Steatosis and Hepatits C Virus: Mechanisms and Sisnificance For Hepatic and Extrahepatic Disease

Amedeo Lonardo, Luigi E. Adinolfi, Paola Loria, Nicola Carulli, Giuseppe Ruggierro, and Christopher P.Day

Gastroenterology 2004;126:586-597

HCV'de Steatoz, Diyabet ve Karaciğer Hasarı

Ömer ŞENTÜRK

- NASH 1980, Ludwig
- NAFLD -steatoz
  -steatohepatitis ± fibrozis
  -siroz
- NAFLD 1992, "Metabolik sendrom"
- NAFLD → -Asemptomatik
  -Tx gerektiren;
  *son dönem kc hast.
  *kriptojenik S
  *HCC

- HCV NAFLD gibi yaygın
- HCV %60-85 kronik hepatit
  %20 siroz
- HCV Tx gerektiren son dönem kc hast. ve HCC'nin en sık nedeni
- HCV X Steatoz
  1. HCV → steatoz ?
  2. Stetoz → HCV'nin pogresyonu ?
  3. Steatoz X HCV tedavisi ?

Epidemiyoloji

- "fatty liver syndromes" → %20 (USG ile) /genel populasyonda
- NAFLD %14-31 E,
  %11-16 K (ABD)
- Anti-HCV %1,8 (3.9 milyon insan/ABD)
  %3.2 İtalya
- NAFLD hastalarda HCV sıklığı genel populasyona göre daha fazla (Çin)
- Kronik HCV'li hastalarda kc biyopsisinde steatoz sıklığı %30-70 (ort.%50)
- Steatoz anti-HCV (+)'lerde x 2,5

HCV X Steatoz : Birlikte ve de neden olan faktörler-1-

İnsulin Rezistansı

- Kronik HCV'li hastalar NASH için olan risk faktörlerine sahitirler (en azından bazıları…)
- HCV'de steatoz ile beraber ;
  - obesite
  - diyabet
  - arteriel hipertansiyon
- Obesite hem NAFLD ve hem de hastalığın ilerlemesi (fibrozis ve siroz) için risk faktörü
- ↑ insulin ve ↑glukoz → stellate h.(kc) den "fibrojenik growth faktör" veya "konnektif doku GF" ve/veya adipoz dokudan fibrojenik etkili "leptin" salınımına neden olur

HCV X Steatoz : Birlikte ve de neden olan faktörler-2-

İnsulin Rezistansı

- Kronik HCV'li hastalarda BMİ ve T2 DM sıklığında artma da steatoz ve fibrozis gelişimi ile birliktedir
- Kronik HCV'de steatoz abdominal yağ kütlesi ile çok ciddi bir korelasyon gösterir (NAFLD olduğu gibi)
- İnsulin rezistansı ve yağ asidlerinin karaciğerde birikimlerinin artması kronik HCV enfeksiyonunda obesite ile ilişkili steatozun patogenezinde önemlidir

HCV X Steatoz : Birlikte ve de neden olan faktörler-3-

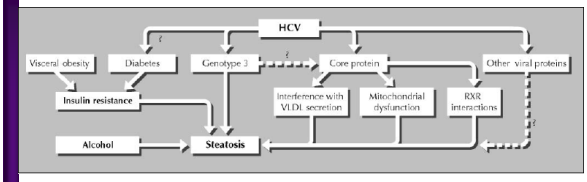
HCV'nin Direkt Steatojenik Etkisi

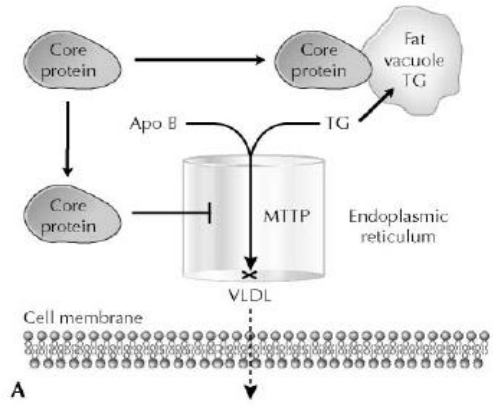
- Obesite HCV genotip 1 ve 2a/c'de steatoz gelişiminde önemli bir rol oynasa da genotip 3a'da önemli değil
- Steatoz intrahepatik viral replikasyon ile korele (bir çalışmada...)
- Genotip 3 (G-1'de yok) HCV'li hastalarda başarılı antiviral tedavi sonrası steatozda düzelme (viral replikasyon ile steatoz arasındaki ilişkinin desteklenmesi…)
- HCV core proteini intrasitoplazmik trigliseridden zengin yağ damlacıklarının birikmesine yol açıyor (G-3'de)

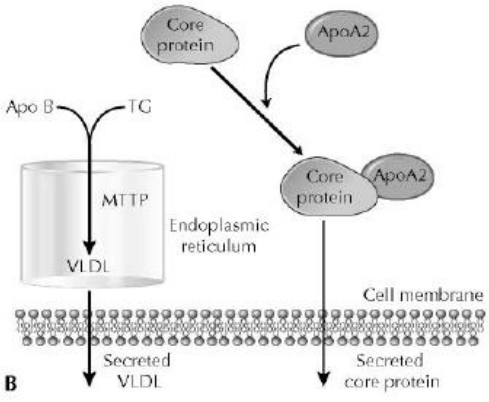
HCV X Steatoz : Birlikte ve de neden olan faktörler-4-

HCV'nin Direkt Steatojenik Etkisi

- HCV core proteinin ekspresyonu mitokondri içinde çift membran yapısını değiştirerek lipid oksidasyonunda bozulmaya ve bunun sonucunda da steatoza neden olur
- HCV core proteini mikrozomal trigliserid transfer proteini (MTP) üzerinden karaciğerde VLDL içeren apo-B'nin sekresyon ve birikimini etkiler (transgenik mause model…)
- Kronik HCV'li hastalarda steatozun derecesi hipobetalipoproteinemi ile korelasyon gösterir (konjenital ebetalipoproteinemide steatoz VLDL'nin birikmesini etkileyen MTP gen mutasyonu sonucudur -HCV buna benziyor…-)







HCV X Steatoz : Birlikte ve de neden olan faktörler-5-

HCV'nin Direkt Steatojenik Etkisi

- NAFLD'da hiperlipidemi yaygındır, serum trigliserid, kolesterol ve apo-B USG'de parlak bir karaciğerin bağımsız göstergeleridir **X** HCV'da görülen steatoz
- Tip 2 DM'da hipertrigliseridemi en yaygın bulgu
- Steatoz-insulin rezistansı hiperinsulineminin hepatik apo-B 100 ve VLDL sekresyonunun down-regüle edici etkisini zayıflatır (hipertrigliserideminin nedeni)

Steatoz ve Kronik HCV'nin Progresyonu

- Steatoz derecesi kronik HCV'nin fibrozise ilerlemesi ve fibrozisin şiddetinde (G-3 olsun olmasın) bağımsız bir faktör
- HCV ile ilişkili kc hastalığında fibrozis gelişimi üzerine;
  - Alkol alımı
  - BMİ
  - Tip2 DM
  - Yaş
  - Erkek cinsiyet etkili olan faktörlerdir
- Bu faktörler NAFLD'da da fibrozis için risk oluştururlar
- Kilo kaybı → steatozda azalma, KCFT düzelme, fibrozisde düzelme (?)
- Steatoz **X** α-İFN tedavisi
- Kilo verilmesi → tedaviye iyi cevap

HCV'de Steatoz ile birlikte olan fibrozisn mekanizmaları-1-

- HCV'de steatoz oluşum mekanizması NAFLD olana benzer (kanıtları);
  - Steatohepatit türü lezyonlar (sinüzoidal fibrozis ve balon dejenerasyonu) kronik HCV enfeksiyonunda sırasıyla %16 ve %19 oranında görülür ve fibrozisin şiddeti ile korelasyon gösterirler
  - HCV'deki fibrozis patterni NAFLD görülene benzer (subsinüzoidal ve central ven)
- Steatozun ("first "hit") inflamasyon veya fibrozise ilerleyebilmesi için "second hit" e ihtiyaç vardır
- "Second hit" için en önemli olay oksidatif stresdir → lipid peroksidasyonu -proinflamatuvar ve profibrotik proçeslerin oluşumu-)
- Antioksidan tedavi (vit-E) İFN tedavisine refrakter kronik HCV'de fibrogenezde düzelmeye yol açar

HCV'de Steatoz ile birlikte olan fibrozisn mekanizmaları-2-

- HCV ile ilişkili steatozda fibrozis NAFLD'den daha sık NAFLD'de daha fazla yağ birikmesine rağmen), Neden ?
- Abartılı second "hit" (antiviral inflamatuvar cevap proinflamatuvar ve profibrotik sitokinler gibi serbest radikallerin oluşumuna yol açar)
- HCV core proteini mitokondrial elektron transportu üzerinden oksidatif stresi indükleyebilir
- Fibrozisteki rolüne ilaveten oksidatif stresin indüksiyonu (HCV tarafından) HCV ile ilişkili hepatokarsinogenez gelişiminde de rol oynar

HCV ve Tip 2 DM Arasında Steatozun Rolü-1-

Tip 2 DM ve NAFLD

- NAFLD hastalarında; % 21 aşikar Tip 2 DM
  % 55 hiperglisemi
- Obesite ve bozulmuş glukoz toleransından bağımsız olarak NAFLD hastalarının hemen tamamında insulin rezistansı var (NAFLD metabolik sendromun kc tezahürü)
- Hiperinsulinemi bozulmuş hepatik insulin ekstraksiyonu nedeniyle değil, insulin rezistansını kompanse etmek için artmış insulin sekresyonu nedeniyledir
- NAFLD periferik insulin rezistansının etkileri sonucu mg (sekonder hiperinsulineminin steatojenik etkileri ile adipoz dokuda lipolizis sonucu yağ asidi üretiminde artma…)

HCV ve Tip 2 DM Arasında Steatozun Rolü-2-

Tip 2 DM ve NAFLD

- Non-adipoz dokularda (adale, kc) yağ birikmesi insulin rezistansı ile birliktedir (lipotoksisite sendromunun bir parçası)
- Yağ asidleri veya metabolitlerinin konsantrasyonunda artma *serin kinaz kaskadı'nı* aktive eder, o da *insulin ile sağlanan olayları* engeller
- Poliansatüre y.a'leri insulin ile sağlanan lipojenik ve glikolitik enzimlerin up-regülasyonunu suprese eder,
- Serbest y.a'leri insulinin hepatik glukoz outputunu suprese edici etkisini bozar
- ……

HCV ve Tip 2 DM Arasında Steatozun Rolü-3-

Tip 2 DM ve HCV

- Kronik HCV enfeksiyonu (özellikle de G-2a) ve yaş (özellikle de >40 yaş) T2 DM için önemli bağımsız prediktörlerdir
- G-2a aynı zamanda mixt crioglobulinemi ve monoklonal gammopati ile birliktedir
- Kronik HCV'li hastalarda görülen T2 DM insülin sensitivitesinde ve insülinin ilk faz cevabında bozulma ile birlikte
- HCV'li hastalarda yaşlanmayla beraber T2 DM sıklığında artmanın nedeni yaşlanmayla kc ve kas dokusunda lipit içeriğinde artma ve insulin rezistansı sonucu mitokondriyal oksidatif ve fosforilasyon fonksiyonunda azalma

HCV ve Tip 2 DM Arasında Steatozun Rolü-4-

Tip 2 DM ve HCV

- HCV diabetojenik (kc dışı etkileri)(direkt etki)
  - HCV core proteini
  - İmmün-mediated
- HCV T2 DM'a hepatik steatozu indükliyerek (özellikle de bazı genotipleri "G-3") ve hepatik insülin rezistansına (→glukoz entoleransı) yol açmak suretiyle de neden olur
- Ancak klinik pratikte G-3'lü hastalar yüksek oranda steatoza sahip olsalar da T2 DM'la birliktelik G-2a'da görülmektedir, neden?
- G-3a oldukça genç hastalarda görülmekte (G-2a/c'ye göre), oysaki T2 DM'un sıklığı yaşla beraber atmaktadır

Steatoz, HCV ve Aterosklerozis

- Arteriel hipert. steatozlu hastalarda sık (NAFLD metabolik sendromun bir parçası)
- Hipertansiyon obesite ile birlikte olan NAFLD'da ilerlemiş fibrozisin bağımsız prediktörüdür (anjiotensin II potansiyel fibrojenik etkili)
- Hipertansiyon (metabolik sendromun diğer özellikleri ile birlikte, insulin rezistansı, dislipidemi -trigliserid↑,HDL↓-) ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynar
- HCV seropozitivitesi karotid arter plak oluşumu ve karotid intima-media kalınlaşması ile birlikte olup, ateroskleroz için bağımsız klasik bir risk faktörüdür…

Tedavi Yaklaşımı : Bugün ve Yarın-1-

NAFLD mevcut tedavi yaklaşımı

- Eğer steatoz kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda önemli bir bulgu ve kendisi hastalığın progresyonu ve de bazı ekstrahepatik manifestasyonların sorumlusu ise buna yönelik yaklaşım nasıl olmalı ?
- NAFLD'da optimal tedavi yaklaşımı ?
  - Diyetin tanzimi
    - Kilo verilmesi (diyet ± egzersiz)
  - Komorbid risk faktörlerinin düzeltilmesi
    - T2 DM tedavisi
    - Dislipidemi tedavisi
- NAFLD'da farmakolojik tedavi ?
- Tedavi
  - Oksidatif strese ve
  - İnsülin rezistansına yönelik

Tedavi Yaklaşımı : Bugün ve Yarın-2-

NAFLD mevcut tedavi yaklaşımı

- UDCA, betaine → antioksidatif etki
- Metformin, ve tiazolidinler (rosiglitazon, troglitazon) → insulin sensitivitesini düzeltme → hiperinsülineminin azaltılması
- Flobotomi (demirin azaltılması)

Steatozda HCV ile ilişkili karaciğer hastalığının tedavisi-1-

- Kronik HCV tedavisi → İFN + Ribavirin
  - Kalıcı cevap %30-60 !
  - Alternatif adjuvan tedaviler
- HCV'de steatoza yönelik adjuvan tedaviler
  - Steatoz →HCV'da progresyon
    →İFN tedavisine olumsuz etki
- Steatoza yönelik direkt tedaviler –first "hit"-, oksidatif strese yönelik tedaviler –second "hit"-
- First "hit"
  - Kilo kaybı → steatozda azalma → kc biyokimyası ve fibrozisde düzelme
  - NSAİİ →periferik ve hepatik insulin rezistansını düzeltir (ketoprofen+İFN İFN cevapsızlarda cevabı artırır..)

Steatozda HCV ile ilişkili karaciğer hastalığının tedavisi-2-

- First "hit"
- Second "hit" (oksidatif stres)
  - UDCA ± İFN
  - Vit-E ± İFN
  - Demirin azaltılması (insulin sensitivitesini düzeltmenin yanısıra antioksidatif etki…)

HCV ve Lipid Metabolizmasının Tedavisi-1-

- HCV core proteini HCV nin yapısal olmayan bir proteini olan NS5A ile birlikte sitoplazmik lipid damlacıklarının etrafında lokalize olup core proteini apoA2'ye, NS5A apoA1'e bağlanır
- HCV'nin yapısal ve yapısal olmayan proteinleri ile apolip. ler arasındaki etkileşim sonuçta lipid metabolizmasında bir dizi değişikliğe neden olur (hepatosit içerisinde HCV-lipid etkileşimi)
- HCV β-lipoproteinlerin (LDL, VLDL) sekresyonunda artışa neden olur
- β-lipoproteinler ise HCV'nin replikasyonunu azaltır
- HCV RNA büyük sferik partiküllerin (trigliseridler, apoB ve core proteini) dolaşımını sağlar
- Bu partiküller hepatosite bağlanarak içerisine girer

HCV ve Lipid Metabolizmasının Tedavisi-2-

- Bu partiküller hepatosite bağlanarak içerisine girer
- Bu işlem esnasında VLDL ve LDL ile yarışırlar
- Hepatositler tarafından VLDL sekresyonunun inhibisyonu serum LDL ve VLDL konsantrasyonlarında azalmaya ve bunun sonucu olarak ta HCV'nin hepatosit içerisine girmesine neden olur
- HCV'nin MTP aktivitesini ve VLDL sekresyonunu inhibe etmesi nedeniyle hiperlipidemi kronik HCV enf.da oldukça nadirdir
- Statinlerle hiperkolesteroleminin tedavisi LDL reseptörlerinin ekspresyonunda artışa ve bunun sonucu olarak ta HCV'nin hepatosit içerisine girmesi kolaylaşır →

HCV ve Lipid Metabolizmasının Tedavisi-3-

- Statinlerle hiperkolesteroleminin tedavisi LDL reseptörlerinin ekspresyonunda artışa ve bunun sonucu olarak ta HCV'nin hepatosit içerisine girmesi kolaylaşır → kronik HCV infeksiyonu ekzazerbe olur
- Hiperetrigliserideminin fibratlar ile tedavisi hepatositler içerisinde apoA2 nin ekspresyonuna, bu da HCV core proteinin sekresyonunun modülasyonuna neden olur
- …….