

Patogeneza zespołu stłuszczenia wątroby kotów (FHL)

AGNIESZKA KUROSAD, SYLWIA KAJDASZ, JÓZEF NICPOŃ

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, Pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

Kurosad A., Kajdasz S., Nicpoń J.

Pathogenesis of Feline Hepatic Lipidosis in Cats (FHL)

Summary

Feline Hepatic Lipidosis is a common form of hepatobiliary disease in cats. Since 1977 FHL has been described as being characteristic for domestic cats who have been obese and subsequently become ill with anorexia and weight loss. Typical clinical findings include: anorexia, weight loss, muscle wasting, icterus, hepatomegaly and increased serum liver enzyme activity. Because of the many pathomechanisms that can be involved in the development of this syndrome and its multifactorial pathogenesis, FHL is still the subject of scientific research. This article describes some mechanisms involved in lipid accumulation, neuro-humoral regulation of lipid metabolism, as well as arginine deficiency and prolonged starvation and their role in influencing the degree of risk of the onset of FHL. It also describes the link between obesity, diabetes mellitus and hepatic lipidosis in cats.

Keywords: hepatic lipidosis, cat, pathogenesis

Zespół stłuszczenia wątroby kotów (Feline Hepatic Lipidosis – FHL) jest znaną hepatopatią, charakteryzującą się nadmierną akumulacją tłuszczów w parenchymie komórek wątroby, wewnątrzwątrobową cholestazą i upośledzeniem funkcji narządu. Po raz pierwszy został opisany w 1977 r. Brak znajomości konkretnej przyczyny, wywołującej tę chorobę, miał swoje odbicie w określeniu jej mianem idiopatycznej lipidozy wątroby kotów (IHL) (28% przypadków). W przypadku stłuszczenia wątroby rozwijającego się wtórnie w stosunku do schorzenia podstawowego możemy mówić o lipidozie wtórnej (49-72% przypadków) (4, 8). Najczęściej notuje się ją w przebiegu następujących schorzeń: choroby wątroby (zapalenie wątroby i dróg pozawątrobowych, przewlekłe ropne zapalenie wątroby, anomalie krążenia wrotnego, gruczolakorak przewodów żółciowych, chłoniakomięsak wątroby), nowotwory zlokalizowane poza wątrobą (rak pęcherza moczowego, rak przerzutowy, gruczolakorak jelit), zapalenie trzustki, cukrzyca, choroby jelita cienkiego (eozynofilowe, limfocytarne zapalenie jelit, salmoneloza jelit, przewlekła niedrożność), choroby układu wydalniczego (FUS, ropne zapalenie nerek, przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek), nadczynność tarczycy, ciężka niedokrwistość, ropomacicze, kardiomiopatia. Mimo tego umownego podziału S. Center podaje, że termin „idiopatyczne stłuszczenie wątroby” obecnie się zdezaktualizowało, ponieważ w większości przypadków udaje się ustalić pierwotną przyczynę rozwoju FHL (5).

Dane przedstawione przez College of Veterinary Medicine Cornell University klasyfikują stłuszczenie wątroby do schorzeń charakterystycznych dla kotów

domowych krótkowłosych w średnim wieku (1-16 lat), ze wskazaniem częstszego występowania idiopatycznej postaci u kotów 7-letnich (1-16 lat), podczas gdy wtórne FHL spotyka się u kotów 10-letnich (1,5-15 lat) (1, 5).

Naukowcy zgodni są co do tego, że FHL charakterystyczne jest dla kotów wcześniej otyłych lub przekarmionych, u których doszło do utraty ponad 25% masy ciała i wystąpiły objawy braku apetytu, trwające ponad 7 dni. Brak jest predyspozycji co do płci, choć wcześniej opisywano występowanie tego schorzenia dwukrotnie częściej u samic niż u samców (6, 8). Powstawanie wakuol tłuszczowych w przebiegu FHL, wewnątrz komórek wątrobowych wskazuje raczej na ukrytą przyczynę metabolicznych zaburzeń organizmu, niż jest nią sama w sobie. Nacieczenie tłuszczowe, z punktu widzenia patofizjologii, jest łagodnym i odwracalnym procesem, konsekwencją którego może być stłuszczenie, prowadzące nawet do marskości narządu. Kliniczny obraz zespołu stłuszczenia wątroby kotów nie jest jednolity i daje wyraźne objawy dopiero przy znacznym zaawansowaniu procesu chorobowego (1, 3, 14). W prawidłowo funkcjonującej wątrobie mniej niż 5% ogólnej masy stanowią triglicerydy, fosfolipidy, lipoproteiny, cholesterol i jego estry. Określenie „stłuszczone wątroby” wskazuje na tak nadmierną akumulację tłuszczów przez komórki wątroby, że można stwierdzić to w mikroskopie świetlnym (10).

Mechanizmy odpowiedzialne za gromadzenie tłuszczów w wątrobie

Za proces akumulacji lipidów odpowiedzialne są trzy mechanizmy:

- zwiększona synteza triglicerydów (w stosunku do ich dyspersji,
- zmniejszona oksydacja kwasów tłuszczowych,
- i/lub spadek transportu lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (3, 14).

Wątrobowe triglicerydy są produkowane z kwasów tłuszczowych, pochodzących z krążenia (uwalnianych z pokładów tłuszczowych organizmu jak i dostarczanych z tłuszczem diety) lub syntetyzowanych wewnątrz wątroby. Stałe przekarmianie pokarmem bogatym w tłuszcz zwiększa jego koncentrację w krążeniu wrotnym i wpływa na ilość pobieraną przez wątrobę. Nadmiar węglowodanów i białek w diecie również sprzyja akumulacji tłuszczów w wątrobie, ponieważ ponadnormatywna ilość kalorii jest magazynowana w postaci triglicerydów (1).

Wewnątrz wątroby kwasy tłuszczowe podlegają procesowi beta-oksydacji, są reestryfikowane do triglicerydów i zużywane do syntezy fosfolipidów i estrów cholesterolu. Oksydacja długołańcuchowych kwasów tłuszczowych zachodzi w mitochondriach hepatocytów, do których transportowane są przy udziale karnityny. Względne niedobory tego związku lub deficyty enzymu acylotransferazy karnitynowej mogą stanowić czynnik sprzyjający rozwojowi stłuszczenia wątroby. Badania eksperymentalne wykazały, że dodatek tej substancji do diety kotów, w okresie poprzedzającym głodówkę i następującą redukcję masy ciała, zmniejsza wątrobową akumulację lipidów i może zabezpieczać przed wystąpieniem lipidozy (9, 14).

Powstałe triglicerydy połączone z apoproteinami, cholesterolem i fosfolipidami formują tak zwane lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości VLDL, które uwalniane są do krążenia. Podczas gdy ilość dopływających do wątroby tłuszczów przewyższa możliwości jego utylizacji i powrotnej sekrecji do krwiobiegu, dochodzi do rozwoju stłuszczenia wątroby.

Nadmierne gromadzenie triglicerydów w hepatocytach może wynikać z zaburzonej syntezy i sekrecji lipoprotein. Dochodzi do niej przy zmniejszeniu ilości białek (apoprotein) wykorzystywanych do budowy cząsteczek transportujących tłuszcze, ograniczeniu liczby pęcherzyków wydzielniczych lub zakłóceniu samego procesu egzocytozy. Przyczynami hypoproteinemii mogą być: niedożywienie energetyczno-białkowe, głodzenie, działanie toksyn bakteryjnych (stany zapalne żołądka i jelit), zatrucie związkami chemicznymi (czterotlenek węgla, żółty fosfor, etionina, aflatoksyny), lekami (tetracykliny) lub jest to rezultat procesów katabolitycznych, toczących się w organizmie (1, 3, 7, 14).

Znaczenie niedoboru argininy w patogenezie stłuszczenia wątroby kotów

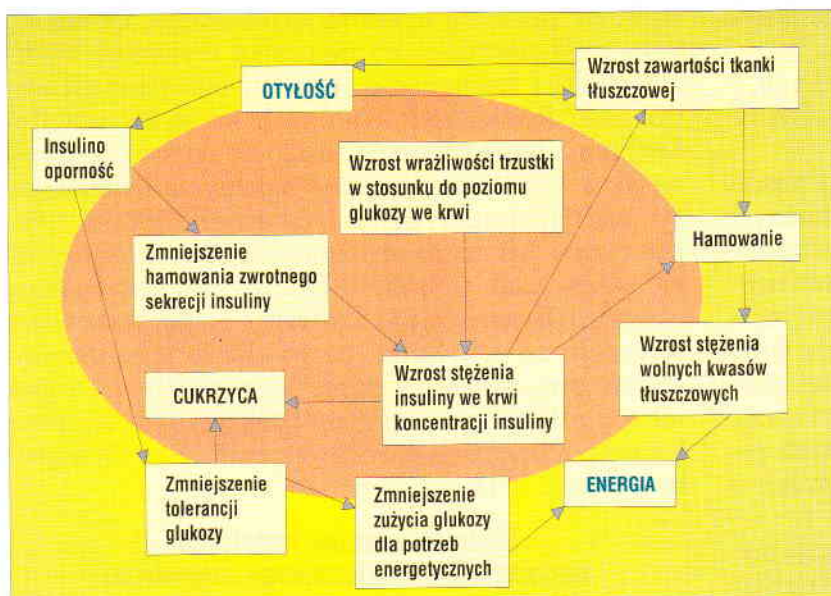
Niezbilansowana dieta przyczynia się do powstania deficytów pewnych niezbędnych dla kotów aminokwasów. Jednym z nich jest arginina (12, 14), która uczestniczy w cyklu mocznikowym. Jej brak lub niedobór ogranicza syntezę ornityny, co zaburza pra-

widłowy przebieg cyklu mocznikowego. Obniżona konwersja amoniaku do mocznika wywołuje hiperamonemię i wystąpienie objawów encefalopatii wątrobowej. Równocześnie gromadzone są karbamioilofosforany, przekształcane następnie do kwasu orotowego. Kwas ten jest odpowiedzialny za hamowanie syntezy lipoprotein i gromadzenie triglicerydów w hepatocytach. Mimo, że wspomina się o nim w patogenezie stłuszczenia wątroby u kotów, jego koncentracja u chorych zwierząt nie jest znacząco podniesiona w porównaniu ze zdrowymi, co wyklucza jego diagnostyczną przydatność. Niemniej jednak literatura wspomina o roli deficytu argininy i toksycznym wpływie kwasu orotowego na powstawanie stłuszczenia wątroby kotów (13, 14, 15, 16).

Neurohumoralna regulacja metabolizmu tłuszczowego organizmu

Cały metabolizm tłuszczowy organizmu podlega ścisłej kontroli neurohumoralnej, modulacji w zależności od poziomu glukozy we krwi oraz stanu odżywienia organizmu. Do hormonalnych regulatorów zalicza się: lipazę hormonoczułą HSL i lipazę lipoproteinową LPL. Hormonoczuła lipaza stymuluje lipolizę tkanki tłuszczowej. Aktywność jej wzrasta pod wpływem norepinefryny, epinefryny, hormonu wzrostu, kortykosteroidów, glukagonu i tyroksyny, a hamowana jest przez insulinę. Łatwość uwalniania katecholamin u kotów w odpowiedzi na środowiskowy lub fizyczny stres zwiększa aktywność HSL, co w konsekwencji nasila mobilizację kwasów tłuszczowych. Przy braku insuliny, aktywność HSL pozostaje na stałym poziomie. Efekt działania lipazy lipoproteinowej LPL zależy od stanu odżywienia. U zwierząt dobrze odżywionych jej aktywność sprzyja gromadzeniu tłuszczów przez adipocyty. Podczas głodzenia dochodzi do spadku aktywności lipazy LPL a wzrostu lipazy HSL, w wyniku czego lipoliza przeważa nad lipogenezą (1, 14).

U osobników otyłych, poddanych dłuższej głodówce, ryzyko wystąpienia stłuszczenia wątroby jest większe niż u zwierząt z prawidłową masą ciała. Prawie w 50% przypadków ich wątroba wykazuje cechy nacieczenia tłuszczowego nieznacznego stopnia. Większa zawartość tkanki tłuszczowej powoduje większą mobilizację kwasów tłuszczowych. Zmniejszenie wykorzystania glukozy przez komórki podnosi jej poziom we krwi, wywołując łagodną hiperglikemię. W odpowiedzi na wzrost poziomu cukru we krwi, komórki beta trzustki wydzielają insulinę, która w normalnych warunkach hamuje uwalnianie tłuszczów z komórek tkanki tłuszczowej. Jednak u osobników otyłych dochodzi do rozwoju insulino-oporności, wynikiem czego jest brak odpowiedzi receptorów tkanek obwodowych na ten hormon i dal-sza lipoliza. Mechanizm taki wyjaśnia rozwój stłuszczenia wątroby u ludzi. Nie wiadomo, czy można bez zastrzeżeń przyjąć ten model u kotów, ale częstość występowania otyłości w połączeniu z idiopatyczną lipidozą u tego gatunku przemawia za tą opcją (1, 13).



Ryc. 1. Otyłość i cukrzyca – wzajemne powiązania (10)

Wpływ przewlekłej głodówki na ryzyko wystąpienia FHL

W większości klinicznie potwierdzonych przypadków FHL proces rozwoju schorzenia poprzedzony był różnie długo trwającymi okresami nieprzyjmowania pokarmów. W stanach głodzenia lub przewlekłego braku apetytu szybko dochodzi do spadku stężenia glukozy we krwi, redukcji koncentracji insuliny, obniżenia wątrobowej glukoneogenezy i oszczędzania niezbędnych aminokwasów.

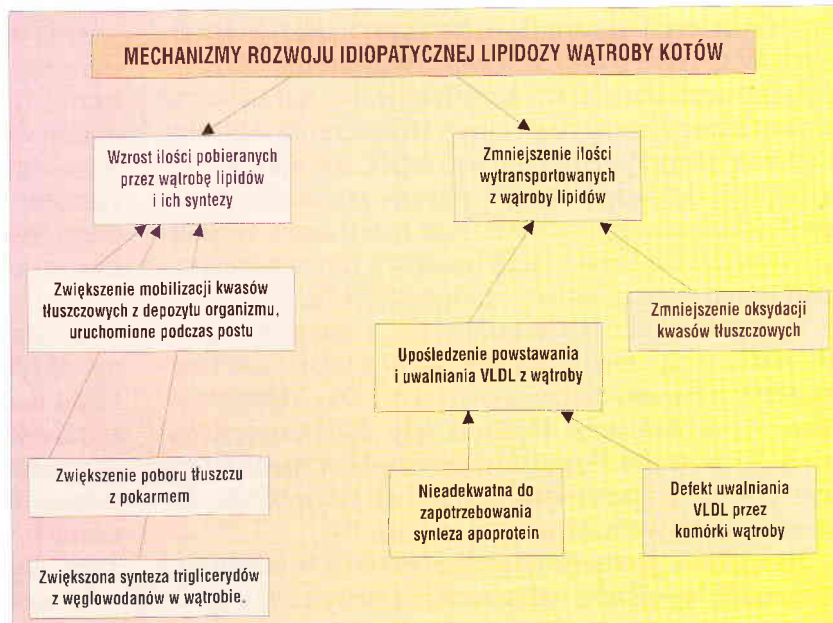
95% dostarczanej komórkom energii pochodzi z tłuszczu zapasowego. Jednak przy braku nawet niewielkich ilości strawnych węglowodanów, czy dodatków glukozy, prawidłowa adaptacja do metabolizmu tłuszczowego nie jest możliwa. Mobilizowane kwasy tłuszczowe nie podlegają efektywnej oksydacji w wątrobie, a lipoproteiny nie mogą być wytransportowane wskutek istniejących niedoborów apoprotein lub niewydolności mechanizmów wydzielniczych (14).

Współzależność stanów: otyłość–cukrzyca–stłuszczenie wątroby

Wiele zaburzeń metabolicznych ma wspólny wykładnik dla stanów: otyłości i cukrzycy, cukrzycy i głodzenia i w następstwie każdego z nich może dojść do rozwoju stłuszczenia wątroby.

Otyłość jest wynikiem zachwiania równowagi pomiędzy ilością dostarczonej i wydatkowanej przez organizm energii. Głównymi źródłami energii są: tłuszcze, węglowodany i białka diety. Zwiększona podaż pokarmów, dostarcza większą ilość substratów do absorpcji z przewodu pokarmowego, co podnosi poziom glukozy we krwi. Następową hiperglikemia stymuluje

wydzielanie insuliny przez komórki beta-trzustki. Hormon ten, wykazując, między innymi, działanie lipogenetyczne, uruchamia procesy odpowiedzialne za syntezę i magazynowanie trójglicerydów w komórkach tłuszczowych. U osobników otyłych uwalnianie insuliny pod wpływem fizjologicznych bodźców jest podniesione, a brak uszkodzeń anatomicznych i/lub funkcjonalnych trzustki umożliwia pokrycie zwiększonego zapotrzebowania organizmu na ten hormon (12, 13). Natomiast w cukrzycy typu II, indukowane glukoza, podwyższone stężenie insuliny nie jest adekwatne do potrzeb, co powoduje powstanie „błędne koła”: wzrost poziomu glukozy – zwiększone zapotrzebowanie na insulinę – zwiększenie stężenia insuliny – obniżenie wrażliwości receptorów na komórkach tłuszczo-



Ryc. 2. Potencjalne mechanizmy rozwoju idiopatycznej lipidozy wątroby u kotów

wych – zmniejszenie utylizacji glukozy – dalsze zwiększenie poziomu glukozy, wymagające większych ilości insuliny itd. aż do załamania się zdolności adaptacyjnych organizmu i wystąpienia objawów choroby. Stałe pobudzanie wysp trzustkowych powoduje ich przerost i ciągłe uwalnianie insuliny. Hiperinsulinemia w obu przypadkach (otyłości i cukrzycy) łączy się z wtórnym brakiem odpowiedzi tkanek na insulinę, wskutek obniżania się na powierzchni wrażliwych komórek liczby receptorów dla hormonu. Insulinooporność może wynikać również z uwarunkowań genetycznych.

Wynikiem opisanych zaburzeń jest odkładanie się trójglicerydów w komórkach tłuszczowych i w niektórych przypadkach rozrost adipocytów (1, 13). Zmniejszenie możliwości wykorzystania glukozy przez komórki, wymusza użycie innych substratów do pro-

dukcji energii. Są nimi kwasy tłuszczowe uwalniane z tkanki tłuszczowej. Im większe pokłady tłuszczowe tym większa mobilizacja kwasów tłuszczowych, które docierając do wątroby, ulegają przemianie do acetylo-koenzymu A (acCoA). W prawidłowych warunkach związek ten ulega całkowitemu spalaniu do dwutlenku węgla i wody w fazie tlenowej glikolizy. Przy niedoborze szczawiooctanu dochodzi do niepełnego spalania i powstawania związków ketonowych. Przenoszone przez krew do innych tkanek, stanowią dla nich materiał energetyczny. W prawidłowych warunkach tylko znikoma ilość acetylo-koenzymu A ulega przemianie do ciał ketonowych. W przebiegu cukrzycy oraz podczas głodzenia następuje znaczne nasilenie ketogenezy wskutek niedoboru glukozy (choroba głodowa) lub niemożności jej metabolizowania (cukrzyca). Ze względu na zaistniały brak spoiwa łączącego dwa główne szlaki metaboliczne (przemianę cukrową i tłuszczową), dopływające do wątroby kwasy tłuszczowe nie mogą być efektywnie spalane, a względny deficyt apoprotein i niewydolność mechanizmów wydzielniczych sprzyja gromadzeniu tłuszczów w hepatocytach (11, 13).

Powyższe dane wskazują na złożoność patogenezy stłuszczenia wątroby u kotów i wyraźną predyspozycję do rozwoju schorzenia u osobników otyłych, głodzonych, cukrzyków lub poddanych różnym sytuacjom stresowym. Dlatego tak ważne znaczenie dla utrzymania kota w pełnym zdrowiu i właściwej kondycji przez całe życie ma pełna i zbilansowana dieta, dostosowana do wymagań życiowych danego gatunku i osobnika oraz optymalizacja warunków środowiskowych.

Piśmiennictwo

1. *August J. R.*: Consultation in Feline Internal Medicine. W. B. Saunders Company, Filadelfia, 1991, s.451-462.
2. *Brown B., Mauldin G. E., Armstrong J., Moroff S. D., Mauldin N.*: Metabolic and hormonal alternation in cats with hepatic lipidosis. *J. Vet. Intern. Med.* 2000, 14, 20-26.
3. *Bruckner G. G., Szabo J.*: Implication of Nutrition on Feline Hepatic Fatty Acid Metabolism, Recent Advances in Canine and Feline Nutrition. T. 2, The Iams Company, USA, Ohio 1998.
4. *Center S. A.*: Feline Hepatic Lipidosis. *Feline Health Topics* 1989, 4, 1-6.
5. *Center S. A.*: Stłuszczenie wątroby u kotów – leczenie. V Sympozjum Waltham 22-23.09.2001, Polska 14-20.
6. *Center S. A.*: Feline Hepatic Lipidosis. *Vet. Ann.* 1993, 33, 244-254.
7. *Ettinger S. J., Feldman E. C.*: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Disease of the Dog and Cat. T. 2, 2000, W. B. Saunders Company, Filadelfia, s.1350-1353.
8. *Griffin B.*: Feline Hepatic Lipidosis: Patophysiology, Clinical Signs and Diagnosis. *Compendium* 2000, 22, 847-856.
9. *Jacobs G., Cornelius L., Keene B., Rakich P., Shung A.*: Comparison of plasma, liver and skeletal muscle carnitine concentrations in cats with idiopathic hepatic lipidosis and in healthy cats. *Am. J. Vet. Res.* 1990, 51, 1349-1351.
10. *Kowalczykowska J.*: Zarys anatomii patologicznej ogólnej i szczegółowej. PZWL, Warszawa 1960.
11. *Krzyżowski T.*: Fizjologia zwierząt. PWRiL, Warszawa 1989.
12. *Lewis L. D., Morris M. L., Hand M. S.*: Small Animal Clinical Nutrition III. Mark Morris Associates, Topeca, Kansas 1987.
13. *Maśliński S., Ryżewski J.*: Patofizjologia. PZWL, Warszawa 1992.
14. *Sherding R. G.*: The Cat Disease and Clinical Management. T. 2, Churchill Livingstone Inc., New York 1994, s.1312-1319.
15. *Steenhouse J. L., Van Dimski D. S., Swenson D. H., Taboada J.*: Urinary orotic acid to carnitine ratios in cats with hepatic lipidosis. *Am. J. Vet. Res.* 1990, 60, 753-754.
16. *Steenhouse J. L., Van Dimski D. S., Taylor H. W., Swenson D. H., Taboada J., Hosgood G.*: Effects of oral administration of orotic acid on hepatic morphologic characteristics and serum biochemical variables in cats. *Am. J. Vet. Res.* 1999, 60, 749-752.

Adres autora: lek. wet. Agnieszka Kurosad, ul. Orzeszkowej 42/2, 50-311 Wrocław

Sekcja Epizootiologiczna PTNW oraz
Katedra Epizootiologii z Kliniką Chorób Zakaźnych
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
organizują konferencję naukową pt.

Choroby zakaźne wykorzystywane w bioterroryzmie

Konferencja odbędzie się 10 września 2003 r. o godz. 10⁰⁰ na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej UW-M w Olsztynie, ul. Oczapowskiego 13 i będzie bezpośrednio poprzedzać IV Kongres Immunologów Weterynaryjnych.

Koszt uczestnictwa, obejmujący materiały konferencyjne, wynosi 70 zł. Przedpłaty należy dokonać na adres: Bank PKO BP Oddział Centrum w Olsztynie, nr konta 31 10203541 1011428886 tytułem „uznać subkonto 0507-1102” do dnia 1 września 2003 r.

Zgłoszenia: Katedra Epizootiologii z Kliniką Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UW-M w Olsztynie, ul. Oczapowskiego 13, 10-718 Olsztyn; tel. (0 prefix 89) 523 35 74, fax. (0 prefix 89) 523 35 75; E-mail: szweda@uwm.edu.pl. Szczegółowy program zostanie przesłany zainteresowanym w stosownym terminie.