

Eva Lojevec¹, Tinkara Kreft², Damjana Rozman³

Vpliv hipoksije na razvoj jetrnih bolezni

The Impact of Hypoxia on the Development of Liver Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hipoksija, jetrne bolezni, ob hipoksiji inducirani dejavniki, s presnovno motnjo povezana maščobna bolezen jeter, alkoholna bolezen jeter, jetrnocelični karcinom

Hipoksija predstavlja pomemben, vendar pogosto spregledan mehanizem v razvoju in napredovanju jetrnih bolezni. Zaradi visoke presnovne aktivnosti in izrazitega kisikovega gradienta znotraj jetrnega lobulusa so jetra posebej občutljiva na motnje v oskrbi s kisikom. Članek obravnava sistemske in lokalne vzroke jetrne hipoksije ter osvetljuje osrednjo vlogo ob hipoksiji induciranih dejavnikov (angl. *hypoxia-inducible factors*, HIF) pri prilagoditvenem in patološkem odzivu jetrnih celic. Aktivacija signalnih poti HIF vpliva na presnovo lipidov in glukoze, angiogenezo, vnetje, fibrogenezo in tumorsko progresijo. Čeprav so ti mehanizmi sprva usmerjeni v ohranjanje celičnega preživetja, dolgotrajna ali ponavljajoča se hipoksija spodbuja razvoj s presnovno motnjo povezane steatotične bolezni jeter, alkoholne bolezni jeter in jetrnoceličnega karcinoma. Razumevanje hipoksičnih signalnih poti odpira možnosti za razvoj ciljno usmerjenih pristopov zdravljenja, zlasti na področju modulacije HIF in presnovnih poti, povezanih z napredovanjem bolezni. Naš namen je izpostaviti hipoksijo kot pomemben dejavnik tveganja za razvoj jetrnih bolezni in opozoriti na njen morebitni diagnostični ter terapevtski pomen.

ABSTRACT

KEY WORDS: hypoxia, liver disease, hypoxia-inducible factors, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, alcoholic liver disease, hepatocellular carcinoma

Hypoxia represents a significant yet often underrecognized mechanism in the development and progression of liver diseases. Because of its high metabolic activity and pronounced oxygen gradient within the hepatic lobule, the liver is particularly vulnerable to disturbances in oxygen supply. This review discusses both systemic and local causes of hepatic hypoxia and highlights the central role of hypoxia-inducible factors (HIFs) in mediating adaptive and pathological cellular responses. Activation of HIF signaling pathways influences lipid and glucose metabolism, angiogenesis, inflammation, fibrogenesis, and tumor progression. Although these mechanisms initially promote cellular survival, persistent or intermittent hypoxia contributes to the development of metabolic dysfunction-associated

¹ Eva Lojevec, štud. dent. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; eva.lojevec@gmail.com

² Asist. raz. Tinkara Kreft, mag. biotehnol., Center za funkcijsko genomiko in biočipe, Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Damjana Rozman, univ. dipl. kem., Center za funkcijsko genomiko in biočipe, Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; damjana.rozman@mf.uni-lj.si

steatotic liver disease, alcoholic liver disease, and hepatocellular carcinoma. A deeper understanding of hypoxia-driven molecular pathways may provide novel therapeutic opportunities, particularly through targeted modulation of HIF activity and metabolic processes involved in disease progression. Our aim is to highlight hypoxia as an important risk factor for the development of liver diseases and to emphasize its potential diagnostic and therapeutic significance.

UVOD

Hipoksija, opredeljena kot nezadostna preskrba tkiv s kisikom, ima pomembno vlogo pri razvoju in napredovanju številnih jetrnih bolezni. Jetra so za hipoksično poškodbo posebej dovzetna zaradi visoke presnovne aktivnosti in fiziološkega kisikovega gradienta znotraj posameznega jetrnega lobulusa. Hipoksijo jetrnih celic lahko povzročijo tako sistemski kot lokalni dejavniki, ki prispevajo k patološkim spremembam jetrnega parenhima. V tem preglednem članku poseben poudarek namenjamo ob hipoksiji induciranim dejavnikom (angl. *hypoxia-inducible factors*, HIF), ki kot regulatorji transkripcije omogočajo prilagoditev celic na nizko koncentracijo kisika, vse bolj pa so raziskani tudi na področju patofiziologije bolezni, pri katerih se pojavlja hipoksija (1, 2).

V članku obravnavamo vpliv hipoksije na razvoj:

- s presnovno motnjo povezane maščobne bolezni jeter (angl. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD),
- z alkoholom povezane bolezni jeter (angl. *alcoholic liver disease*, ALD),
- jetrnoceličnega karcinoma (angl. *hepatocellular carcinoma*, HCC),
- sindroma Budd–Chiari (angl. *Budd–Chiari syndrome*, BCS) in
- hipoksičnega hepatitisa (angl. *hypoxic hepatitis*, HH).

ETIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA HIPOKSIJE V JETRIH

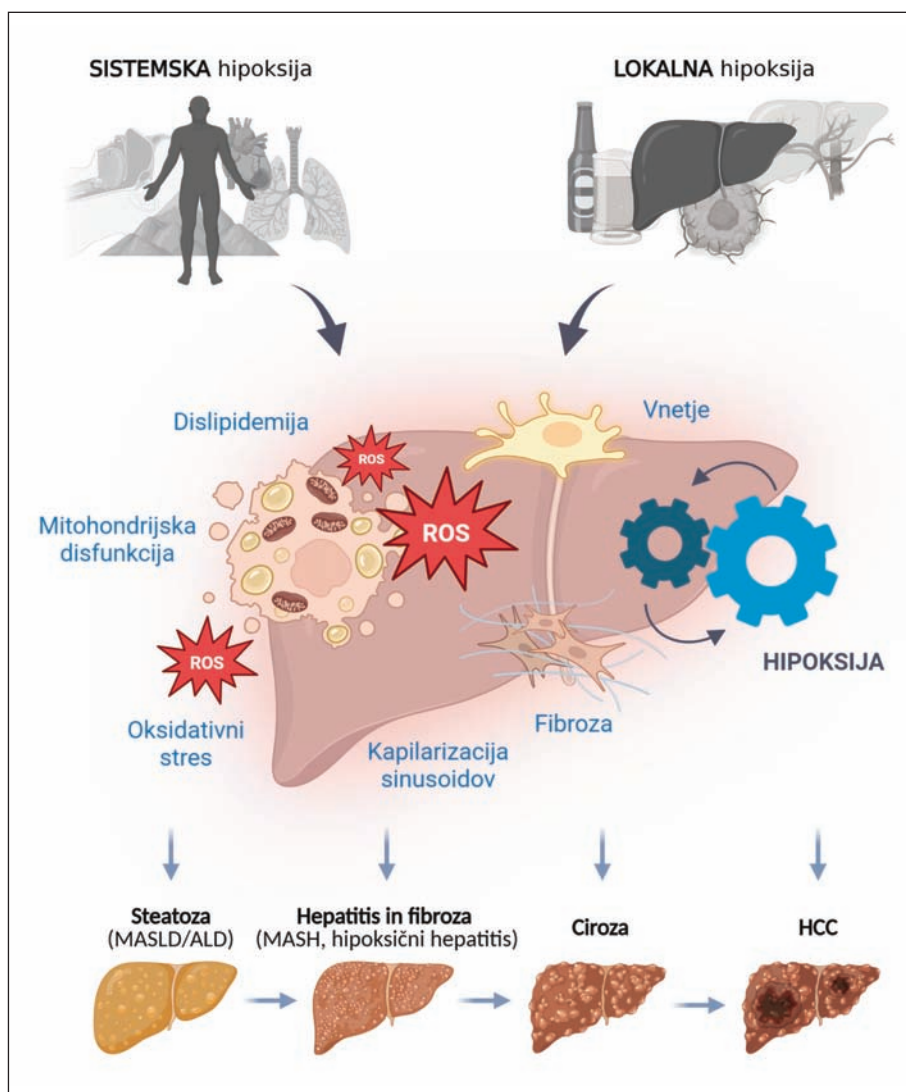
Vzroki za hipoksijo jetrnih celic so številni, med seboj pa se razlikujejo glede na loka-

liziranost (sistemska ali lokalna hipoksija), intenzivnost, trajanje in frekvenco pojavljanja (slika 1). Primer kronične, sistemske hipoksije s prekinitvami (angl. *intermittent hypoxia*) je obstruktivna spalna apneja (angl. *obstructive sleep apnea*, OSA), ki je v kontekstu jetrnih patologij najbolj raziskana v povezavi z MASLD, zato jo tudi tam podrobneje opisujemo (1). Akutna sistemska hipoksija, npr. zaradi srčne ali dihalne odpovedi, privede do drugačnih stanj, kjer je v ospredju masovna nekroza jeter in z njo sproženo vnetje. Primer bolezni, ki se lahko razvije v takih okoliščinah, je HH (3). Do lokalne hipoksije pa pride ob moteni prekrvitvi jeter, npr. pri BCS (4).

Jetra so po eni strani dobro zavarovana pred hipoksičnim stresom, saj imajo zelo velik pretok krvi, ki predstavlja 20–25 % srčnega iztisa. Poleg tega imajo dvojni pretok, tako s strani jetrne arterije (lat. *arteria hepatica*) kot portalne vene (lat. *vena portae hepatis*). Pretok lahko glede na potrebe prilagajajo z vazokonstrikcijo in vazodilatacijo, počasen tok in velike fenestre sinusoidov pa omogočajo učinkovit prevzem kisika iz krvi. Po drugi strani pa imajo jetra večje tveganje za pomanjkanje kisika zaradi velike presnovne aktivnosti, izpostavljenosti toksinom in manjšemu deležu kisika v portalnem krvnem obtoku, ki predstavlja večino preskrbe s kisikom (2). Zaradi daljše difuzijske razdalje kisika in hranil so še posebej izpostavljene jetrne celice cone 3 (t. i. perivenozna cona), ki so zato že intrinzično prilagojene na nižjo oskrbo s kisikom (5).

Hipoksiji se tako kot ostale telesne celice tudi jetrne celice prilagajajo s povečanjem pretoka krvi, učinkovitejšim prevzemom in manjšo porabo kisika, s preklpom na anaerobno glikolizo itd. Na transkripcijskem

nivoju so za odziv na hipoksijo glavni predstavniki družine HIF (slika 2) (6). To so transkripcijski dejavniki, ki uravnavajo na stotine genov in so tako vključeni v mnoge biološke procese. Njihova primarna vloga

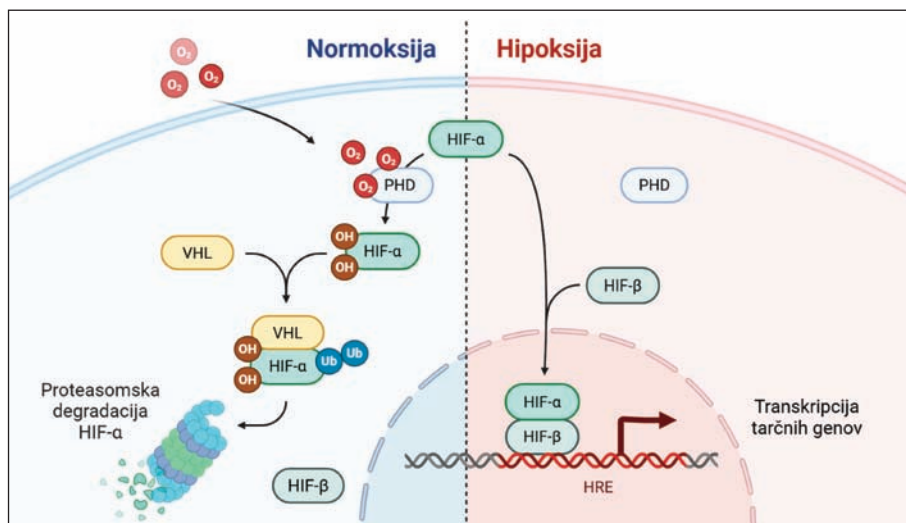


Slika 1. Mehanizmi nastanka jetrne hipoksije (zgoraj) in njeni patofiziološki učinki (sredina), ki vodijo v razvoj in napredovanje jetrnih patologij (spodaj). ROS – reaktivne kisikove zvrsti (angl. *reactive oxygen species*), MASLD – s presnovno motnjo povezana steatotična bolezen jeter (angl. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*), ALD – alkoholna bolezen jeter (angl. *alcoholic liver disease*), MASH – s presnovno motnjo povezan steatohepatitis (angl. *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*), HCC – jetrno-celični karcinom (angl. *hepatocellular carcinoma*). Ustvarjeno z orodjem BioRender. Kreft, T. (2026) <https://BioRender.com/mv8g62o>

je povečanje preživetja celic v hipoksičnih razmerah. Gradita jih dve podenoti, HIF- α in HIF- β . Obe sta izraženi konstitutivno, sama stabilnost α -podenote pa pade z večjo razpoložljivostjo kisika. V normoksičnih razmerah encimi s prolin hidrosilazno domeno (angl. *prolyl hydroxylase domain enzymes*, PHD), ki za svoje delovanje potrebujejo kisik, hidroksilirajo dva specifična prolinna ostanka HIF- α , kar omogoči veza-vo von Hippel Lindau (VHL) beljakovine, ki HIF- α z ubikvitinacijo označi za proteasomsko razgradnjo. Ko je v tkivu prisotna hipoksija, je aktivnost PHD manjša, HIF- α se zato kopiči in v jedru tvori kompleks s HIF- β , ki deluje kot transkripcijski dejavnik. Mehanizem delovanja HIF je prikazan na sliki 2. HIF družino sestavljajo kompleksi HIF-1, HIF-2 in HIF-3, ki imajo različne α -podenote, β -podenota pa je pri vseh ista. HIF-1 torej tvorita HIF-1 α in HIF-1 β , HIF-2 tvorita HIF-2 α in HIF-1 β , HIF-3 pa tvorita

HIF-3 α in HIF-1 β . HIF kompleks se veže na odzivne elemente za hipoksijo (angl. *hypoxia response elements*, HRE) v promotor-skih regijah tarčnih genov in tako vpliva na njihovo izražanje (7, 8). Funkcija HIF je odvisna od tipa kompleksa, njihova vloga (izražanje izooblik HIF, tarčni geni itd.) pa je odvisna tudi od tkiva oz. celičnega tipa (9, 10). V jetrih spodbujajo anaerobno gli-kolizo, angiogenezo in vazoreaktivnost, poleg tega pa uravnavajo imunski odziv, zavirajo apoptozo in vzdržujejo ravni ATP v mitohondriih endotelijskih celic, kar vse pomembno zmanjšuje škodo (10). Ker je vloga HIF-3 v jetrih slabše raziskana, se bomo v nadaljevanju osredotočili na HIF-1 in HIF-2; razpoložljive raziskave HIF-3 večinoma obravnavajo v kontekstu primar-nih in metastatskih jetrnih tumorjev (11–13).

HIF-1 je najbolj raziskana izooblika HIF in ima v jetrih tako zaščitne kot patološke učinke. Po eni strani zmanjšuje poškodbo



Slika 2. Mehanizem delovanja HIF. V normoksiji PHD, ki za delovanje potrebujejo kisik, hidroksilirajo α -podenoto HIF. Hidroksilirani HIF- α prepozna beljakovino VHL, ki ga z Ub označi za razgradnjo v proteasomu. V hipoksiji je aktivnost PHD zmanjšana, zato se HIF- α ne razgradi. V jedru njegov kompleks s HIF- β deluje kot transkripcijski dejavnik, veže se na HRE v DNA, da aktivira izražanje genov, pomembnih za prilagajevanje na pomanjkanje kisika. HIF – ob hipoksiji inducirani dejavniki (angl. *hypoxia-inducible factor*), PHD – encimi s prolin hidrosilazno domeno (angl. *prolyl hydroxylase domain enzymes*), VHL – von Hippel Lindau, Ub – ubikvitin, HRE – odzivni elementi za hipoksijo (angl. *hypoxia response elements*). Ustvarjeno z orodjem BioRender. Kreft, T. (2026) <https://BioRender.com/3026ux8>

jeter ob hipoksiji (prehod na anaerobno glikolizo, povečanje privzema glukoze, spodbujanje angiogeneze) in reperfuziji, po drugi strani pa prispeva k vnetju, razvoju sinu-

soidne kapilarizacije, portalne hipertenzije, steatoze in fibroze ter tako sodeluje pri napredovanju jetrnih bolezni (tabela 1).

Tabela 1. Učinki stabilizacije HIF-1 na patofiziološke procese pri jetrnih boleznih (10, 14–30). HIF – ob hipoksiji inducirani dejavniki (angl. *hypoxia-inducible factor*), MASLD – s presnovno motnjo povezana steatotična bolezen jeter (angl. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*), MASH – s presnovno motnjo povezan steatohepatitis (angl. *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*), PTEN – homolog fosfataze in tenzina (angl. *phosphatase and tensin homolog*), NF- κ B – jedrni dejavnik κ B (angl. *nuclear factor κ B*), HSC – jetrne zvezdaste celice (angl. *hepatic stellate cell*), EMT – epitelijsko-mezenhimski prehod (angl. *epithelial-mesenchymal transition*), PHD – encim s prolil hidroksilazno domeno (angl. *prolyl hydroxylase domain enzyme*), HCC – jetrnocelični karcinom (angl. *hepatocellular carcinoma*), FBXO22 – angl. *F-box only protein 22*, GPC3 – angl. *glypican 3*, Ang-2 – angiopoetin 2, p53 – beljakovina 53 (angl. *protein 53*), HIPK2 – s homeodomeno sodelujoča beljakovinska kinaza 2 (angl. *homeodomain-interacting protein kinase 2*), ALD – alkoholna bolezen jeter (angl. *alcoholic liver disease*), IR – ishemično-reperfuzijska poškodba jeter, A2BAR – adenozijski receptor A2B (angl. *adenosine A2B receptor*).

Patologija	Vpliv HIF-1 v jetrih
MASLD, MASH	Spodbuja napredovanje v fibrozo zaradi poti PTEN/NF- κ B. Spodbujen z aterogeno dieto, posreduje proliferacijo jetrnih celic in zavira hiperplazijo HSC in fibrozo (zaščitna vloga pred toksičnimi učinki žolčnih kislin).
Fibroza	Spodbuja aktivacijo HSC, izločanje kolagena in vnetnih mediatorjev. Spodbuja izražanje profibrotičnih in vazoaktivnih mediatorjev. Uravna gene v HSC, pomembne za angiogenezo, kemotaksijo in izgradnjo kolagena. Sodeluje pri s hipoksijo spodbujenim EMT jetrnih celic.
Debelost	Pomanjkanje PHD1 (stabilizacija HIF) poveča izražanje glikolitičnih genov in lipogenih encimov, vodi v jetrno steatozo, vnetje in jetrno specifično inzulinsko rezistenco.
Resekcija jeter	Jetra, zdravljena z zaviralcem HIF, so pokazala zmanjšano jetrnocelično steatozo.
HCC	Sodeluje v kaskadi, spodbujeni z onkogeno beljakovino FBXO22, ki spodbuja angiogenezo in metastaziranje ter je povezana z agresivnejšim potekom bolezni in slabšo prognozo. Poveča izločanje eksosomske beljakovine GPC3, kar spodbuja proliferacijo, migracijo, EMT in angiogenezo (Wnt/ β -katenin pot). Povezan s kapsularno infiltracijo, invazijo portalne vene in slabšim preživetjem. Soizražanje HIF-2 še poslabša izid. Okrepi izražanje genov povezanih z odpornostjo proti številnim zdravilom. Povišano izražanje v primarnem tumorju je bilo povezano s slabšim preživetjem in slabšim odzivom na obsevanje pri bolnikih z metastazami v bezgavkah. Poveča izražanje rastnih dejavnikov (Ang-2) in genov, povezanih z EMT, spodbuja proliferacijo, invazijo, angiogenezo in metastaziranje tumorskih celic. Zavira apoptozo, posredovano s p53, tako, da povzroči razgradnjo HIPK2 (netranskripcijski učinek) – encima, ki aktivira apoptotično funkcijo p53.
ALD	Prispeva k razvoju steatoze in hipertrigliceridemije. Deluje zaščitno proti steatozi.
IR	Zmanjša nekrozo, apoptozo, oksidativni stres in vnetje zaradi povečane aktivacije signalne poti A2BAR.

HIF-2 prav tako deluje dvosmerno: sodeluje pri obnovi jeter in koordinaciji med jetrnimi celicami ter sinusoidnimi endotelnimi celicami, vendar obenem spodbuja apoptozo poškodovanih jetrnih celic, fibrogenezo, kopičenje lipidov in vnetni odziv (tabela 2). HIF-1 in HIF-2 sta povezana tudi z napredovanjem HCC, vključno z angiogenezo, invazijo, metastaziranjem in odpornostjo na zdravljenje. Poznani učinki HIF so večino-

ma transkripcijski, poznamo pa tudi nekatere netranskripcijske učinke, ki omogočajo hiter celični odziv na hipoksijo.

Pri hipoksiji jeter pa ne gre le za poškodbe, posredovane prek HIF signalnih poti. Med hipoksijo postane elektronska transportna veriga manj učinkovita, zaradi česar se proizvaja manj ATP in več reaktivnih kisikovih zvrsti (angl. *reactive oxygen species*, ROS). Ta oksidativni stres aktivira jetrne

Tabela 2. Učinki stabilizacije HIF-2 na patofiziološke procese pri jetrnih boleznih (31–41). HIF – ob hipoksiji inducirani dejavnik (angl. *hypoxia-inducible factor*), c-JUN – transkripcijski dejavnik JUN (angl. *transcription factor JUN*), MASLD – s presnovno motnjo povezana steatotična bolezen jeter (angl. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*), MASH – s presnovno motnjo povezan steatohepatitis (angl. *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*), YAP – angl. *Yes-associated protein*, ROS – reaktivne kisikove zvrsti (angl. *reactive oxygen species*), PPAR α – s proliferatorji peroksisomov aktivirani receptor α (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor α*), PERK – angl. *protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase*, ATF4 – aktivacijski transkripcijski dejavnik 4 (angl. *activating transcription factor 4*), CD36 – označevalec pripadnosti 36 (angl. *cluster of differentiation 36*), NF- κ B – jedrni dejavnik κ B (angl. *nuclear factor κ B*), PI3K – fosfoinozolid 3-kinaza (angl. *phosphoinositide 3-kinase*), AKT – beljakovinska kinaza B (angl. *protein kinase B*), mTOR – tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*), ALD – alkoholna bolezen jeter (angl. *alcoholic liver disease*), HCC – jetrnocelični karcinom (angl. *hepatocellular carcinoma*), VEGF – žilni endotelni rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*).

Patologija	Vpliv HIF-2 v jetrih
Fibroza	Spodbuja s poškodbo inducirano fibrozo jeter, predvsem z okrepitevijo apoptoze, povezane s signalno potjo c-JUN.
MASLD, MASH	Spodbuja fibrozo in napredovanje MASLD zaradi zaviranja fosforilacije transkripcijskega koaktivatorja YAP in njegove translokacije, ki poveča mitohondrijsko tvorbo ROS in glutaminolizo. Pospešuje napredovanje MASLD zaradi zaviranja β-oksidacije maščobnih kislin in spodbujanja lipogeneze s potjo PPARα. Poveča sintezo in privzem maščobnih kislin ter zavira β-oksidacijo, kar je povezano s steatozo, vnetjem in fibrozo. Blaga hipoksija s prekinitevami (povišan HIF-2 v jetrih) poveča oksidativni stres in fibrozo jeter, brez pomembnega vpliva na jetrne encime ali sistemsko inzulinsko rezistenco. Neposredno aktivira PERK/ATF4 signalno pot in s tem spodbudi lipogenezo in zavira lipino oksidacijo v jetrnih celicah. Spodbuja kopičenje lipidov v jetrnih celicah s povečanjem izražanja in aktivnosti receptorja CD36 (vzpostavitev steatoze). Z aktivacijo signalne poti NF-κB poslabša vnetje in fibrozo. Proces dodatno spodbudi visoka nadmorska višina.
MASLD, HCC	Povezan z večjo velikostjo in številom tumorjev ter slabšim preživetjem bolnikov z MASLD-HCC; spodbuja lipogenezo v okviru poti PI3K-AKT-mTOR.
ALD	Kronična hipoksija s prekinitevami zmanjša kopičenje lipidov, vnetje in oksidativni stres; učinek je povezan z znižanjem HIF-2 α .
Resekcija jeter	Hipoksija ob razrasti parenhima aktivira HIF-2 α , ki v okviru osi HIF-2 α -VEGF uskladi mitozo jetrnih celic z rekonstrukcijo sinusoidov (angiogenezo).

zvezdaste celice, ki se diferencirajo v miofibroblastne celice in z izločanjem kolagena spodbujajo proces fibrogeneze. Napreduje tudi steatoza (32, 35). Ko obdobju ishemijske sledi reperfuzija jeter, pravimo, da pride do t. i. reperfuzijske poškodbe, h kateri največ prispeva oksidativni stres, mehanizmi pa še niso čisto razjasnjeni (42). ROS lahko poškodujejo celice tako neposredno, tj. z oksidacijo beljakovin, lipidov in DNA, kot tudi posredno, tj. s spodbujanjem vnetja (43). Hipoksija poleg oksidativnega stresa sproži tudi aktivacijo Kupfferjevih celic in nevtrofilcev, kar dodatno okrepi vnetje, hkrati pa pride tudi do motene mikrocirkulacije jeter (angl. *no-reflow phenomenon*). Ti mehanizmi skupaj ponazarjajo večplastno naravo hipoksične in reperfuzijske poškodbe jeter, ki presega zgolj delovanje signalnih poti HIF.

S PRESNOVNO MOTNJO POVEZANA STEATOTIČNA BOLEZEN JETER

MASLD, prej imenovana nealkoholna maščobna bolezen jeter (angl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), je jetrna bolezen z značilnim kopičenjem lipidov v jetrnem parenhimu. Vzrok temu je porušeno razmerje med prevzemanjem prostih maščobnih kislin in *de novo* lipogenezo ter β -oksidacijo in lipoproteinskim transportom lipidov iz jeter.

MASLD je najpogostejša kronična bolezen jeter – prizadene okoli 25 % svetovne populacije, njena prevalenca pa narašča, zato je raziskovanje dejavnikov tveganja še toliko bolj pomembno (44).

Velik pomen pri razvoju MASLD ima presnovni sindrom, ki vključuje vsaj tri izmed naslednjih dejavnikov (45, 46):

- trebušna debelost,
- povišana koncentracija glukoze na tešče,
- arterijska hipertenzija,
- povišane koncentracije trigliceridov in
- znižana koncentracija holesterola v lipoproteinu visoke gostote (angl. *high-density lipoprotein*, HDL).

Najpomembnejša izmed njih je inzulinska rezistenca, ker spodbuja *de novo* lipogenezo in sproščanje maščobnih kislin iz maščobnih celic (35, 47, 48). Debelost prispeva k inzulinski rezistenci, hkrati pa povečano visceralno maščevje sprošča več adipokinov, izmed katerih mnogi spodbujajo vnetje in fibrozo jeter (46, 49). Prevalenca MASLD je zato pri posameznikih s sladkorno boleznijo in prekomerno telesno maso še višja (80 %), potek bolezni pa pospešen (44, 50). Večina bolnikov z MASLD je asimptomatskih, z le blago steatozo, pri 44–59 % pa se bolezen stopnjuje v bolj napredovalo obliko, ki ji rečemo s presnovno motnjo povezan steatohepatitis (angl. *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*, MASH) (51). Zanj so značilni močno vnetje, nabrekle jetrne celice in različne stopnje fibroze, ki lahko vodijo v hujše oblike jetrnih bolezni, kot so jetrna ciroza, portalna hipertenzija in HCC (50, 52, 53).

Kronična hipoksija jetrnih celic je eden izmed najpomembnejših dejavnikov tveganja za MASLD. Jetra so ji lahko izpostavljena zaradi številnih vzrokov, med katerimi je najbolj raziskana OSA (50). Napredovalost MASLD je skladna s stopnjo OSA (54–56). Gre za pogosto motnjo spanja, ki prizadene okoli 9–38 % splošne populacije, prevalenca pa je še višja pri ljudeh z debelostjo (57). Njena glavna manifestacija je kolaps zgornjega dela dihalnih poti, zaradi česar je dihanje ponavljajoče prekinjeno oz. moteno, kar vodi v sistemsko vnetje in oksidativni stres (46). V jetrih ti procesi delujejo kot pospeševalni dejavnik MASLD, saj vodijo v motnje uravnavanja presnove lipidov in v razvoj steatoze in fibroze (35, 58). MASLD je hkrati primarno zaznamovana s kopičenjem prostih maščobnih kislin v jetrih, kar vodi v lipidotoksično okvaro jetrnih celic in sprožitev vnetnega odziva z aktivacijo Kupfferjevih celic in nevtrofilcev (npr. s sproščanjem t. i. molekul s poškodbo povezanih molekularnih vzorcev

(angl. *damage associated molecular patterns*, DAMP) iz jetrnih celic) (59–62). OSA in MASLD se tako jasno patofiziološko prepletata, natančni mehanizmi pa še niso popolnoma razjasnjeni (50). Med drugim se poudarja tudi povezanost OSA z motnjami cirkadianega ritma, kar lahko dodatno vpliva na uravnavanje presnove jeter (63).

OSA pa ni edini vzrok kronične hipoksije jeter. Pomembne so tudi kronične bolezni dihal, med katerimi je najbolj raziskana kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB). Povezujejo jo z razvojem debelosti, sladkorne bolezni in presnovnega sindroma, pa tudi s povečanim tveganjem za razvoj steatoze in fibroze jeter, ki raste sorazmerno z resnostjo KOPB (64, 65). Tudi hipobarična hipoksija pri posameznikih, ki bivajo na visokih nadmorskih višinah, je povezana z jetrno poškodbo, oksidativnim stresom in presnovnimi motnjami, zato imajo večjo verjetnost za napredovanje MASLD (38, 66). Pri živalskih modelih, ki posnemajo te razmere, so v jetrih opazili povečano izražanje HIF-2 α , povezano s spremembami v presnovi lipidov, aktivacijo zvezdastih celic in fibroznih procesov (32). Ti primeri torej kažejo, da hipoksija, ne glede na izvor, deluje kot pomemben pospeševalni dejavnik presnovnih, vnetnih in fibrogenih procesov v jetrih ter s tem prispeva k napredovanju MASLD proti težjim oblikam bolezni (35).

ALKOHOLNA BOLEZEN JETER

ALD se razvije pri posameznikih z dolgotrajnim in čezmernim uživanjem alkohola. Predstavlja najpogostejši vzrok napredovale bolezni jeter in eden vodilnih razlogov za presaditev jeter. Zajema spekter patoloških sprememb od enostavnih in asptomatskih poškodb jetrnega parenhima do napredovale bolezni z dekompenzacijo, HCC in portalno hipertenzijo (67, 68). Z alkoholom povezana jetrna ciroza in HCC na svetovni ravni povzročata približno 1 % vseh smrti, kar ALD uvršča med pomemb-

ne vzroke umrljivosti. Bolniki z ALD imajo hitrejšo napredovanje in dosegajo bolj napredovale stopnje fibroze in ciroze ter prej dekompenzirajo od bolnikov z drugimi izvori jetrnih bolezni (67, 69). Ali bo oseba, ki kronično uživa alkohol, razvila ALD, je odvisno od tega, kako veliko in koliko časa ga uživa, pa tudi od lastnosti posameznika, kot so spol, genetska predispozicija, prehranske navade in prisotnost drugih soobolevnosti.

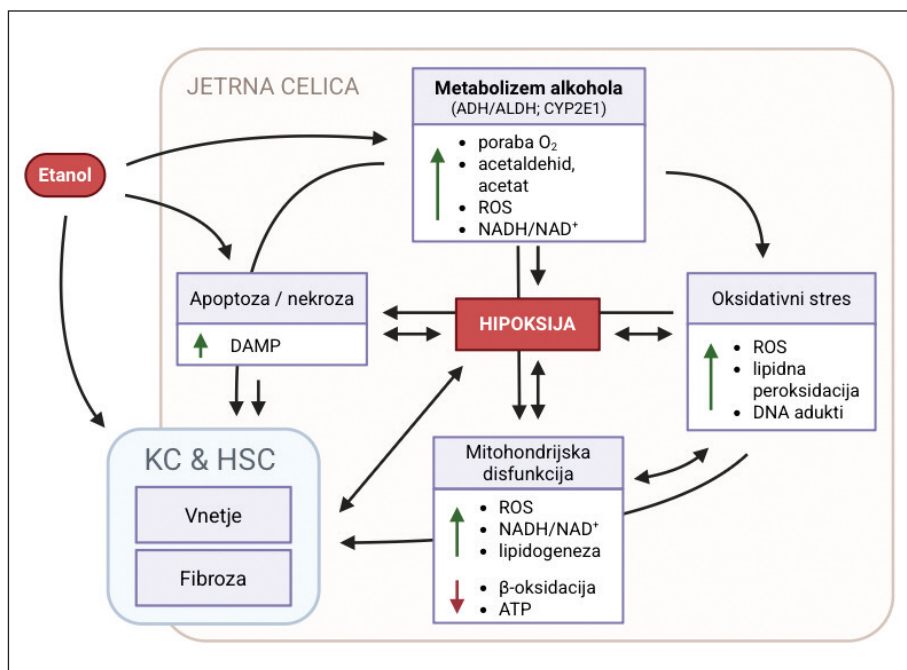
Patogeneza ALD vključuje tako neposredne kot posredne učinke alkohola. Kot posredni dejavniki delujejo oksidativni stres, acetaldehid, vnetje in hipoksija (70). Vsi ti dejavniki prispevajo k postopnemu napredovanju ALD od preproste steatoze v cirozo in kasneje v odpoved jetrne funkcije ali v HCC (71).

Poskusi na živalih že dolgo dokazujejo, da kronično uživanje alkohola povzroča hipoksijo jeter (72–75). Fiziološki gradient kisika v jetrnem lobulusu se pri ALD še poglobi, kar potisne v hipoksijo predvsem jetrne celice centrolobularne cone. Hipoteza centrolobularne hipoksije (angl. *centrilobular hypoxia hypothesis*) razlaga, da toksični učinek alkohola na jetra izvira iz neravnovesja med povečano presnovo in nezadostno dostavo kisika (slika 3) (76). Presnavljanje alkohola namreč močno poveča presnovno aktivnost jeter, vnetje zaradi poškodb v jetrih pa še dodatno poveča kisikov dolg in stabilizira HIF (40, 77). Aktivacija HIF še spodbuja vnetje, napredovanje fibroze in steatoze ter patološko preoblikovanje žilja. Vnetje prispeva h kapilarizaciji jetrnih sinusoidov, kar zmanjša pretok krvi in dodatno poslabša hipoksijo. Ta spodbuja *de novo* lipogenezo in lipidotoksičnost, s čimer nastane začaran krog med hipoksijo, kapilarizacijo in steatozo (78).

Z alkoholom spodbujena hipoksija v jetrnih celicah povečuje oksidativni stres, ki predstavlja enega ključnih mehanizmov poškodbe teh celic pri ALD (79). Ob pomanjkanju kisika je namreč motena oksidativna

fosforilacija, proces v mitohondrijih, pri katerem celica proizvaja ATP. Poteka tako, da se elektroni iz nikotinamid adenin dinukleotid hidrida (NADH) prenašajo po dihalni verigi na kisik, pri tem se NADH oksidira v nikotinamid adenin dinukleotid (NAD⁺), sproščena energija pa se porabi za sintezo ATP. Ker hipoksija upočasni delovanje dihalne verige, se zmanjša oksidacija NADH v NAD⁺, s tem pa poveča razmerje NADH/NAD⁺ (79–81). Neodvisno od tega alkohol dehidrogenaza pri presnovi etanola reducira NAD⁺ v NADH, kar še dodatno poveča razmerje NADH/NAD⁺. To še upočasni pretok elektronov skozi dihalno verigo ter poveča verjetnost njihovega uhajanja in tvorbe ROS, ki poškodujejo mitohondrije. Tako nastane samovzdržujoč patološki krog

oksidativnega stresa in mitohondrijske disfunkcije. ROS nastajajo tudi zaradi povečanega izražanja in aktivnosti citokroma P450 2E1 (angl. *cytochrome P450 2E1*) ob kroničnem uživanju alkohola. Ta encim pri presnovi etanola tvori toksične produkte, kot je acetaldehid, in zaradi nepopolne sklopitve reakcij intenzivno tvori ROS, kar prispeva k poškodbi jetrnih celic in vnetju (79–83). Oksidativni stres obenem spodbuja sproščanje proapoptotskih signalov, upočasni β -oksidacijo maščobnih kislin in Krebsov cikel, kar prispeva k steatozi in fibrozi jetrnega parenhima (79, 84). ROS dodatno poškodujejo DNA, beljakovine in lipide ter lahko spodbujajo razvoj HCC (85–87). Tako sta hipoksija in oksidativni



Slika 3. Hipoksija v prepleteni patofiziološki mreži alkoholne bolezni jeter. ADH – alkohol dehidrogenaza, ALDH – aldehyd dehidrogenaza, CYP2E1 – citokrom P450 2E1 (angl. *cytochrome P450 2E1*), ROS – reaktivne kisikove zvrsti (angl. *reactive oxygen species*), NADH – nikotinamid adenin dinukleotid hidrid, NAD⁺ – nikotinamid adenin dinukleotid, DAMP – s poškodbo povezani molekularni vzorci (angl. *damage associated molecular patterns*), KC – Kupfferjeve celice, HSC – jetrne zvezdaste celice (angl. *hepatic stellate cell*), DNA adukti – na DNA kovalentno vezana kancerogena spojina. Ustvarjeno z orodjem BioRender. Kreft, T. (2026) <https://BioRender.com/dsbkdyx>

stres tesno prepletena ter skupaj vzdržujeta vnetno in fibrogeno okolje v jetrih (88).

Kot že omenjeno kronično pitje alkohola spodbuja tudi vnetje v jetrih, med drugim zaradi okvare črevesne pregrade, kar omogoča prehajanje mikrobnih antigenov v portalni krvni obtok. Ti aktivirajo Kupfferjeve celice in druge imunske ter endotelijske celice, ki zaženejo vnetni odziv. Z alkoholom poškodovane jetrne celice prav tako sproščajo proinflammatorne molekule, ki Kupfferjeve celice spodbudijo k sproščanju citokinov, ti pa prispevajo k razvoju steatohepatitisa in k fibrozi parenhima (89, 90).

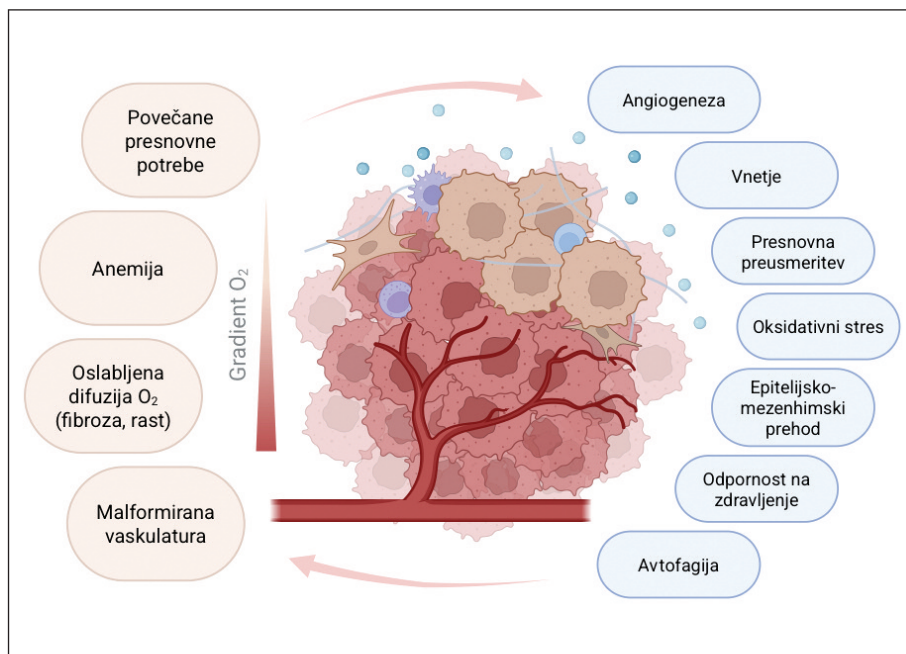
JETRNOCELIČNI KARCINOM

HCC je najpogostejši primarni tumor jeter (91). Lahko se pojavi zaradi kroničnega pretiranega uživanja alkohola, hepatitisov B in C ali MASLD. Približno 80 % primerov HCC se pojavi v že cirotično spremenjenih

jetrih (92). Ostali dejavniki tveganja so, poleg ciroze, še kajenje, debelost in sladkorna bolezen (93, 94). Zaradi napredka pri zdravljenju virusnega hepatitisa se delež HCC, povezanih z virusnimi okužbami, zmanjšuje, vendar skupna pojavnost še vedno raste zaradi vse večjega vpliva razširjenih dejavnikov, kot sta alkohol in presnovni sindrom (95).

Hipoksija je pomemben dejavnik pri razvoju HCC (slika 4). Po eni strani povzroča disfunkcijo in odmiranje zdravih jetrnih celic, po drugi strani pa inducira nekatere spremembe v izražanju genov in v celični presnovi, ki spodbujajo rast tumorskih celic, njihovo metastaziranje in odpornost na zdravljenje (9). Raziskave dokazujejo, da je hipoksija povezana s slabo prognozo in je eden izmed glavnih dejavnikov, ki prispevajo k rasti tumorja (96–98).

Hipoksija, ki so ji izpostavljeni solidni tumorji, kakršen je HCC, ima veliko možnih



Slika 4. Vzroki hipoksije pri jetrnoceličnem karcinomu (levo) in njeni tumorski učinki (desno), ki dodatno poglobljajo hipoksično mikrookolje in prispevajo k napredovanju tumorja. Ustvarjeno z orodjem BioRender. Kreft, T. (2026) <https://BioRender.com/9axvdh9>

vzrokov, ki smo jih omenili že v uvodu, tu pa navajamo nekatere, ki so bolj specifični za HCC. Hipoksija lahko nastane npr. pri celicah, ki so bolj oddaljene od kapilar (100–200 µm) (80). To se dogaja pogosto, saj angiogeneza ne dohiteva rasti tumorja. Če sta prisotni tudi ciroza in obsežna fibroza parenhima, je hipoksija tumorskega tkiva še toliko večja zaradi slabše difuzije kisika (99, 100). Prisotnost anemije, ki je pogosta pri onkoloških bolnikih, še poslabša kronično hipoksijo celic HCC (101, 102). V raziskavi so Meischl in sodelavci ugotovili, da je bila anemija neodvisno povezana z znatno slabšim preživetjem, bolj napredovalimi oblikami HCC in bolj okrnjeno funkcijo jeter. V HCC lahko nastane tudi hipoksija s prekinitvami zaradi nepravilno oblikovanega žilja tumorja. Ta ciklično ustvarja hipoksična in reoksigenacijska obdobja, poškodbe jetrnega parenhima pa so posledica obeh (103, 104).

Molekularni odziv HCC na hipoksijo poteka primarno s HIF-1 in HIF-2. Večja stabilnost HIF in povišana serumska koncentracija HIF-1 sta povezana s slabšim preživetjem bolnikov s HCC (9). Z aktivacijo izražanja mnogih genov delujeta sinergistično z angiogenetskimi dejavniki v zaviaranju apoptoze, spodbujanju proliferacije in invazije celic, metastaziranja in odpornosti na zdravlila (105–107). HIF skupaj z nekaterimi onkogeni sproži presnovno preusmeritev iz mitohondrijske oksidativne fosforilacije v povečano glikolizo (Warburgov efekt), med drugim s spodbujanjem izražanja glukoznih prenašalcev (glukozni prenašalec 1 (angl. *glucose transporter 1*, GLUT1) in glukozni prenašalec 3 (angl. *glucose transporter 3*, GLUT3)). Povečana glikoliza tumorskim celicam zagotavlja gradnike za hitro rast in boljšo prilagoditev na hipoksijo (manjša odvisnost od mitohondrijev), s čimer pridobijo selektivno prednost (9, 108–110). Hipoksija spodbuja tudi epiteljsko-mezenhimski prehod (angl. *epithelial-mesenchymal transition*, EMT), proces, pri

katerem epiteljske celice izgubijo medcelične stike in pridobijo migratorne ter invazivne lastnosti (9, 110, 111). Spodbuja tudi matriksne metaloproteinaze, ki razgrajujejo zunajcelični matriks in omogočajo širjenje tumorja iz primarnega mesta (100). Še en vpliv hipoksije je spodbujanje avtofagije, ki z razgradnjo gradnikov poškodovanih celic ustvarja energijo in podpira preživetje tumorskih celic (105).

Blaga hipoksija lahko s HIF pozitivno vpliva na imunski odziv s podporo preživetja imunskih celic v nizki oksigenaciji (112, 113). Nasprotno patološka hipoksija, značilna za tumorje in kronično vnetna tkiva, povzroča imunsko disfunkcijo in napredovanje bolezni (112, 114). V tumorjih spodbuja kopičenje imunosupresivnih celic, kot so npr. s tumorjem povezani makrofagi (angl. *tumor associated macrophages*, TAM), regulatorne T-celice in mieloidne supresorske celice, ki zavirajo T-celični odziv in omogočajo imunski pobeg tumorja (115, 116). V sodelovanju z vnetnimi signali in kislim mikrookoljem hipoksija dodatno spodbuja polarizacijo TAM v fenotip M2, kar krepi imunosupresijo in prispeva k odpornosti na imunoterapijo (117).

SINDROM BUDD-CHIARI

BCS je skupno ime za simptome, ki se pojavijo zaradi okrnjenega odtekanja venske krvi iz jetrnih ven, kar je lahko posledica tromboze jetrnih ven ali spodnje votle vene, tumorjev, ki pritiskajo steno teh ven, ali prirojene nepravilnosti. Ta zapora povzroči povečan tlak v jetrih, ki vodi do zastajanja krvi v jetrih (t. i. jetrna kongestija), ishemije in morebitne poškodbe jeter (118, 119).

BCS se lahko pojavi kot akutno ali kronično stanje, odvisno od narave zapore jetrnih ven. Akutna oblika BCS nastopi nenadno in se kaže z bolečinami v trebuhu, ascitesom in nezadostno funkcijo jeter. Ta oblika je manj pogosta, vendar lahko brez pravočasnega zdravljenja privede do resnih zapletov. Kronična oblika BCS se razvija

postopoma skozi čas, pogosto zaradi dolgotrajne, a delne zapore. Zanj je značilno postopno napredovanje jetrne okvare in zapletov, kot je HCC (120, 121).

Pomanjkanje kisika igra pomembno vlogo pri razvoju in napredovanju BCS. Jetra so presnovno zelo aktivna, zlasti v stresnih stanjih in po poškodbi. Ob moteni oskrbi s kisikom zaradi venske zapore jetrne celice preklopijo na anaerobno presnovo, kar vodi do kopičenja laktata in razvoja presnovne acidoze. Ta dodatno oslabi funkcijo jetrnih celic in prispeva k hitremu napredovanju simptomov (122). Okvara zmanjša sposobnost sinteze beljakovin in razstrupljanja, kar lahko vodi v vrsto zapletov, kot so koagulopatija (zaradi zmanjšane sinteze koagulacijskih dejavnikov), zlatenica (zaradi kopičenja bilirubina) in ascites (123, 124). Hipoksija še dodatno poslabša jetrno okvaro zaradi spodbujanja vnetja, pri dolgotrajnem poteku pa lahko povzroči tudi sistemske učinke, kot sta povečana pljučna žilna upornost in razvoj hepatopulmonalnega sindroma (glej poglavje »Hepatopulmonalni sindrom«) (125). Ti dodatno zapletejo klinično sliko BCS in pospešijo njegovo napredovanje (122, 126).

BCS podobno stanje je kongestivna hepatopatija, pri kateri prav tako prihaja do kongestije jeter, vendar kot posledica dolgotrajne venske kongestije jeter, običajno zaradi desnostranskega srčnega popuščanja ali podobnih srčno-žilnih težav. Zaradi nezadostne preskrbe jeter s kisikom in hranili ter povečanega intrahepatičnega tlaka prihaja do celičnih poškodb in hudo oslavljenega delovanja jeter, podobno kot pri BCS (127, 128).

HIPOKSIČNI HEPATITIS

HH, pogosto imenovan tudi ishemični hepatitis ali šok jeter, je akutna oblika jetrne okvare, ki nastane zaradi zmanjšane prekrvitve (2, 129). Najpogostejši vzrok je srčno popuščanje bodisi kronično z akutno dekompenzacijo (pljučni edem, aritmije)

bodisi akutno, npr. ob infarktu srčne mišice, pljučni emboliji ali tamponadi srca (42). Klinično se HH izraža kot encefalopatija, hiperamoniemija in koagulopatija. Povezan je z visoko, več kot 50-% bolnišnično smrtnostjo, na katero vplivajo raven laktat dehidrogenaze, bilirubina, protrombinski čas in večorganska odpoved. Smrtnost je odvisna tudi od starosti in spremljajočih bolezni (2, 129–131). Preživelim se laboratorijska slika normalizira v 5–10 dneh po odpravi vzroka za HH (132, 133).

HH se pojavlja predvsem pri kritično bolnih pacientih, kot so tisti s kardiogenim šokom, sepsa ali dihalno odpovedjo (2, 134). Osrednji mehanizem je zmanjšan jetrna prekrvitev, zato se HH pogosto označuje tudi kot ishemični hepatitis, vendar je šok prisoten le pri približno polovici bolnikov (131). K razvoju HH pomembno prispevajo še jetrna kongestija (pri desnostranskem srčnem popuščanju), huda sistemska hipoksemija (pri dihalni odpovedi) in okrnjena sposobnost izkoriščanja kisika (pri sepsi) (43, 129). Hipoksijo lahko zaradi povečanih presnovnih potreb poglobita tudi hipovolemija in hipertermija. Celotna OSA lahko povzroči tako hudo hipoksemijo, da ta sproži nastanek HH (43). Kadar je vzrok dihalna odpoved, gre najpogosteje za poslabšanje kronične dihalne odpovedi (42).

Pri kardiogenem šoku zmanjšan srčni iztis povzroči sistemsko hipoperfuzijo, ki prizadene tudi jetra. Vazokonstrikcija sicer preusmeri pretok v vitalne organe, vendar se prekrvitev jeter zmanjša, kar vodi v izrazito hipoksijo jetrnih celic (135). HH je v tem kontekstu povezan s slabšo prognozo in večjo bolnišnično smrtnostjo pacienta s kardiogenim šokom (129). Za razliko od kardiogenega šoka je za septični šok vsaj v začetni fazi značilen povišan pretok skozi jetra (zaradi sistemske vazodilatacije in višjega iztisnega deleža srca), ki pa vseeno ne zadostuje za močno povišane presnovne potrebe jeter (42, 43).

Vsem sprožilnim dejavnikom HH je skupno zmanjšanje dostave kisika jetrnim celicam, kar vodi v pomanjkanje ATP in obsežno celično smrt (136, 137). Klinično se to kaže kot značilen, prehodni porast vrednosti aminotransferaz in akutna jetrna disfunkcija z moteno sintezo koagulacijskih dejavnikov, presnovno nestabilnostjo ter okrnjeno razstrupljevalno sposobnostjo. Posledično je telo bolj nagnjeno h krvavitvam, okužbam in hipoglikemiji, možna je tudi večorganska odpoved (42, 138).

Nekatere raziskave opažajo, da se nekroza celic ne zgodi v času ishemije, temveč šele ob ponovni vzpostavitvi pretoka (reperfuziji) (139, 140). Reperfuzijska poškodba pomembno prispeva k okvari jetrnih celic in možno je, da v določenih stanjih le hipoksija ne zadostuje za razvoj HH in je za to nujno potrebna tudi reperfuzijska poškodba (42).

Kot zanimivost omenjamo tudi t. i. športni hepatitis (angl. *athlete's hepatitis*), redko podvrsto HH, ki se zaradi dolgotrajne in naporene telesne aktivnosti lahko pojavi pri sicer zdravih posameznikih. Konlack Mekontso in sodelavci so nedavno beležili primer mladega, zdravega moškega, ki je utrpel HH po preteklem polmaratonu (141).

HEPATOPULMONALNI SINDROM

Tako kot lahko hipoksija povzroča jetrna obolenja ali poslabša potek že obstoječih, lahko tudi same jetrne bolezni povzročajo sistemsko hipoksijo. Kar četrтина bolnikov s kroničnimi jetrnimi obolenji zbolijo za hepatopulmonalnim sindromom (angl. *hepatopulmonary syndrome*, HPS) (142). Je resen zaplet predhodnih jetrnih bolezni, kot so portalna hipertenzija, HH in nasploh v končnih fazah kronične jetrne bolezni (143, 144). Motena funkcija pljuč nastane zaradi okrnjene presnove vazodilatatorjev, vnetnih mediatorjev in drugih biološko

aktivnih snovi v jetrih, kar vodi v patološke spremembe pljučnega žilja (145). HPS ima zato značilne spremembe, kot so razširitev ožilja, šanti in posledična arterijska hipoksemija (143, 146). Čimprejšnja presaditev jeter ostaja najboljši način zdravljenja, saj HPS izzveni pri več kot 80 % bolnikov v treh mesecih po presaditvi ter pri skoraj vseh v enem letu (147). Primer HPS torej ponazarja širši spekter pljučnih izražnosti jetrnih bolezni, ki vodijo v moteno oksigenacijo krvi, mednje pa vključujemo tudi hepatični hidrotoraks, portopulmonalno hipertenzijo ter z ascitesom povzročena plevralni izliv in ovirano dihanje (148–150).

ZAKLJUČEK

Hipoksija predstavlja pomemben patofiziološki mehanizem, ki povezuje širok spekter jetrnih bolezni – od MASLD do HH, ciroze in HCC. Ne deluje zgolj kot posledica motene prekrvitve ali sistemske hipoksemije, temveč tudi kot aktiven regulator celičnega odziva v okviru signalnih poti HIF, ki vplivajo na presnovo, fibrogenozo, angiogenezo, vnetje in tumorsko progresijo.

Razumevanje hipoksičnih signalnih poti odpira nove možnosti zdravljenja. Morebitne strategije vključujejo selektivno uravnavanje HIF (npr. zaviralce HIF-2α pri HCC), uravnavanje mikrocirkulacije in oksigenacije jeter ter zmanjševanje oksidativnega stresa. V kontekstu MASLD in ALD bi lahko ciljanje presnovnih poti, povezanih s hipoksijo (npr. presnove lipidov), predstavljalo obetavno smer razvoja zdravljenja.

Priprava tega preglednega članka je bila sofinancirana s strani Javne agencije za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS) v okviru programskih in projektnih sredstev P1-0390, J1-50024, I0-0022 ter sredstev za mlade raziskovalce ARIS za T. Kreft.

LITERATURA

1. Tang H, Lv F, Zhang P, et al. The impact of obstructive sleep apnea on nonalcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol.* 2023; 14: 1254459. doi: 10.3389/fendo.2023.1254459
2. Lautt WW. Hepatic circulation and toxicology. In: *Hepatic Circulation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009. p. 7–124.
3. Gao YB, Shi JH, Yu DX, et al. Hypoxic hepatitis in survivors of cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resusc Plus.* 2024; 20: 100834. doi: 10.1016/j.resplu.2024.100834
4. Cheng DL, Zhu N, Li CL, et al. Significance of malondialdehyde, superoxide dismutase and endotoxin levels in Budd-Chiari syndrome in patients and a rat model. *Exp Ther Med.* 2018; 16 (6): 5227–35. doi: 10.3892/etm.2018.6835
5. Halpern KB, Shenhar R, Matcovitch-Natan O, et al. Single-cell spatial reconstruction reveals global division of labor in the mammalian liver. *Nature.* 2017; 542 (7641): 352–6. doi: 10.1038/nature21065
6. Kietzmann T. Liver zonation in health and disease: Hypoxia and hypoxia-inducible transcription factors as concert masters. *IJMS.* 2019; 20 (9): 2347. doi: 10.3390/ijms20092347
7. McDermott A, Tavassoli A. Hypoxia-inducible transcription factors: Architects of tumorigenesis and targets for anticancer drug discovery. *Transcription.* 2024; 16 (1): 86–117. doi: 10.1080/21541264.2024.2417475
8. Chu Q, Gu X, Zheng Q, et al. Regulatory mechanism of HIF-1 α and its role in liver diseases: A narrative review. *Ann Transl Med.* 2022; 10 (2): 109. doi: 10.21037/atm-21-4222
9. Huynh KN, Rao S, Roth B, et al. Targeting hypoxia-inducible factor-1 α for the management of hepatocellular carcinoma. *Basel: Cancers.* 2023; 15 (10): 2738. doi: 10.3390/cancers15102738
10. Zhang X, Du P, Luo K, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α protects the liver against ischemia-reperfusion injury by regulating the A2B adenosine receptor. *Bioengineered.* 2021; 12 (1): 3737–52. doi: 10.1080/21655979.2021.1953217
11. Villareal LB, Falcon DM, Xie L, et al. Hypoxia-inducible factor 3 α 1 increases epithelial-to-mesenchymal transition and iron uptake to drive colorectal cancer liver metastasis. *Br J Cancer.* 2024; 130 (12): 1904–15. doi: 10.1038/s41416-024-02699-3
12. Liu P, Fang X, Song Y, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 3 α in hepatocellular carcinoma and its association with other hypoxia-inducible factors. *Exp Ther Med.* 2016; 11 (6): 2470–6. doi: 10.3892/etm.2016.3193
13. Li L, Zhou YN, Li SF, et al. Expression and significance of HIF-3 α in mitochondria. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019; 50 (5): 635–42.
14. Han J, He Y, Zhao H, et al. Hypoxia inducible factor-1 promotes liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease by activating PTEN/p65 signaling pathway. *J Cell Biochem.* 2019; 120 (9): 14735–44. doi: 10.1002/jcb.28734
15. Kaminsky-Kolesnikov Y, Rauchbach E, Abu-Halaka D, et al. Cholesterol induces Nrf-2- and HIF-1 α -dependent hepatocyte proliferation and liver regeneration to ameliorate bile acid toxicity in mouse models of NASH and fibrosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 5393761. doi: 10.1155/2020/5393761
16. Wang J, Lu Z, Xu Z, et al. Reduction of hepatic fibrosis by overexpression of von Hippel-Lindau protein in experimental models of chronic liver disease. *Sci Rep.* 2017; 7: 41038. doi: 10.1038/srep41038
17. Copple BL, Bustamante JJ, Welch TP, et al. Hypoxia-inducible factor-dependent production of profibrotic mediators by hypoxic hepatocytes. *Liver Int.* 2009; 29 (7): 1010–21. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02015.x
18. Copple BL, Bai S, Burgoon LD, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates the expression of genes in hypoxic hepatic stellate cells important for collagen deposition and angiogenesis. *Liver International.* 2011; 31 (2): 230–44. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02347.x
19. Copple BL. Hypoxia stimulates hepatocyte epithelial to mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor and transforming growth factor- β -dependent mechanisms. *Liver International.* 2010; 30 (5): 669–82. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02205.x
20. Thomas A, Belaïdi E, Aron-Wisniewsky J, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 1 (PHD1) deficiency promotes hepatic steatosis and liver-specific insulin resistance in mice. *Sci Rep.* 2016; 6 (1): 24618. doi: 10.1038/srep24618
21. Iesari S, Leclercq I, Joudiou N, et al. Selective HIF stabilization alleviates hepatocellular steatosis and ballooning in a rodent model of 70% liver resection. *Clinical Science.* 2021; 135 (19): 2285–305. doi: 10.1042/CS20210183
22. Lei Z, Luo Y, Lu J, et al. FBXO22 promotes HCC angiogenesis and metastasis via RPS5/AKT/HIF-1 α /VEGF-A signaling axis. *Cancer Gene Ther.* 2025; 32 (2): 198–213. doi: 10.1038/s41417-024-00861-w
23. Wang P, Tong K, Li Y, et al. The role and mechanism of HIF-1 α -mediated glypican-3 secretion in hypoxia-induced tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Cellular Signalling.* 2024; 114: 111007. doi: 10.1016/j.cellsig.2023.111007

24. Yang SL, Liu LP, Jiang JX, et al. The correlation of expression levels of HIF-1 and HIF-2 in hepatocellular carcinoma with capsular invasion, portal vein tumor thrombi and patients' clinical outcome. *Jpn J Clin Oncol*. 2014; 44 (2): 159–67. doi: 10.1093/jjco/hty194
25. Zhu Q. Predictors and clinical outcomes for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *WJG*. 2012; 18 (48): 7302. doi: 10.3748/wjg.v18.i48.7302
26. Xiang ZL, Zeng ZC, Fan J, et al. Gene expression profiling of fixed tissues identified hypoxia-inducible factor-1 α , VEGF, and matrix metalloproteinase-2 as biomarkers of lymph node metastasis in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2011; 17 (16): 5463–72. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3096
27. Yang JL, Yang J, Fang RF, et al. Hypoxia upregulates hepatic angiopoietin-2 transcription to promote the progression of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2024; 16 (12): 1480–92. doi: 10.4254/wjh.v16.i12.1480
28. Nardinocchi L, Puca R, D'Orazi G. HIF-1 α antagonizes p53-mediated apoptosis by triggering HIPK2 degradation. *Aging (Albany NY)*. 2011; 3 (1): 33–43. doi: 10.18632/aging.100254
29. Nath B, Levin I, Csak T, et al. Hepatocyte-specific hypoxia-inducible factor-1 α is a determinant of lipid accumulation and liver injury in alcohol-induced steatosis in mice. *Hepatology*. 2011; 53 (5): 1526–37. doi: 10.1002/hep.24256
30. Nishiyama Y, Goda N, Kanai M, et al. HIF-1 α induction suppresses excessive lipid accumulation in alcoholic fatty liver in mice. *J Hepatol*. 2012; 56 (2): 441–7. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.024
31. Mooli RGR, Mukhi D, Watt M, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α promotes liver fibrosis by inducing hepatocellular death. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (23): 13114. doi: 10.3390/ijms252313114
32. Yan R, Cai H, Zhou X, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α promotes fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease by enhancing glutamine catabolism and inhibiting yes-associated protein phosphorylation in hepatic stellate cells. *Front Endocrinol*. 2024; 15: 1344971. doi: 10.3389/fendo.2024.1344971
33. Chen J, Chen J, Fu H, et al. Hypoxia exacerbates nonalcoholic fatty liver disease via the HIF-2 α /PPAR α pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metabol*. 2019; 317 (4): E710–22. doi: 10.1152/ajpendo.00052.2019
34. Qu A, Taylor M, Xue X, et al. Hypoxia-inducible transcription factor 2 α promotes steatohepatitis through augmenting lipid accumulation, inflammation, and fibrosis. *Hepatology*. 2011; 54 (2): 472. doi: 10.1002/hep.24400
35. Kudo J, Hirono H, Ohkoshi S. Low-frequency, mild-gradient chronic intermittent hypoxia still induces liver fibrogenesis in mice on a high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun*. 2025; 761: 151744. doi: 10.1016/j.bbrc.2025.151744
36. Yang Z, Wu N, Li X, et al. HIF-2 α -driven lipogenesis and inflammation in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Role of ATF4 signaling. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2026; 20 (2): 101651. doi: 10.1016/j.jcmgh.2025.101651
37. Rey E, Meléndez-Rodríguez F, Marañón P, et al. Hypoxia-inducible factor 2 α drives hepatosteatosis through the fatty acid translocase CD36. *Liver International*. 2020 Oct; 40 (10): 2553–67. doi: 10.1111/liv.14519
38. Cai H, Bai Z, Ge RL. Hypoxia-inducible factor-2 promotes liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis liver disease via the NF- κ B signalling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021; 540: 67–74. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.01.002
39. Chen J, Chen J, Huang J, et al. HIF-2 α upregulation mediated by hypoxia promotes NAFLD-HCC progression by activating lipid synthesis via the PI3K-AKT-mTOR pathway. *Aging*. 2019; 11 (23): 10839–60. doi: 10.18632/aging.102488
40. Chen Y, Zhang D, Wu Y, et al. Chronic intermittent hypoxia alleviates alcohol-related liver injury via down-regulation of hepatic hypoxia-inducible factor-2 α . *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2025; 328 (5): G610–23. doi: 10.1152/ajpgi.00283.2024
41. Kron P, Linecker M, Limani P, et al. Hypoxia-driven Hif2a coordinates mouse liver regeneration by coupling parenchymal growth to vascular expansion. *Hepatology*. 2016; 64 (6): 2198–209. doi: 10.1002/hep.28809
42. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver International*. 2012; 32 (7): 1039–52. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02655.x
43. Fuhrmann V, Jäger B, Zubkova A, et al. Hypoxic hepatitis – Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien: Klin Wochenschr*. 2010; 122 (5): 129–39. doi: 10.1007/s00508-010-1357-6
44. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*. 2020; 69 (3): 564–8. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318813
45. Palma-Leal X, Gálvez-Fernández P, Camiletti-Moirón D. Is active commuting associated with metabolic syndrome in adults, adolescents, and children? A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2025; 35 (12): 104227. doi: 10.1016/j.numecd.2025.104227
46. He Q, Yang QC, Zhou Q, et al. Effects of varying degrees of intermittent hypoxia on proinflammatory cytokines and adipokines in rats and 3T3-L1 adipocytes. *PLoS ONE*. 2014; 9 (1): e86326. doi: 10.1371/journal.pone.0086326

47. Larter CZ, Yeh MM, Haigh WG, et al. Hepatic free fatty acids accumulate in experimental steatohepatitis: Role of adaptive pathways. *J Hepatol.* 2008; 48 (4): 638–47. doi: 10.1016/j.jhep.2007.12.011
48. Zhao J, Wu Y, Rong X, et al. Anti-lipolysis induced by insulin in diverse pathophysiologic conditions of adipose tissue. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 1575–85. doi: 10.2147/DMSO.S250699
49. Wondmkun YT. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 3611–6. doi: 10.2147/DMSO.S275898
50. Isaza SC, del Pozo-Maroto E, Domínguez-Alcón L, et al. Hypoxia and non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 578001. doi: 10.3389/fmed.2020.578001
51. Golabi P, Paik J, Reddy R, et al. Prevalence and long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease among elderly individuals from the United States. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19 (1): 56. doi: 10.1186/s12876-019-0972-6
52. Rozman D. From nonalcoholic fatty liver disease to hepatocellular carcinoma: A systems understanding. *Dig Dis Sci.* 2014; 59 (2): 238–41. doi: 10.1007/s10620-013-2998-x
53. Naik A, Košir R, Rozman D. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics.* 2013; 102 (2): 84–95. doi: 10.1016/j.ygeno.2013.03.007
54. Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra A. Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199 (7): 830–41. doi: 10.1164/rccm.201806-1109TR
55. Musso G, Cassader M, Olivetti C, et al. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013; 14 (5): 417–31. doi: 10.1111/obr.12020
56. Barnes LA, Xu Y, Sanchez-Azofra A, et al. Duration of intermittent hypoxia impacts metabolic outcomes and severity of murine NAFLD. *Front Sleep.* 2023; 2. doi: 10.3389/frsle.2023.1215944
57. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017; 34: 70–81. doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002
58. Mesarwi OA, Moya EA, Zhen X, et al. Hepatocyte HIF-1 and intermittent hypoxia independently impact liver fibrosis in murine nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021; 65 (4): 390–402. doi: 10.1165/rcmb.2020-0492OC
59. Lorbek G, Rozman D. Cholesterol and inflammation at the crossroads of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and atherogenesis. In: Parthasarathy S, ed. *Atherogenesis*. London: InTech; 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0097841
60. Schaffer JE. Lipotoxicity: When tissues overeat. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14 (3): 281–7. doi: 10.1097/00041433-200306000-00008
61. Ding Z, Wang L, Sun J, et al. Hepatocellular carcinoma: Pathogenesis, molecular mechanisms, and treatment advances. *Front Oncol.* 2025; 15: 1526206. doi: 10.3389/fonc.2025.1526206
62. Tian Y, Ni Y, Zhang T, et al. Targeting hepatic macrophages for non-alcoholic fatty liver disease therapy. *Front Cell Dev Biol.* 2024; 12: 1444198. doi: 10.3389/fcell.2024.1444198
63. Šmon J, Kočar E, Pintar T, et al. Is obstructive sleep apnea a circadian rhythm disorder? *J Sleep Res.* 2023; 32 (4): e13875. doi: 10.1111/jsr.13875
64. Mantovani A, Lonardo A, Vinco G, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and decreased lung function in adults: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2019; 45 (6): 536–44. doi: 10.1016/j.diabet.2019.04.008
65. Jullian-Desayes I, Trzepizur W, Boursier J, et al. Obstructive sleep apnea, chronic obstructive pulmonary disease and NAFLD: An individual participant data meta-analysis. *Sleep Med.* 2021; 77: 357–64. doi: 10.1016/j.sleep.2020.04.004
66. Ibrahim E, Sohail SK, Ihunwo A, et al. Effect of high-altitude hypoxia on function and cytoarchitecture of rats' liver. *Sci Rep.* 2025; 15 (1): 12771. doi: 10.1038/s41598-025-97863-x
67. Jophilin LL, Singal AK, Bataller R, et al. ACG clinical guideline: Alcohol-associated liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2024; 119 (1): 30–54. doi: 10.14309/ajg.0000000000002572
68. Habash NW, Sehwat TS, Shah VH, et al. Epigenetics of alcohol-related liver diseases. *JHEP Rep.* 2022; 4 (5): 100466. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100466
69. Asrani SK, Mellinger J, Arab JP, et al. Reducing the global burden of alcohol-associated liver disease: A blueprint for action. *Hepatology.* 2021; 73 (5): 2039–50. doi: 10.1002/hep.31583
70. Subramanian V, Chakravarthi S, Jegasothy R, et al. Alcohol-associated liver disease: A review on its pathophysiology, diagnosis and drug therapy. *Toxicol Rep.* 2021; 8: 376–85. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.02.010
71. Fu Y, Maccioni L, Wang XW, et al. Alcohol-associated liver cancer. *Hepatology.* 2024; 80 (6): 1462–79. doi: 10.1097/HEP.0000000000000890

72. Arteel GE, Raleigh JA, Bradford BU, et al. Acute alcohol produces hypoxia directly in rat liver tissue in vivo: Role of Kupffer cells. *Am J Physiol.* 1996; 271 (3): G494–500. doi: 10.1152/ajpgi.1996.271.3.G494
73. Arteel GE, Iimuro Y, Yin M, et al. Chronic enteral ethanol treatment causes hypoxia in rat liver tissue in vivo. *Hepatology.* 1997; 25 (4): 920–6. doi: 10.1002/hep.510250422
74. King AL, Mantena SK, Andringa KK, et al. The methyl donor S-adenosylmethionine prevents liver hypoxia and dysregulation of mitochondrial bioenergetic function in a rat model of alcohol-induced fatty liver disease. *Redox Biol.* 2016; 9: 188–97. doi: 10.1016/j.redox.2016.08.005
75. Fucho R, Solsona-Vilarrasa E, Torres S, et al. Zonal expression of StARD1 and oxidative stress in alcoholic-related liver disease. *J Lipid Res.* 2023; 64 (8): 100413. doi: 10.1016/j.jlir.2023.100413
76. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis.* 2012; 16 (4): 667–85. doi: 10.1016/j.cld.2012.08.002
77. McGettrick AF, O'Neill LAJ. The role of HIF in immunity and inflammation. *Cell Metabolism.* 2020; 32 (4): 524–36. doi: 10.1016/j.cmet.2020.08.002
78. Wang Z, Li B, Jiang H, et al. IL-8 exacerbates alcohol-induced fatty liver disease via the Akt/HIF-1 α pathway in human IL-8-expressing mice. *Cytokine.* 2021; 138: 155402. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155402
79. Tan HK, Yates E, Lilly K, et al. Oxidative stress in alcohol-related liver disease. *World J Hepatol.* 2020; 12 (7): 332–49. doi: 10.4254/wjh.v12.i7.332
80. Eales KL, Hollinshead KER, Tennant DA. Hypoxia and metabolic adaptation of cancer cells. *Oncogenesis.* 2016; 5 (1): e190–e190. doi: 10.1038/oncsis.2015.50
81. Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biol.* 2020; 37: 101674. doi: 10.1016/j.redox.2020.101674
82. Wang X, Wu D, Yang L, et al. CYP2E1 potentiates ethanol-induction of hypoxia and HIF-1 α in vivo. *Free Radic Biol Med.* 2013; 63: 175–86. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.009
83. Yan C, Hu W, Tu J, et al. Pathogenic mechanisms and regulatory factors involved in alcoholic liver disease. *J Transl Med.* 2023; 21: 300. doi: 10.1186/s12967-023-04166-8
84. Kowalczyk P, Sulejczak D, Kleczkowska P, et al. Mitochondrial oxidative stress – A causative factor and therapeutic target in many diseases. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (24): 13384. doi: 10.3390/ijms222413384
85. Allameh A, Niayesh-Mehr R, Aliarab A, et al. Oxidative stress in liver pathophysiology and disease. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (9): 1653. doi: 10.3390/antiox12091653
86. Kehm R, Baldensperger T, Raupbach J, et al. Protein oxidation – Formation mechanisms, detection and relevance as biomarkers in human diseases. *Redox Biol.* 2021; 42: 101901. doi: 10.1016/j.redox.2021.101901
87. Valgimigli L. Lipid peroxidation and antioxidant protection. *Biomolecules.* 2023; 13 (9): 1291. doi: 10.3390/biom13091291
88. Yang YM, Cho YE, Hwang S. Crosstalk between oxidative stress and inflammatory liver injury in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *IJMS.* 2022; 23 (2): 774. doi: 10.3390/ijms23020774
89. Lee J, Shim Y, Seo W, et al. Mitochondrial double-stranded RNA in exosome promotes interleukin-17 production through toll-Like receptor 3 in alcohol-associated liver injury. *Hepatology.* 2020; 72 (2): 609–25. doi: 10.1002/hep.31041
90. Fairfield B, Schnabl B. Gut dysbiosis as a driver in alcohol-induced liver injury. *JHEP Reports.* 2021; 3 (2): 100220. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100220
91. Chu YD, Chen WT, Lin WR, et al. Mitochondrial echoes in the bloodstream: Decoding ccf-mtDNA for the early detection and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Cell Biosci.* 2025; 15 (1): 118. doi: 10.1186/s13578-025-01456-0
92. Sato-Espinoza K, Valdivia-Herrera M, Chotiprasidhi P, et al. Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2025; 31 (23): 107100. doi: 10.3748/wjg.v31.i23.107100
93. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog.* 2017; 16: 1. doi: 10.4103/jcar.JCar_9_16
94. Singal AG, Kanwal F, Llovet JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: Implications for screening, prevention and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023; 20 (12): 864–84. doi: 10.1038/s41571-023-00825-3
95. Jaber F, Cholaneril G, El-Serag HB. Contemporary epidemiology of hepatocellular carcinoma: Understanding risk factors and surveillance strategies. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2024; 7 (5): 331–45. doi: 10.1093/jcag/gwae025
96. Cheng W, Cheng Z, Yang Z, et al. Upregulation of hypoxia-inducible factor 1 α mRNA expression was associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *OTT.* 2019; 12: 6285–96. doi: 10.2147/OTT.S197077
97. Carreres L, Mercey-Ressejac M, Kurma K, et al. Chronic intermittent hypoxia increases cell proliferation in hepatocellular carcinoma. *Cells.* 2022; 11 (13): 2051. doi: 10.3390/cells11132051

98. Chen M, Zhou X, Cai H, et al. Evaluation of hypoxia in hepatocellular carcinoma using quantitative MRI: Significances, challenges, and advances. *J Magn Reson Imaging*. 2023; 58 (1): 12–25. doi: 10.1002/jmri.28694
99. Wang S, Ye W, Yang K, et al. Prognostic hypoxia-angiogenesis-related gene signature in hepatocellular carcinoma, in which HILPDA contributes to tumor progression. *JIR*. 2024; 17: 5663–83. doi: 10.2147/JIR.S476388
100. Yao C, Wu S, Kong J, et al. Angiogenesis in hepatocellular carcinoma: Mechanisms and anti-angiogenic therapies. *Cancer Biol Med*. 2023; 20 (1): 25–43. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0449
101. Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C, et al. Cancer-related anemia: Pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology*. 2005; 68 (1): 3–11. doi: 10.1159/000083128
102. Bozzini C, Busti F, Marchi G, et al. Anemia in patients receiving anticancer treatments: Focus on novel therapeutic approaches. *Front Oncol*. 2024; 14: 1380358. doi: 10.3389/fonc.2024.1380358
103. Emami Nejad A, Najafgholian S, Rostami A, et al. The role of hypoxia in the tumor microenvironment and development of cancer stem cell: A novel approach to developing treatment. *Cancer Cell International*. 2021; 21 (1): 62. doi: 10.1186/s12935-020-01719-5
104. Meischl T, Balcar L, Park YR, et al. Anaemia is independently associated with mortality in patients with hepatocellular carcinoma. *ESMO Open*. 2024; 9 (6): 103593. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103593
105. Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, et al. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2013; 144 (3): 512–27. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.002
106. Wu SD, Ma YS, Fang Y, et al. Role of the microenvironment in hepatocellular carcinoma development and progression. *Cancer Treat Rev*. 2012; 38 (3): 218–25. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.06.010
107. Wu Q, You L, Nepovimova E, et al. Hypoxia-inducible factors: Master regulators of hypoxic tumor immune escape. *J Hematol Oncol*. 2022; 15 (1): 77. doi: 10.1186/s13045-022-01292-6
108. Qiao L, Hu W, Li L, et al. USP11 promotes glycolysis by regulating HIF-1 α stability in hepatocellular carcinoma. *J Cellular Molecular Medi*. 2024; 28 (2): e18017. doi: 10.1111/jcmm.18017
109. Bao MHR, Wong CCL. Hypoxia, metabolic reprogramming, and drug resistance in liver cancer. *Cells*. 2021; 10 (7): 1715. doi: 10.3390/cells10071715
110. Chen H, Chen J, Yuan H, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α : A critical target for inhibiting the metastasis of hepatocellular carcinoma (review). *Oncol Lett*. 2022; 24 (2): 1–9. doi: 10.3892/ol.2022.13404
111. Du JY, Zhang CT, Li T, et al. Targeting hypoxia and angiogenesis in hepatocellular carcinoma: New insights and therapeutic strategies. *World J Hepatol*. 2024; 16 (12): 1371–6. doi: 10.4254/wjv.v16.i12.1371
112. Taylor CT, Colgan SP. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17 (12): 774–85. doi: 10.1038/nri.2017.103
113. Krzywinska E, Stockmann C. Hypoxia, metabolism and immune cell function. *Biomedicines*. 2018; 6 (2): 56. doi: 10.3390/biomedicines6020056
114. Chen Y, Gaber T. Hypoxia/HIF modulates immune responses. *Biomedicines*. 2021; 9 (3): 260. doi: 10.3390/biomedicines9030260
115. Noman MZ, Hasmin M, Messai Y, et al. Hypoxia: A key player in antitumor immune response. A review in the theme: Cellular responses to hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015; 309 (9): C569–79. doi: 10.1152/ajpcell.00207.2015
116. Labiano S, Palazon A, Melero I. Immune response regulation in the tumor microenvironment by hypoxia. *Semin Oncol*. 2015; 42 (3): 378–86. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.02.009
117. Liu F, Li X, Zhang Y, et al. Targeting tumor-associated macrophages to overcome immune checkpoint inhibitor resistance in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2025; 44: 227. doi: 10.1186/s13046-025-03490-9
118. Rössle M. Interventional treatment of Budd–Chiari syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (8): 1458. doi: 10.3390/diagnostics13081458
119. Rizzetto F, Rutanni D, Carbonaro LA, et al. Focal liver lesions in Budd–Chiari syndrome: Spectrum of imaging findings. *Diagnostics*. 2023; 13 (14): 2346. doi: 10.3390/diagnostics13142346
120. Porrello G, Mamone G, Miraglia R. Budd–Chiari syndrome imaging diagnosis: State of the art and future perspectives. *Diagnostics*. 2023; 13 (13): 2256. doi: 10.3390/diagnostics13132256
121. Valla DC. Budd–Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatol Int*. 2018; 12 (1): 168–80. doi: 10.1007/s12072-017-9810-5
122. Tsao J, Zhao H, Zhang X, et al. Changes in arterial oxygenation after portal decompression in Budd–Chiari syndrome patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Radiol*. 2019; 29 (6): 3273–80. doi: 10.1007/s00330-018-5840-1

123. Vinitha ER, Elizabeth A, Sudheer K, et al. A case report of Budd-Chiari syndrome with cardiac complications and low SpO2 successfully managed by an integrated-approach. EBSCOhost. 2022; 21: 27. doi: 10.51910/ijhdr.v21icf.1120
124. Hanaoka M, Hara Y, Fujiogi M, et al. Pulmonary edema after laparoscopic hepatectomy in a patient with Budd-Chiari syndrome-associated hepatocellular carcinoma. Asian J Endoscop Surgery. 2015; 8 (2): 197–200. doi: 10.1111/ases.12152
125. Shen Y, Wu Q, Xiao J, et al. A case of Budd-Chiari syndrome combined with drainage of the inferior vena cava into the left atrium. Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2023; 36 (6): ivad066. doi: 10.1093/icvts/ivad066
126. Tian FY, Dong X, Hou XH, et al. Budd-Chiari syndrome with hepatopulmonary syndrome: A case report and literature review. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2024; 62 (1): 71–5. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20230828-00139
127. Haddadin R, Aboujaoude C, Trad G. Congestive hepatopathy: A review of the literature. Cureus. 2024; 16 (4): e58766. doi: 10.7759/cureus.58766
128. Wu JF, Jha P, Doucette S, et al. Significantly elevated alkaline phosphatase caused by congestive hepatopathy in the setting of heart failure with preserved ejection fraction. WMJ. 2022; 121 (1): E14–7.
129. Abdel-Razek O, Jung RG, Di Santo P, et al. Impact of hypoxic hepatitis in cardiogenic shock: A substudy of the DOREMI trial. Eur Heart J Open. 2024; 4 (3): oae024. doi: 10.1093/ehjopen/oeae024
130. Kwak JY, Jeon H, Kwon HU, et al. Multiple organ failure as a strong predictor of mortality in patients with hypoxic hepatitis. J Clin Med. 2025; 14 (15): 5286. doi: 10.3390/jcm14155286
131. Jonsdottir S, Arnardottir MB, Andresson JA, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of hypoxic hepatitis in critically ill patients. Scand J Gastroenterol. 2022; 57 (3): 311–8. doi: 10.1080/00365521.2021.2005136
132. Ebert EC. Hypoxic liver injury. Mayo Clin Proc. 2006; 81 (9): 1232–6. doi: 10.4065/81.9.1232
133. Tyagi A, Pruthi H. Ischemic hepatitis. Med J Armed Forces India. 1999; 55 (4): 359–60. doi: 10.1016/S0377-1237(17)30375-1
134. Van Den Broecke A, Van Coile L, Decruyenaere A, et al. Epidemiology, causes, evolution and outcome in a single-center cohort of 1,116 critically ill patients with hypoxic hepatitis. Ann Intensive Care. 2018; 8 (1): 15. doi: 10.1186/s13613-018-0356-z
135. Ceppa EP, Fuh KC, Bulkley GB. Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. Curr Opin Crit Care. 2003; 9 (2): 127–32. doi: 10.1097/00075198-200304000-00008
136. Datta G, Fuller BJ, Davidson BR. Molecular mechanisms of liver ischemia reperfusion injury: Insights from transgenic knockout models. World J Gastroenterol. 2013; 19 (11): 1683–98. doi: 10.3748/wjg.v19.i11.1683
137. Shojale L, Iorga A, Dara L. Cell death in liver diseases: A review. Int J Mol Sci. 2020; 21 (24): 9682. doi: 10.3390/ijms21249682
138. Toma D, Lazar O, Bontas E. Acute liver failure. Liver Diseases. 2019; 369–80. doi: 10.1007/978-3-030-24432-3_32
139. Jaeschke H, Farhood A. Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. Am J Physiol. 1991; 260 (3): G355–62. doi: 10.1152/ajpgi.1991.260.3.G355
140. Henrion J. Ischemia/reperfusion injury of the liver: Pathophysiologic hypotheses and potential relevance to human hypoxic hepatitis. Acta Gastroenterol Belg. 2000; 63 (4): 336–47.
141. Konlack Mekontso JG, Olliverie A, Diaz J, et al. Athlete's hepatitis: A case of a young healthy male developing hypoxic hepatitis after a half-marathon. Cureus. 2025; 17 (1): e77491. doi: 10.7759/cureus.77491
142. Del Valle K, DuBrock HM. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: Pulmonary vascular complications of liver disease. Compr Physiol. 2021; 12 (2): 3281–302. doi: 10.1080/17843286.2025.2456697
143. Amin Z, Amin HZ, Tedyanto NM. Hepatopulmonary syndrome: A brief review. Rom J Intern Med. 2016; 54 (2): 93–7. doi: 10.1515/rjim-2016-0015
144. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. Gastroenterology. 2006; 131 (1): 69–75. doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.014
145. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. Hepatology. 2014; 59 (4): 1627–37. doi: 10.1002/hep.26745
146. Pham DM, Subramanian R, Parekh S. Coexisting hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: Implications for liver transplantation. J Clin Gastroenterol. 2010; 44 (7): e136. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181da76fc
147. Verstraeten M, De Clercq M, De Craemer H, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: A systematic review and meta-analysis. JHEP Reports. 2026; 8 (1): 101659. doi: 10.1016/j.jhepr.2025.101659

148. Meyer CA, White CS, Sherman KE. Diseases of the hepatopulmonary axis. *RadioGraphics*. 2000; 20 (3): 687–98. doi: 10.1148/radiographics.20.3.g00ma17687
149. Kamath PS. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *J Gastro Hepatol*. 2002; 17 (3). doi: 10.1046/j.1440-1746.17.s3.9.x
150. King PD, Rumbaut R, Sanchez C. Pulmonary manifestations of chronic liver disease. *Dig Dis*. 1996; 14 (2): 73–82. doi: 10.1159/000171540

Prispelo 28. 2. 2026