neuváženými kroky tyto významné rezervy nesnižovali.

doc. MUDr. Zdeněk Wilhelm, CSc.
Fyziologický ústav LF MU
Komenského nám. 2, 662 43 Brno
e-mail: zwilhelm@med.muni.cz

Literatura

1. Boron WF, Boulpaep EL. Philadelphia: Saunders 2003. Medical Physiology. 1319 s.
2. Delvin T M. Textbook of biochemistry with clinical correlations. New York: Wiley-Liss 2002. 1216 s.
3. Gayton AC, Hall JE. Medical Physiology. Philadelphia: W B. Saunders Copany, 2000. 1064 s.
4. Kohlmeier M. Nutrient metabolism. Amsterdam: Academic Press 2003. 829 s.
5. Löffler G. Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. Berlin: Springer 2001. 754 s.
6. Price SA, Wilson LM. Pathophysiology. St. Luis: Mosby 2003. 1183 s.
7. Šimek J. Čísla o lidském těle a jak jím rozumět. Praha: Victoria Publishing 1995. 200 s.