

## **A Model to Identify Heavy Drinkers at High Risk for Liver Disease Progression**

Claire Delacôte, Pierre Bauvin, Alexandre Louvet, Flavien Dautrecque, Line Carolle Ntandja Wandji, Guillaume Lassailly, Cosmin Voican, Gabriel Perlemuter, Sylvie Naveau, Philippe Mathurin and Sylvie Deuffic-Burban

### **Περίληψη άρθρου**

#### **Εισαγωγή και σκοπός**

Η σχετιζόμενη με το αλκοόλ νόσος του ήπατος (ALD) προκαλεί χρόνια ηπατοπάθεια. Διερευνήσαμε με ποιο τρόπο μπορούν να χρησιμοποιηθούν πληροφορίες από το ιστορικό και την ποσότητα κατανάλωσης αλκοόλ των ασθενών, το στάδιο της ηπατικής νόσου και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, για να προσδιοριστεί ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου.

#### **Μέθοδοι**

Συλλέξαμε δεδομένα από 2334 άτομα με σοβαρή κατανάλωση αλκοόλ (50 g/ημέρα ή περισσότερο) με επίμονα παθολογική ηπατική βιοχημεία που είχαν εισαχθεί σε ηπατογαστρεντερολογική μονάδα στη Γαλλία από τον 1<sup>ο</sup>/1982 έως τον 12<sup>ο</sup>/1997. Οι ασθενείς με καταγεγραμμένη διάρκεια κατάχρησης αλκοόλ κατανεμήθηκαν στην ομάδα ανάπτυξης (n=1599, 75% άνδρες) ή στην ομάδα επαλήθευσης (n=735, 75% άνδρες), με βάση την ύπαρξη βιοψίας ήπατος. Συλλέξαμε δεδομένα και από τις δύο ομάδες για το ιστορικό των ασθενών και το στάδιο της νόσου κατά τη στιγμή της νοσηλείας. Για την ομάδα ανάπτυξης, η σοβαρότητα της νόσου βαθμολογήθηκε με το METAVIR score (λόγω της διαθεσιμότητας των ιστολογικών πορισμάτων των βιοψιών ήπατος). Στην ομάδα επαλήθευσης αξιολογήθηκε μόνο η παρουσία επιπλοκών σχετιζόμενων με το ήπαρ. Αναπτύξαμε ένα μοντέλο εξέλιξης της αλκοολικής νόσου του ήπατος και εμφάνισης επιπλοκών εκ του ήπατος (ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ή/και άρση αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας) σε συνδυασμό με την έκθεση στο αλκοόλ, την ηλικία κατά την έναρξη της σοβαρής κατανάλωσης αλκοόλ, την ποσότητα του προσλαμβανόμενου αλκοόλ, το φύλο και το δείκτη μάζας σώματος. Το μοντέλο προσαρμόστηκε στην ομάδα ανάπτυξης και στη συνέχεια αξιολογήθηκε στην ομάδα επαλήθευσης. Στη συνέχεια, αξιολογήσαμε την

ικανότητα του μοντέλου να προβλέψει την εξέλιξη της νόσου για οποιοδήποτε προφίλ ασθενούς (αξιολόγηση κατά την αρχική εκτίμηση). Ασθενείς με 5ετή σταθμισμένο κίνδυνο επιπλοκών εκ του ήπατος μεγαλύτερο του 5% θεωρήθηκαν υψηλού κινδύνου για εξέλιξη της νόσου.

### **Αποτελέσματα**

Τα αποτελέσματα του μοντέλου δίδονται για τα ακόλουθα προφίλ ασθενών: άνδρες και γυναίκες, 40 ετών, που άρχισαν να πίνουν σε ηλικία 25 ετών, έπιναν 150 g/ημέρα και είχαν δείκτη μάζας σώματος 22 kg/m<sup>2</sup> ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση. Για τους άνδρες με ίνωση F0 – F2 κατά την αρχική εκτίμηση, το μοντέλο υπολόγισε ότι η πιθανότητα για φυσιολογικό ήπαρ, στεάτωση ή στεατοηπατίτιδα ήταν 31,8%, 61,5% και 6,7%, αντίστοιχα. Ο 5ετής σταθμισμένος κίνδυνος επιπλοκών εκ του ήπατος ήταν 1,9%, κυμαινόμενος από 0,2% για άνδρες με φυσιολογικό ήπαρ κατά την αρχική αξιολόγηση έως 10,3% για ασθενείς με στεατοηπατίτιδα στο αρχικό στιγμιότυπο. Για γυναίκες με ίνωση F0–F2 κατά την έναρξη, η πιθανότητα για φυσιολογικό ήπαρ, στεάτωση ή στεατοηπατίτιδα κατά την αρχική εκτίμηση ήταν 25,1%, 66,5% και 8,4%, αντίστοιχα. Ο 5ετής σταθμισμένος κίνδυνος επιπλοκών εκ του ήπατος ήταν 3,2%, κυμαινόμενος από 0,5% για γυναίκες με φυσιολογικό ήπαρ κατά την αρχική εκτίμηση έως 14,7% για ασθενείς με στεατοηπατίτιδα κατά το αρχικό στιγμιότυπο. Με βάση το μοντέλο, οι άνδρες με ίνωση F3–F4 κατά την αρχική εκτίμηση έχουν 24,5% 5ετή σταθμισμένο κίνδυνο επιπλοκών (κυμαινόμενο από 20,2% έως 34,5%) και οι γυναίκες 30,1% (κυμαινόμενο από 24,7% έως 41,0%).

### **Συμπέρασμα**

Αναπτύξαμε ένα μοντέλο Markov που ενσωματώνει δεδομένα για το βαθμό και τη διάρκεια της κατανάλωσης αλκοόλ για την αναγνώριση ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της ηπατικής νόσου. Αυτό το μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την προσαρμογή των οδών φροντίδας των ασθενών.

### **Σχόλιο άρθρου**

Η αλκοολική νόσος του ήπατος αποτελεί ένα συχνότατο πρόβλημα και επιβαρύνει το σύστημα υγείας παγκοσμίως. Μπορεί να προκαλέσει στεάτωση, ίνωση, αλκοολική στεατοηπατίτιδα, κίρρωση και ΗΚΚ, αλλά και οξεία αλκοολική ηπατίτιδα. Γνωρίζουμε ότι περιβαλλοντικοί (π.χ. η ποσότητα της καθημερινής κατανάλωσης και η διάρκεια της κατανάλωσης), ατομικοί παράγοντες (π.χ. φύλο, ύπαρξη παχυσαρκίας, συνυπάρχουσα ηπατοπάθεια) και γενετικοί παράγοντες (π.χ. ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης) είναι σημαντικοί παράγοντες που καθορίζουν την πρόγνωση.

Οι Delacôte και συνεργάτες στο Clinical Gastroenterology and Hepatology δημοσιεύουν τα αποτελέσματα μια μακροχρόνιας, προοπτικής μελέτης ενός ηπατολογικού κέντρου 2334 ασθενών, χωρίς γνωστή ιογενή ηπατίτιδα. Σκοπός της μελέτης ήταν να περιγραφεί η στεάτωση, η ίνωση και η εξέλιξη της αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και οι επιπλοκές εκ του ήπατος σε ασθενείς με σοβαρή κατανάλωση αλκοόλ, η αναγνώριση ανεξάρτητων συνυπαρχόντων παραγόντων εξέλιξης της νόσου, η πρόβλεψη της αναμενόμενης εξέλιξης της νόσου και η δημιουργία ενός εργαλείου πρόβλεψης κινδύνου για κάθε ασθενή με σκοπό τη διευκόλυνση των ιατρών στην λήψη αποφάσεων.

Το μοντέλο Markov είναι ένα στοχαστικό στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποιείται για να προβλέψει τη μετάβαση ενός αριθμού διακριτών καταστάσεων μεταξύ τους, δηλαδή για να «μοντελοποιήσει» τη φυσική ιστορία ενός νοσήματος και να υπολογίσει τις πιθανότητες εξέλιξης σε συγκεκριμένη κατάσταση-νόσο. Οι ερευνητές όρισαν 7 διακριτά στάδια της αλκοολικής νόσου του ήπατος και προσδιόρισαν τις πιθανότητες της μελλοντικής μετάβασης σε κάποιο από αυτά με βάση το τρέχον αυτο-καταγραφόμενο μοτίβο κατανάλωσης αλκοόλ κάθε ασθενή και την συνυπάρχουσα νόσο στο ίδιο χρονικό στιγμιότυπο {1: φυσιολογικό ήπαρ (απουσία στεάτωσης και ίνωσης), 2: στεάτωση και F0-F2, 3: αλκοολική στεατοηπατίτιδα και F0-F2, 4: στεάτωση και F3-F4, 5: αλκοολική στεατοηπατίτιδα και F3-F4, 6: επιπλοκές εκ του ήπατος εν τη απουσία αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και 7: επιπλοκές εκ του ήπατος και αλκοολική στεατοηπατίτιδα}. Η ανάλυση της εξέλιξης της ίνωσης βασίσθηκε στη διάκριση της ήπιας (F0-F2) και της προχωρημένης ίνωσης (F3-F4). Οι επιπλοκές ορίσθηκαν ως εμφάνιση ΗΚΚ ή άρση αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας. Αρχικά, 1599 ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος (ομάδα ανάπτυξης) και το μοντέλο που προέκυψε δοκιμάστηκε ακολούθως σε 735 ασθενείς του ίδιου κέντρου, με τα ίδια χαρακτηριστικά (ομάδα επαλήθευσης).

Διαπιστώθηκε ότι ένας άντρας με BMI 22 kg/m<sup>2</sup> που καταναλώνει από την ηλικία των 25 ετών 150 gr αιθυλικής αλκοόλης/ημέρα, σε διάμεσο χρόνο 10,8 ετών θα εμφανίσει επαγόμενη από το αλκοόλ στεάτωση. Στην ηλικία των 40 ετών θα έχει 31,8% πιθανότητα να έχει φυσιολογικό ήπαρ, 61,5% στεάτωση και 6,5% αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Στην ίδια ηλικία, ο 5ετής σταθμισμένος κίνδυνος επιπλοκών εκ του ήπατος θα είναι 1,9%, αλλά αυτός θα αυξηθεί σε 10,3% εάν ο ασθενής έχει εμφανίσει αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Στην ηλικία των 50 ετών, εφόσον ο ίδιος άνδρας συνεχίσει να πίνει για άλλα 10 έτη, ο 5ετής σταθμισμένος κίνδυνος επιπλοκών εκ του ήπατος θα είναι 4,5%, αλλά θα αυξηθεί σε 18,4% εάν έχει εμφανίσει αλκοολική στεατοηπατίτιδα.

Οι γυναίκες διαπιστώθηκε ότι έχουν σημαντικά υψηλότερο σχετικό κίνδυνο αλκοολικής νόσου για οποιοδήποτε επίπεδο κατανάλωσης: 24,8% μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης της αλκοολικής νόσου του ήπατος για οποιαδήποτε ηλικία και οποιοδήποτε στάδιο της νόσου. Ο 5ετής σταθμισμένος κίνδυνος επιπλοκών εκ του ήπατος είναι 7,3% για μια γυναίκα 50 ετών και 25,4% εάν υπάρχει αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Αυτό σημαίνει ότι επιβεβαιώνεται η διατυπωμένη υπόθεση της ευαλωτότητας των γυναικών στην ηπατοτοξική δράση του αλκοόλ, ίσως λόγω διαφοράς στον όγκο κατανομής που σχετίζεται με το φύλο και του πρώτου ηπατικού μεταβολισμού της αιθυλικής αλκοόλης.

Σημαντική είναι η συσχέτιση της έκβασης και με την παχυσαρκία. Σύμφωνα με το μοντέλο, ένα παχύσαρκο άτομο με BMI 30 kg/m<sup>2</sup> έχει 11,8% αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της αλκοολικής νόσου σε σχέση με ένα άτομο με BMI 22 kg/m<sup>2</sup> και όμοιες όλες τις άλλες μεταβλητές. Στην κλινικά πράξη συχνά συνυπάρχει στο ίδιο άτομο μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και αλκοολική λιπώδης νόσος, και φαίνεται μάλιστα πως έχουν συνεργική δράση στην προαγωγή της φλεγμονής και της ίνωσης στο ηπατικό παρέγχυμα.

Το κυριότερο μειονέκτημα της μελέτης είναι ότι βασίστηκε σε αυτο-αναφορά. Οι ίδιοι οι ασθενείς κατέγραψαν σε ερωτηματολόγια την ποσότητα του αλκοόλ που καταλάωναν την τελευταία 5ετία, ήταν όμως δομημένα ώστε να περιορίζουν την πιθανότητα μεροληψίας ή συστηματικού σφάλματος. Επιπλέον, οι ερευνητές συνέλεξαν πληροφορίες και από συγγενείς των ασθενών. Έτερο μειονέκτημα είναι ότι ο σχεδιασμός της μελέτης στηρίζεται στο δεδομένο ότι όλοι οι ασθενείς διατήρησαν το μοτίβο και την ποσότητα του προσλαμβανόμενου αλκοόλ, ακόμη και μετά την πρώτη βιοψία και καταγραφή. Οι ερευνητές θεώρησαν στην αρχική τους υπόθεση ότι δεν είναι δυνατή η υποστροφή της αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, συχνά όμως παρατηρούνται περίοδοι

αποχής και είναι γνωστό πως, σε κάποιο βαθμό, το ήπαρ «αναρρώνει» με τη διακοπή του τοξικού αιτίου. Επίσης, δεν έγινε συσχέτιση με την καταγωγή των ασθενών καθώς αυτό απαγορεύεται με σχετικό νόμο στη Γαλλία. Τέλος, δεν είναι δυνατή η γενίκευση των αποτελεσμάτων καθώς η μελέτη αφορά σε ασθενείς με αλκοολική νόσο και διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας.

Συμπερασματικά, στους ασθενείς με σοβαρή κατανάλωση αλκοόλ θα πρέπει να υπολογίζεται η ίνωση του ήπατος (προκρίνεται η μη επεμβατική αξιολόγηση, αντί της βιοψίας ήπατος). Το μοντέλο Markov των Delacôte και συνεργατών μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη της 5ετής εξέλιξης της νόσου σε εκείνους τους ασθενείς με αλκοολική νόσο ήπατος που έχουν διαταραχή ηπατικής βιοχημείας, βάσει της ηλικίας έναρξης της σοβαρής κατανάλωσης αλκοόλ, του φύλου, του δείκτη μάζας σώματος και της ποσότητας του αλκοόλ που καταναλώνουν.

**Link άρθρου:** <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.12.041/>

## **Βιβλιογραφία**

1. Thursz M, Kamath PS et al. Alcohol-related liver disease: areas of consensus, unmet needs and opportunities for further study. *J Hepatol* 2019;70:521-530
2. Sanyal AJ, Mathurin P et al. Commonalities and distinctions between alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2016;150:1695-1697

**Μπέλλου Αριστέα**

**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονική Συνεργάτιδα**

**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου**

**Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος**

**Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας**

