

Enzymy v diagnostice

Enzymy v plazmě

Enzymy vyskytující se v plazmě lze rozdělit do dvou typů. Jsou to jednak enzymy normálně přítomné v plazmě, které zde mají svou úlohu (např. enzymy kaskády krevního srážení nebo cholinesterasa) a dále enzymy uvolňované z buněk různých tkání, které nemají v plazmě žádnou funkci, jejichž koncentrace je za fyziologických okolností nepatrná.

Buněčné enzymy a sekreční enzymy

Buněčné enzymy jsou enzymy buněčných metabolických dějů. V buňce jsou buď rozpuštěny v cytoplazmě, nebo v buněčných organelách, např. mitochondrie, anebo jsou na buněčné struktury vázány. Jako sekreční enzymy jsou označovány enzymy secernované buňkami žláz do extracelulárního prostoru, nikoliv však do plazmy (typicky trávicí enzymy). U „zdravých“ lidí nacházíme v krvi velmi nízká množství obou typů enzymů, v buňce je koncentrace řádově 10^3 – 10^4 krát vyšší. Nález malých množství těchto enzymů v plazmě je důsledkem přirozené obměny buněk.

Příčiny zvýšené aktivity buněčných enzymů v plazmě

Patologické uvolňování enzymů z buněk je nejčastěji důsledkem zvýšené permeability buněčné membrány (poškození např. chemickými látkami, anoxie, hypoxie, zánět, viry), které může vést až k degradaci buněk. Při odumírání buňky se aktivují fosfolipázy a odbourání fosfolipidů cytoplazmatické membrány vede k jejímu „proděravění“. Důsledkem je průnik makromolekul z cytoplazmy do extracelulárního prostoru a odtud do krve.

Příčinou zvýšené hladiny enzymů v krvi může být také jejich zvýšená syntéza. Např. při zvýšené aktivitě osteoblastů při růstu kostí se v krvi zvyšuje hladina alkalické fosfatázy. Proto u dětí jsou referenční hodnoty ALP v séru 3–7krát vyšší než u dospělých. Některé léky a také alkohol indukují zvýšenou syntézu jaterních enzymů GGT a ALP.

V některých případech nastává zvýšené uvolňování enzymů z buněk, aniž by bylo spojenou s buněčnou smrtí nebo zvýšenou syntézou. Např. ethanol způsobuje expresi mitochondriální AST, její přesun na povrch hepatocytů a následné uvolnění do krve. Příjem potravy indukuje uvolnění střevní alkalické fosfatázy do lymfy a následně může být dočasně zvýšena hladina enzymu i v krvi. Řada jaterních enzymů (ALP, GGT, 5'-nukleotidáza, leucinaminopeptidáza) je vázána na povrchu hepatocytů, které jsou v kontaktu se žlučovými kanálky. Zvýšená koncentrace žlučových solí při zadržení odtoku žluče může vyvolat uvolnění membránových fragmentů s navázanými enzymy do cirkulace.

V některých případech může být zvýšená hladina enzymu v plazmě vyvolána jeho nedostatečným odstraňováním z cirkulace. Např. malé enzymy, amyláza a lipáza, jsou z oběhu odstraňovány glomerulární filtrací. Renální selhání zvyšuje jejich hladinu v krvi. Proti některým enzymům se v krvi vytváří protilátky a dochází ke tvorbě komplexů enzym-protilátka (tzv. makroenzymy). Poločas těchto enzymů v krvi potom kopíruje poločas imunoglobulinu (3 týdny).

Subcelulární lokalizace některých enzymů v jaterní buňce

cytoplazma – např. ALT, LD, cAST (30 % AST)

mitochondrie – např. GMD, mAST (70 % AST)

Golgiho komplex, endoplazmatické retikulum (CHS, AMS)

lyzozom (ACP)

buněčná membrána (GGT, ALP)

Hlavní diagnostické enzymy jaterní buňky jsou lokalizovány v různých oblastech hepatocytu. ALT a cytoplazmatický izoenzym AST se nachází v cytoplazmě. Při membránovém poškození (např. virovém, nebo chemickou látkou) jsou tyto enzymy uvolněny a dostávají se do sinusoidu. Důsledkem je zvýšení hladiny v plazmě. Mitochondriální AST je primárně uvolněna při poškození mitochondrií, např. při působení alkoholu. ALP a GGT se nachází na kanalikulárním povrchu hepatocytů a uvolňují se zejména při cholestáze v důsledku působení žlučových kyselin na membránu. GGT se nachází rovněž v mikrosomech, kde je indukována některými léky. Podávání těchto léků pak zvyšuje hladinu GGT v plazmě.

Využití enzymů v klinické diagnostice

V klinické diagnostice je stanovení enzymů požadováno z důvodu:

- detekce poškození určité tkáně,
- identifikace počátku poškození tkáně,
- stanovení rozsahu poškození,
- odhad závažnosti poškození buněk,
- diagnózy základních onemocnění,
- diferenciální diagnózy onemocnění v rámci poškozeného orgánu.

Tkáňová distribuce diagnosticky významných enzymů

Poškozená tkáň může být diagnosticky nepřímou lokalizována buď ze stanovení aktivity tkáňově specifických enzymů, nebo izoenzymů v krvi. Tkáňově specifické enzymy se vyskytují přednostně v určité tkáni nebo mají v dané tkáni vysokou aktivitu. Příklady tkáňově specifických enzymů jsou uvedeny v následující tabulce.

Orgán	AST	ALT	LD	LD ₁	CK	GGT ⁺	ALP	ACP	AMS	LPS	CHS
Játra	x	xx	x			xxx	x				xxx
Myokard	x	x	x	xx	xx						
Sval	x	x	x		xx						
Žlučovod							xx				
Ledviny	x		x	x		x	x				
Kosti							xx	x			
Erytrocyty*	x		x	x				xx			
Prostata								xxx			
Pankreas	x					xx			xx	xxx	
Parotis									xx		

* v erytrocytech 100krát více LD než v plazmě

⁺ nízká orgánová specifičnost, snadno indukovatelný

Expresí izoenzymů je většinou pro každou tkáň určena geneticky. Proto stanovení izoenzymů v krvi umožňuje identifikovat poškozenou tkáň, z které pocházejí (např. pankreatická lipáza, CK-MB, LD₁).

Klinicky významné enzymy

Příčiny zvýšené aktivity v séru

AST	<i>aspartátaminotransferáza</i>	infarkt myokardu; hepatopatie; krevní choroby; svalová poškození
ALT	<i>alaninaminotransferáza</i>	hepatopatie; srdeční onemocnění; alkoholické jaterní choroby, infarkt myokardu virová hepatitida
	poměr $AST / ALT > 1$ $AST / ALT < 1$	
LD	<i>laktátdehydrogenáza</i>	LD _{1,2} – infarkt myokardu, hemolytické anemie; LD ₃ – plicní embolie; LD _{4,5} – hepatopatie, nemoci kosterního svalstva
HBD	<i>hydroxybutyrátdehydrogenáza</i>	aktivita podjednotek H (LD _{1,2}), infarkt myokardu
GGT	<i>gama-glutamyltransferáza</i>	hepatopatie (zánět, alkohol, léky); test chronické konzumace alkoholu; cholestáza
ALP	<i>alkalická fosfatáza</i>	jaterní izoenzym – nemoci žlučových cest; kostní izoenzym – nemoci kostí (Pagetova horoba, rachitis, nádory), <i>fyzilogicky zvýšen v období růstu</i>
ACP	<i>kyselá fosfatáza</i>	prostatický izoenzym – tumory prostaty; kostní izoenzym – metastázy tumorů do kostí, marker osteoporózy
CK	<i>kreatinkináza</i>	CK-MB – především infarkt myokardu; ale též při regeneraci kosterních svalů, chronických svalových onemocnění a akutním renálním selhání; CK-MM – nemoci kosterního svalstva, intramuskulární injekce, tělesná aktivita
AMS	<i>amyláza (M_r ~ 50 000)</i>	pankreatický izoenzym – akutní pankreatitida; slinný izoenzym – parotitida
LPS	<i>lipáza</i>	akutní pankreatitida; akutní zvrát chronické pankreatitidy
PSA	<i>prostatický specifický antigen</i>	karcinom prostaty

Příčiny snížené aktivity v séru

CHE	<i>cholinesteráza</i>	chronické hepatopatie, alkoholicko-toxická hepatitida (intoxikace organofosfáty); ukazatel jaterní proteosyntézy
------------	-----------------------	--

Enzymy jako léčiva

Enzymy mohou být využívány také jako léčiva. Nedostatek trávicích enzymů v tenkém střevě může být nahrazen preparáty na bázi extraktů z vepřového pankreatu, které obsahují lipázu, trypsin a amylázu. Léková forma musí být taková, aby chránila účinnou látku před rozkladem v kyselém prostředí žaludku (denaturace) a umožnila její postupné uvolnění až v alkalickém prostředí duodena. Dalším příkladem je využití enzymů streptokinázy a urokinázy jako fibrinolytik. Tyto enzymy po aplikaci intravenózně (příp. intraarteriálně) mají fibrinolytický účinek, tj. rozpouštějí krevní sraženiny v cévách.

Pacienti s laktózovou intolerancí mohou využívat laktázu ve formě tobolek, pokud sní jídlo s obsahem laktózy.