

Impacts of cigarette smoking on liver fibrosis and its regression under therapy in male patients with chronic hepatitis B

Ming Xiong, Junying Li, Shuling Yang, Fansen Zeng, Yali Ji, Jiang Liu, Qiaoping Wu, Qingjun He, Xiaoting Tang, Ronglong Jiang, Fuyuan Zhou, Yongpeng Chen, Weiqun Wen, Jinjun Chen, Jinlin Hou

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή & σκοποί

Ο ρόλος του καπνίσματος στην εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας Β (Chronic Hepatitis B-CHB) δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Εκτιμήσαμε τη δυνητική συμβολή του καπνίσματος στην ηπατική ίνωση και στην υποστροφή αυτή μετά την έναρξη αντικής θεραπείας στους CHB ασθενείς.

Μέθοδοι

Στην παρούσα κοόρτη-μελέτη, εκτιμήθηκαν 2144 διαδοχικοί άρρηνες CHB ασθενείς που δε λάμβαναν αντική θεραπεία, ενώ 206 ασθενείς με σημαντική ηπατική ίνωση ($\geq F2$) ξεκίνησαν αντική θεραπεία και είχαν διαχρονική (longitudinal) παρακολούθηση. Η ηπατική ίνωση εκτιμήθηκε με μετρήσεις της ελαστικότητας του ήπατος με παροδική ελαστογραφία (transient elastography). Για την προσαρμογή των ανισορροπιών των ομάδων καπνιστών και μη καπνιστών, χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο αντιστοίχισης [propensity score (PS) matching model] με αναλογία 1:1. Τα στοιχεία του ιστορικού καπνίσματος και της βαρύτητάς του (pack-years) συλλέγησαν και καταγράφηκαν με ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο.

Αποτελέσματα

Πριν την PS αντιστοίχιση, 432/2144 ασθενείς είχαν προχωρημένη ίνωση στην κοόρτη επιπολασμού (prevalence cohort). Οι ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος ($n = 1002$) είχαν μεγαλύτερο επιπολασμό προχωρημένης ίνωσης σε σχέση με εκείνους χωρίς ιστορικό καπνίσματος ($n = 1142$) (24.4% vs 16.5%, $P = 0.001$). Η

πολυπαραγοντική logistic regression ανάλυση τεκμηρίωσε τη συμβολή του καπνίσματος στην προχωρημένη ίνωση (OR, 1.458; 95% CI, 1.114-1.908). Στην διαχρονική κοόρτη, η πολυπαραγοντική logistic regression ανάλυση ανέδειξε καθυστερημένη υποστρόφη της ίνωσης σε ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος ≥ 10 pack-years (OR, 0.288; 95% CI, 0.1-0.825). Μετά από PS αντιστοίχιση, οι ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος είχαν υψηλότερο επιπολασμό προχωρημένης ίνωσης (22.8% vs 18%, $P = 0.024$) σε σχέση με τους μη καπνιστές. Μετά την PS-αντιστοίχιση και την logistic regression ανάλυση, η επίδραση του καπνίσματος στην προχωρημένη ίνωση επέμεινε (OR, 1.415; 95% CI, 1.047-1.912; $P = 0.024$).

Συμπεράσματα

Το κάπνισμα σε άρρενες CHB ασθενείς, επιδεινώνει την ηπατική ίνωση προ της θεραπείας, ενώ καθυστέρησε την υποστρόφη της ίνωσης μετά την αντικική θεραπεία.

Σχόλιο άρθρου

Οι έως τώρα μελέτες της επίδρασης του καπνίσματος στην ηπατική ίνωση των HBV ασθενών έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα^{1,2}, σε αντίθεση με μελέτες σε ασθενείς με HCV λοίμωξη^{1,3}, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα⁴ και πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα^{5,6}, όπου έχει αναδειχθεί συσχέτιση του καπνίσματος με προχωρημένη ηπατική ίνωση.

Η μελέτη των Xiong και συν. που δημοσιεύεται στο τεύχος Αυγούστου 2019 του *Liver International*, προσθέτει νέα στοιχεία υπέρ της επίδρασης του καπνίσματος στην ηπατική ίνωση στη χρόνια ηπατίτιδα Β. Μελετώντας άρρενες HBV ασθενείς αναδεικνύεται συσχέτιση του καπνίσματος με την παρουσία προχωρημένης ηπατικής ίνωσης, συσχέτιση η οποία φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη, και η οποία παραμένει, μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση, ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας παρουσίας προχωρημένης ηπατικής ίνωσης. Επιπλέον, αναδεικνύεται συσχέτιση του καπνίσματος με καθυστερημένη υποστρόφη της ίνωσης μετά την έναρξη αντικικής αγωγής και η συσχέτιση αυτή διατηρείται μετά την

πολυπαραγοντική ανάλυση εφόσον το κάπνισμα υπερβαίνει τα 10 τσιγάρα ημερησίως.

Η παθοφυσιολογική ερμηνεία αυτής της συσχέτισης βασίζεται στην επαγόμενη από το κάπνισμα παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών που προάγουν την εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας Β^{7,8}, στο οξειδωτικό στρες και την υποξία που προάγει την ηπατοκυτταρική βλάβη²⁹, και στην άμεση δράση της νικοτίνης στα αστεροειδή κύτταρα του ήπατος που οδηγεί στην προς τα πάνω ρύθμιση του TGF-β και την αύξηση σύνθεσης κολλαγόνου³⁰.

Όπως σημειώνουν και οι ερευνητές, η μελέτη έχει μια σειρά περιορισμών, όπως είναι η βραχεία διάρκεια παρακολούθησης που δυσχεραίνει την εκτίμηση της επίδρασης του καπνίσματος στην πρόοδο της ηπατικής ίνωσης, ο περιορισμός της στον ανδρικό πληθυσμό, ο μη συνυπολογισμός της επίδρασης ενδεχόμενης συνυπάρχουσας καρδιακής νόσου στην ηπατική ίνωση και στις μετρήσεις της ελαστογραφίας, και η χρήση της ελαστογραφίας ήπατος ως μεθόδου εκτίμησης της ίνωσης και όχι της μεθόδου αναφοράς, της βιοψίας ήπατος.

Παρά τους ανωτέρω περιορισμούς, η μελέτη προσθέτει δεδομένα που μας βοηθούν να απαντήσουμε θετικά σε ένα συχνό ερώτημα που τίθεται στη κλινική πράξη, της επίδρασης του καπνίσματος στην εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας Β. Η πρόληψη της εξέλιξης της χρόνιας ηπατίτιδας Β αλλά και η υποστροφή της ίνωσης μετά την έναρξη αντικής θεραπείας είναι επομένως πρόσθετα επιχειρήματα, μεταξύ πολλών άλλων, υπέρ της διακοπής του καπνίσματος στους HBV ασθενείς.

Σχετική βιβλιογραφία

1. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, et al. Smoking is associated with steatosis and severe fibrosis in chronic hepatitis C but not B. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:752-759.
2. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *American Journal of Epidemiology*. 1997;145:1039-1047.
3. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *American Journal of Epidemiology*. 1997;145:1039-1047.
4. Zein CO, Unalp A, Colvin R, et al. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2011;54:753-759.
5. Zein CO, Beatty K, Post AB, et al. Smoking and increased severity of hepatic fibrosis

in primary biliary cirrhosis: A cross validated retrospective assessment. *Hepatology*. 2006;44:1564-1571.

6..Corpechot C, Gaouar F, Chretien Y, et al. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2012;56:218-224.

7.Zeidel A, Beilin B, Yardeni I, et al. Immune response in asymptomatic smokers. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:959-964.

8.Deng YQ, Zhao H, Ma AL, et al. Selected Cytokines Serve as Potential Biomarkers for Predicting Liver Inflammation and Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients With Normal to Mildly Elevated Aminotransferases. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e2003.

9.Azzalini L, Ferrer E, Ramalho LN, et al. Cigarette smoking exacerbates nonalcoholic fatty liver disease in obese rats. *Hepatology*. 2010;51:1567-1576.

10.Soeda J, Morgan M, McKee C, et al. Nicotine induces fibrogenic changes in human liver via nicotinic acetylcholine receptors expressed on hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;417:17-22.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30304>

Αστέριος Ι. Σαΐτης

Παθολόγος

Υποψήφιος Διδάκτωρ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας