

Неалкогольна жирова хвороба печінки

Зв'язок з гомоцистеїном, С677Г
та А1298С поліморфізму
метилтетрагідрофолатредуктази
(MTHFR)

Студенти групи ЛС-209
Коломієць О.О.
Шпетна К.В.

Неалкогольна жирова хвороба печінки

це клініко-патологічний синдромокомплекс, який включає стеатоз печінки (накопичення триацилгліцеролів у печінці більше 5% її маси), стеатогепатит (запальна інфільтрація печінки на тлі жирової дистрофії гепатоцитів) та фіброз, які можуть прогресувати до стеатогенного цирозу печінки. Триває більше 6 міс і передбачає гістіолімфолейкоцитарну інфільтрацію печінкових часточок, гіперплазію перисинусоїдальних зірчастих клітин, жирову дистрофію гепатоцитів та фіброз із збереженням архітектоніки печінки .

Морфологические изменения печени



Стеатоз
печени



Неалкогольный
стеатогепатит



Цирроз (фиброз)
печени

Гепатоцеллюлярная
карцинома



Епідеміологія

□ В Україні

Згідно з епідеміологічним дослідженням поширеність НАЖХП становить 10-40 %
Приблизно у 20% пацієнтів із стеатозом розвивається неалкогольний стеатогепатит, який в 10% випадків трансформується в цироз печинки.

□ У світі

У 50% ЦД2 типу
У 75% ожиріння
У 50% при дисліпідемії
У 100% при ЦД2+ожиріння

У той час як алкогольна жирова хвороба печінки спостерігається переважно у чоловіків, серед хворих на НАЖХП переважають жінки 65–83% . У більшості з них надлишкова маса тіла, що на 10–40% перевищує нормальну.

Перше місце серед причин розвитку НАЖХП та прогресування її до ЦП займає метаболічний синдром 10% тобто 600 млн.людей. У цілому в Україні за 5 років захворюваність на стеатогепатит різної етіології підвищилася на 76,6%, поширеність НАСГ за цей період - у 2,2 рази, а ЦП 59,6%.

Етіологія

- Розрізняють два види НАЖХП: первинний і вторинний, які зумовлені ендогенними та екзогенними етіологічними чинниками.

Первинний ендогенний пов'язаний з метаболічним синдромом.

- Метаболічний синдром (синдром резистентності до інсуліну) - розлад, пов'язаний з порушенням обміну речовин.

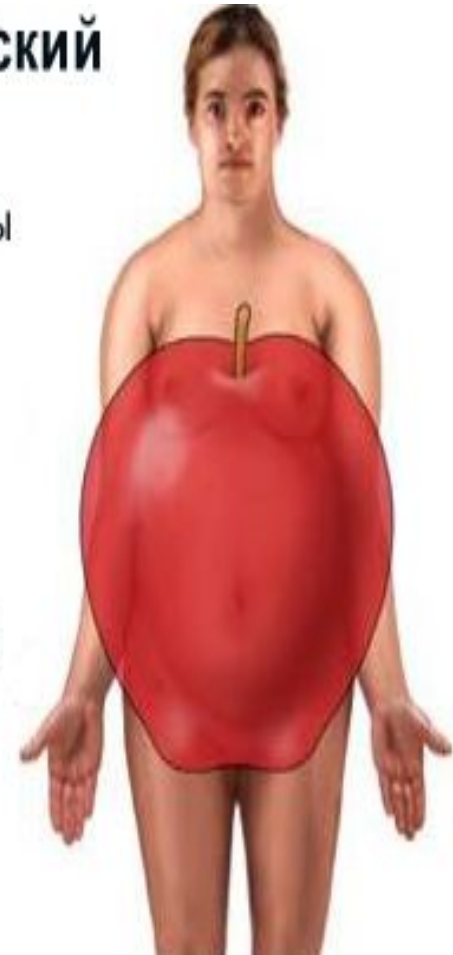
Метаболический синдром

Увеличение массы жира в области живота и талии

Повышение артериального давления

Нарушение липидного обмена

Инсулино-резистентность



THE METABOLIC SYNDROME



HEART DISEASE



LIPID PROBLEMS



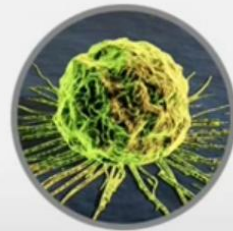
HYPERTENSION



TYPE 2 DIABETES



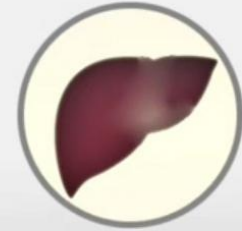
DEMENTIA



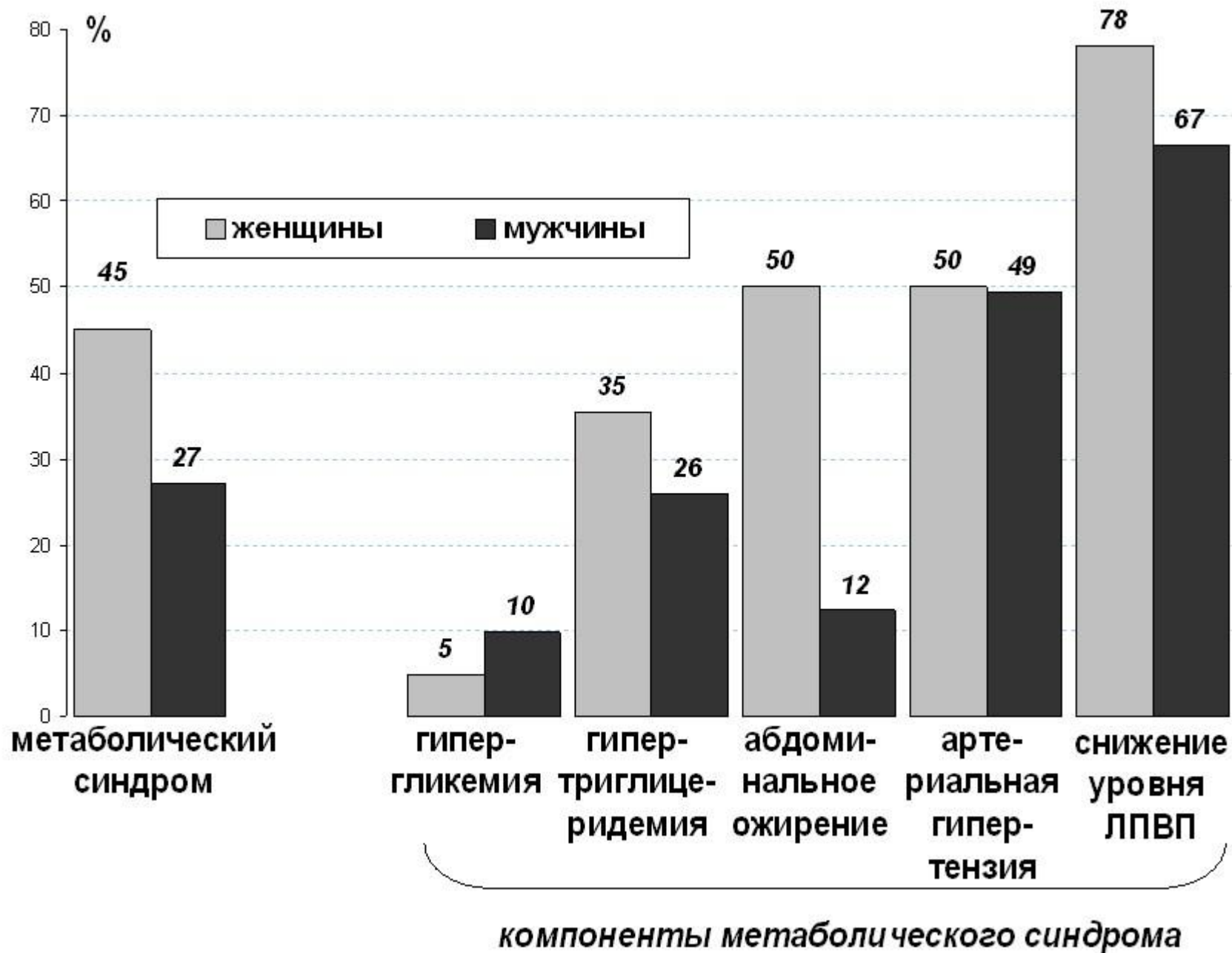
CANCER



POLYSYSTIC
OVARIAN
SYNDROME



NON-ALCOHOLIC
FATTY LIVER
DISEASE



Вторинний ендогенний чинник

належать синдром мальабсорбції, який виникає внаслідок хірургічного лікування при ожирінні накладання біліарно-панкреатичної стоми, гастропластики, резекції тонкої кишки, синдром надлишкового бактеріального росту .

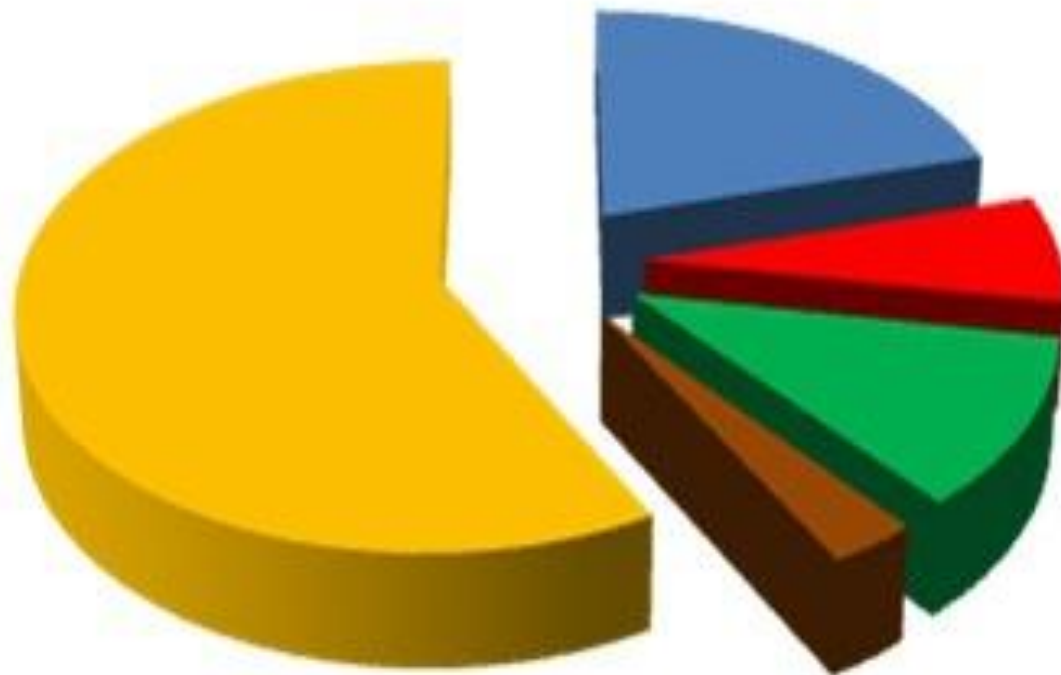
Екзогенні фактори

□ Первинні

швидке зменшення маси тіла при лікуванні ожиріння, повне тривале парентеральне живлення(незбалансова за вмістом вуглеводів та ліпідів).

□ Вторинні

тривале застосування лікарських препаратів (аміодарон, ізоніазид) та вплив гепатотоксичних хімічних речовин (промислові отрути).

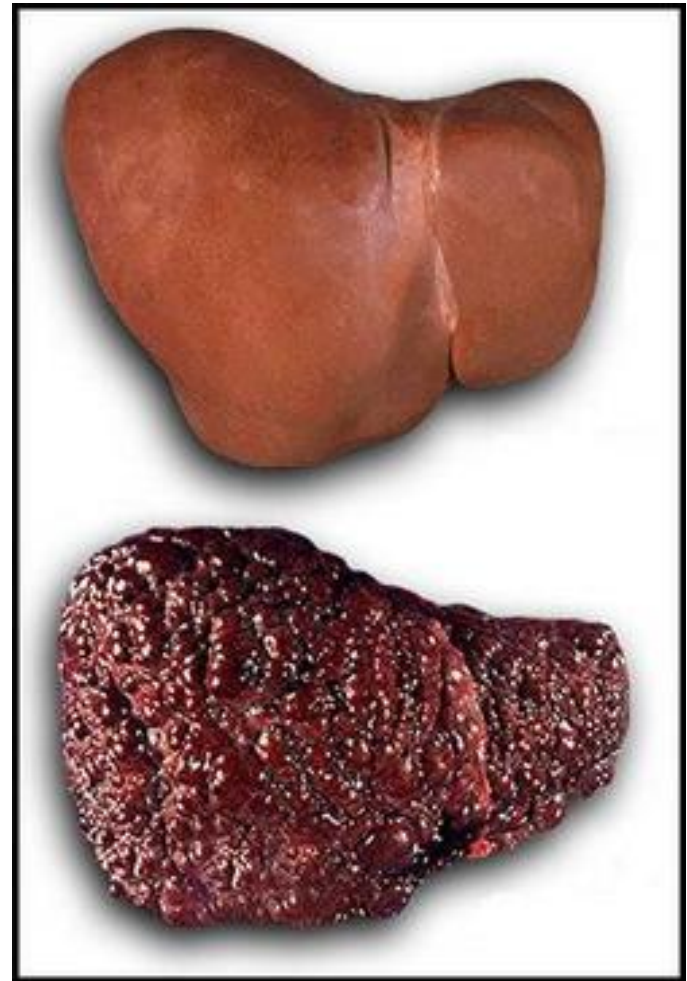


- новообразования
- вирусные гепатиты
- аутоиммунные заболевания
- циррозы печени
- метаболические заболевания

- ✓ Також провідну роль у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінку відіграє дефіцит фолієвої кислоти в гепатоцитах. Відомо що активна форма фолієвої кислота-5-метилтетрагідрофолат приймає участь у метаболізмі гомоцистеїну.
- ✓ При порушення внутрішньоклітинного метаболізму гомоцистеїну, наступний виводиться з клітин в позаклітинний простір і в кров , далі виникає гіпергомоцистеїнемія.
- ✓ Збільшення кількості гомоцистеїна в крові призводить до зниження S-аденозилметіоніна, що в свою чергу веде до змін в метаболізмі і підсилення перикисного окиснення ліпідів
- ✓ Внаслідок цього підвищується кількість вільних радикалів
- ✓ Далі виникає активація факторів транскрипції в печінці і підсилення біосинтеза холестерина
- ✓ Виникає окислювальний стрес - порушується виділення оксид азоту, виникають зміни в гомеостазі і це призводить до запальних змін в печінці.
- ✓ Іншою причиною недостатності метаболізму гомоцистеїну є порушення функцій ферментів, які беруть участь в фолатному обміні, перетворюючи гомоцистеїн в метіонін. Основним ферментом фолатного циклу є метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR). Цей фермент кодується геном MTHFR, саме мутації цього гену призводять до дефіциту ферменту і виникненню гіпергомоцистеїнемії.

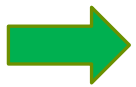
Патогенез

- 1.Накопичення тригліцеридів і формування жирового гепатозу. Вивільнення із жирової тканини і синтез в гепатоцитах вільних жирних кислот
- 2.Окислювальний стрес
- 3.Запально деструктивні зміни у вигляді стеатозу.

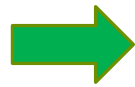




Некроз



Воспаление

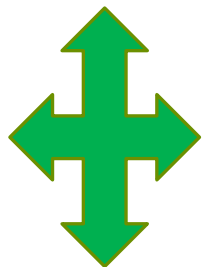


Фиброз

Цирроз печени



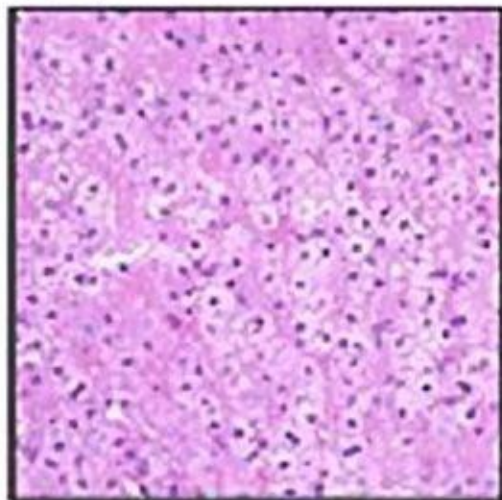
Портальная гипертензия



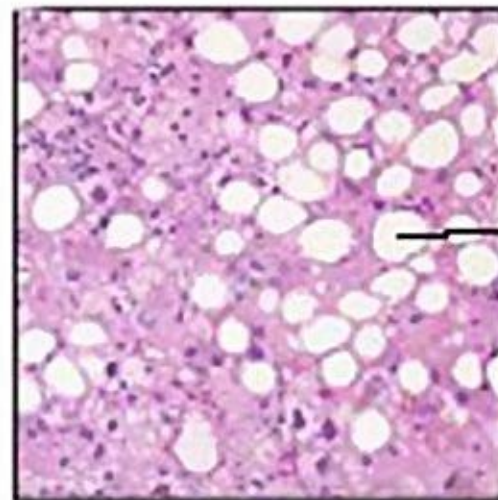
Гепатоцеллюлярная карцинома

Смерть

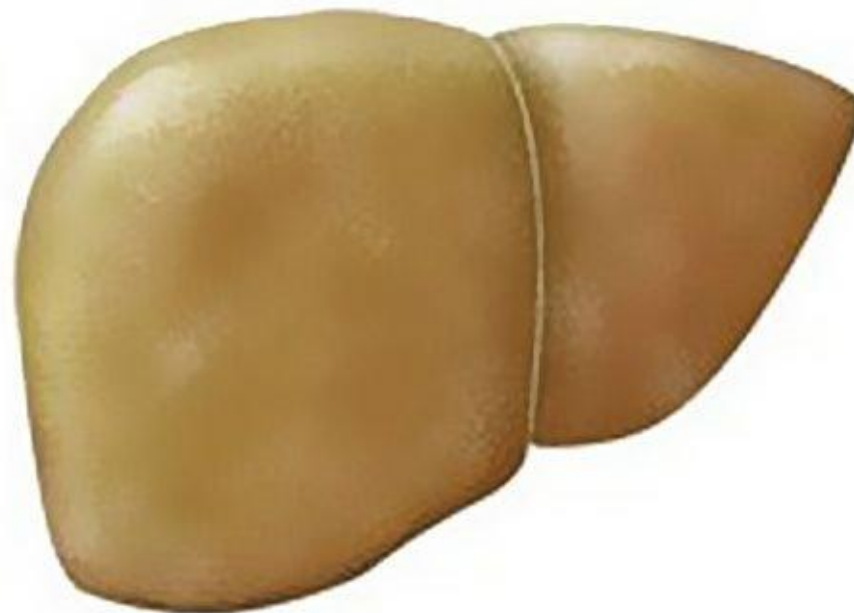
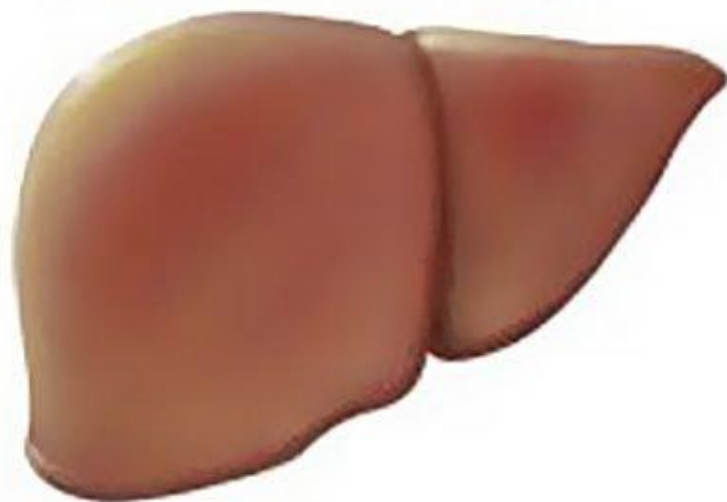
Здоровая печень



Жировое перерождение
печени



Скопления
жира

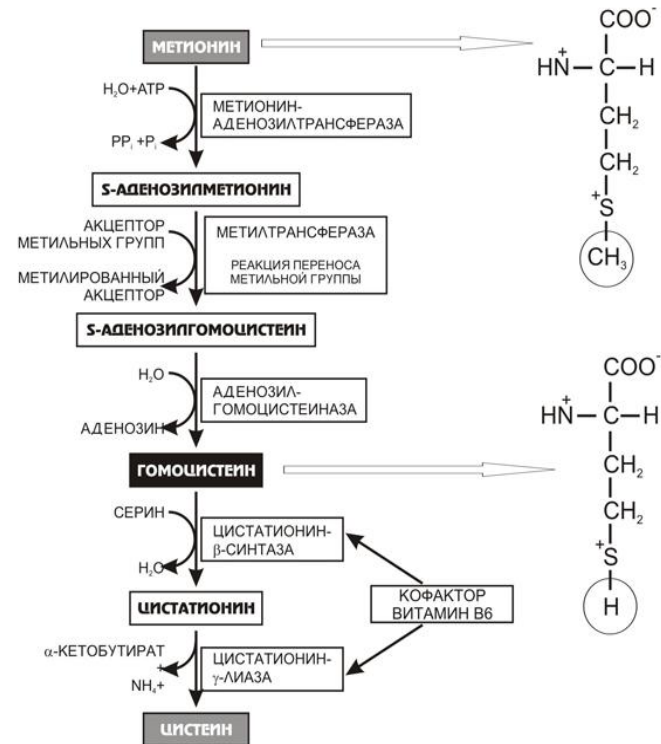


Гомоцистеїн (Hcy) - амінокислота з формулою $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$. Є гомологом амінокислоти цистеїну, відрізняється від останнього однією метиленовою групою ($-\text{CH}_2-$). Гомоцистеїн в організмі синтезується з метіоніну шляхом відокремлення термінальної C^ϵ метильної групи..

- ❑ У плазмі крові вільний (відновлений) Hcy присутній в невеликих кількостях 1-2% . Приблизно 20% знаходиться в окисленному стані, переважно у вигляді змішаного дисульфїду цистеїну гомоцистеїну і гомоцистину. Близько 80% Hcy зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбуміном, утворюючи дисульфидний зв'язок з цистеїном-34.
- ❑ Метаболізм гомоцистеїну відбувається за участю ряду ферментів, основні з яких: метилентетрагідрофолатредуктаза (МТГФР) і цистатіон- β -синтетаза (ЦВС).
- ❑ Крім ферментів, важливу роль в метаболізмі гомоцистеїну виконують вітаміни В6, В12 і фолієва кислота.

Біосинтез гомоцистеїну

- Біосинтезується з метіоніну у багатостадійному процесі.
- Спочатку метіонін алкилює АТФ з утворенням S-аденозил метіоніну (SAM).
- Далі за допомогою ензиму цитінозил-5-метил трансферази SAM передає свою метильну групу на цитозин у ДНК, утворюючи аденозилгомоцистеїн.
- Ензим аденозилгомоцистіназа надалі каталізує гідроліз цієї сполуки до утворення гомоцистеїну



Метаболізм гомоцистеїну

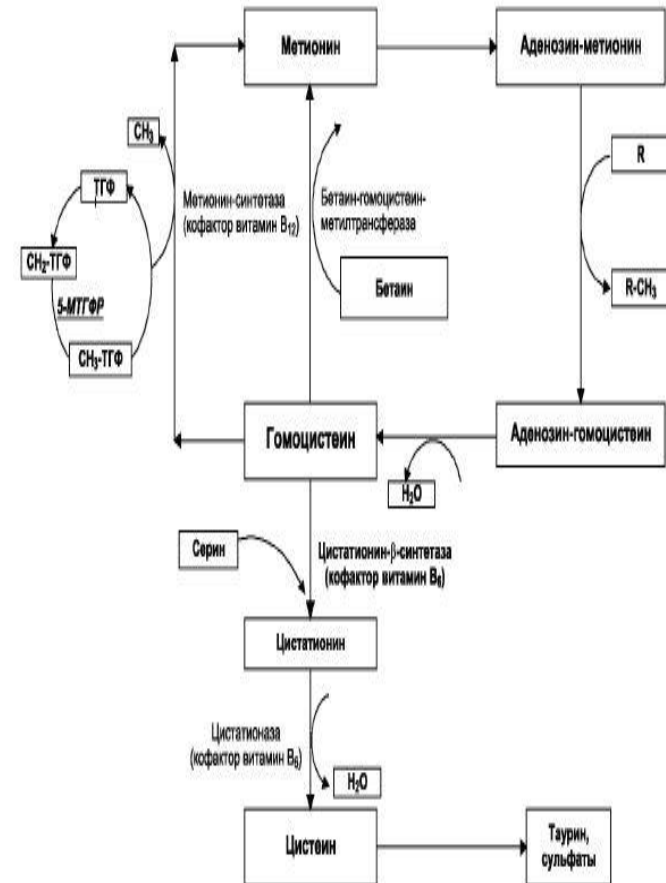
- *Вміст гомоцистеїна забезпечується:*
 - а) шляхом реметилування до метіоніну
 - б) шляхом транссульфування до цистеїну.
- Реметилування гомоцистеїну до метіоніну здійснюється двома шляхами:

1. Донор метильної групи, необхідної для перетворення гомоцистеїну в метіонін, є 5-метилтетрагідрофолат (5-МТГФ), активна форма фолієвої кислоти. Каталізує дану реакцію фермент метіонін-синтетаза, а коферментом виступає вітамін В12. Відбувається у всіх тканинах

2. Донора метильної групи - бетаїн, і реакцію каталізує фермент бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансфераза. Відбувається процес в печінці і нирках

- В процесі транссульфування фермент цистатіонін-β-синтетаза каталізує перетворення гомоцистеїну і серину в цистатіонін, який потім піддається гідролізу з утворенням цистеїну і α-кетобутірата під впливом ферменту цистатіонази.
- В якості коферменту в обох реакціях використовується вітамін В6.
- Надлишок цистеїну окислюється до таурину і неорганічних сульфатів або виділяється з сечею

При порушенні внутрішньоклітинного метаболізму гомоцистеїну «зайвий» гомоцистеїн виводиться з клітини в позаклітинний простір і далі в кров. Це призводить до виникнення гіпергомоцистеїнемії.



- ❑ Метаболізм Нсу залежить від чинників - похідних вітамінів. Тому дефіцит будь-якого з вітамінів (В12, фолієвої кислоти і В6) може привести до гіпергомоцистеїнемії.
- ❑ Генетичні мутації також можуть викликати гіпергомоцистеїнемію, зокрема, дефекти ензимів - цистатіонін β-синтази і цистатіонін γ-ліази або метилентетрагідрофолатредуктази.
- ❑ При дослідженні поліморфізму по гену метилентетрагідрофолат редуктази (МТНЕР), пов'язаного із заміною 677С → Т, встановлено, що у 10-16% популяції спостерігається гомозиготність за спрощеним варіантом ТТ
- ❑ Носії цього варіанту характеризуються підвищеним вмістом Нсу.
- ❑ Якщо ж особи, генетично схильні до підвищеного рівня Нсу, курять і вживають багато кави, то вони стають особливо чутливі до збільшення концентрації Нсу

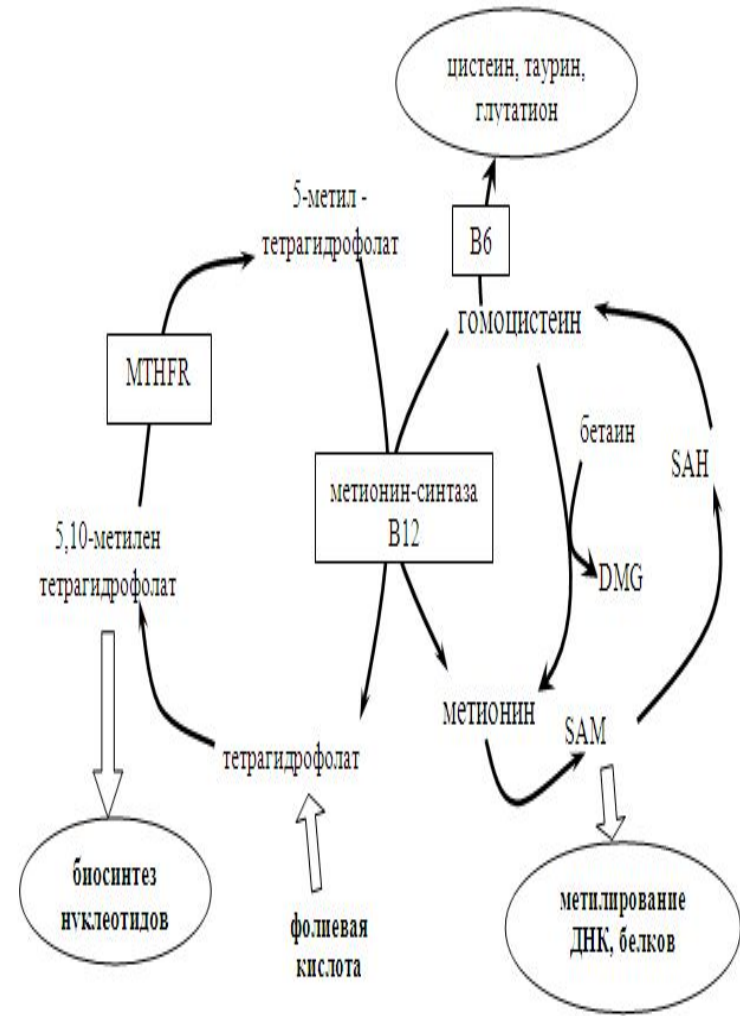
Поліморфізм гену *MTHFR* C667T і його вплив на гіпергомоцистеїнемію

Метилентетрагідрофолатредуктаза (англ. - *MTHFR*) - це фермент, який у людини кодується геном *MTHFR*.

- Метилентетрагідрофолат редуктаза каталізує перетворення 5,10-метилентетрагідрофолата до 5-метилтетрагідрофолата. Цей фермент є субстратом для деметилювання гомоцистеїну і його перетворення в метіонін. Мутації цього гена викликають дефіцит метилентетрагідрофолат редуктази.

Біохімія метилентетрагідрофолат редуктази :

- ✓ необоротно перетворює 5,10-метилентетрагідрофолат (субстрат) в 5-метилтетрагідрофолат (продукт).
- ✓ 5,10-метилентетрагідрофолат редуктаза використовується при перетворенні дезоксиуридинмонофосфата (дУМФ) на дезокситимінмонофосфат (дТМФ), який необхідний для синтезу тимідину.
- ✓ 5-метилтетрагідрофолат використовується для перетворення гомоцистеїну в метіонін за допомогою ферменту метіонін-синтази.



Структура MTHFR (у ссавців) складається з N-кінцевого каталітичного домену і C-кінцевого регуляторного домену. MTHFR має не менше двох промоутерів і дві ізоформи (70 кДа і 77 кДа).

Регуляція : активність метилентетрагідрофолат редуктази може бути пригнічена шляхом зв'язування цього ферменту з дигідрофолат (ДДФ) і S-аденозил метіоніном (SAM, або AdoMet).

Генетика :

- ✓ Активність ферменту кодується геном MTHFR, який у людей перебувати на 1p36.3 хромосомі. Відомо кілька варіантів послідовності ДНК (генетичний поліморфізм), пов'язаної з цим геном. Два найбільш вивчених однонуклеотидних поліморфізма (ОНП) - це C677T (rs1801133) і A1298C (rs1801131).
- ✓ Однак, виникнення дефіциту метилентетрагідрофолат редуктази викликають лише мутації, що виникають на C677T ОНП (Ala222Val).
- ✓ Нуклеотидом в 677 позиції в гені MTHFR може бути: С (цитозин) або Т (тимін)
- ✓ Якщо в 677 позиції С (який викликає приєднання 222 амінокислоти аланіну), то утворена аллель є нормальною.
- ✓ 677Т аллель (призводить до заміщення аланіну валіном в 222 позиції ланцюга), що призводить до його зниженої активності і до того ж фермент стає термолабільним.
- ✓ Люди з двома копіями 677С (677СС) мають "нормальний" або "дикий" генотип. Якщо ж у людини є дві копії 677ТТ (тобто людина є гомозиготною), то, у них виникає, помірний дефіцит метилентетрагідрофолат редуктази.
- ✓ У людей з 677СТ - людина (є гетерозиготних), не виникає ніяких порушень, пов'язаних з цим геном.

- ✓ Люди з 677ТТ схильні помірним проявам гомоцістемії (високий рівень гомоцистеїну в крові), оскільки у них рівень активності метилентетрагідрофолат редуктази, а отже і виробництво 5-метилтетрагідрофолат (який використовується для зменшення рівня гомоцистеїну) значно нижче.
- ✓ Вживання в недостатній кількості фолієвої кислоти може викликати легку форму гомоцістемії.
- ✓ Низький рівень споживання фолієвої кислоти у людей з 677ТТ генотипом може порушувати стан здоров'я індивідумів в більшій мірі, ніж з генотипами 677 СТ і СС
- ✓ А1298С SNP (Glu429Ala) нуклеотидів на 1 298 позиції в гені МТНFR може бути: А (аденін) або С (цитозин).
- ✓ 1298А (виникає при утворенні 429 амінокислоти глутаміну, за участю аденіну) є більш поширеним в той час як 1298С (що призводить до заміщення глутаніна аланіном на місці 429 амінокислоти) зустрічається рідше.
- ✓ Однак, С мутації, як вважається, не впливають на діяльність метилентетрагідрофолат редуктази, і відповідно, не впливає на рівень гомоцистеїну в організмі.
- ✓ Поєднані мутації в 677 і +1298 проходять в різних місцях одного і того ж гена - МТНFR.
- ✓ Згідно з результатами окремих досліджень білок метилентетрагідрофолат редуктази у людей з генотипом 677СТ і 1298АС менш активний ніж у хворих з нормальним МТНFR геном.

