

RETINOPATIA HEPATICĂ DIN PERSPECTIVĂ BIOCHIMICĂ

**Ecaterina PAVLOVSCI, Felicia DARIU,
Olga TAGADIUC**

Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).21](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).21)

Rezumat

Retinopatia hepatică (RH) reprezintă o manifestare extrahepatică întâlnită în contextul patologiilor hepatice avansate, având la bază o interdependență complexă între disfuncțiile metabolice sistemice și procesele biochimice locale retiniene. Toxicitatea amoniacului, stresul oxidativ, dezechilibrul neurotransmițătorilor și disfuncția energetică se află în centrul patogenezei acestei complicații. A fost realizată o sinteză a literaturii de specialitate, fiind analizate publicații științifice din ultimii 30 de ani, extrase din bazele de date PubMed, Scopus și Web of Science. Dintr-un total de 40 de articole, au fost selectate 17 articole relevante pentru analiza modificărilor biochimice în retinopatia hepatică. RH, în dependență de cauză, implică o multitudine de căi patobiochimice precum: acumularea amoniacului, deficitul detoxifierii prin glutamin sintetază și alterarea metabolismului glutamatului și GABA, afectând neurotransmisia și homeostazia retiniană. În timp, celulele Müller dezvoltă modificări morfologice și biochimice compensatorii, accentuând depleția glutamatului. Hiperamoniemia induce producția de specii reactive de oxigen, iar sistemul antioxidant retinian devine insuficient. Disfuncția mitocondrială compromite producția de ATP, iar β -oxidarea acizilor grași constituie o altă cale metabolică adițională afectată, ce contribuie la deteriorarea progresivă a funcției vizuale. RH reflectă o complicație multisistemică, necesitând abordări terapeutice complexe, care să vizeze diminuarea hiperamoniemiei, corectarea stresului oxidativ, susținerea funcției mitocondriale și restabilirea echilibrului neurotransmițătorilor. Înțelegerea detaliată a acestor mecanisme oferă perspective pentru prevenție și tratament.

Cuvinte-cheie: retinopatie hepatică, amoniac, celule Müller, stres oxidativ, disfuncție mitocondrială, metabolism energetic

Summary

Hepatic retinopathy from a biochemical perspective

Hepatic retinopathy (HR) represents an extrahepatic manifestation observed in the context of advanced liver diseases, rooted in a complex interdependence between systemic metabolic dysfunctions and local biochemical processes within the retina. Ammonia toxicity, oxidative stress, neurotransmitter imbalances, and energy dysfunction are central to the pathogenesis of this complication. A comprehensive literature review was conducted, analyzing scientific publications from the last 30 years, retrieved from PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Out of a total of 40 articles, 17 relevant studies focusing on biochemical alterations in hepatic retinopathy were selected for analysis. Depending on its etiology, HR involves multiple pathobiochemical pathways, including ammonia accumulation, impaired detoxification via glutamine synthetase, and disrupted glutamate and GABA metabolism, affecting both neurotransmission and retinal homeostasis. Over time, Müller cells develop compensatory morphological and biochemical changes, further depleting glutamate levels. Hyperammonemia induces the production of reactive oxygen species, while the retinal antioxidant system becomes insuffi-

cient. Mitochondrial dysfunction compromises ATP production, and β -oxidation of fatty acids represents an additional affected metabolic pathway, contributing to progressive visual impairment. HR reflects a multisystemic complication that requires complex therapeutic approaches aimed at reducing hyperammonemia, correcting oxidative stress, supporting mitochondrial function, and restoring neurotransmitter balance. A detailed understanding of these mechanisms offers new perspectives for prevention and personalized treatment.

Keywords: hepatic retinopathy, ammonia, Müller cells, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, energy metabolism

Резюме

Гепатическая ретинопатия с биохимической точки зрения

Гепатическая ретинопатия (ГР) представляет собой внепеченочное проявление, встречающееся при прогрессирующих заболеваниях печени и основанное на сложной взаимосвязи между системными метаболическими нарушениями и локальными биохимическими процессами в сетчатке. В основе патогенеза данной патологии лежат токсичность аммиака, оксидативный стресс, дисбаланс нейромедиаторов и энергетическая дисфункция. Был проведен систематический обзор научной литературы за последние 30 лет, с анализом публикаций из баз данных PubMed, Scopus и Web of Science. Из общего числа в 40 статей, были отобраны 17 наиболее релевантные работы, посвященные биохимическим изменениям при гепатической ретинопатии. В зависимости от причины, ГР включает множество патобioхимических путей, таких как: накопление аммиака, дефицит детоксикации через глутаминсинтетазу, нарушение метаболизма глутамата и ГАМК, что приводит к нарушению нейротрансмиссии и гомеостаза сетчатки. Со временем клетки Мюллера претерпевают компенсаторные морфологические и биохимические изменения, что усиливает истощение глутамата. Гиперамониемия индуцирует продукцию активных форм кислорода, при этом антиоксидантная система сетчатки становится недостаточной. Митохондриальная дисфункция нарушает синтез АТФ, а β -окисление жирных кислот представляет собой дополнительный затронутый метаболический путь, способствующий прогрессирующему ухудшению зрительной функции. ГР представляет собой мультисистемное осложнение, требующее комплексного терапевтического подхода, направленного на снижение гипераммониемии, коррекцию оксидативного стресса, поддержку митохондриальной функции и восстановление нейромедиаторного баланса. Глубокое понимание данных механизмов открывает перспективы для профилактики и индивидуализированного лечения.

Ключевые слова: гепатическая ретинопатия, аммиак, клетки Мюллера, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, энергетический метаболизм

Introducere

Maladiile hepatice constituie o povară semnificativă, ocupând o poziție alarmantă în statisticile europene și mondiale [7]. Retinopatia hepatică (RH) reprezintă o entitate clinică tot mai des stipulată în contextul patologiilor hepatice cu o evoluție trenantă.

Este considerată a fi o consecință indirectă a dezechilibrului biochimic și metabolic, ce afectează homeostazia sistemică. Ficatul, fiind un organ central metabolic, participă activ la menținerea echilibrului lipidic, proteic, glucidic și antioxidant. Disfuncția sa induce o serie de reacții biochimice secundare care afectează și microcirculația retiniană, bariera hematico-retiniană, dar și celulele neuroretiniene. Suprasolicitatea metabolică și în același timp acumularea de metaboliți toxici hepatici pot conduce la dezvoltarea unor leziuni retiniene progresive, cu impact asupra vederii și calității vieții pacienților.

Se consideră că RH reprezintă o complicație neurologică a insuficienței hepatice, care afectează retina prin mecanisme biochimice complexe, similare cu cele observate în encefalopatia hepatică [8], fiind observate alterări profunde ale metabolismului celular retinian, în special la nivelul celulelor gliale Müller, ca urmare a acumulării de amoniac și a perturbării echilibrului biochimic [15].

Scopul cercetării este de a sintetiza informația științifică existentă cu privire la principalele modificări patobiochimice implicate în apariția retinopatiei hepatice, evidențiind legăturile complexe dintre ficat și retină.

Materiale și metode

Lucrarea reprezintă o analiză de sinteză a literaturii de specialitate, identificate în baze de date internaționale precum PubMed, Scopus și Web of Science. Au fost incluse studii clinice, experimente biochimice și review-uri care au abordat corelațiile patobiochimice dintre afectarea hepatică și disfuncția retiniană.

Rezultate

Retinopatia hepatică (RH) este un rezultat al perturbării unui cumul de mecanisme biochimice complexe și reflectă interacțiunea dintre disfuncția hepatică sistemică și particularitățile metabolice ale retinei.

Mecanismul pivotal al RH implică acumularea progresivă de amoniac în circulația sistemică, fiind o consecință directă a insuficienței hepatice și a compromiterii capacității metabolice a acestuia [8]. În condiții fiziologice normale, amoniacul este eficient metabolizat de către hepatocite prin ciclul ureei pentru detoxificare și cu ajutorul enzimei glutamin sintetază (GS) pentru conversia în glutamină. În insuficiența hepatică, această capacitate este compromisă [12].

Asemenea creierului, retina utilizează predominant GS pentru detoxifierea amoniacului, convertind glutamatul în glutamină. Ea prezintă o vulnerabilitate particulară la toxicitatea amoniacului datorită dependenței sale predominante de GS pentru procesele de detoxifiere locală, mecanism identic cu cel observat și la nivel cerebral. Această similaritate metabolică explică dezvoltarea paralelă a modificărilor retiniene și cerebrale în contextul hiperamoniemiei [17].

Glutamatul funcționează dual la nivelul retinei, ca neurotransmițător excitator major, dar și ca metabolit esențial în producția și degradarea aminoacizilor, fiind fundamental pentru menținerea homeostaziei neurologice retiniene. Procesul de conversie a glutamatului în glutamină pentru neutralizarea amoniacului determină depleția glutamatului disponibil pentru neurotransmisie și metabolismul mitocondrial, inducând un deficit energetic marcat la nivel retinian [17].

Celulele Müller, principalele celule gliale ale retinei, suferă transformări biochimice și morfologice majore în RH, dezvoltând caracteristici similare cu cele observate în țesutul cerebral la nivelul astrocitelor în maladia Alzheimer [15].

Astfel, GS din celulele Müller prezintă o reactivitate imunologică considerabilă în insuficiența hepatică, fiind un mecanism compensator pentru eliminarea amoniacului toxic, însă duce la depleția glutamatului disponibil pentru neurotransmisie într-o proporție de 75%, afectând semnificativ transmisia sinaptică și procesarea informației vizuale [1, 3].

Acidul gamma-aminobutiric (GABA) reprezintă principalul neurotransmițător inhibitor retinian. În insuficiența hepatică, metabolismul GABA este perturbat. În celulele Müller, GABA este metabolizat cu ajutorul GABA transaminazei mitocondriale, care catalizează formarea glutamatului din 2-oxoglutarat. În condiții patologice asociate cu insuficiența hepatică, GABA se acumulează rapid în celulele Müller din cauza diminuării activității GABA transaminazei. Studiile au evidențiat o creștere a nivelurilor serice de GABA în modelele experimentale de insuficiență hepatică acută, modificare corelată cu perturbarea echilibrului dintre neurotransmisia inhibitorie și excitatorie la nivelul retinei [2, 10].

Hiperamoniemia, caracteristică insuficienței hepatice, induce producția excesivă de specii reactive de oxigen (SRO) în retină, prin multiple mecanisme biochimice convergente [16]. Retina posedă una dintre cele mai ridicate rate metabolice și este deosebit de vulnerabilă la stresul oxidativ (SO) datorită consumului masiv și constant de energie [5].

În condiții ischemice, acumularea amoniacului favorizează formarea radicalilor hidroxil ($\cdot\text{OH}$) la nivelul retinei, aceștia persistând la niveluri patologice și pe parcursul reperfuziei, sugerând un rol important

în perpetuarea stresului oxidativ postischemic. RL generați contribuie direct la deteriorarea progresivă a structurilor celulare retiniene, atacând membrane celulare, proteine și acizii nucleici [14].

Sistemul antioxidant retinian este compromis în RH, evidențiindu-se deficiențe marcate ale apărării antioxidante endogene. Studiile epidemiologice subliniază că scorurile majorate de echilibru oxidativ sunt asociate cu o diminuare de 28% a riscului de dezvoltare a retinopatiei, marcând importanța critică a menținerii unui echilibru redox favorabil pentru sănătatea retiniană [11].

Deficiența antioxidantilor endogeni cheie, precum superoxid dismutaza și glutatationul redus, contribuie semnificativ la progresia leziunilor retiniene [4]. Aceste deficiențe antioxidante sunt exacerbate de disfuncția mitocondrială asociată cu hiperamoniemia cronică, creând un ciclu vicios de SO progresiv.

După cum a fost menționat, retina reprezintă țesutul neuronal cu cea mai ridicată solicitare energetică din organism, fotoreceptorii experimentând fluctuații dramatice ale necesarului energetic pe intervale de milisecunde, de la niveluri foarte ridicate la întuneric, până la valori de 4-10 ori mai mici la lumină [6].

În RH, disfuncția mitocondrială compromite producția de ATP prin fosforilare oxidativă, această deficiență energetică afectând în mod preferențial celulele cu cerințe metabolice ridicate, precum fotoreceptorii și celulele ganglionare retiniene [4, 10]. Deficitul energetic rezultat perturbă procesele fundamentale de fototransducție și transmisie sinaptică, contribuind la deteriorarea funcției vizuale.

Tradițional, s-a considerat că glucoza este principala sursă de energie pentru retina, asigurând producția de ATP. Mult timp s-a presupus că fotoreceptorii utilizează exclusiv glucoza ca substrat energetic. Totuși, cu aproape o jumătate de secol în urmă, cercetătorii au demonstrat că o proporție semnificativă a substratului oxidativ utilizat de retina nu provine din glucoză. Fotoreceptorii folosesc, de asemenea, lipidele ca sursă energetică, prin β -oxidarea acizilor grași, reprezentând astfel un aport esențial alternativ de energie pentru funcționarea retinei [9].

Fotoreceptorii și epiteliul pigmentar retinian (EPR) exprimă niveluri elevate de receptori pentru lipoproteinele cu densitate foarte joasă (VLDLR), care facilitează captarea AG. Enzimele funcționale, responsabile de β -oxidarea AG, au fost identificate în celulele Müller, EPR și fotoreceptori, sugerând importanța acestei căi metabolice pentru homeostazia energetică retiniană. Mutațiile în VLDLR și deficiențele mitocondriale în patologii hepatice afectează proteinele trifuncționale responsabile de metabolizarea AG cu lanț lung, rezultând în dezvoltarea unor retinopatii progresive și în final subliniind

rolul critic al metabolismului lipidic în menținerea funcției retiniene [9].

Discuții

Datele prezentate consolidează ideea că RH reprezintă nu doar o simplă continuitate oftalmologică secundară a disfuncției hepatice, ci este rezultatul unei cascade patobiochimice complexe sistemice și locale, cu impact profund asupra homeostaziei retiniene. Modificările biochimice descrise explică tabloul clinic variabil observat la pacienții cu hepatopatii avansate, de la edem macular până la microhemoragii retiniene și alterarea acuității vizuale [13].

Unul dintre cele mai bine documentate mecanisme implicate în patogeneza RH este hiperamoniemia, care afectează retina într-un mod identic cu cel atestat la nivel cerebral. Exacerbarea toxicității amoniacului în retina, în absența unui mecanism hepatic eficient de detoxifiere, pune în evidență o vulnerabilitate comună retină-creier, cauzată de dependența de glutamin sintetază pentru detoxifierea amoniacului [8, 17].

Adițional, perturbarea metabolismului glutamatului și GABA în RH contribuie în mod specific la depleția sinaptică de glutamat și acumularea de GABA în celulele Müller, reflectând o alterare severă a excitabilității neuronale și procesării vizuale [2, 3]. Aceste date susțin ipoteza că RH este nu doar o afectare vasculară a retinei, ci și o tulburare neurochimică cu substrat glio-neuronal.

Stresul oxidativ joacă un rol esențial în amplificarea disfuncției retiniene, aceasta devenind un țesut-țintă vulnerabil în fața acumulării de radicali liberi generați în hiperamoniemie și ischemie în hepatopatii [5, 10, 16]. Studiile demonstrează că deficiențele sistemului antioxidant endogen (glutathion, SOD) agravează leziunile retiniene și contribuie la degenerescența neuronală [4, 11].

O componentă adesea subestimată în RH este și afectarea metabolismului energetic în contextul disfuncției mitocondriale. Incapacitatea retinei de a-și susține cerințele energetice intense duce la afectarea fototransducției și a transmiterii sinaptice [6]. Importanța β -oxidării acizilor grași ca sursă energetică alternativă, precum și rolul receptorilor VLDLR în furnizarea substratului respectiv (acizi grași) devin esențiale în înțelegerea vulnerabilității metabolice retiniene [9].

Prin urmare, RH necesită a fi abordată nu doar ca o consecință periferică a patologiei hepatice, ci ca o complicație multisistemică cu componentă neuroglială, metabolică, antioxidantă și mitocondrială profundă, iar managementul eficient al pacienților cu afectare hepatică avansată trebuie să includă atât evaluarea funcției vizuale, cât și implementarea unor strategii terapeutice integrative: reducerea hiperamoniemiei, susținerea antioxidantă, corecția

disfuncției mitocondriale și optimizarea metabolismului neurotransmițătorilor.

Concluzii

Din perspectivă patobiochimică, retinopatia hepatică reprezintă o afecțiune complexă, care implică multiple căi metabolice perturbate. Mecanismele cheie includ toxicitatea amoniacului cu disfuncția celulelor Müller, perturbările neurotransmisiei glutamatergice și GABAergice, stresul oxidativ cu disfuncția mitocondrială etc.

Înțelegerea acestor mecanisme biochimice ne sugerează că managementul retinopatiei hepatice nu trebuie să se limiteze la abordare pur oftalmologică, ci trebuie să vizeze corectarea dezechilibrelor sistemice hepatice, oferind oportunități pentru dezvoltarea de strategii terapeutice țintite, inclusiv modularea sistemului glutamat-glutamină, antioxidanți pentru reducerea stresului oxidativ și intervenții pentru restabilirea funcției mitocondriale, care cu siguranță poate avea și valoare predictivă pentru prevenirea afectării retiniene.

Lista abrevierilor:

AG – Acizi grași; EPR – Epiteliu pigmentar retinian; GABA – Acid gamma-aminobutiric; GS – Glutamin sintetază; RL – Radicali liberi; RH – Retinopatia hepatică; SO – Stres oxidativ; SOD – Superoxid dismutaza; SRO – Specii reactive de oxigen; VLDLR – Very-Low-Density Lipoprotein Receptor (Receptor pentru lipoproteine cu densitate foarte joasă).

Declarație de conflict de interes

Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Bibliografie

- ALBRECHT, J., GADAMSKI, R., KUERT, H., WALSKI, M., REICHENBACH, A. Retinal gliopathy accompanying thioacetamide-induced liver insufficiency: light and electron microscopic observations. In: *Acta Neuropathol.* 1998, vol.96, nr.1, pp.57-66. doi: 10.1007/s004010050860
- BRINGMANN, A., GROSCHE, A., PANNICKE, T., REICHENBACH, A. GABA and glutamate uptake and metabolism in retinal glial (Müller) cells. In: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013, vol.17, nr.4, p. 48. doi: 10.3389/fendo.2013.00048
- BUI B.V., HU R.G., ACOSTA M.L. et al. Glutamate metabolic pathways and retinal function. In: *J Neurochem.* 2009, vol.111, nr.2, pp.589-99. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06354.x
- CATALANI, E., BRUNETTI, K., DEL QUONDAM, S., CERVIA, D. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress to prevent the neurodegeneration of retinal ganglion cells. In: *Antioxidants (Basel).* 2023, vol.17, nr.12(11), p. 2011. doi: 10.3390/antiox12112011
- CHEN, Y., COOREY, N.J., ZHANG, M. et al. Metabolism dysregulation in retinal diseases and related therapies. In: *Antioxidants.* 2022, vol.11, nr. 5, p.942. <https://doi.org/10.3390/antiox11050942>
- CHEN, Y., ZIZMARE, L., CALBIAGUE, V. et al. Retinal metabolism displays evidence for uncoupling of glycolysis and oxidative phosphorylation via Cori-, Cahill-, and mini-Krebs-cycle. In: *Elife.* 2024, vol. 12, p. RP91141. doi: 10.7554/eLife.91141
- DEVARBHAVI, H., ASRANI, S.K., ARAB, J.P. et al. Global burden of liver disease: 2023 update. In: *Journal of Hepatology.* 2023, vol.79, nr. 2, pp. 516-537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
- ECKSTEIN, A.K., REICHENBACH, A., JACOBI, P. et al. Hepatic retinopathy. Changes in retinal function. In: *Vision Res.* 1997, vol.37, nr.12, pp.1699-706. doi: 10.1016/s0042-6989(96)00318-5
- JOYAL, J.S., GANTNER, M.L., SMITH, LEH. Retinal energy demands control vascular supply of the retina in development and disease: The role of neuronal lipid and glucose metabolism. In: *Prog Retin Eye Res.* 2018, vol. 64, pp.131-156. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.11.002.
- LISII, Leonid, PAVLOVSKI, Ecaterina. *Biochimie.* Chișinău: Balacron, 2019. 816 p. ISBN 978-9975-3288-9-0.
- LIU, X., CHANG, Y., LI, Y. et al. Oxidative stress and retinopathy: evidence from epidemiological studies. In: *J Transl Med.* 2025, vol. 23, nr.1, p.94. doi: 10.1186/s12967-025-06110-4
- KROUPINA, K., BÉMEUR, C., ROSE, C.F. Amino acids, ammonia, and hepatic encephalopathy. In: *Anal Biochem.* 2022, vol. 649, p. 114696. doi: 10.1016/j.ab.2022.114696
- ORFANIDOU, M., POLYZOS, S.A. Retinopathy in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. In: *Medicina.* 2025, vol. 61, nr.1, p.38. <https://doi.org/10.3390/medicina61010038>
- PAVLOVSKI, E. Markerii biochimici ai retinopatiei hipertensive: teza de doct. în științe medicale. Chișinău, 2022. 118 p. https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/20336/1/Teza_integral_Pavlovski_E_26.10.2021.pdf
- REICHENBACH, A., FUCHS, U., KASPER, M., EL-HIFNAWI, E., ECKSTEIN, A.K. Hepatic retinopathy: morphological features of retinal glial (Müller) cells accompanying hepatic failure. In: *Acta Neuropathol.* 1995, vol. 90, nr. 3, pp. 273-81. doi: 10.1007/BF00296511
- WANG, J., LI, M., GENG, Z. et al. Role of oxidative stress in retinal disease and the early intervention strategies: a review. In: *Oxid Med Cell Longev.* 2022, vol. 2022, p.7836828. doi: 10.1155/2022/7836828
- XU, R., RITZ, B.K., WANG, Y. et al. The retina and retinal pigment epithelium differ in nitrogen metabolism and are metabolically connected. In: *J Biol Chem.* 2020, vol. 295, nr. 8, pp. 2324-2335. doi: 10.1074/jbc.RA119.011727

Autor corespondent:

Ecaterina Pavlovski, dr. șt. med., conf. univ.,
Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel. : +37379571092,
e-mail: ecaterina.pavlovski@usmf.md