



Elevacija Jetrenih Enzima: Uzroci, Simptomi i Tretmani

Dr Martina Puljić



1. Uvod

- **Definicija jetrenih enzima**

Jetreni enzimi su proteini koji se proizvode u jetri i imaju ključnu ulogu u metaboličkim procesima organizma. Ovi enzimi su uključeni u različite biokemijske reakcije koje se odvijaju unutar jetre i koje su od vitalnog značaja za održavanje normalne funkcije organizma. Primarna uloga jetrenih enzima je da kataliziraju (ubrzavaju) kemijske reakcije koje su važne za razgradnju tvari u organizmu, kao i za sintezu novih tvari potrebnih za normalno funkcioniranje tijela.

- **Zašto je važno praćenje nivoa jetrenih enzima**

Rutinsko praćenje nivoa jetrenih enzima uključeno je u standardne pretrage krvi zbog njihove važne uloge u procjeni zdravlja jetre, otkrivanju bolesti jetre u ranim fazama, praćenju utjecaja terapije i procjeni rizika od komplikacija.

2. Jetra: Ključna uloga u organizmu

- 1. Metaboličke funkcije:** Jetra je centralni organ metabolizma. Ona sudjeluje u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Jetra regulira razinu glukoze u krvi skladištenjem viška glukoze u obliku glikogena ili ga oslobađanjem kad je potrebno. Također, jetra sudjeluje u procesu lipolize (razgradnje masti) i sintezi lipida. Također je odgovorna za metabolizam proteina, uključujući sintezu i razgradnju aminokiselina.
- 2. Detoksikacija:** Jetra ima važnu ulogu u detoksikaciji organizma. Ona neutralizira i uklanja toksine, lijekove, alkohol i ostale štetne tvari iz tijela. Jetra razgrađuje otrove i neutralizira njihovu štetnost, čineći ih manje štetnima za organizam ili omogućavajući njihovo izlučivanje.
- 3. Proizvodnja žuči:** Jetra proizvodi žuč, tekućinu koja pomaže u probavi masti. Žuč se skladišti u žučnom mjehuru i oslobađa u tankom crijevu kada je potrebno, gdje pomaže u razgradnji masti i apsorpciji masno-topivih nutrijenata.
- 4. Sinteza proteina:** Jetra je odgovorna za sintezu različitih proteina, uključujući proteine koji su potrebni za zgrušavanje krvi, imunološki sustav i transport nutrijenata u tijelu.
- 5. Regulacija razine hormona:** Jetra sudjeluje u metabolizmu i regulaciji različitih hormona, uključujući hormone poput inzulina, glukagona, estrogena i testosterona.
- 6. Skladištenje nutrijenata:** Jetra služi kao skladište različitih nutrijenata, uključujući glikogen (oblik glukoze), vitamine (poput vitamina A, D, E, K) i minerale (poput željeza).


3. Šta su jetreni enzimi?

- **ALT (Alanin aminotransferaza)**-enzim specifičniji za jetru, nalazi se u hepatocitima i a otpušta se u krv kao odgovor na oštećenje ili smrt hepatocita. Nalazi se najviše u jetri ali i u drugim tkivima (srčani mišić, glatki i skeletni mišić) i može biti povišen u bolesnika sa bolešću srca ili mišića.

↑ ALT/GPT	
Virusni hepatitis	Oštećenje jetre u IM
Toksično oštećenje jetre	Infektivna mononukloza
Opstrukcija bilijarnog sustava	Progresivna mišićna distrofija
Ciroza jetre	Dermatomiozitis
Primarni ili metastatski Ca jetre	

- **AST (Aspartat aminotransferaza)**- osjetljivi je indikator jetrenog oštećenja kod ALD (alkoholne bolesti jetre).

↑ AST/GOT	
Virusni hepatitis	Akutni pankreatitis
Ciroza jetre	Plućna embolija
Toksično oštećenje jetre	Akutna hemolitička anemija
Primarni ili metastaski karcinom jetre	Akutna bolest bubrega
IM	Teške opekline
Infektivna mononukloza	Trauma mozga sa nekrozom
Progresivna mišićna distrofija	Gangrena
Dermatomiozitis	

- 
- **Omjer AST/ALT** je vrlo važan.
 - većina jetrenih oštećenja ima $AST < ALT$, osim u alkoholnom hepatitisu
 - $AST > ALT \rightarrow$ alkoholni uzrok (ako je $>2x$ + \uparrow GGT patognomonično)
 - rjeđe kod HCV, Wilson, i ciroza uzrokovana hepatitisom (tada omjer nije >2)

 - **Upala pluća uzrokovana klamidijom, legionelom ili Q groznicom AST i ALT su povišeni.**

- **ALP (Alkalna fosfataza)**-nalazi se u jetri (bilijarnom epitelu) i u kostima, manje u crijevima, bubrezima, i bijelim krvnim stanicama.

↑ ALP	
Pgetova bolest	Karcinom jetre
Osteomalacija	Hiperparatireoidizam
Osteogeni sarkom	Infektivna mononukloza
Metastatski karcinomi kostiju	Leukemije
Opstrukcija bilijarnog sustava	Fanconijev sindrom
Virusni hepatitis	Lijekovima inducirana kolestaza
Ciroza jetre	Treće tromjesečje i kod adolescenata


- **GGT (Gama-glutamil transferaza)**- nalazi se u hepatocitima i epitelnim stanicama žučnih vodova, bubrezima, prostati, gušterači, slezeni, srcu i mozgu. Nema je u kostima.
- Najčešće je povišen zbog pretilosti, lijekova i alkohola.
- Jedan od najboljih prediktora smrtnosti.

↑ GGT	
Opstrukcija bilijarnog sustava	Oštećenje jetre u IM
Virusni hepatitisi	Cistična fibroza
Ciroza jetre	Akutni pankreatitis
Primarni ili metastatski Ca jetre	DM
Infektivna mononukloza	Ca gušterače

➤ LDH (laktat dehidrogenaza)

↑ LDH	
IM	Miokarditis
Infarkt pluća	Progresivna mišićna distrofija
Hemolitička anemija	Leukemije
Perniciozna anemija	Metastatski karcinomi
Anoksija	Virusni hepatitisi
Ciroza jetre	Toksično oštećenje jetre



↑ LDH u odnosu na AST = nekoza jetrenog parenhima

- 
- **Bilirubin**-nalazimo u dva oblika- konjugirani (direktni) i nekonjugirani (indirektni).

Nekonjugirana hiperbilirubinemija-posljedica hemolize ili smanjene konjugacije.

Konjugirana hiperebilirubinemija- posljedica parenhimske bolesti jetre ili opstrukcije bilijarnog sustava

↑ Bilirubini	
Virusni hepatitisi	Eritroblastoza
Ciroza jetre	Perniciozna anemija
Bilijarna opstrukcija	Anemija srpastih stanica
Infektivna mononukloza	Crigler-Najjarov sindrom
Hiperbilirubinemija u novorođenčadi	

- 
- 
- ▶ **Albumin** – stvara se u jetri i daje sliku o sintetskoj funkciji jetre, snižene vrijednosti upućuju na kroničnu bolest jetre, nefrotski sindrom, gastroenteropatije, malapsorpcijski sindrom.
 - ▶ **PV-** se rabi kao marker funkcije jetre jer faktori zgrušavanja koji utječu na PV se stvaraju u jetri.
 - ▶ **Trombociti-**trombocitopenija je indikator uznapredovale bolesti jetre. Trombociti <50.

4. Normalni nivoi jetrenih enzima

- Referentne vrijednosti za zdrave osobe

ALT M 29-33 U/L

Ž 19-25

AST M 10-40

Ž 9-32

ALP M 45-115

Ž 30-100

GGT M 8-61

Ž 5-36

BILIRUBIN ukupni 0-17 $\mu\text{mol/L}$

BILIRUBIN direktni 0-7

PV 11-13.7 S

INR 0.8 -1.2

ALBUMIN 33 – 50 g/L



Diferencijalne dg

- ▶ Nealkoholna masna boleest jetre NAFLD
- ▶ Alkoholna boleest jetre ALD
- ▶ Lijekovima uzrokovana boleest jetre
- ▶ Virusni hepatitis
- ▶ Maligna oboljenja

Rijede

- ▶ Autoimunosne bolesti jetre
- ▶ Hemokromatoza
- ▶ Manjak alfa 1 antitripsina
- ▶ Wilsonova boleest

Anamneza /Simptomi/Uzroci

- Koža - bljedilo, žutica (prvo konjunktive i meko nepce), spider nevusi, caput medusae, palmarni eritem, Dupuytren, hiperpigmentacije (hemokromatoza, bilijarna ciroza), ekzorijacije (kolestaza - pruritus zbog nakupljanja žučnih soli), ksantomi, ksantelazme (bilijarna ciroza), ginekomastija, smanjena dlakavost
- Mjerenja - BMI, opseg abdomena (NAFLD)
- Vitalni znakovi, srce, pluća (NAFLD, srčano zatajenje)
- Vrat - jugularne vene (desnostrani zastoj), uvećane parotide (alkoholizam)
- Limfni čvorovi: Virchowljevi i periumbilikalni
- Neurološki znakovi - Wilson, ciroza
- Abdomen - veličina i konzistencija jetre (ako se pipa ispod ksifoida → uvećan lijevi režanj, jako uvećana, tvrda, nodularna, ili vidljiva abd.masa → malignom, uvećana, mekša → virusni, ili alkoholni hepatitis, ili kongestija), uvećanje slezene, ascites, Murphyev znak → koleliscistitis ili kolangitis



5. Elevacija jetrenih enzima: Uzroci

- Razlikujemo tri klinička uzroka povišenih jetrenih nalaza:
- Hepatocelularni (predominantno povišeni ALT i AST)
- Kolestatski (predominantno povišeni ALP i GGT)
- Izolirano hiperbilirubinemiju



Hepatocelularni uzrok

Britanske smjernice

- UZV abdomena
- Protutijela na hepatitis B i C
- Antimitohondrijska protutijela
- Protutijela na glatku muskulaturu
- Antinuklearna protutijela
- Serumski imunoglobulini
- Feritin
- Saturacija transferina



Američke smjernice

- ▶ Postupak se razlikuje ovisno o stupnju povišenosti
- ▶ Prekid lijekova, alkohola i procjena rizika za masnu jetru.
- ▶ Granično (AST/ALT >2x iznad gornje granice) i blago (AST/ALT 2-5x iznad gornje granice)
 - UZV abdomena
 - Protutijela na hepatitis B i C
 - Feritin
 - Saturacija transferina
- ▶ Ukoliko su uredni, kontrola za 3-6 mjeseci.



Kolestatski uzrok

- UZV abdomena
- Panel za etiologiju jetrenih bolesti
- Ovisi o UZV abdomena
- Dilatirani vodovi-ERCP; nedilatirani –obrada na autoimunosne bolesti



Izolirana hiperbilirubinemija

- ▶ Nekonjugirana hiperbilirubinemija

Ako je riječ o blagom povišenom nekonjugiranom bilirubinu i ako su isključeni uzroci kao što su hemoliza i lijekovi, radi se Gilbertovom sindromu.

- ▶ Konjugirana hiperbilirubinemija

Ovisi o UZV abomena (dilatirani/nedilatirani vodovi)

6. Laboratorij

1. UZROK ELEVACIJE:

- rezultat ozljede hepatocita (\uparrow AST, ALT)
- kolestaze (\uparrow ALP > ALT)
- miješano (ALT/AST i ALP)

Bilirubin može biti \uparrow

Testovi sintetske funkcije mogu biti poremećeni

BILIRUBIN nije koristan u diferencijaciji, može biti povišen u oba uzroka

\downarrow albumin – kronično stanje (ciroza ili Ca)

\uparrow INR – značajna hepatocelarna difukcija

- izolirana hiperbilirubinemija

2. DINAMIKA I OPSEG POVEĆANJA AST i ALT ovisi o uzroku oštećenja

BLAGO POVEĆANJE (<5x iznad gornje granice):

- masna jetra, NASH, kronični virusni hepatitis, rjeđe akutni hepatitis, kolestaza, celijakija, hipotireoza, Addison, lijekovi, Wilson, kongestivna hepatopatija, bolesti nakupljanja, mišićni poremećaji

UMJERENO (5-10x) :

- ciroza, tumor jetre, metastaze (dojka, pluća, limfom, melanom) i hepatitis zbog kroničnog alkoholizma , AI, rjeđe kronični virusni



IZRAZITO (>10x):

- lijekovi ili toksini (>25x), ishemijski hepatitis - šok, hipoksija (i >75x, uz LDH), akutni virusni hepatitis (>25x), alkoholni hepatitis, Budd- Chiari sy (okluzija hepatalnih vena) - rijetko, HELLP sindrom (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets), sepsa, infarkt miokarda, mišićni poremećaji (polimiozitis), naporno vježbanje (npr.dugo trčanje)

AKUTNO JETRENO ZATAJENJE - obično >10x iznad gornje granice, hepatalna encefalopatija i INR \geq 1.5) → SKZZ

Zaključak

- ▶ Bolesti jetre razvijaju se potihno, često nema simptoma ni znakova sve dok se ne razviju komplikacije.
- ▶ Stupanj koliko su jetreni enzimi povišeni ne odgovara nužno njihovom kliničkom značenju.
- ▶ Početno istraživanje potencijalne jetrene bolesti trebalo bi uključivati KKS, ALT, AST, AF, GGT, Bilirubin, Albumine i PV
- ▶ ALD i NAFLD su najčešći uzroci povišenih jetrenih enzima u odraslih.
- ▶ Dg ALD se postavlja u slučaju redovnog uzimanja alkohola (>20g na dan za žene, >30g na dan za muškarce) i prisutnost klinički i/ili bioloških abnormalnosti koje upućuju na oštećenje jetre.

- 
- 
- ▶ NAFLD je najčešći uzrok povišenih transaminaza u asimptomatskih bolesnika. Dijagnosticira se u slučaju isključenja sekundarnih uzroka hiperehogene jetre na UZV-u i odsutnosti konzumacije većih količina alkohola.
 - ▶ Glavni oslonac liječenja NAFLD-a su dijetne mjere koje uključuju smanjenje unosa kalorija i povećanja tjelesne aktivnosti sa svrhom poticanja gubitka težine.
 - ▶ U bolesnika sa NAFLD-om potrebno je oprezno procijeniti KV rizik.
 - ▶ Nove smjernice preporučuju da treba istražiti uzrok povišenja jetrenih enzima, bez obzira na trajanje i vrijednosti.