

# Stłuszczenie wątroby u pacjentów zakażonych HCV

## Liver steatosis in patients with HCV infection

Dorota Dybowska, Waldemar Halota, Dorota Koziulewicz

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz, Polska

**Summary:** The prevalence of steatosis in patients with HCV infection is about 50%. It is one of the causes that induce progression of liver injury and resistance for standard treatment. Fatty liver is a direct effect of viral activity in genotype 3 HCV infection whereas in other genotypes infection it is an effect of metabolic factors depending on the host such as: obesity, hyperlipidemia, insulin resistance, diabetes type 2 and alcohol consumption. In these patients changes in life style and dietary restriction could be helpful for improving liver disease and increasing SVR frequency.

**Słowa kluczowe:** stłuszczenie wątroby • HCV • czynniki metaboliczne

**Key words:** hepatic steatosis • HCV • metabolic factors

**Adres do korespondencji:** Dorota Dybowska, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: d.dybowska@wsoz.pl

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u około 20% pacjentów prowadzi do krańcowych stadiów niewydolności wątroby. Szacuje się, iż na świecie zakażonych HCV jest około 200 milionów ludzi, co przesądza o randze problemu. Marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy zaczynają dominować wśród przyczyn przeszczepienia tego narządu. Mimo, iż dokonano istotnego postępu w poznaniu patomechanizmu przewlekłych zapaleń wątroby, wiele jego aspektów znajduje się w trakcie dalszych badań. Należy do nich problem stłuszczenia wątroby, które w bezpośredni sposób może obniżyć skuteczność dostępnych terapii. Stłuszczenie wątroby u zakażonych HCV obserwuje się średnio u ponad połowy pacjentów. Według różnych autorów dotyczy ono od 34,8 do 81,2% [1–3]. Zjawisko to jest 2–3-krotnie częstsze niż w innych chorobach wątroby. Powszechnie występuje u zakażonych genotypem 3 tego wirusa, gdyż dotyczy ponad 70% z nich [1,4,5]. Wskazuje się, że stłuszczenie wątroby w tych przypadkach jest bezpośrednim skutkiem zakażenia, natomiast w pozostałych wynika z predyspozycji metabolicznych [1,6]. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z otyłością, hiperlipidemią, insulinoopornością (IR) oraz cukrzycą typu 2 [6,7]. W tych przypadkach najczęściej obserwuje się tak zwaną niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD – *non alcoholic fatty liver disease*).

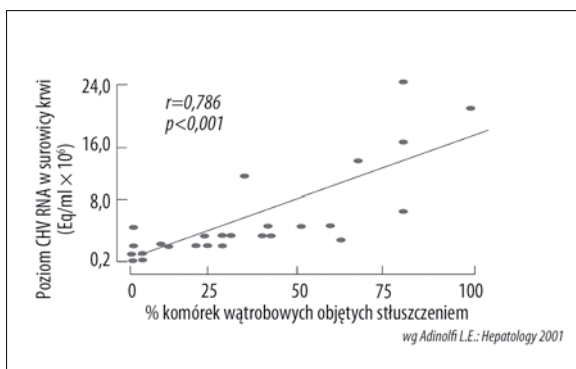
Wykazano, że BMI większy niż 30 kg/m<sup>2</sup> jest czynnikiem niezależnym od wzrostu aktywności aminotransferaz w dynamizowaniu historii naturalnej zakażenia HCV [8]. Sugeruje się, że może to być konsekwencją zwiększonej wrażliwości wątroby na stres oksydacyjny i aktywność uszkodzeniową cytokin w przypadkach jej stłuszczenia [1].

Z badań Adinolfiego i wsp. wynika, że zwiększona akumulacja lipidów w wątrobie przyspieszała szybkość jej włóknienia oraz przyczyniała się do nasilenia aktywności zapalnej. Szczególnie często obserwowano to zjawisko u chorych ze stłuszczeniem powyżej 30%. Interesujące, że negatywny wpływ na częstość występowania insulinooporności i związanego z nim stłuszczenia wątroby ma nie „całkowita masa tłuszczu”, lecz tak zwana otyłość brzuszna. Autorzy ci wykazali ponadto, że zaawansowane stłuszczenie wątroby występuje częściej u mężczyzn oraz koreluje z ilością spożywanego alkoholu. Nawet jego niewielkie ilości (10–30 g/dziennie) przyspieszały rozwój włóknienia [5]. Podobne wnioski wypływają z obserwacji badaczy francuskich [9].

Stłuszczenie wątroby w przypadku zakażenia genotypem 3 HCV nie jest podporządkowane do końca tym obserwacjom, gdyż wirus wydaje się być niezależnym predyktorem stłuszczenia wątroby. Zauważono korelację między wysokością ładunku wirusowego HCV a nasileniem stłuszczenia, a też zjawisko jego ustępowania u pacjentów skutecznie leczonych antywirusowo [6,10] (Rycina 1).

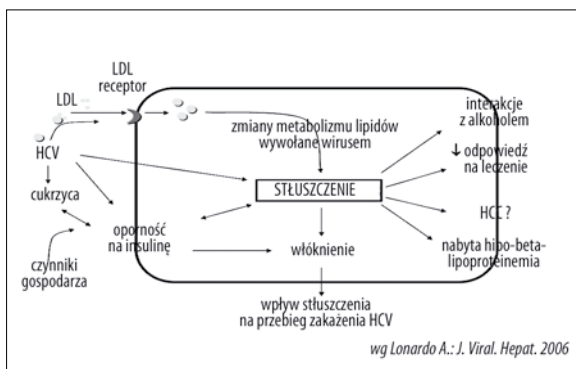
Zmieniony metabolizm tłuszczu w hepatocytach sprawia, że u zakażonych genotypem 3 HCV częściej diagnozuje się hipocholesterolemię i hipotryglicydemię. Zauważono też, że przewlekłe zakażenie tym wirusem jest ściśle związane z pojawieniem się hipobetalipoproteinemii [11].

Z badań na zwierzętach oraz hodowlach komórkowych wynika, że za gromadzenie się lipidów w komórce wątrobowej odpowiada białko rdzenia wirusa HCV (CP – *core proteiny*).



**Rycina 1.** Związek pomiędzy poziomem HCV RNA i stłuszczeniem wątroby u pacjentów zakażonych genotypem 3a.

Hamuje ono czynność mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (MTP - *microsomal triglyceride transfer protein*), upośledzając powstawanie VLDL z trójglicerydów i apolipoprotein oraz sekrecję VLDL. Mechanizm ten prowadzi do akumulacji lipidów w hepatocytach [11,12]. Sugeruje się, że genotyp 3 HCV wykorzystuje to zjawisko w procesie opuszczania komórki przez dojrzałe cząstki wirusa. Kompleksy apolipoprotein B i E z wirusem HCV (*lipo-viral particles*) powstające w komórce wątrobowej są wykrywane w surowicy krwi chorych [12,13]. Według innych badaczy białko rdzenia HCV przyczynia się do stłuszczenia hepatocytu poprzez interakcję z receptorem alfa retinoidu X, niezbędnego w procesie metabolizmu lipidów lub indukcję stresu oksydacyjnego [14,15] (Rycina 2).



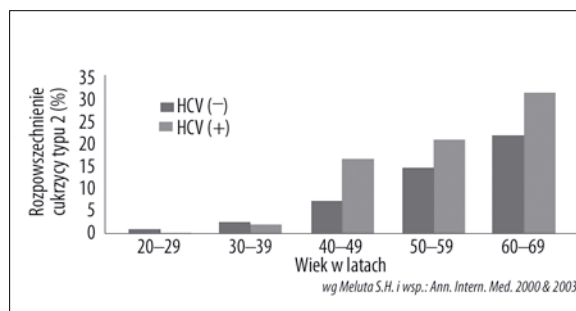
**Rycina 2.** Stłuszczenie wątroby a zakażenie HCV.

Innym problemem jest obserwacja insulinooporności u zakażonych wirusem HCV, która pozostaje bez związku z zespołem metabolicznym. Sugeruje się, że IR jest niezależnym od stłuszczenia hepatocytów czynnikiem progresji włóknienia wątroby [13]. Dotyczy to zwłaszcza zakażeń wywołanych innymi genotypami niż 3. Insulinooporność obserwowano w tych przypadkach znacznie częściej niż w przeciętnej populacji, gdyż u około połowy badanych. Przemawia to za bezpośrednim udziałem wirusa w patomechanizmie tego

## Piśmiennictwo:

1. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P i wsp.: Steatosis and hepatitis C virus: mechanism and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterol*, 2004; 126: 586-97
2. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K i wsp.: Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer*, 2003; 97: 3036-43

zjawiska [13,16]. Z badań Romero-Gomez i wsp. wynika, że skuteczna terapia zmniejsza IR [17]. Generowanie insulinooporności przez HCV jest prawdopodobnie główną przesłanką hipotezy o jego udziale w patogenezie cukrzycy typu 2 [1,18,19]. Brakuje danych, czy w tym procesie odgrywa znaczenie obecność HCV w komórkach beta trzustki (Rycina 3).



**Rycina 3.** Rozpowszechnienie cukrzycy typu 2 u osób z i bez zakażenia HCV.

Wykazano, że stłuszczenie wątroby nie tylko przyspiesza historię naturalną zakażenia HCV, ale też niekiedy chroni wirus przed farmakologiczną eliminacją. W praktyce przekłada się to na niższe odsetki trwałych wyleczeń. Zjawisko to nie dotyczy zakażeń genotypem 3 HCV, co jest kolejnym potwierdzeniem różnic w patomechanizmie opisywanych zmian [20]. Co więcej, trwała eliminacja wirusa w tym przypadku koreluje z ustępowaniem zmian stłuszczeniowych w wątrobie czego nie obserwuje się w zakażeniach innymi genotypami HCV [21].

Konsekwencją tych spostrzeżeń jest próba poprawy efektywności terapii poprzez redukcję masy ciała przed rozpoczęciem leczenia. Dotyczy to szczególnie chorych z otyłością brzuszną [22,23]. W tych przypadkach restrykcje dietetyczne wykraczają poza powszechnie obowiązujący zakaz spożywania alkoholu. Obok zmniejszonego BMI prowadzi to do spontanicznego hamowania dynamiki procesów chorobowych w wątrobie poprzez supresję czynności komórek gwiazdowych. Dotyczy to również pacjentów z wysokim stężeniem wirusa [7,9]. Stąd rozważa się w terapii zakażeń HCV równoczesne stosowanie leków zwiększających wrażliwość na insulinę, dla neutralizowania insulinooporności [24,25].

## Podsumowanie

Reasumując, mechanizm procesów stłuszczeniowych w wątrobie jest mało poznany, co więcej, prawdopodobnie inny w zakażeniach genotypem 3 HCV, niż w pozostałych przypadkach. Stłuszczenie wątroby jest czynnikiem dynamizującym przebieg choroby oraz utrudniającym trwałą eliminację wirusa. Stanowi to ważną przesłankę do uzupełniania terapii antywirusowej zaleceniami dietetycznymi w niezbędnych przypadkach. Rygorystycznie przestrzegany zakaz picia alkoholu, obok zmiany nawyków żywieniowych i zdrowego stylu życia, to kolejna szansa na zwiększenie odsetka trwałych wyleczeń [26].



5. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A i wsp.: Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV visceral obesity. *Hepatology*, 2001; 33: 1358–64
6. Hezode C, Roudot-Thoraval F, Zarani ES i wsp.: Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. *J Viral Hepat*, 2004; 11: 455–58
7. Hickman J, Clouston AD, McDonald GA i wsp.: Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut*, 2002; 51: 89–94
8. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM i wsp.: Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97: 2408–14
9. Serfaty L, Poujol-Robert A, Carbonell N i wsp.: Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Am J Gastro*, 2002; 97: 1807–12
10. Castera L, Hezode C, Roudot-Thorval F i wsp.: Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patient with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut*, 2004; 53: 420–24
11. Mirandola S, Realdon S, Igbal J i wsp.: Liver microsomal triglyceride transfer protein involved in hepatic C liver steatosis. *Gastroenterol*, 2006; 130: 1661–69
12. Mirandola S, Bowman D, Hussain MM, Alberti A: Hepatic steatosis in hepatitis C is a storage disease due to HCV interaction with microsomal triglyceride transfer protein (MTP). *Nutr Metab* 2010 Feb 23 [pobrano 2011.01.20]; 7: 13 [28 ekranów]. Dostępny pod adresem URL: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/7/1/13>
13. Day CP, Bugianesi E: Hepatitis C, NAFLD and metabolic syndrome. W *Viral Hepatitis: Five Decades of progress and promises for the Future*. AASLD Postgraduate Course 2010.10.29–30; Boston USA
14. Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T i wsp.: Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor alpha modulates its transcriptional activity. *Hepatology*, 2002; 35: 937–46
15. Okuda M, Li K, Beard MR i wsp.: Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterol*, 2002; 122: 366–75
16. Koike K: Hepatitis C virus infection can present with metabolic disease by inducing insulin resistance. *Intervirology*, 2006; 49: 51–57
17. Romero-Gomez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ i wsp.: Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol*, 2005; 128: 636–41
18. White DL, Ratzin V, El-Seraq HB: Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systemic review and metaanalysis. *J Hepatol*, 2008; 49: 831–44
19. Jabłońska J: Pozawątrobowe objawy zakażenia HCV. W: Polański JA (red.), *Hepatologia Kompendium I wyd.* Warszawa, Medical Tribune Group; 73–77
20. Poynard T, Ratzin V, McHutchison J i wsp.: Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa 2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology*, 2003; 38: 75–85
21. Kumar D, Farrell GC, Fung C, George J: Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology*, 2002; 36: 1266–72
22. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D i wsp.: Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*, 1999; 29: 1215–19
23. Stuart CG: Weight loss a modifiable lifestyle parameter that can alter HCV liver disease progression. *J Options Hepatitis*, 2009; 3: 12–16
24. Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N Eng J Med*, 1996; 334: 574–79
25. Nolan JJ, Ludvik B, Beardsen P i wsp.: Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Eng J Med*, 1994; 331: 1188–93
26. Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE i wsp.: Hepatitis C and steatosis: reappraisal. *J Viral Hepat*, 2006; 13: 73–80