

Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis

Eduardo Vilar-Gomez, Raj Vuppalanchi, Samer Gawrieh, Marwan Ghabril, Romil Saxena, Oscar W. Cummings, Naga Chalasani

Περίληψη άρθρου

Η βιταμίνη E βελτιώνει την ιστολογία του ήπατος σε ενήλικους ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (nonalcoholic steatohepatitis-NASH), όχι όμως και σε όσους εξ αυτών πάσχουν και από Σακχαρώδη Διαβήτη, η επίδρασή της ωστόσο στην μακροχρόνια έκβαση των ασθενών παραμένει άγνωστη. Εκτιμήσαμε αν η θεραπεία με βιταμίνη E βελτιώνει τις κλινικές εκβάσεις των NASH ασθενών με γεφυροποιό ίνωση ή κίρρωση. Περιελήφθησαν στη μελέτη διακόσιοι τριάντα έξι ασθενείς με ιστολογικά τεκμηριωμένη NASH και γεφυροποιό ίνωση ή κίρρωση που εκτιμήθηκαν στο Indiana University Medical Center μεταξύ Οκτωβρίου 2004 και Ιανουαρίου 2016. Ενενήντα εξ αυτών έλαβαν 800 διεθνείς μονάδες/ημέρα βιταμίνης E για ≥ 2 έτη (χρήστες βιταμίνης E) και αντιστοιχήθηκαν (propensity matched) με 90 ενήλικους ασθενείς που δεν έλαβαν βιταμίνη E (ομάδα ελέγχου) μετά από προσαρμογή για το στάδιο της ίνωσης, την ηλικία, το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος, τη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), τις συννοσηρότητες και τις θεραπείες αυτών, την ηπατική βιοχημεία και τη διάρκεια παρακολούθησης υπό αγωγή με βιταμίνη E. Χρησιμοποιήθηκαν Covariate-adjusted Cox και competing risk regression μοντέλα για την εκτίμηση της συσχέτισης της θεραπείας με βιταμίνη E και των εκβάσεων των ασθενών. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 5.62 (interquartile range [IQR], 4.3-7.5) και 5.6 (IQR, 4-6.9) έτη για τους χρήστες βιταμίνης E και την ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Οι χρήστες βιταμίνης E είχαν υψηλότερη προσαρμοσμένη επιβίωση ελεύθερη μεταμόσχευσης (78% versus 49%, $P < 0.01$) και χαμηλότερα ποσοστά ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης έναντι της ομάδας ελέγχου (37% έναντι 62%, $P = 0.04$) Μετά τον έλεγχο της σοβαρότητας της ίνωσης, του ημερολογιακού έτους ενταξης τους ασθενούς, και δυνητικών

συγγυτικών παραγόντων, η θεραπεία με βιταμίνη E ελάττωσε τον κίνδυνο θανάτου ή μεταμόσχευσης (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνων, 0.30; 95% διάστημα εμπιστοσύνης [confidence interval [CI], 0.12-0.74; $P < 0.01$) και ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης (προσαρμοσμένο sub-HR, 0.52; 95% CI, 0.28-0.96; $P = 0.036$). Τα οφέλη αυτά ήταν εμφανή τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μη διαβητικούς ασθενείς. Οι προσαρμοσμένες 10ετείς σωρευτικές πιθανότητες ηπατοκυτταρικού καρκίνου, αγγειακών συμβαμάτων και μη ηπατικών καρκίνων δε διέφεραν μεταξύ χρηστών βιταμίνης E και ομάδας ελέγχου. *Συμπέρασμα:* Η χρήση βιταμίνης E συσχετίστηκε με βελτιωμένες κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με NASH και γεφυροποιό ίνωση ή κίρρωση.

Σχόλιο άρθρου

Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει ξεκάθαρο όφελος της μακροχρόνιας θεραπείας με βιταμίνη E σε ασθενείς με NASH και γεφυροποιό ίνωση/κίρρωση ως προς τις μείζονες κλινικές εκβάσεις: τη συνολική θνησιμότητα, την ελεύθερη μεταμόσχευσης επιβίωση και την ρήξη της ηπατικής αντιρρόπησης. Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση βιταμίνης E στην παρούσα μελέτη μείωσε κατά 70% τον συνολικό κίνδυνο θανάτου και κατά 68% την ανάγκη μεταμόσχευσης NASH ασθενών με προχωρημένη ίνωση, ενώ ελάττωσε κατά 35% την πιθανότητα ρήξης αντιρρόπησης. Τα αποτελέσματα αυτά δεν μεταβάλλονταν από την παρουσία ή μη Σακχαρώδους Διαβήτη στους NASH ασθενείς. Αντιθέτως, η μελέτη δεν ανέδειξε επίδραση της θεραπείας με βιταμίνη E στην πιθανότητα ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου, μείζονος αγγειακού συμβάματος, ή εξωηπατικής νεοπλασίας. Οι ευεργετικές ανωτέρω κλινικές επιδράσεις της βιταμίνης E αποδίδονται από τους ερευνητές στις αντιοξειδωτικές πρωτίστως ιδιότητες της βιταμίνης, αλλά και σε μια σειρά ευμενών επιδράσεων της βιταμίνης στον έλεγχο της φλεγμονής, της ίνωσης και της ενδοθηλιακής λειτουργίας που έχουν περιγραφεί σε πειραματικά μοντέλα.

Η παραπάνω μελέτη φέρει ωστόσο μια σειρά σημαντικών περιορισμών: 1. Πρόκειται για αναδρομική, μονοκεντρική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη που περιλαμβάνει αποκλειστικά Καυκάσιο πληθυσμό 2. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο επίσης κυρίως από κίρρωτικούς ασθενείς και λιγότερο από NASH

ασθενείς με γεφυροποιό ίνωση, γεγονός που γεννά ερωτήματα για το κατά πόσο μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα και για την υποομάδα αυτή ασθενών

3. Η λήψη ή μη βιταμίνης E στηρίχθηκε σε αρχεία συνταγογράφησης. Δεν επιβεβαιώθηκε ως εκ τούτου η λήψη της θεραπείας, ενώ δεν μπορεί να αποκλειστεί και το ενδεχόμενο λήψης εκτός συνταγογράφησης βιταμίνης E από την ομάδα ελέγχου

4. Δε διευκρινίστηκαν στην παρούσα μελέτη τα κριτήρια επιλογής ή μη επιλογής της θεραπείας με βιταμίνη E στους NASH ασθενείς

5. Η μελέτη δεν είχε την ισχύ (underpowered) ελέγχου σπάνιων παρενεργειών που έχουν συσχετισθεί με τη μακροχρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης E (π.χ. αιμορραγικό ΑΕΕ).

Απαιτούνται ως εκ τούτου νέες, καλά σχεδιασμένες, τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες, που θα άρουν του ανωτέρω περιορισμούς και θα επιβεβαιώσουν τα πρώιμα, αλλά ιδιαίτερα ελπιδοφόρα, ευρήματα της παρούσας μελέτης.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30368>

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας