

Η ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΚΑΜΨΙΑ ΚΑΙ ΟΧΙ Η ΛΙΠΩΔΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ : Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ROTTERDAM

Laurens A. van Kleef, Zuolin Lu, M. Arfan Ikram, Natasja M.S. de Groot, Maryam Kavousi, Robert J. de Knegt, Journal of Hepatology (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.030>.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Μη-Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (ΜΑΛΝΗ) έχει αναδειχθεί σε κυρίαρχη αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου, επηρεάζοντας το 25% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως. Το φάσμα της διαταραχής κυμαίνεται από την απλή στεάτωση έως την κλινικά σημαντική ίνωση και κίρρωση και σχετίζεται με κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης ηπατικής νόσου και ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Ωστόσο, το συνολικό φορτίο της νόσου, που οδηγεί στη ΜΑΛΝΗ, σχετίζεται ακόμη με νεφρική δυσλειτουργία, εξωηπατικές κακοήθειες και καρδιαγγειακή νοσηρότητα.

Η κολπική μαρμαρυγή εμφανίζει υψηλή επίπτωση και η εμφάνισής της έχει συσχετιστεί στο παρελθόν με τη ΜΑΛΝΗ. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να αιτιολογήσουν την ανωτέρω συσχέτιση, όπως η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση, η δυσλιπιδαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης. Διάφορες μελέτες είχαν προσπαθήσει να αναδείξουν τη σχέση μεταξύ της ΜΑΛΝΗ και του κινδύνου εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, ωστόσο τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα, ενώ δεν είχε ληφθεί υπόψιν η πιθανή συσχέτιση με την ηπατική ακαμψία.

Στη συγκεκριμένη μελέτη εξετάστηκε η σχέση της ΜΑΛΝΗ και της ηπατικής ακαμψίας με τον κίνδυνο ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής. Χαρακτηριστικό στοιχείο της μελέτης ήταν η χρήση διαφορετικών ορισμών για τον καθορισμό της ΜΑΛΝΗ και η διαθεσιμότητα στοιχείων σχετικά με την ηπατική ακαμψία, που σε συνδυασμό έδιναν μια συνολική εικόνα της λειτουργικής κατάστασης του ήπατος.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Τα δεδομένα προήλθαν από ασθενείς που συμπεριλαμβάνονταν στην μελέτη του Rotterdam, μια εν εξελίξει μεγάλη προοπτική μελέτη. Στη μελέτη αυτή ένας αριθμός ατόμων ηλικίας άνω των 40 ετών είχαν επιλεγεί τυχαία μέσω του ταχυδρομικού τους κώδικα και παρακολουθούνταν προοπτικά μεταξύ των άλλων και με υπέρηχο κοιλίας και ελαστογραφία κάθε τέσσερα με έξι έτη. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν συμμετέχοντες που είχαν υποβληθεί στις ανωτέρω εξετάσεις μεταξύ των ετών 2009-2014. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτελούσαν η απουσία στοιχείων σχετικά με το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής και η έλλειψη πάνω από 20% των δεδομένων σχετιζόμενων με τις υπό εξέταση μεταβλητές.

Η ΜΑΛΝΗ (Non Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD), ορίστηκε ως η στεάτωση του ηπατικού παρεγχύματος επί απουσίας άλλης δευτεροπαθούς αιτίας στεάτωσης (ιογενείς ηπατίτιδες, φάρμακα, κατανάλωση αλκοόλ), ενώ από τον ορισμό εξαιρούνταν συμμετέχοντες με άγνωστο ιστορικό κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης. Συμμετέχοντες με στεάτωση που εμφάνιζαν συγχρόνως παχυσαρκία, διαβήτη ή δύο από τα ελάχιστο κριτήρια μεταβολικής δυσλειτουργίας υπάγονταν στο νεότερο ορισμό της MAFLD (Metabolic Dysfunction Associated Fatty Liver Disease).

Μέλη της ερευνητικής ομάδας μέσω της διαδικασίας των συνεντεύξεων και χρήσης ερωτηματολογίων συνέλεξαν ανθρωπομετρικά στοιχεία καθώς και δεδομένα για τις καπνιστικές συνήθειες, την κατανάλωση αλκοόλ και το μορφωτικό επίπεδο των συμμετέχοντων. Ακόμη, έγινε συλλογή δειγμάτων αίματος σε κατάσταση νηστείας και μετρήθηκαν τα επίπεδα γλυκόζης, λιπιδίων και των τρανσαμινασών. Ως υψηλή τιμή ηπατικής ακαμψίας ορίστηκε οποιαδήποτε τιμή ≥ 8 KPa .

Ο βαθμός της στεάτωσης εκτιμήθηκε με τη χρήση υπερήχου, η ηπατική ακαμψία με τη χρήση ελαστογραφίας και η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής με ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για το 2020. Σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, η διάγνωση βασίστηκε στους διαθέσιμους ιατρικούς φακέλους των συμμετέχοντων.

Λογιστική και γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκαν για τη συσχέτιση της ηπατικής νόσου και της ύπαρξης κολπικής μαρμαρυγής. Χρησιμοποιήθηκαν τρία πολυπαραγοντικά μοντέλα βασισμένα σε καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΜΑΛΝΗ ή/και κολπικής μαρμαρυγής. Το πρώτο μοντέλο (Model 1) ήταν προσαρμοσμένο μόνο για την ηλικία και το φύλο. Το δεύτερο μοντέλο (Model 2) ήταν επιπλέον προσαρμοσμένο για την κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, το κάπνισμα, το μορφωτικό επίπεδο, την ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας ή/και στεφανιαίας νόσου, αλλά και την ύπαρξη επιμέρους παραμέτρων μεταβολικού συνδρόμου. Το μοντέλο 3 (Model 3) περιελάμβανε μεταβλητές, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ηπατική ακαμψία, ανεξαρτήτως της ίνωσης (π.χ. διάμετρος κάτω κοίλης φλέβας, επίπεδα ALT). Η ανάλυση αφορούσε όλο τον πληθυσμό και στη συνέχεια έγινε διαστρωμάτωση ανάλογα με το βαθμό της στεάτωσης.

Ακόμη, η παλινδρόμηση COX χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της επίδρασης του βαθμού της στεάτωσης (MAFLD, ΜΑΛΝΗ, απλή στεάτωση) και του κινδύνου ανάπτυξης παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 5.825 άτομα με μέση ηλικία τα 69,5 +/- 9,1 έτη, ενώ το 42,9% ήταν άντρες. Το μέσο BMI ήταν 27,5 kg/ m² (SD 4.3). Το 35,7% είχαν στεάτωση ενώ δεδομένα για την ηπατική ακαμψία ήταν διαθέσιμα στο 73,3 % (n=4.270), μεταξύ των οποίων το 6,1% (n=262) είχαν τιμή ηπατικής

ακαμψίας ≥ 8 kPa. Το 7% (n=405) των συμμετέχοντων είχαν κολπική μαρμαρυγή.

Η ηπατική στεάτωση δεν φάνηκε να σχετίζεται με υψηλότερο επιπολασμό κολπικής μαρμαρυγής σε κανένα από τα πολυπαραγοντικά μοντέλα (στεάτωση: OR model 2 0.80; 95%CI 0.62 – 1.03), ενώ το ίδιο ίσχυε όταν η στεάτωση αντικαθίστατο από τη ΜΑΛΝΗ ή τη MAFLD. Σε ένα υπόβαθρο χωρίς καρδιαγγειακή νόσο ή/και καρδιακή ανεπάρκεια, η ΜΑΛΝΗ δε συσχετιζόταν με υψηλότερο επιπολασμό κολπικής μαρμαρυγής. Από την άλλη μεριά, η ηπατική ακαμψία (≥ 8.0 kPa), σχετιζόταν σε σημαντικό βαθμό με την ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής σε πλήρως προσαρμοσμένα μοντέλα, που περιελάμβαναν όλες τις παραμέτρους που μπορεί να επηρεάζουν την ηπατική ακαμψία (OR model 3 2.08, 95%CI 1.33 – 3.25). Ανάλογη συσχέτιση παρατηρήθηκε για την ηπατική ακαμψία στην πολυπαραγοντική ανάλυση (OR model 3 1.09 per kPa, 95%CI 1.03-1.16). Επιπλέον, δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ στεάτωσης, ΜΑΛΝΗ και MAFLD και την πρωτοδιάγνωση κολπικής μαρμαρυγής (HR:0.88, 95%CI:0.59-1.33, follow-up 2.1[1.1-3.2] έτη).

Επιπρόσθετα, μελετήθηκε η σχέση μεταξύ της ηπατικής ακαμψίας και παραμέτρων που θα μπορούσαν να υποδεικνύουν φλεβική συμφόρηση. Διαπιστώθηκαν υψηλότερες τιμές ηπατικής ακαμψίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (beta 1.75 kPa, 95%CI: 1.34 – 2.16), ανεξαρτήτως του αν εμφάνιζαν ή όχι στεάτωση. Ακόμη, σε ασθενείς με στεάτωση ο βαθμός της ηπατικής ακαμψίας αυξανόταν ανάλογα με τη διάμετρο της κάτω κοίλης φλέβας (beta 0.19 kPa per 5 mm, 95% 0.10 – 0.29) και των ηπατικών φλεβών (beta 0.67 per 5 mm, 95%CI 0.42 – 0.91). Τελικά, η κολπική μαρμαρυγή συσχετίστηκε με αυξημένη διάμετρο της κάτω κοίλης φλέβας (+1.9 mm, 95%CI 1.56 – 2.28) και αυξημένη διάμετρο ηπατικών φλεβών (+ 0.5 mm, 95%CI 0.33 – 0.63), όπως και με τις υψηλές τιμές ηπατικής ακαμψίας (+ 1.1 kPa 95% CI 0.83 – 1.39).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη συγκεκριμένη μελέτη κοορτής φάνηκε πως ΜΑΛΝΗ δεν ήταν παράγοντας κινδύνου για την ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής. Από την άλλη μεριά η ηπατική ακαμψία, επί απουσίας στεάτωσης, σχετιζόταν σημαντικά με την ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να σχετίζεται με την ύπαρξη ηπατικής συμφόρησης, που με τη σειρά της σχετίζεται με (υποκλινική) φλεβική συμφόρηση. Επί του παρόντος, τα δεδομένα που συσχετίζουν τη ΜΑΛΝΗ με την κολπική μαρμαρυγή είναι ασαφή.

Στη συγκεκριμένη μελέτη, η ΜΑΛΝΗ δεν φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για οποιαδήποτε μορφή κολπικής μαρμαρυγής. Σε σύγκριση με άλλες μελέτες ο πληθυσμός εμφάνιζε μεγαλύτερο μέσο όρο ηλικίας ενώ λαμβάνονταν υπόψιν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση. Το μέσο BMI ήταν χαμηλότερο συγκριτικά με άλλες μελέτες. Αυτό που φαίνεται να επιβεβαιώνεται είναι ότι

στο γενικό πληθυσμό ο ρόλος της ΜΑΛΝΗ στην ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής είναι περιορισμένος ή και δεν υφίσταται καθόλου, σε αντίθεση με ό,τι είχε διατυπωθεί στο παρελθόν, ειδικά όταν γίνεται διαστρωμάτωση για άλλους παράγοντες κινδύνου.

Η ηπατική ακαμψία επηρεάζεται από πολλές παραμέτρους, όπως είναι η πυλαιοσυστηματική συμφόρηση, η ύπαρξη φλεγμονής του ηπατικού παρεγχύματος, η ύπαρξη χολόστασης και τα επίπεδα της κεντρικής φλεβικής πίεσης και όχι μόνο από την ίνωση του ήπατος. Συγκεκριμένα, ο ρόλος της κεντρικής φλεβικής πίεσης έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, δεδομένου ότι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έχουν αυξημένη πίεση στο δεξιό κόλπο, στοιχείο το οποίο σχετίζεται με (υποκλινική) φλεβική συμφόρηση. Όμοιας στη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε πως η διάμετρος της κάτω κοίλης φλέβας και των ηπατικών φλεβών ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των ατόμων με κολπική μαρμαρυγή, γεγονός που υποδηλώνει φλεβική συμφόρηση. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν πως η φλεβική συμφόρηση μπορεί να αυξάνει την ηπατική ακαμψία αφού όχι μόνο η ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά και η μεγαλύτερη διάμετρος της κάτω κοίλης φλέβας και των ηπατικών φλεβών σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές ηπατικής ακαμψίας. Τα ανωτέρω υποδεικνύουν ότι η συσχέτιση μεταξύ ηπατικής ακαμψίας και κολπικής μαρμαρυγής θα μπορούσε να εξηγηθεί μέσω του μηχανισμού της φλεβικής και ηπατικής συμφόρησης, λαμβάνοντας υπόψιν την ύπαρξη αντίστροφης αιτιολογικής σχέσης, δηλαδή ότι η κολπική μαρμαρυγή οδηγεί στη φλεβική συμφόρηση και τελικά στην ηπατική ακαμψία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΜΑΛΝΗ δε συσχετιζόταν με την ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής, ωστόσο η ηπατική ακαμψία εμφάνιζε σημαντική συσχέτιση με την ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής ειδικά σε ασθενείς χωρίς στεάτωση. Η συσχέτιση αυτή μπορεί να σχετίζεται με την ύπαρξη φλεβικής συμφόρησης παρά με την ηπατική ίνωση, αλλά χρειάζεται περαιτέρω μελέτη. Οι ερευνητές καταλήγουν στο να προτείνουν καρδιολογική παρακολούθηση σε ασθενείς με υψηλές τιμές ηπατικής ακαμψίας επί απουσίας έκδηλης ηπατικής νόσου.

Μανδηλαρά Διονυσία

Ειδικεύομενη Εσωτερικής Παθολογίας

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΗΠΑΤΟΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ

Γ.Ο.Ν.Κ. «ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ»