

# Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis

Andrew M. Moon, Amit G. Singal, Elliot B. Tapper

## Περίληψη άρθρου

### Εισαγωγή και σκοπός

Οι ακριβείς εκτιμήσεις του υπάρχοντος φορτίου της χρόνιας ηπατοπάθειας (CLD) είναι ζωτικής σημασίας για τον καθορισμό προτεραιοτήτων σε επίπεδο κλινικής πράξης, έρευνας και πολιτικής. Στόχος μας ήταν να ανασκοπήσουμε τη συχνότητα, τον επιπολασμό και τη θνητότητα της χρόνιας ηπατοπάθειας και των επιπλοκών της, συμπεριλαμβανομένης της κίρρωσης και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ).

### Μέθοδοι

Αξιολογήσαμε τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία της συχνότητας, του επιπολασμού, της τάσης διαφόρων αιτίων χρόνιας ηπατοπάθειας και των επιπλοκών της. Επιπλέον, παρείχαμε ενημερωμένα δεδομένα από το Κέντρο Ελέγχου Νόσων (CDC) και τη Μελέτη του Παγκόσμιου Φορτίου Νοσημάτων (GBD Study) για τη νοσηρότητα και τη θνητότητα της χρόνιας ηπατοπάθειας, της κίρρωσης και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ). Τέλος, αξιολογήσαμε τα πλεονεκτήματα και τις αδυναμίες των διαθέσιμων πηγών δεδομένων με την ελπίδα να παράσχουμε ένα σημαντικό πλαίσιο σε αυτές τις εθνικές εκτιμήσεις του φορτίου της κίρρωσης.

### Αποτελέσματα

Υπολογίζεται ότι, παγκοσμίως, 1,5 δισεκατομμύριο άτομα πάσχουν από χρόνια ηπατοπάθεια και η προσαρμοσμένη με την ηλικία συχνότητα εμφάνισης χρόνιας ηπατοπάθειας και κίρρωσης είναι 20,7/ 100.000, μια αύξηση κατά 13% σε σχέση με το 2000. Ομοίως, στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια ο επιπολασμός της κίρρωσης και η θνητότητα. Η επιδημιολογία της

χρόνιας ηπατοπάθειας μεταβάλλεται, αντικατοπτρίζοντας την εφαρμογή μεγάλης κλίμακας προγραμμάτων εμβολιασμού για την ηπατίτιδα Β και θεραπείας της ηπατίτιδας C, τον αυξανόμενο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου και την αυξανόμενη κατάχρηση αλκοόλ.

### **Συμπέρασμα**

Το παγκόσμιο φορτίο της χρόνιας ηπατοπάθειας και της κίρρωσης είναι σημαντικό. Αν και οι εκστρατείες προώθησης του εμβολιασμού, του ελέγχου και της αντικής θεραπείας για την ηπατίτιδα Β και C έχουν μειώσει το φορτίο της χρόνιας ηπατοπάθειας σε ορισμένα μέρη του κόσμου, η ταυτόχρονη αύξηση της ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών, της κατάχρησης αλκοόλ και του μεταβολικού συνδρόμου απειλούν αυτή την τάση. Οι συνεχιζόμενες προσπάθειες αντιμετώπισης της σχετιζόμενης με τη χρόνια ηπατοπάθεια νοσηρότητας και θνητότητας απαιτούν ακριβείς σύγχρονη αξιολόγηση της επιδημιολογίας και των αποτελεσμάτων.

### **Σχόλιο άρθρου**

Οι Moon και συνεργάτες στο Clinical Gastroenterology & Hepatology του Νοεμβρίου 2020 παρουσιάζουν επιδημιολογικά δεδομένα για την χρόνια ηπατοπάθεια παγκοσμίως. Με βάση πληροφορίες της Μελέτης GBD για το έτος 2017 1,5 δισεκατομμύριο άτομα πάσχουν από χρόνια ηπατοπάθεια (60% μη αλκοολική νόσο του ήπατος, 20% χρόνια ηπατίτιδα Β, 9% χρόνια ηπατίτιδα C, 2% αλκοολική νόσο του ήπατος). Στην ίδια μελέτη, η προσαρμοσμένη με την ηλικία συχνότητα εμφάνισης χρόνιας ηπατοπάθειας και κίρρωσης είναι 20,7/ 100.000, παρουσιάζει μια αύξηση κατά 13% σε σχέση με το 2000. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν δεδομένα από πολλές περιοχές, έχει όμως δημοσιευτεί ότι στην Ευρώπη η διάμεση συχνότητα κίρρωσης είναι 833/100.000 (447- 1100).

Οι επιπλοκές της κίρρωσης (1,2 εκατομμύρια θάνατοι) και το ΗΚΚ (790.000 θάνατοι) αναλογούν στο 3,5% των συνολικών θανάτων παγκοσμίως. Σε σύγκριση με το 1980, το 2010 η σχετιζόμενη με την κίρρωση θνητότητα μειώθηκε από 20,0/100.000 σε 15,8/100.000. Σε κάποιες περιοχές μειώθηκε η θνητότητα, αλλά στις περισσότερες αυξήθηκε και αυτή η αλλαγή φαίνεται πως σχετίζεται με την διαφορετική κατανομή των υποκείμενων αιτιών της χρόνιας ηπατοπάθειας. Για παράδειγμα, στην Ασία η ιογενής ηπατίτιδα μειώνεται, στην Ευρώπη η αλκοολική ηπατοπάθεια αυξάνεται, με τη συχνότητα να διαφέρει μεταξύ κρατών.

Η σχετική συνεισφορά των διαφορετικών αιτιών χρόνιας ηπατοπάθειας έχει αλλάξει παγκοσμίως λόγω των προγραμμάτων εμβολιασμού και ανοσοπροφύλαξης στα νεογνά, της ευκολότερης πρόσβασης στην αντιική αγωγή (μείωση του επιπολασμού της ηπατίτιδας Β και C), του αυξανόμενου φορτίου παχυσαρκίας, σακχαρώδη διαβήτη, μεταβολικού συνδρόμου, κατάχρησης αλκοόλ και χρήσης τοξικών ουσιών.

Ειδικότερα, φαίνεται πως 71 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, κυρίως γονοτύπου 1 και 3. Υπολογίζεται πως κάθε χρόνο συμβαίνουν 1,8 εκατομμύρια νέες ΗCV λοιμώξεις. Ο υψηλότερος δείκτης επίπτωσης καταγράφεται στην Ανατολική Μεσόγειο (62,5/100.000) και την Ευρώπη (61,8/100.000), ενώ το 2015 καταγράφηκαν 400.000 θάνατοι παγκοσμίως. Τα ευθέως δρώντα αντιικά που χρησιμοποιούνται από το 2014 προσδοκείται πως θα αλλάξουν τους παραπάνω αριθμούς. Παρόλα αυτά, το 80% των χρόνιων λοιμώξεων εξακολουθεί να είναι αδιάγνωστο και το ποσοστό εκείνων που γνωρίζουν ότι πάσχουν χρόνια ηπατίτιδα και λαμβάνουν θεραπεία είναι μικρό. Επιπλέον, υπολογίζεται ότι οι νέες λοιμώξεις υπερβαίνουν τον αριθμό των θανάτων από ΗCV και τον αριθμό των ασθενών στους οποίους εκριζώνεται ο ιός με αγωγή.

Το 2015 257 εκατομμύρια άτομα έπασχαν από χρόνια ηπατίτιδα Β (2/3 αυτών ζουν σε Αφρική και Δυτικό Ειρηνικό). Η τάση μείωσης της ΗΒV λοίμωξης προκύπτει κυρίως από την ανοσοπροφύλαξη των νεογνών μητέρων με θετικό αντιγόνο επιφανείας (επιπολασμός σε παιδιά <5 ετών: 1,3%, ενώ ήταν 4,7%

στην προ-εμβολιασμού εποχή). Όμως, μόνο το 10% γνωρίζει ότι πάσχει και μόνο το 2% λαμβάνει αγωγή.

Δεν είναι εύκολο να υπολογισθεί με ακρίβεια η συχνότητα της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος κυρίως λόγω της δυσκολίας σταδιοποίησης της πάθησης (βιοψία, μη επεμβατικοί δείκτες της ίνωσης, επίπεδα τρανσαμινασών, παρουσία στεάτωσης). Ο παγκόσμιος επιπολασμός αναφέρεται ότι είναι περίπου 24% με σημαντικές διαφορές ανά περιοχή (Αφρική: 13,5%, Νότια Αμερική: 30,5%, Ασία: 33,9%, ΗΠΑ: 1,5-6,5%). Σε πολλές χώρες εξακολουθούν να μην υπάρχουν μακροχρόνια δεδομένα, ενώ ποικίλουν οι ορισμοί και οι πληθυσμοί. Πάντως η ολοένα και συχνότερη παχυσαρκία στα παιδιά είναι δυσοίωνη. Προσομοιώσεις βασισμένες στα υπάρχοντα δεδομένα της παιδικής παχυσαρκίας (συγκεντρωτικός διάμεσος επιπολασμός μη αλκοολικής νόσου του ήπατος: 7,6% συνολικά και 34,2% σε παχύσαρκα παιδιά) υπολογίζουν ότι ως το 2030 η μη αλκοολική νόσος του ήπατος θα αυξηθεί κατά 21% και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα κατά 63%, η εξ αυτών κίρρωση, ΗΚΚ και θάνατοι θα αυξηθούν κατά 168%, 137% και 178% αντίστοιχα.

Η αλκοολική νόσος του ήπατος επίσης δεν είναι καταγεγραμμένη με σαφήνεια (κυρίως λόγω προκαταλήψεων και αναληθούς δήλωσης), αλλά θεωρείται πως υπολογίζεται έμμεσα από την κατανάλωση αλκοόλ. Τα υψηλότερα κατά κεφαλήν επίπεδα κατανάλωσης αλκοόλ παρατηρούνται στην Ανατολική Ευρώπη (8,1 L/γυναίκες, 24,9 L/άνδρες) και τα χαμηλότερα στην Βόρεια Αφρική και τη Μέση Ανατολή (0,2 L/γυναίκες, 1,7 L/άνδρες). Επίσης, παγκοσμίως φαίνεται πως αυξάνονται οι νοσηλείες λόγω ηπατοπάθειας σχετιζόμενης με το αλκοόλ. Παγκοσμίως, η κατά κεφαλήν κατανάλωση αλκοόλ αυξήθηκε από 5,5 L το 2005 σε 6,4 L το 2016.

Όσον αφορά στις σπάνιες αιτίες χρόνιας ηπατοπάθειας: α) η πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα φαίνεται πως παρουσιάζει σταθερή επίπτωση και αυξανόμενο επιπολασμό (4,2-4,3/100.000 ανθρωπο-έτη και 21,7-39,2/100.000 ανθρωπο-έτη αντίστοιχα). Αυτό συμβαίνει μάλλον επειδή διαγιγνώσκεται σε πρωιμότερα στάδια, γεγονός που αναμένεται να αλλάξει και τα μακροχρόνια δεδομένα,

β) η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα αναφέρεται με επιπολασμό που ποικίλλει από 0-16,2/100.000 ανθρωπο-έτη (μηδενικός στην Αλάσκα και υψηλότερος στη Σουηδία), γ) τα επιδημιολογικά δεδομένα για την αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι ελάχιστα. Η ετήσια επίπτωση έχει αναφερθεί 0,7/100.000 στο Ισραήλ έως 2,0/100.000 στη Νέα Ζηλανδία, δ) η κληρονομική αιμοχρωμάτωση σπανίως εκδηλώνεται κλινικά, ε) Επίσης, σπάνια είναι και η νόσος Wilson (παγκόσμιος επιπολασμός 3/100.000), αλλά ο επιπολασμός σε ηπατολογικά κέντρα αναφοράς μεταξύ των ασθενών που διερευνώνται για αυξημένα ηπατικά ένζυμα είναι 160/100.000.

Οι ασθενείς με κίρρωση (οποιαδήποτε αιτιολογίας) έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ΗΚΚ (παγκόσμια ετήσια επίπτωση 1-4%). Βόρεια Αμερική, Ευρώπη και Αυστραλία ανέφεραν αυξημένη θνητότητα, αλλά η Κίνα μειωμένη (διαφορετικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των χωρών). Η επίπτωση σχετίζεται με την αιτία της χρόνιας ηπατοπάθειας, το φύλο και την εθνική καταγωγή, αλλά και την ηλικία. Η αυξανόμενη παιδική παχυσαρκία και η πρόωμη έναρξη μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και κατανάλωσης αλκοόλ προκαλεί προβληματισμό και απαισιοδοξία.

Όσον αφορά στην εξέλιξη της ηπατικής βλάβης και την εμφάνιση άλλων επιπλοκών, το 4-12% των κίρρωτικών εκδηλώνουν ετησίως τουλάχιστον ένα επεισόδιο άρσης αντιρρόπησης και το 40% αυτών θα εμφανίσει εγκεφαλοπάθεια εντός της 5ετίας. Μεταξύ των νοσηλευόμενων κίρρωτικών 25-50% εμφανίζει βακτηριακή λοίμωξη και δυστυχώς απομονώνονται πολυανθεκτικά βακτήρια στο 34% αυτών (73% στην Ινδία). Συχνή είναι και η οξεία νεφρική βλάβη σε αυτούς τους ασθενείς, ιδίως σε εκείνους με ασκίτη (ετήσια επίπτωση 8-18%). Επίσης, η κίρρωση συχνά συνοδεύεται από σωματική ευπάθεια λόγω σαρκοπενίας και κακής θρέψης, αποτελεί μάλιστα κακό προγνωστικό δείκτη και μειώνει την ποιότητα ζωής. Η αξιολόγησή της είναι εξαιρετικά ποικίλη και ετερογενής (επιπολασμός: 17-43%). Η οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια συσχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Ο

επιπολασμός της αναφέρεται από 24-40% μεταξύ των νοσηλευόμενων κίρρωτικών.

Στις ΗΠΑ το 2014 καταγράφηκε 40% αύξηση στις επισκέψεις στα τμήματα επειγόντων περιστατικών σε σχέση με το 2006 και οι σχετιζόμενες με το ήπαρ νοσηλείες τη δεκαετία 2001-2011 ξεπέρασαν τις σχετιζόμενες με ΧΑΠ και συμφορητική ΚΑ νοσηλείες. Στην ίδια χρονική περίοδο το κόστος νοσηλείας αυξήθηκε από 4,8 σε 9,48 δισεκατομμύρια δολάρια. Αντίστοιχα, σημαντικό κόστος προκύπτει από τα σχεδόν διπλάσια ποσοστά ανεργίας και την 5πλάσια αδυναμία εργασίας λόγω αναπηρίας.

Δυστυχώς, σε πολλές χώρες αλλά και στην Ελλάδα, υπάρχει έλλειψη προοπτικών εθνικών αρχείων καταγραφής και τα δεδομένα όταν καταγράφονται βασίζονται σε ποικίλους ορισμούς. Αρχεία δεδομένων όπως η Εθνική Καταγραφή Ασθενών της Δανίας αποτελούν σημεία αναφοράς επιδημιολογικών πηγών για την επίπτωση, τον επιπολασμό, τη φυσική ιστορία και την θεραπεία στον «πραγματικό κόσμο» των αιτίων χρόνιας ηπατοπάθειας. Όλα τα ανωτέρω είναι χρήσιμα για τον προσδιορισμό των προτεραιοτήτων για την βελτίωση της κλινικής φροντίδας, την επιλογή του ερευνητικού πεδίου, τις επενδύσεις στην υγεία και την ιατροφαρμακευτική πολιτική κάθε χώρας.

**Link άρθρου:** <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060/>

### **Βιβλιογραφία**

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1789–1858.
2. World Health Organization. WHO calls for better monitoring of viral hepatitis and liver cancer. 2019:2018. Available at: <https://www.who.int/hepatitis/news-events/hepatitis-surveillance-protocol-story/en/>

**Μπέλλου Αριστέα**  
**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονική Συνεργάτιδα**  
**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου**  
**Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος**  
**Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας**