

Anna Boroń–Kaczmarska

PATOMECHANIZM ZABURZEŃ METABOLICZNYCH W PRZEBIEGU ZAKAŻENIA HCV

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik: Anna Boroń – Kaczmarska

W przebiegu przewlekłego zakażenia HCV obserwuje się zaburzenia metaboliczne, wśród których najczęściej miejsca poświęca się zjawisku stłuszczenia wątroby. Patomechanizm tego procesu nie został wyjaśniony, niemniej jednak uważa się, że w zakażeniu wirusem hepatitis C- genotyp 3 jest on zależny od samego drobnoustroju, natomiast w przebiegu zakażenia genotypem 1- zależny od gospodarza.

Słowa kluczowe: zakażenie HCV, zespół metaboliczny, stłuszczenie wątroby
Key words: HCV infection, metabolic syndrome, steatosis hepatis

Stłuszczenie wątroby obserwowane w przebiegu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby C (HCV) posiada charakterystyczne cechy epidemiologiczne, patomorfologiczne, patologiczne i kliniczne. W tym kontekście, stłuszczenie wątroby w trakcie przewlekłego zakażenia HCV ma reprezentować naturalny model specyficznej interakcji pomiędzy patogennymi czynnikami wirusa i cechami metabolicznymi organizmu zakażonego człowieka (1, 2).

Interesujące jest wykazanie, że u około 53% chorych przewlekle zakażonych HCV z towarzyszącym stłuszczeniem wątroby, rozmieszczenie zmian stłuszczeniowych dotyczy mniej niż 5% tkanki. Ale nawet niewielka ilość degeneracji tłuszczowej w hepatocytach może korelować z zaburzeniami metabolizmu u tych chorych (3, 4).

Częstość występowania stłuszczenia wątroby u chorych zakażonych wirusem HCV waha się od 34,8% do 81,2% i zależy w znacznej mierze od charakterystyki środowiskowej badanych z uwzględnieniem takich cech jak konsumpcja alkoholu, otyłość, cukrzyca, hiperlipidemia i innych czynników (5, 6).

Podsumowując 25 badań, w których analizowano 6400 chorych przewlekle zakażonych HCV wykazano cechy stłuszczenia wątroby u 55,54% spośród nich. Jest to znamienna liczba, albowiem w przebiegu innych przewlekłych chorób wątroby – stłuszczenie występuje rzadziej. Rozpoznano je u 17% pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby,

27% pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, względnie z kryptogenną marskością wątroby (7).

Czynniki ryzyka rozwoju stłuszczenia wątroby w przebiegu przewlekłego zakażenia HCV, to ze strony gospodarza – podwyższony indeks masy ciała przekraczający 28 kg/m^2 z towarzyszącą otyłością centralną. Ze strony wirusa – zakażenie genotypem 3. Większość autorów wymienia tutaj współdziałanie obydwu wyżej wymienionych czynników jako sumarycznych promotorów stłuszczenia wątroby (8, 9).

Stłuszczenie wątroby u chorych przewlekłe zakażonych wirusem hepatitis C niekorzystnie wpływa zarówno na:

- postęp włóknienia
- odpowiedź na leczenie ograniczające replikację HCV
- ujawnienie się cukrzycy typu 2
- ewentualny rozwój raka wątrobowokomórkowego (10)

W szeregu opracowań wykazano, że u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV stłuszczenie wątroby ściśle współlistnieje z innymi cechami zespołu metabolicznego.

Współczesna definicja **zespołu metabolicznego** znanego także jako **zespół insulinooporności** uwzględnia takie kryteria jak:

- otyłość centralna
- stężenie triglicerydów $> 150 \text{ mg/dL}$
- obniżone stężenie HDL-cholesterolu $< 35 \text{ mg/dL}$
- nadciśnienie tętnicze
- glikemia na czczo $> 100 \text{ mg/dL}$

Do rozpoznania zespołu metabolicznego, obok stwierdzenia otyłości centralnej, konieczne jest ustalenie co najmniej dwóch spośród wymienionych czynników (11, 12).

Wśród przyczyn stłuszczenia wątroby, opisywanego jako narządowa postać **zespołu metabolicznego** wymienia się, między innymi, przewlekłe zakażenia wirusami hepatitis C, HIV, żółtej gorączki, a także innymi drobnoustrojami (13).

ZAKAŻENIE HCV I INSULINOOPORNOŚĆ

U chorych z przewlekłym zakażeniem wirusem hepatitis C częściej wykazywano zjawisko insulinooporności, które było niezależne od zakresu zmian w tkance wątrobowej. Efekt ten był specyficzny dla genotypu 3 wirusa HCV i co interesujące, współlistniał z niższą wartością HOMA-Ir.

U pacjentów zakażonych innymi genotypami wirusa, wykazanemu stłuszczeniu wątroby towarzyszyły wyższe wartości HOMA-Ir.

W oparciu o przedstawione obserwacje sugeruje się, że stłuszczenie wątroby w przebiegu zakażenia genotypem 3 HCV jest uwarunkowane oddziaływaniem samego wirusa, a nie zjawiskiem insulinooporności (14)

Otyłość, która wydaje się mieć istotne znaczenie w rozwoju stłuszczenia wątroby u chorych zakażonych genotypami 1 lub 2 – w przypadku zakażenia genotypem 3 wirusa HCV nie wydaje się odgrywać istotnej roli w tym procesie.

ZAKAŻENIE GENOTYPEM 3 I STŁUSZCZENIE WĄTROBY

Zgodnie z badaniami *Sharma* i wsp., chorzy z przewlekłym zakażeniem wirusem hepatitis C – genotyp 3 byli wiekowo młodszy, stwierdzano u nich niższy poziom cholesterolu i częstsze występowanie stłuszczenia wątroby w średnim lub zaawansowanym zakresie niż u pacjentów zakażonych innymi genotypami HCV. Obserwacja ta potwierdzała wcześniej prezentowaną hipotezę, że stłuszczenie wątroby rozwijające się u zakażonych HCV – genotyp 3 nie wykazuje relacji ze znanymi czynnikami ryzyka rozwoju niealkoholowej choroby stłuszczeniowej wątroby i tym samym jest etiologicznie odmienne. Nie wyklucza się tutaj specyficznego cytopatycznego efektu HCV – genotypu 3 na komórkę wątrobową pod postacią stłuszczenia wątroby (15).

Według *Petita* i wsp. zaburzony metabolizm apolipoproteiny B (ApoB) odgrywa istotną rolę w patomechanizmie stłuszczenia wątroby u chorych zakażonych HCV – genotypu 3 poprzez bezpośrednie oddziaływanie białek rdzenia wirusa na czynność mikrosomalnych białek transportujących triglicerydy. Wykazana korelacja pomiędzy stężeniem Apo B i wiremiami wskazuje natomiast na wpływ zakażenia na metabolizm beta-lipoprotein (16).

Mechanizm udziału stłuszczenia wątroby w postępie włóknienia badany był między innymi przez *Walsh* i wsp. Autorzy ci podjęli próbę określenia relacji pomiędzy zjawiskiem apoptozy a fazą procesu chorobowego w wątrobie u chorych przewlekłe zakażonych wirusem hepatitis C. Wykazano zależność pomiędzy obydwoma zjawiskami, tj. nasilonemu stłuszczeniu towarzyszyła nasilona apoptoza, obniżenie wartości Bcl-2 mRNA i wzrost proapoptycznego stosunku Bax : Bcl-2. W obecności stłuszczenia nasilał się proces apoptozy współistniejący z aktywacją komórek gwiaździstych i postępującym włóknieniem. Takie zjawisko nie występowało w wątrobie, w której nie wykazano cech stłuszczenia. Można zatem powiedzieć, że stłuszczenie wątroby sprzyja postępowi włóknienia. Badania dotyczące tego aspektu zakażenia HCV, stłuszczenia i włóknienia powinny być kontynuowane (17).

W podsumowaniu należy powiedzieć, że nadal nie wyjaśniono wszystkich mechanizmów wpływających na rozwój przewlekłej, postępującej choroby wątroby spowodowanej zakażeniem wirusem hepatitis C. W dotychczasowych badaniach uwzględnia się także wpływ innych, niezależnych od wirusa czynników.

Szczególnie dużo miejsca poświęca się procesowi stłuszczenia wątroby u pacjentów żyjących z infekcją HCV. Niektóre obserwacje sugerują, że stłuszczenie wątroby może być zależne od HCV – genotyp 3. Nie wyklucza się bowiem udziału specyficznej sekwencji białek tego drobnoustroju w patogenezie akumulacji lipidów w hepatocytach. Wiadomym jest także, że stłuszczenie obserwowane u chorych zakażonych genotypem 3 HCV koreluje z surowiczym i wątrobowym mianem HCV-RNA. Cofnięcie się stłuszczenia w tkance wątrobowej po zakończonym skutecznym leczeniu przeciwwirusowym przewlekłego zapalenia wątroby typu C spowodowanego genotypem 3 potwierdza hipotezę, że stłuszczenie wątroby w tych przypadkach zależne jest od wirusa, być może od specyficznego efektu cytopatycznego w hepatocytach.

U chorych zakażonych genotypem 1 HCV w rozwoju stłuszczenia biorą udział takie czynniki jak nadwaga/otyłość, spożywanie alkoholu i inne, co wydaje się przemawiać za zależnym od gospodarza mechanizmem rozwoju stłuszczenia wątroby, które w każdym z tych przypadków określane jest jako narządowa postać zespołu metabolicznego.

A Boroń-Kaczmarska

PATHOMECHANISM OF METABOLIC DISORDERS IN HCV INFECTION

SUMMARY

A number of recent reports have focused on the closed relationship between hepatitis C virus (HCV), steatosis and insulin resistance. Among these patients, fatty liver associated with features of the metabolic syndrome. Pathomechanisms of this event has not been cleared yet. Steatosis hepatic is principally metabolic in HCV – genotype 1 infected persons, whereas it is virus – induced in HCV – genotype 3 infected patients.

PIŚMIENNICTWO

1. Lonardo A, Adinolfi L, E, Loria P, i in. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004; 126; 586-597.
2. Negro F. Hepatitis C and liver steatosis: when fat is not beautiful. *J Hepat* 2004; 40; 533-535.
3. Poynard T, Ratziu V, McHutchinson J, i in. Effect of treatment with peginterferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38; 75-85.
4. Younossi Z M, McCullough A J, Ong J P, i in. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38; 705-9.
5. Akuta N, Susuki F, Tsubota A, i in. Efficacy of interferon monotherapy to 394 consecutive naive cases infected with hepatitis C virus genotype 2a in Japan: therapy as consequence tripartite interaction of viral, host and interferon – related factors. *J Hepatol* 2002; 37; 831-836.
6. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, i in. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003; 97; 3036 – 3043.
7. Brunt EM Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liv Dis* 2004; 24; 3 – 20.
8. Patton HM, Patel K, Behling C, i in. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 40; 484-490.
9. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, i in. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002; 37; 837 – 842.
10. Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, i in. Hepatitis C and steatosis: A reappraisal. *J Viral Hepat* 2006; 13; 73 – 80.
11. Woźakowska-Kapłon B, Bartkowiak R, Stępień A. Zespół metaboliczny – epidemia naszych czasów, nowa definicja, cele działań prewencyjnych i leczniczych. *Przew Lek* 2005; 6; 32 – 38.
12. McCullough AJ The epidemiology and risk factors of NASH, w: *Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders*. Blackwell, 2005; 29.
13. Kuntz E, Kuntz HD: *Hepatology. Principle and Practice*. Springer, 2005; 583.
14. Hui JM, Hench J, Farrell GC, i in. Genotype specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17; 873 – 881.
15. Sharma P, Balan V, Hernandez J, i in. Hepatic steatosis in hepatitis C virus genotype 3 infection: does it correlate with body mass index, fibrosis, and HCV risk factors? *Dig Dis Sci* 2004; 49; 25-29.
16. Petit JM, Benichou M, Duvillard L, i in. Hepatitis C virus-associated hypobetalipoproteinemia is correlated with plasma viral load, steatosis, and liver fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98; 1150-1154.
17. Walsh MJ, Vanags DM, Clouston AD, i in. Steatosis and liver cell apoptosis in chronic hepatitis C: a mechanism for increased liver injury. *Hepatology* 2003; 39; 1230-1238.

Otrzymano: 11.07.2006 r.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Anna Boroń-Kaczmarek

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Pomorskiej Akademii Medycznej

71 – 455 Szczecin

ul. Arkońska 4

Tel. 091 431 62 42