

KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉGEK

A MÁJMETABOLIZMUS KÁROSODÁSA

A máj központi szerepet játszik a metabolikus homeosztázis fenntartásában. Nem meglepő tehát, hogy klinikailag súlyos májbetegségek esetén a tünetek nagy részét a felborult metabolikus szabályozás okozza. Mivel a máj jelentős tartalékokkal rendelkezik, ezért kisebb vagy középsúlyos sejtkárosodás nem mindig tükröződik a metabolikus funkciók megváltozásában.

A legfontosabb metabolikus utak, melyekben a máj alapvető szerepet játszik, a következők:

- Szénhidrátok anyagcséréje
- Zsírsv, triglicerid és koleszterin metabolizmus
- Aminosavak és ammónia anyagcsere
- Fehérjék és glikoproteinek szintézise és lebontása
- Xenobiotikumok és hormonok metabolizmusa és lebontása
- Porfirin és bilirubin metabolizmus.

A metabolizmus károsodása leginkább idült májbetegségekben figyelhető meg, a manifesztációk hasonlóak, és úgyszólván függetlenek a betegség etiológiájától.

SZÉNHIDRÁT ANYAGCSERE

A máj feladata, hogy fenntartsa a normál vércukorszintet. Ezt a feladatot a glikogenezis glikogenolízis, glukoneogenezis és glikolízis megfelelő szabályozásával éri el. A szabályozásban hormonok is részt vesznek, úgymint inzulin, glukagon, növekedési hormon és katekolaminok. Jólalakott állapotban a májsejtek inzulin segítségével képesek kiegyenlíteni (pufferolni) a vércukorszint emelkedést. Éhezéskor a máj glikogén lebontással és glukoneogenezissel vesz részt a vércukorszint fenntartásában. A glukoneogenezissel történő vércukorszint fenntartás végül is az izomfehérjék lebontásának terhére történik, mely fehérjék adják a szükséges aminosav prekursorokat a glukóz felépítésében. Reciprok módon, jólalakott állapotban a májon keresztül elsősorban elágazó szénláncú aminosavak jutnak a perifériás szövetekhez, és épülnek be pl.: az izomfehérjékbe, vagy szolgálnak energiaforrásként.

A glukóz anyagcsere zavarait gyakran tapasztaljuk cirrhosisban. Leggyakrabban hiperglikémiát és a glukóz tolerancia csökkenését figyelhetjük meg. A glukóz intoleranciát általában normál, vagy emelkedett plazma inzulin koncentráció kíséri (kivéve hemochromatosisban), mutatván, hogy a rendellenes anyagcséréért az inzulin rezisztencia felelős. A cirrhotikus betegek egy részénél emelkedett szérum tejsav szintet találunk.

Hipoglikémia leggyakrabban akut májgyulladásban lép fel, de végstádiumú cirrhotikus betegeknél is előfordul. Normálisan a máj glikogén a szövet nedves súlyának 5-7 %-át képezi. Mivel a máj glikogéntároló képessége korlátozott (kb. 70 g) és a szervezet éhezésben is használ fel glukózt, a máj glikogén raktára már 1 napos éhezés során kiürül. A végstádiumú cirrhosisban észlelhető hipoglikémiáért vagy a csökkent glikogénraktár, vagy a glukagon iránti fogékonyság csökkenése, vagy a glikogén szintetizáló kapacitás csökkenése tehető felelőssé. Mindezen jelenségek a nagymértékű májparenchyma pusztulás következményei.

LIPIDMETABOLIZMUS: ZSIRSAVAK ÉS TRIGLICERIDEK

Normál körülmények között, jóllakott állapotban a táplálék zsírsavainak egy része a májsejtekben trigliceriddé reszintetizálódik. A májban zsírsavak de novo szintézise is folyik acetil-KoA-ból, végső soron szénhidrátokból. A képződő zsírsavak trigliceridekbe, foszfolipidekbe épülnek be, koleszterin észtereket képeznek. A legtöbb triglicerid exportra kerül, de ahhoz, hogy szekretálódhassanak, lipoproteinek belsejébe kell kerülniük. A lipoproteinek szintéziséhez fehérje, (apolipoprotein) szintézisre van szükség. A koleszterikus betegségek kivételével azonban krónikus májbetegségekben ritkán tapasztaljuk a lipoprotein és koleszterin metabolizmus klinikailag súlyos elváltozásait.

Zsírtej. A zsírtejhez vezető egyik ok a zsírszövetből történő excesszív zsírsav mobilizáció. A kialakulás hátterében drogok (pl.: kortikoszteroidok) vagy cukorbetegség állhatnak. A megemelkedett zsírsav koncentráció a hepatocitákban megnövekedett triglicerid képződéshez vezethet. A máj által szintetizált trigliceridek felszaporodása szintén lehet a kortikoszteroidok hatásának következménye.

Mivel ahhoz, hogy a máj trigliceridjeitől megszabaduljon VLDL képződésére van szükség, lipidfelszaporodás a csökkent apoprotein szintézis következtében is előfordulhat. Ez a zsírtej oka fehérje és kalória alultápláltságban. Bizonyos toxinok (széntetraklorid, foszfor) és antibiotikumok pl.: a tetraciklin is gátolják a fehérje szintézist, és így zsírtej kialakulásához vezetnek. Végül pedig az alkohol a legfontosabb, zsírtej képződéséért felelős anyag.

LIPIDANYAGCSERE: KOLESZTERIN

A máj a koleszterin és az epesavak szintéziséért is felelős. A koleszterin "szabadon", vagy észteresítve fordulhat elő. Mivel a szövetek között koleszterin kicserélődés folyik, a plazma koleszterin szintje tükrözheti az egész test koleszterin tartalmát. Súlyos májbetegség gyakran vezet a plazma koleszterin szintjének csökkenéséhez. Ez következménye lehet akár a koleszterin csökkent de novo szintézisének, akár a csökkent apoprotein szintézisnek. Biliáris cirrhosisban a szérum "szabad", azaz nem észteresített koleszterin és LDL koncentrációja számottevően emelkedhet, míg a HDL koncentráció csökken. A szérum szabad koleszterin koncentráció növekedése és az ezzel együtt járó észteresített koleszterin csökkenése az LCAT enzim csökkent májbéli termelésével lehet kapcsolatos. Intra- vagy extrahepatikus epeút-elzáródásban a szérum teljes koleszterin koncentrációja gyakran drámaian emelkedik.

AMINOSAV ÉS AMMÓNIA ANYAGCSERE

A máj az aminosavak anyagcseréjének központi szerve. A májban folyó fehérjeszintézishez olyan aminosavak használnak fel, melyek a táplálékból, a szervezet saját fehérjéinek (pl.: izomfehérjék) lebontásából vagy a májban folyó aminosav szintézisből származnak. A legtöbb aminosav mely a véna portaen keresztül érkezik, a májban urea formájában megszabadul amino csoportjától. Kisebb részük szabad aminosavként jut be a szisztémás keringésbe (pl. elágazó szénláncú aminosavak). Aminosavak használnak fel a máj saját fehérjéinek szintézisére, plazmafehérjék szintézisére és speciális molekulák, úgymint glutation, glutamin, taurin, kreatin előállítására. Az aminosav anyagcsere károsodása a megváltozott plazma aminosav-koncentrációkban is tükröződik. Általánosságban mondhatjuk, hogy májelégtelenségben az aromás aminosavak, (melyek normálisan a májban metabolizálódnak) szintje emelkedett, míg a többi aminosav koncentrációja nem tér el nagymértékben a normálistól.

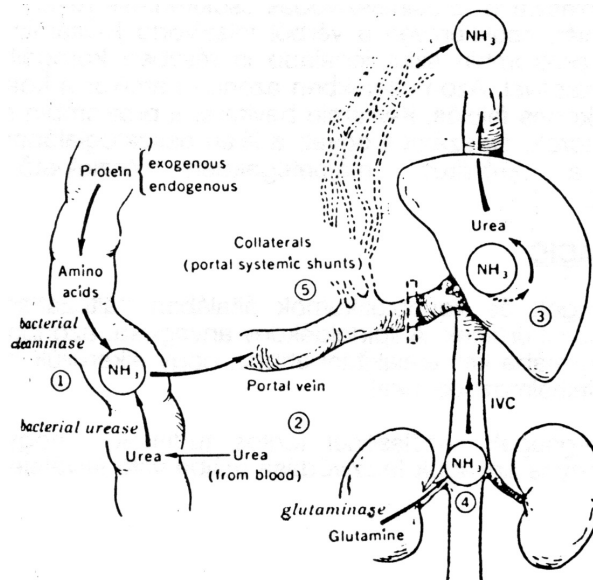
Az aminosavak katabolizmusa általában két fontosabb reakciótípust foglal magában: transzaminációt és oxidatív dezaminációt. A transzaminációt az aminotranszferázok katalizálják.

Ezek az enzimek igen magas aktivitásúak a májban, de egyéb szövetekben is jelen vannak. A glutamát oxálacetát transzamináz szérumban szintje különböző májsejt károsodásokban igen magas lehet. A dezaminációért, amely az aminosavakról leválasztja az aminocsoportot szabad ammónia formájában, főként a következő enzimek felelősek: glutamát dehidrogenáz, szerin-dehidratáz, glicin-hasító enzim valamint a purinnukleotid ciklus. Súlyos májkárosodásban az aminosavak felhasználódása csökkenhet, és a vér szabad aminosav-koncentrációja emelkedhet. Az urea ciklus szorosan kapcsolódik a fentebb vázolt metabolikus utakhoz. A ciklus utolsó lépése az argináz által történő urea felszabadulás - irreverzibilis. Előrehaladott májbetegségben az urea szintézis sokszor csökkent. Ez a jelenség tovább komplikálódhat a súlyos májbetegséggel gyakran együtt járó veseelégtelenség következményeivel, amely miatt viszont a vér urea-nitrogén koncentrációja (BUN) gyakran emelkedett. Az ureát legnagyobb részben a vese választja ki, de kb. 25%-a a bélcsatornába diffundál, ahol a baktériumok ureáz ammóniává és széndioxiddá hidrolizálják. A bélben történő ammónia termelésért a táplálék fel nem szívódott aminosavainak bakteriális dezaminációja, a bélhámsejtek desquamálódásakor felszabaduló fehérjék és kisebb gasztrointesztinális vérzések is felelősek lehetnek.

Az ammónia a bélcsatornából felszívódik és a véna portaen keresztül eljut a májba, ahol is újból ureává alakul. A vese is termel ammóniát, főként a glutamin dezaminációja eredményeképpen.

A májban folyó ammónia szintézis fő forrásai a következők:

- portális ammónia cca. 33%
- portális glutamin cca. 6-13%
- mitokondriális glutamát, a glutamát dehidrogenáz működés eredményeképpen cca. 20%
- egyéb források, úm. az arteria hepatica által szállított ammónia és glutamin, valamint a májban történő "direkt" ammónia képződés (pl.: aszparaginból, aszpartátból, treoninból, glicinből, szerinből) cca. 33-40 %



1. ábra: A vér ammónia szintjét befolyásoló fontosabb tényezők (1-4). Cirrhosisban a portális hipertenzió miatt a vénás collaterálisokon az ammónia megkerüli a májat (5), és méregtelenítés nélkül a szisztémás keringésbe jut (portocavalis shunt).

A bél és vese ammónia képzése olyan tényező, amelyet fontos figyelembe venni az előrehaladott májbetegségek következtében jelentkező hiperammonémia kezelésében. A vér ammónia szintje korrelációt mutat a hepatikus encefalopátia súlyosságával. Ismert továbbá, hogy a szérum ammóniaszint csökkentése javítja a beteg klinikai állapotát.

A vér emelkedett ammónia koncentrációjához vezető mechanizmusokat illusztrálja az 1. ábra.

- Nagy mennyiségű fehérje a béltraktusban
- A vese funkció romlása
- Csökkent urea szintézis
- Ammónia indukált hiperventilláció □ alkalózis □ kevesebb H^+ a vizeletben □ ammónia felszívódása a vena renalisba
- Porto-cavalis shunt

FEHÉRJE SZINTÉZIS ÉS LEBONTÁS

Bár az izom fehérjék jelentik a szervezet legnagyobb fehérje poolját, a máj szintetizálja a legnagyobb intenzitással a fehérjéket. A máj fehérjéinek egy részét exportra termeli. Az albuminszintézis kb. 12 g naponta. Ez a máj által szintetizált fehérjék 25%-a, és az exportra kerülő fehérjék 50%-a. Az albumin jelentősen hozzájárul a plazma ozmótikus nyomásához. Ezen túlmenően igen sokféle anyag az albuminhoz kötve transzportálódik. Ilyenek pl.: bizonyos hormonok, zsírsavak, nyomelemek, bilirubin, stb.. Annak ellenére, hogy albumin sok fontos funkcióval bír, a ritka congenitális albumin hiányban szenvedők fő klinikai tünete az extracelluláris folyadék felszaporodása. Ez arra utal, hogy egyéb szérum fehérjéknek is fontos szerepük lehet bizonyos vegyülettípusok megkötésében és szállításában. A máj nagy mennyiségű glikoproteint is szekretál. Míg az albumin katabolizmusának pontos helye ismeretlen, addig a terminális szíalsav maradéktól megfosztott fehérjék az aszialoglikoprotein receptorhoz kötődve endocitózist szenvednek, majd degradálódnak a májsejtekben. A máj részt vesz a véralvadási faktorok, úgymint: fibrinogén, protrombin, V, VII, IX és X-es faktor, valamint a véralvadást és fibrinolízist gátló fehérjék termelésében is. A II, VII, IX és X-es faktorok K-vitamin függőek, így normális zsírfelszívódást igényelnek. A K-vitamin a máj endoplazmás retikulumában a gamma karboxilációért felelős enzimrendszert aktiválja. Súlyos májbetegségben a protrombin, és a K-vitamin függő véralvadási faktorok szintézise csökken. Alultápláltság és kolesztázis, a zsírfelszívódás csökkentése révén súlyosbíthatják a hipoprotrombinémiát, csökkentvén a vérből felszívódó K-vitamin mennyiséget. Ezen esetekben a protrombin szint legalább is részben korrigálható K-vitamin parenterális alkalmazásával. Azon esetekben azonban, amikor a koagulopátiáért a csökkent májsejt-működés felelős, K-vitamin bevitellel a protrombin szintézise nem növelhető. Ezen faktorok, és számos egyéb a jelen összefoglalóban nem említett fehérje felelős a krónikus májbetegségben észlelhető véralvadási rendellenességekért.

BIOTRANSZFORMÁCIÓ

A vízdékony anyagok és xenobiotikumok általában változatlan formában a vizelettel vagy az epével ürülnek. A lipidoldékony anyagokat azonban detoxifikálni, illetve vízdékony formába kell átalakítani ahhoz, hogy elkerüljük a szervezetben való kóros mértékű felhalmozódásukat.

A krónikus májbetegségek kezelésénél fontos tudnunk, hogy a betegség eredményeként bizonyos anyagok felszívódása májba való felvétele, detoxikációja és exkréciója megváltozhat. A vér porto-cavális shuntja ahhoz vezethet, hogy a bélből felszívódó drogok a máj kikerülésével jutnak be a szisztémás keringésbe, vagyis a máj szűrő funkciója nem érvényesül. A hipalbuminémia következtében olyan anyagok, amelyek normálisan albuminhoz kötődve transzportálódnak,

emelkedett "szabad" koncentrációban (albumin kötés nélkül) lesznek jelen a vérben és az extracelluláris térben. Legfontosabb tényező azonban az, hogy a biotranszformáció első és második fázisában szerepet játszó enzimek csökkent működése következtében a drogok inaktivációs és eliminációs sebessége lelassul, így bizonyos gyógyszerek szokványos dózisban alkalmazva is toxikussá válhatnak.

HORMONMETABOLIZMUS

A máj azon túlmenően, hogy sokféle farmakológiai ágens metabolizmusában vesz részt, több hormon inaktiválódásáért is felelős, ily módon a krónikus májbetegséget a hormonális egyensúlyzavar jelei is kísérik. Néhány hormon (pl.: inzulin és glukagon) a májban proteolízis útján inaktiválódik. A T_3 és T_4 dejodinálódnak. A szteroid hormonok, mint az aldoszteron és a glukokortikoidok tetrahidroszármazékká alakulnak át, amit konjugáció - legtöbbször glukuronsavval - követ. A tesztoszteron 17 ketoszteroidokká metabolizálódik. Az ösztrogének (pl.: az ösztradiol) először ösztriollá és ösztronná alakulnak, majd konjugálódnak glukuronsavval vagy szulfáttal. Az ösztrogén és tesztoszteron metabolizmus zavarai szerepet játszhatnak a pók-névszok (kis bőr angiómák) kifejlődésében, a hónalj és nemi szőrzet elvesztésében, a here atrófia kialakulásában, ami a krónikus májbetegségek gyakori kísérője. A nemi hormonok porto-cavális shuntja gynecomastia kifejlődéséhez vezethet férfiakban. Az ösztrogének közvetlenül is csökkentik a máj szekréciós aktivitását, így pl.: interferálnak az epesavak kiválasztásával.

Kérdések:

- Soroljon fel olyan betegségeket, amelyek a máj anyagcsere befolyásolása útján hipoglikémiához vezetnek! Használja első félévi jegyzeteit. Magyarázza meg a hipoglikémia pathomechanizmusát!
- Soroljon fel olyan betegségeket, amelyek hiperglikémiához vezethetnek!
- Az inzulin milyen, a májra gyakorolt hatásai révén csökkenti a vércukor szintet?
- Az alanin a glukoneogenezis fontos előanyaga. Annyit jelent ez, hogy az alanin a fehérje szintézis leggyakoribb aminosava?
- Magyarázza meg a hiperglikémiát, pathomechanizmusát krónikus májbetegségben! Mi lehet az oka a hiperglukagónémiának?
- Adjon magyarázatot a szérum tejsavsavszint emelkedésére!
- Miért van az alkoholistáknak zsírmájuk?
- Soroljon fel betegségeket, ahol trigliceridek szaporodnak fel a májsejtekben! Magyarázza meg az okokat!
- Milyen betegségekben rakódnak le trigliceridek a perifériás szövetekben? Használja az I. féléves konzultációs jegyzetét!
- Diszkutálja az elágazó szénláncú aminosavak szerepét a metabolizmusban!
- Hogyan kezelné a krónikus májbeteggek hepatikus enkefalopátiáját? Használja az 1. ábrát!
- Mik a portális hipertónia metabolikus következményei?
- A májbetegségek hogyan befolyásolják a biotranszformációt? Mi a klinikai jelentősége a xenobiotikumok megváltozott metabolizmusának?
- Mi a kapcsolat a hormonmetabolizmus biotranszformáció és májbetegség között?

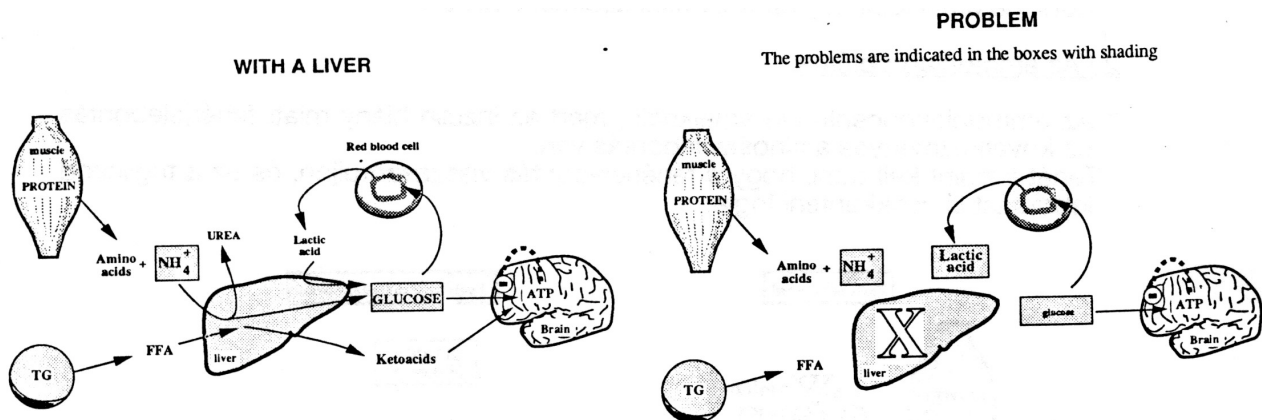
AKUT MÁJELÉGTELENSÉG

ESETLEÍRÁS

Szike Sándor sebészorvos egy tüvel operáció közben megsértette az ujját. Szerencsétlenségére a beteg fertőző májgyulladásban (vírusbetegség, amely sokszor iatrogén úton terjed) szenvedett. A következő héten Szikén súlyos betegség tünetei fejlődtek ki a májsejtek hirtelen és nagymérvű elhalása következtében. A Szikét kezelő orvos team véleménye szerint a beteg kolléga túléléséhez arra van szükség, hogy egy, a metabolizmusban jártas team megpróbálja átvenni a máj funkcióit és biztosítani a máj helyett a szervek tápanyagszükségletét, amíg a májműködés helyre nem áll.

A máj funkciói a normál metabolizmusban.

- glukóz termelése glikogénből vagy fehérjékből
- ketontestek termelése zsírsavakból éhezés során
- a tejsav eltávolítása a keringésből
- ammónia méregtelenítés
- egyéb, itt nem részletezett funkciók



A beteg máj a fentiek egyikét sem tudja. Normál paraméterek helyett a következőket kapjuk:

- hipoglikémia - az agy fenyegető energetikai elégtelenségével

az alacsony inzulinszint következtében:

- nagymértékű zsírsav felszabadulás a zsírszövetből
- intenzív fehérje lebontás.
- tejsav felhalmozódás
- csökkent urea ciklus aktivitás miatt emelkedett ammóniakoncentráció

A PROBLÉMA

A májnecrosis halálózása a konvencionális, konzervatív kezeléssel közel 100%. Ajánlott kezelés nincs. Mi a teendő?...használjuk a fejünket.

Lehetséges kezelések

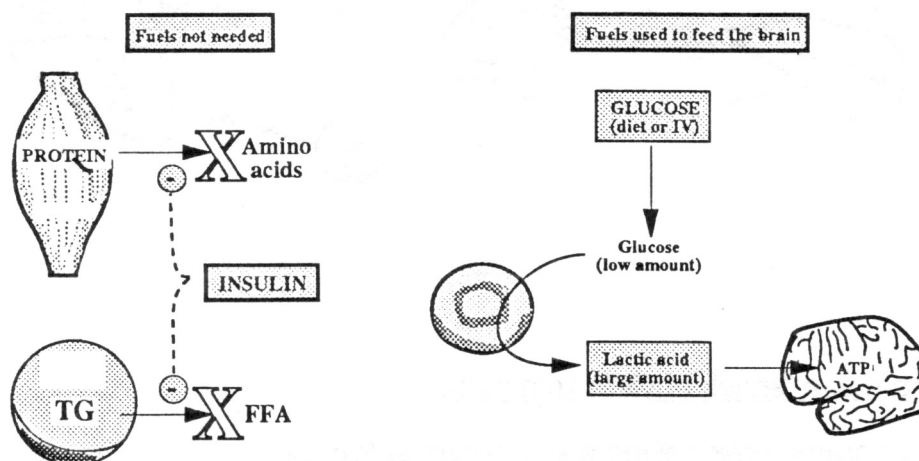
Prioritások.

1. az agy energia-ellátása.

- Nincsenek ketontestek és kevés a glukóz.
 - Glukóz infúzió, kb. 5 mmól/liter vérszint beállítása.
 - De! Tejsav termelődik a vörösvértestben, izomban és egyéb szövetekben, amit a máj nem tud glukózzá visszaalakítani.
- Tejsav akkumulálódhat a vérben és 20 mmól/liter felett letális lehet. (a konzervatív kezelés mellett a tejsav a magas mortalitás fő oka)
 - Az agy képes tejsav felhasználására, ha vérkoncentrációja elég magas (5-10 mmól) és a glukóz koncentráció alacsony.
 - Vagyis annyi glukózt kell adni, hogy a tejsav szint 5-10 mmól/liter legyen. Folyamatosan ellenőrizni kell a tejsavszintet, ha alacsonyabb lehet több glukózt adni, ha emelkedik a glukóz bevitelt csökkenteni kell.

2. Az ammónia probléma

- Az ammóniakoncentráció emelkedik, mert az inzulin hiány miatt fehérjelebontás és következményes aminosav lebontás van.
 - Tehát inzulint kell adni, hogy a fehérjelebontás visszaszoruljon, és ez a triglicerid lebontást is csökkenteni fogja.



Szike lehetséges kezelési protokollja: glukózt adni olyan mértékben, amennyire azt a vér tejsav koncentrációja engedi és inzulint adni, hogy alacsonyan tartsuk az aminosav lebontás sebességét. Az ammónia felszaporodása tovább csökkenthető esszenciális aminosavak ketosav analógiainak inzulinnal kombinált infúziójával, amely stimulálja az aminosav és fehérje szintézist.