



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ
ΕΛΛΑΔΑ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ**

ΧΟΥΛΙΑΡΑ ΝΙΚΟΛΛΕΤΑ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ MSc

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ
ΕΛΛΑΔΑ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ**

ΧΟΥΛΙΑΡΑ ΝΙΚΟΛΕΤΑ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ MSc

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κας Χουλιάρα Νικολλέτας: 15-10-2013

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 759^α/14-2-2014

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Καλαμπόκης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

Μέλη:

Τσιάνος Επαμεινώνδας, Καθηγητής Παθολογίας

Χρήστου Λεωνίδα, Αναπληρωτής Καθηγητής

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 28-4-2014

«Φυσική ιστορία της αλκοολικής κίρρωσης στη Βορειοδυτική Ελλάδα: εμπειρία ενός κέντρου»

Ανασυγκρότηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. 1080^α/14-12-2023

Επιβλέπων:

Καλαμπόκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Μέλη:

Τσιάνος Επαμεινώνδας, Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας

Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Καθηγητής

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1095^α/23-4-2024

1. Καλαμπόκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Τσιάνος Επαμεινώνδας, Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Κατσάνος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Χριστοδούλου Δημήτριος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Κοσμίδου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Μπαλταγιάννης Γεράσιμος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 3-6-2024

Ιωάννινα 20-6-2024

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κοντσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Στην οικογένειά μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή εκπονήθηκε στην Α΄ Παθολογική Κλινική και το Ηπατολογικό Ιατρείο της Α΄ Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Κύριος εμπνευστής της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ο επιβλέπων την παρούσα Διδακτορική Διατριβή, κ. Καλαμπόκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Χάρη στη διαρκή καθοδήγησή του, τις πολύτιμες συμβουλές του, την άριστη συνεργασία μας και την μέγιστη συνεισφορά του στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων ήταν εφικτή η ολοκλήρωση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για τη μακροχρόνια συνεργασία μας και τις πολύτιμες γνώσεις που αποκόμισα κατά τη διάρκειά της. Αισθάνομαι ιδιαίτερη τιμή για τη δυνατότητα που μου δόθηκε να συνεργαστώ μαζί του. Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω επίσης στα μέλη της 3μελούς επιτροπής για την αμέριστη βοήθειά τους στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής, κ. Επαμεινώνδα Τσιάνο, Ομότιμο Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και τον κ. Λεωνίδα Χρήστου Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Η πραγματοποίηση της εργασίας αυτής, θα ήταν όμως αδύνατη χωρίς την ουσιαστική συμβολή του καταξιωμένου Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Χαράλαμπου Μηλιώνη, ο οποίος συνέβαλε καθοριστικά στην ολοκλήρωσή της.

Θα ήθελα επίσης, να ευχαριστήσω τον ειδικευόμενο Ιατρό Παθολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων Σεμπάστιαν Φίλιππα Ντεκουάν, τον Επικουρικό Ιατρό Παθολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κ. Ηλία Τσιάκα, την Επιμελήτρια Β΄ του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κ. Μαριάννα Χρηστάκη, τον Ιατρό Γενικής Ιατρικής κ. Γρηγόριο Δεσπότη και τον επιστημονικό συνεργάτη της Α΄ Παθολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, κ. Δημήτριο Μπίρο για την αμέριστη και αδιάκοπη εθελοντική συνεισφορά τους στη συλλογή, καταχώρηση των

δεδομένων καθώς και την επεξεργασία αυτών με αποτέλεσμα την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Θέλω να ευχαριστήσω ακόμη, τους γονείς μου, για την πίστη τους και διαρκή στήριξή τους σε αυτό το εγχείρημα, για την αμέριστη συμπαράσταση τους.

Ιωάννινα, 14 Μαρτίου 2024

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	11
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	13
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΧΡΗΣΗΣ ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΟΝ ΗΠΑΤΙΚΟ ΙΣΤΟ.....	17
1.1 Το πρόβλημα της διαταραχής χρήσης αλκοόλ	17
1.2 Διαταραχή χρήσης αλκοόλ και ηπατική νόσος	18
1.3. Μεταβολισμός της αιθανόλης	19
1.3.1 Μεταβολισμός στον γαστρεντερικό σωλήνα	19
1.3.2 Ο ηπατικός μεταβολισμός της αιθανόλης και οι επιπτώσεις στον ηπατικό ιστό.....	20
1.3.3 Παράγοντες που σχετίζονται με την εξέλιξη της αλκοολικής ηπατικής νόσου	23
1.3.3.1 Ο τύπος της κατανάλωσης και το είδος του αλκοολούχου ποτού.....	23
1.3.3.2 Το φύλο	24
1.3.3.3 Η ηλικία	24
1.3.3.4 Η φυλή.....	25
1.3.3.5 Γενετικοί παράγοντες	25
1.3.3.6 Διατροφικοί παράγοντες	25
1.3.3.7 Φάρμακα	25
1.3.3.8 Η παχυσαρκία.....	26
1.3.3.9 Οι ιογενείς ηπατίτιδες	26
1.3.3.10 Ο άξονας λιπώδους ιστού-ήπατος	27
1.3.3.11 Η μείωση της ελαστικότητας του ηπατικού παρεγχύματος	27
1.4 Παθογενετικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την εμφάνιση και την εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης	28
1.4.1 Παρακρινική δράση των ηπατοκυττάρων	28
1.4.1.1 Οξειδωτικό stress.....	28
1.4.1.2 Ο ρόλος της ακεταλδεύδης	28
1.4.2 Ο παρακρινικός ρόλος των κυττάρων Kupffer	28
1.4.3 Απόπτωση των ηπατοκυττάρων	29
1.4.4 Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας σε συνδυασμό με το αλκοόλ	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ - ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ.....	30
2.1. Στάδια της αλκοολικής ηπατικής βλάβης.....	30
2.1.1 Αλκοολική στεάτωση - στεατοηπατίτιδα	30
2.1.2 Αλκοολική ηπατίτιδα	31
2.1.3 Αλκοολική κίρρωση	31
2.2 Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα και διάγνωση της αλκοολικής κίρρωσης.....	32
2.2.1 Κλινικά ευρήματα	32
2.2.2 Εργαστηριακά ευρήματα	33

2.2.3 Διάγνωση της αλκοολικής κίρρωσης	33
2.2.4 Εκτίμηση της βαρύτητας και της πρόγνωσης της αλκοολικής κίρρωσης.....	36
2.2.5 Ρήξη αντιρρόπησης και κλινική σταδιοποίηση της κίρρωσης.....	37
2.2.6 Κύρια συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης	38
1.2.6.1 Ασκίτης	38
1.2.6.2 Κιρσοραγία	40
1.2.6.3 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	42
2.2.7 Περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης σχετιζόμενη με την παρουσία ασκίτη	43
2.2.7.1 Ανθεκτικός ασκίτης.....	43
2.2.7.2 Ηπατονεφρικό σύνδρομο	44
2.2.8 Άλλες επιπλοκές της κίρρωσης	46
2.2.8.1 Βακτηριακές λοιμώξεις.....	46
2.2.8.2 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ	51
3.1 Επιδημιολογικά δεδομένα	51
3.2 Κλινικά δεδομένα	52
3.2.1 Ρήξη αντιρρόπησης, επιπλοκές σχετιζόμενες με την παρουσία ασκίτη και βακτηριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση - συσχέτιση με την συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ	52
3.2.2 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση - συσχέτιση με τη συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ.....	53
3.2.3 Θνητότητα σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση - συσχέτιση με τη συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ	54
3.3 Αναγκαιότητα επαναπροσδιορισμού της πρόγνωσης της αλκοολικής κίρρωσης	57
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	58
4.1 Σκοπός της μελέτης	58
4.2 Καταληκτικά σημεία της μελέτης	58
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	61
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	61
5.1 Ασθενείς	61
5.2 Κριτήρια εισόδου.....	62
5.3 Κριτήρια αποκλεισμού.....	62
5.4 Καταγραφή παραμέτρων.....	62
5.5 Ορισμοί.....	63

5.6 Στατιστική ανάλυση	64
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	66
6.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών	66
6.2 Πιθανότητα εμφάνισης ρήξης αντιρρόπησης με οποιοδήποτε σύμβαμα	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.66
6.3 Πιθανότητα εμφάνισης περαιτέρω ρήξης αντιρρόπησης με οποιοδήποτε σύμβαμα	67
6.4 Πιθανότητα εμφάνισης κισμών και των κύριων συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης	68
6.4.1 Πιθανότητα εμφάνισης κισμών	68
6.4.2 Πιθανότητα εμφάνισης ασκίτη	70
6.4.3 Πιθανότητα εμφάνισης κισσορραγίας	71
6.4.4 Πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας	72
6.5 Χρονολογική σειρά εμφάνισης των κύριων συμβαμάτων ρήξης αντιρόπησης.....	74
6.6 Πιθανότητα εμφάνισης μη λοιμωδών επιπλοκών σχετιζόμενων με την παρουσία ασκίτη	76
6.4.1 Πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικού ασκίτη	76
6.4.1 Πιθανότητα εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου	76
6.7 Πιθανότητα εμφάνισης βακτηριακών λοιμώξεων	77
6.8 Πιθανότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου	79
6.9 Πιθανότητα επιβίωσης	79
6.10 Προγνωστικοί παράγοντες της κλινικής πορείας των ασθενών με αλκοολική κίρρωση	90
6.10.1 Προγνωστικοί παράγοντες ρήξης αντιρρόπησης	90
6.10.2 Προγνωστικοί παράγοντες περαιτέρω ρήξης αντιρρόπησης	91
6.10.3 Προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στο σύνολο των ασθενών	92
6.10.4 Προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ...	92
6.10.5 Προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στους ασθενείς με ρήξη αντιρρόπησης.....	92
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	96
ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	106
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ.....	112
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	116
ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ	120
Ανακοινώσεις σε συνέδρια:.....	120
Δημοσιεύσεις σε περιοδικά:.....	121

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ 119

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΧΡΗΣΗΣ ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΟΝ ΗΠΑΤΙΚΟ ΙΣΤΟ

1.1 Το πρόβλημα της διαταραχής χρήσης αλκοόλ

Η διαταραχή χρήσης αλκοόλ αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα παγκοσμίως. Πρόκειται για μία οργανική νόσος που χαρακτηρίζεται από ακατανίκητη επιθυμία για κατανάλωση ποτών που περιέχουν αιθανόλη (αλκοολούχα ποτά) και δυσκολία στον έλεγχο και τον περιορισμό της κατανάλωσης. Η κατάσταση αυτή συχνά επηρεάζει σημαντικά τις ικανότητες του ατόμου να ασκεί τις συνήθεις δραστηριότητές του ατόμου και μπορεί να έχει σοβαρό αντίκτυπο στην γενική του υγεία. Η διαταραχή χρήσης αλκοόλ μπορεί να είναι ήπια, μέτρια ή σοβαρή, με βάση τη συχνότητα και την ποσότητα του οινοπνεύματος που καταναλώνεται. Η διάγνωση γίνεται με το Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) ένα ερωτηματολόγιο διαθέσιμο στο διαδίκτυο http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/who_msd_msb_01.6a.pdf. Αναλόγως των απαντήσεων οι ασθενείς συγκεντρώνουν συγκεκριμένους βαθμούς. Μία βαθμολογία 8-14 σημαίνει ήπια διαταραχή χρήσης αλκοόλ ενώ μια βαθμολογία 15 και άνω αντιστοιχεί σε μέτρια/σοβαρή διαταραχή χρήσης αλκοόλ. Ασφαλής κατανάλωση αλκοόλ για τις γυναίκες θεωρείται η κατανάλωση μίας μονάδας αλκοόλ ημερησίως ενώ για τους άνδρες είναι στις 2 μονάδες. Η κάθε μονάδα αλκοόλ διαφέρει σε κάθε χώρα. Σύμφωνα με τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος, η μονάδα αλκοόλ για την Ευρώπη ισοδυναμεί με 10g αλκοόλ που αντιστοιχεί στην κατανάλωση 250ml μπύρας 5%, 100ml κρασιού 12% ή 30ml αποσταγμένου ποτού. Έντονη κατανάλωση αλκοόλ θεωρούνται οι >14 μονάδες αλκοόλ την εβδομάδα για τους άνδρες και αντίστοιχα οι >7 μονάδες για τις γυναίκες. [1].

Το 2016, η εκσεσημασμένη κατανάλωση αλκοόλ ήταν η βασική αιτία 3.000.000 θανάτων παγκοσμίως (5.3% όλων των θανάτων) που θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί [2]. Το ίδιο έτος το οικονομικό κόστος για τη φροντίδα

ανθρώπων με διαταραχή χρήσης αλκοόλ ανήλθε στα 249.000.000 δολάρια [3]. Τρέχοντα δεδομένα από τις Ηνωμένες πολιτείες της Αμερικής δείχνουν ότι πάνω από 20.000.000 Αμερικανών (περίπου το 6% του πληθυσμού της Αμερικής) έχει διαταραχή χρήσης αλκοόλ ενώ μέχρι το 2025 αναμένεται αύξηση στην κατά κεφαλήν κατανάλωση οινοπνεύματος από τα 8 στα 8.4 λίτρα αλκοολούχων ποτών ανά άτομο [2].

1.2 Διαταραχή χρήσης αλκοόλ και ηπατική νόσος

Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ ουσιαστικά βλάπτει όλα τα όργανα του σώματος. Ανάμεσα σε αυτά, το ήπαρ υφίσταται το μεγαλύτερο βαθμό βλάβης καθώς είναι το μεγαλύτερο εσωτερικό όργανο το οποίο δέχεται αιματογενώς από το γαστρεντερικό σωλήνα διατροφικά στοιχεία, τοξίνες και ξеноβιοτικά (ξένα χημικά στοιχεία, φυσικά και τεχνητά). Το ήπαρ είναι η κύρια θέση του μεταβολισμού του αλκοόλ και έχει το υψηλότερο ποσοστό ενζύμων που καταλύουν αυτές τις σχετικές οξειδωτικές αντιδράσεις [4]. Μέσα στα ηπατοκύτταρα, η αιθανόλη άμεσα (και έμμεσα) δημιουργεί τοξικά ενδιάμεσα προϊόντα και υποπροϊόντα, τα οποία, αν τα επίπεδά τους διατηρούνται υψηλά λόγω εκσεσημασμένης κατανάλωσης αλκοόλ, προκαλούν βλάβη και θάνατο των ηπατοκυττάρων. Ο ηπατοκυτταρικός θάνατος σε σοβαρές μορφές ηπατικής νόσου προκαλεί ηπατική φλεγμονή (ηπατίτιδα), μια δυνητικά θανατηφόρα οξεία μορφή ηπατοπάθειας σχετιζόμενης με τη χρήση αλκοόλ, η οποία χωρίς θεραπευτική παρέμβαση συνοδεύεται από υψηλή θνησιμότητα ή/και θνητότητα λόγω ηπατικής ανεπάρκειας με αποτέλεσμα η μόνη επιλογή να είναι μεταμόσχευση ήπατος. Πρόσφατες εκτιμήσεις δείχνουν ότι η σχετιζόμενη με το αλκοόλ ηπατοπάθεια είναι υπεύθυνη για το 50% όλων των θανάτων λόγω ηπατικής νόσου [5].

Η σημασία της εκσεσημασμένης κατανάλωσης αλκοόλ καταγράφεται επίσης σε ιστορικά γεγονότα, όπως η απαγόρευση διάθεσης αλκοολούχων ποτών στις Ηνωμένες πολιτείες της Αμερικής στις αρχές του 1920, μετά την οποία η επίπτωση της ηπατικής νόσου μειώθηκε σημαντικά. Όταν έληξε η ποτοαπαγόρευση το 1933, η επίπτωση της κίρρωσης του ήπατος άρχισε να αυξάνεται πάλι [6-8]. Εκατό χρόνια

αργότερα, το 2020, στη διάρκεια του πρώτου κύματος της πανδημίας της ασθένειας κορονοϊού (COVID-19) το Μάρτιο, μεγαλύτερος αριθμός ατόμων από ότι συνήθως περιορίστηκε στην οικία του για να αποφύγει τη μετάδοση του ιού. Στη διάρκεια του Μαρτίου 2020 και των επόμενων μηνών έως το 2021 οι λιανικές πωλήσεις μπίρας, κρασιού και/ή αποσταγμένων αλκοολούχων ποτών αυξήθηκε σε σχέση με τον Ιανουάριο του 2020 κατά 17%-25%. Σύμφωνα με στοιχεία του ενιαίου δικτύου διάθεσης οργάνων (United Network for Organ Sharing [UNOS]), από το Μάιο 2020 μέχρι τον Ιανουάριο του 2021, ο αριθμός των ασθενών με αλκοολική ηπατίτιδα που μπήκε στη λίστα για μεταμόσχευση ήπατος αυξήθηκε κατά 2-3 φορές περισσότερο σε σχέση με τους προηγούμενους μήνες. Συγκρίσιμες αυξήσεις καταγράφηκαν για τους ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα που έλαβαν ηπατικό μόσχευμα. Ο αριθμός των ασθενών αυτών ξεπέρασε τον αριθμό των ασθενών που έλαβαν ηπατικό μόσχευμα λόγω αλκοολικής κίρρωσης ή για ηπατοπάθειες μη σχετιζόμενες με την εκσεσημασμένη χρήση αλκοόλ [9].

1.3 Μεταβολισμός της αιθανόλης

1.3.1 Μεταβολισμός στον γαστρεντερικό σωλήνα

Ο γαστρεντερικός σωλήνας είναι η κύρια θέση απορρόφησης της αιθανόλης των αλκοολούχων ποτών και για το λόγο αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στην συστηματική διαθεσιμότητα και κατά συνέπεια στη μετάδοση των τοξικών αποτελεσμάτων του αλκοόλ στο ήπαρ και σε άλλα όργανα. Είναι επίσης θέση μεταβολισμού του αλκοόλ, καθώς τα κύρια ένζυμα για τον μεταβολισμό βρίσκονται στα κύτταρα του γαστρεντερικού βλεννογόνου, συμπεριλαμβανομένων των ισοενζύμων της αλκοολικής αφυδρογονάσης, του κυτοχρώματος P450 2E1 (CYP2E1) και της καταλάσης. Αν και ο μεταβολισμός του αλκοόλ στο γαστρεντερικό σωλήνα γίνεται σε ποσοστό μικρότερο από ότι στο ήπαρ, ωστόσο συνδέεται με τοπική τοξικότητα λόγω της παραγωγής ακεταλδεΐδης. Ο βλεννογόνος του στομάχου είναι η κύρια θέση του πρώτου μεταβολισμού του αλκοόλ μέσω των διάφορων ισομορφών της γαστρικής αλκοολικής αφυδρογονάσης. Το φύλο, η ηλικία, γενετικοί παράγοντες και η μορφολογία του στομάχου μπορούν μεταβάλλουν τη δραστηριότητα της

γαστρικής αφυδρογονάσης. Τα επίπεδα της γαστρικής αλκοολικής αφυδρογονάσης είναι σημαντικά μικρότερα σε νέες γυναίκες συγκριτικά με παρόμοιας ηλικίας άντρες [10,11]. Αυτή η διαφορά πιθανώς σχετίζεται με την υψηλότερη τοξικότητα του αλκοόλ στο ήπαρ που παρατηρείται στις γυναίκες. Όταν η κατανάλωση αλκοόλ γίνεται μαζί με το γεύμα η απορρόφηση του αλκοόλ μπορεί να ποικίλλει από 30% έως και 100% σε υγιή άτομα. Σε κάθε περίπτωση μόνο μία μικρή ποσότητα αιθανόλης ανιχνεύεται στο τελικό τμήμα του λεπτού εντέρου. Η αιθανόλη στο λεπτό και παχύ έντερο μεταβολίζεται κυρίως από το μικροβίωμα των αντίστοιχων περιοχών. Κατά τη διαδρομή της στο γαστρεντερικό σωλήνα, η αιθανόλη γίνεται βιοδιαθέσιμη μέσω της γρήγορης μεταφοράς της στο πυλαίο σύστημα διαμέσου του βλεννογόνου του στομάχου και του λεπτού εντέρου. Η μικροβιακή χλωρίδα δημιουργεί επίσης αιθανόλη με αναερόβιο τρόπο μέσω ζύμωσης στο τελικό τμήμα του λεπτού εντέρου. Διάφοροι παράγοντες, όπως η κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, η ταχύτητα απορρόφησης, η αραίωση του αλκοόλ λόγω γαστρικών εκκρίσεων και η επαναδιάχυση του αλκοόλ επηρεάζουν το μεταβολισμό της αιθανόλης στο γαστρεντερικό σωλήνα [1,4].

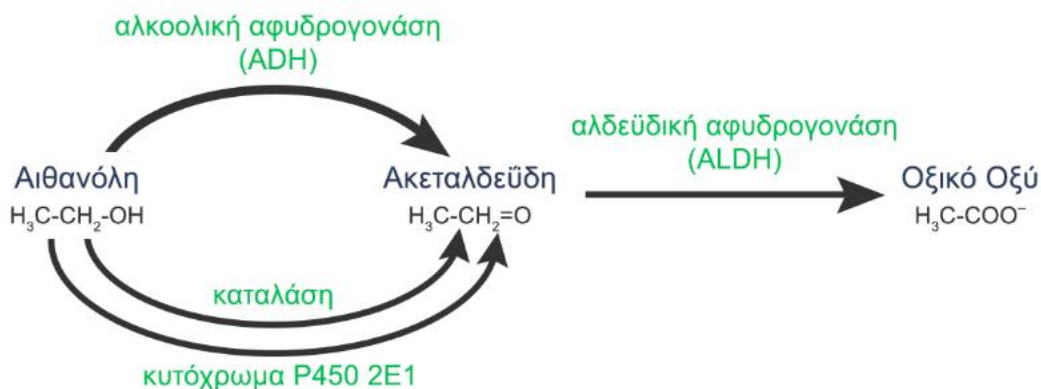
1.3.2 Ο ηπατικός μεταβολισμός της αιθανόλης και οι επιπτώσεις στον ηπατικό ιστό

Περισσότερο από το 80% της αιθανόλης μεταβολίζεται οξειδωτικά στα ηπατοκύτταρα που αποτελούν το 80% της ηπατικής μάζας και εκφράζουν τα κύρια ένζυμα για τον μεταβολισμό του αλκοόλ. Η ηπατοτοξικότητα του αλκοόλ κυρίως οφείλεται στη μετατροπή της αιθανόλης σε ακεταλδεΐδη, η οποία είναι πιο τοξική από την αιθανόλη για το λόγο ότι η ακεταλδεΐδη είναι ισχυρά αντιδραστική και συνδέεται ομοιοπολικά με πρωτεΐνες [12,13], φωσφολιπίδια [14] και νουκλειικά οξέα [15,16]. Οι χημικές ενώσεις που προκύπτουν μεταβάλλουν σημαντικά τις βιολογικές λειτουργίες συγκεκριμένων πρωτεϊνών [17-19].

Η κυτταροπλασματική αλκοολική αφυδρογονάση είναι το κύριο ένζυμο που καταλύει την οξείδωση της αιθανόλης σε ακεταλδεΐδη (**Εικόνα 1**), ενώ στην ίδια αντίδραση η δράση της αλκοολικής αφυδρογονάσης μειώνει το συμπράγοντα

νικοτιναμινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (nicotinamide adenine dinucleotide [NAD⁺]), σχηματίζοντας ένωση με υδρογόνο (H) (NADH).

Εικόνα 1. Μεταβολισμός της αιθανόλης



Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια της χρόνιας σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλ, η συνεχής μείωση του NAD⁺ λόγω της μετατροπής σε NADH στις αντιδράσεις που καταλύονται από την αλκοολική αλλά και την αλδεΐδική αφυδρογονάση προκαλεί σημαντική μείωση του λόγου NAD⁺/NADH στο εσωτερικό των ηπατοκυττάρων, ο οποίος αποκαλείται οξειδοαναγωγικό δυναμικό [4]. Η μείωση του οξειδοαναγωγικού δυναμικού προκαλεί σημαντική μεταβολική αλλαγή στα ηπατοκύτταρα δημιουργώντας αναγωγικούς παράγοντες όπως το NADH (δηλ. με δυνατότητα απόδοσης ηλεκτρονίων) οι οποίοι αυξάνουν την κατάσταση οξείδωσης. Οι αναγωγικοί παράγοντες συμμετέχουν σαν συμπαραγοντες σε οξειδωτικές αντιδράσεις εκτρέποντας τον μεταβολισμό των κυττάρων προς την παραγωγή λιπαρών οξέων όπως επίσης προκαλούν αύξηση στην παραγωγή γαλακτικού οξέος προκαλώντας μεταβολική οξέωση. Αν η αναγωγική παραγωγή των λιπαρών οξέων εντός των ηπατοκυττάρων συντηρείται από τη συνεχή κατανάλωση αλκοόλ, η ενδοκυττάρια συγκέντρωση των λιπαρών οξέων θα αυξηθεί σημαντικά. Τα λιπαρά οξέα συμπυκνώνονται με γλυκερόλη για να σχηματίσουν τριγλυκερίδια τα αποθηκεύονται ως ενδοκυττάρια σταγονίδια οδηγώντας στην στεάτωση (λιπώδες ήπαρ). Η στεάτωση συντηρείται κι ενισχύεται από μεταγραφή γονιδίων και συνοδό έκφραση παραγόντων που αυξάνουν την παραγωγή λιπαρών οξέων και μειώνουν την αποδόμησή τους [20-22]. Η αυξημένη παραγωγή παραγόντων όπως

παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor-α [TNFα]) και η αδιπονεκτίνη επίσης επιδεινώνουν την εξέλιξη της στεάτωσης [23].

Το άλλο κύριο ένζυμο μεταβολισμού της αιθανόλης είναι το κυτόχρωμα CYP2E1 το οποίο επίσης καταλύει την οξείδωση της αιθανόλης σε ακεταλδεΐδη και χρησιμοποιεί οξυγόνο και το νικοτιναμινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο-φώσφορο στην αναγωγική του μορφή (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-H [NADPH]) ως συμπαραγόντες (**Εικόνα 1**). Η συγκέντρωση CYP2E1 αυξάνεται όσο αυξάνεται η προσφορά αιθανόλης [24,25]. Τα αυξημένα επίπεδα CYP2E1 όχι μόνο συμβάλλουν στην μεγαλύτερη παραγωγή ακεταλδεΐδης αλλά επίσης και στην παραγωγή υψηλότερων επιπέδων δραστικών ριζών οξυγόνου τα οποία προκαλούν οξειδωτικό stress. Αυτό οδηγεί σε προοδευτική εξάντληση των φυσικών αντιοξειδωτικών παραγόντων του ήπατος όπως η γλουταθειόνη, οι βιταμίνες E, A και C και ένζυμα που περιέχουν χαλκό, μαγνήσιο και ψευδάργυρο [26-28]. Κατά συνέπεια η άμυνα του ήπατος έναντι του οξειδωτικού φορτίου μειώνεται σημαντικά [29,30]. Είναι σημαντικό επίσης να τονιστεί ότι οι δραστικές ρίζες οξυγόνου αντιδρούν με ακόρεστα λιπαρά οξέα σχηματίζοντας υπεροξειδία λιπαρών οξέων και παραγώγων τους [31] τα οποία μπορούν να εκλύσουν ανοσολογικές αντιδράσεις [32-35]. Μεταξύ των υπεροξειδίων των λιπαρών οξέων η ακρολεΐνη και τα παράγωγά της φαίνεται να σχετίζονται με σοβαρή οξεία αλκοολική ηπατίτιδα σε συνεργασία με προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες [36,37]. Επειδή το CYP2E1 ενεργοποιείται από την αιθανόλη, η κατάχρηση αλκοόλ επιταχύνει το μεταβολισμό και άλλων ουσιών που χρησιμοποιούν το ίδιο κυτόχρωμα όπως η ακεταμινοφαΐνη με παραγωγή μεταβολικών προϊόντων που μπορούν να προκαλέσουν νέκρωση των ηπατοκυττάρων [38].

Η καταλάση έχει βοηθητικό ρόλο σαν ένζυμο μεταβολισμού της αιθανόλης στο ήπαρ (**Εικόνα 1**). Η καταλάση, η οποία βρίσκεται στα υπεροξειδισώματα και φυσιολογικά απομακρύνει το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂), επίσης καταλύει την οξείδωση της αιθανόλης. Το H₂O₂ συμμετέχει σε αυτή την οξείδωση η οποία παράγει ακεταλδεΐδη και νερό. Η καταλάση παίζει σπουδαιότερο ρόλο στον εγκέφαλο όπου οι συγκεντρώσεις της αλκοολικής αφυδρογονάσης και του CYP2E1 είναι σημαντικά μικρότερες συγκριτικά με το ήπαρ [39].

Η ακεταλδεΐδη που σχηματίζεται από όλες τις μεταβολικές οδούς στη συνέχεια οξειδώνεται σε οξικό οξύ σε μια αντίδραση που καταλύεται από την αφυδρογονάση της ακεταλδεΐδης, η οποία επίσης χρησιμοποιεί NAD⁺ ως συμπράγοντα και παράγεται NADH. Το οξικό οξύ εισέρχεται στη συνέχεια στην κυκλοφορία. Η αύξηση των επιπέδων της ακεταλδεΐδης στην κυκλοφορία φαίνεται επίσης να σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή ή/και μειωμένη κάθαρση από την κυτταροπλασματική ή την μιτοχονδριακή ισομορφή της αφυδρογονάσης της ακεταλδεΐδης [40-42].

1.3.3 Παράγοντες που σχετίζονται με την εξέλιξη της αλκοολικής ηπατικής νόσου

Ανάμεσα στα άτομα που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ, το 35% θα εμφανίσει σημαντική ηπατική νόσο. Η εμφάνιση της ηπατικής νόσου σε μεγάλο βαθμό καθορίζεται από παράγοντες που επιδεινώνουν, καθυστερούν ή εμποδίζουν την εξέλιξη της αλκοολικής ηπατικής νόσου.

1.3.3.1 Ο τύπος της κατανάλωσης και το είδος του αλκοολούχου ποτού

Αυτό είναι το πιο σημαντικό στοιχείο που καθορίζει την πρόγνωση της ηπατικής νόσου. Το ποσό και ο τύπος της κατανάλωσης αλκοόλ επηρεάζουν σημαντικά την εμφάνιση και την εξέλιξη της ηπατοπάθειας. Ο κίνδυνος ηπατικής τοξικότητας αυξάνεται όταν υπάρχει κατανάλωση αλκοόλ >21 μονάδες αλκοόλ την εβδομάδα για τους άνδρες και αντίστοιχα >14 μονάδες για τις γυναίκες. Καθημερινή κατανάλωση 40-80g αιθανόλης/ημέρα από τους άντρες και 20-40g/ημέρα από τις γυναίκες για διάστημα άνω των 10-12 ετών έχουν σημαντική προγνωστική αξία για την εξέλιξη σε πιο σοβαρές μορφές ηπατικής νόσου όπως η στεατοηπατίτιδα, η ηπατική ίνωση και η κίρρωση. Η περιστασιακή αλλά άμετρη κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται επίσης ισχυρά με την πρόκληση σοβαρής ηπατοπάθειας αν και σε μικρότερο βαθμό από την καθημερινή σημαντική κατανάλωση. Τέλος, έχει αναφερθεί ότι η κατανάλωση αλκοόλ στη διάρκεια των γευμάτων μειώνει τον

κίνδυνο σοβαρής ηπατοπάθειας χωρίς ωστόσο να υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για τη συγκεκριμένη συσχέτιση [1,43].

1.3.3.2 Φύλο

Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι οι γυναίκες είναι πιο ευάλωτες στην ηπατική βλάβη λόγω της χρήσης αλκοόλ συγκριτικά με τους άντρες. Αυτό φαίνεται να σχετίζεται με τα υψηλότερα επίπεδα αιθανόλης στην κυκλοφορία συγκριτικά με τους άντρες όταν καταναλώνονται ίδιες ποσότητες αλκοόλ. Μία εξήγηση είναι ότι οι γυναίκες έχουν μικρότερη συγκέντρωση νερού στο σώμα τους σε σχέση με τους άντρες αναλογικά με το βάρος σώματος [44]. Επιπρόσθετα ο μειωμένος πρώτος μεταβολισμός της αιθανόλης στο γαστρεντερικό σωλήνα στις γυναίκες λόγω των χαμηλότερων επιπέδων αλκοολικής αφυδρογονάσης επιτρέπει υψηλότερα ποσά αιθανόλης να απορροφηθούν και να εισέλθουν στην πυλαία κυκλοφορία και με αυτό τον τρόπο το ήπαρ στις γυναίκες εκτίθεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις αιθανόλης από ότι στους άντρες [11]. Τέλος σχετιζόμενες με το φύλο διαφορές όσον αφορά τις ηπατικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις και την ευαισθησία των κυττάρων Kupffer στις ενδοτοξίνες φαίνεται να παίζουν επίσης ρόλο στην μεγαλύτερη ευαισθησία που παρουσιάζουν οι γυναίκες στην αλκοολική ηπατική νόσο [11].

1.3.3.3 Ηλικία

Η ηλικία φαίνεται να παίζει ρόλο στην εξέλιξη της ηπατικής νόσου καθώς οι περισσότεροι ασθενείς με αλκοολική ηπατική νόσο παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα της ηπατοπάθειας στις τελευταίες δεκαετίες της ζωής [45]. Η ηλικία είναι επίσης προγνωστικός παράγοντας για τη θνητότητα της αλκοολικής ηπατικής νόσου [46]. Παρά τη συσχέτιση της μεγαλύτερης ηλικίας με την εμφάνιση της χρόνιας ηπατικής νόσου [47-51] λίγα δεδομένα υπάρχουν για τους υποκείμενους μηχανισμούς [52,53]. Τα περισσότερα έως τώρα στοιχεία αφορούν τη συσχέτιση της

μεγαλύτερης ηλικίας με την εμφάνιση κλινικών ευρημάτων από το κεντρικό νευρικό σύστημα [54,55]. Η υψηλότερη εγκεφαλική τοξικότητα σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα φαίνεται να σχετίζεται με ηλικιακές διαφορές που αφορούν την απορρόφηση, τον ηπατικό μεταβολισμό και την απέκκριση της αιθανόλης [56-59]. Σε κάθε περίπτωση, οι υποκείμενοι μηχανισμοί της συσχέτισης της ηλικίας με το βαθμό της τοξικής βλάβης του αλκοόλ στο ήπαρ θα πρέπει να διερευνηθούν σε βάθος καθώς ο αριθμός των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας αναμένεται να διπλασιαστεί έως το 2050 [60].

1.3.3.4 Φυλή

Η εθνικότητα είναι ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την ηλικία και τη σοβαρότητα της εμφάνισης διαφόρων τύπων αλκοολικής ηπατικής νόσου χωρίς ωστόσο να έχουν διευκρινισθεί οι υποκείμενοι μηχανισμοί [61].

1.3.3.5 Γενετικοί παράγοντες

Γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες φαίνεται να καθορίζουν την έναρξη και εξέλιξη της αλκοολικής ηπατικής νόσου. Οι παράγοντες αυτοί φαίνεται να σχετίζονται με πολυμορφισμούς των νουκλεοτιδίων στα ένζυμα που μεταβολίζουν το αλκοόλ, με την κωδικοποίηση γονιδίων και με την συγκέντρωση αντιοξειδωτικών ενζύμων [62-64].

1.3.3.6 Διατροφικοί παράγοντες

Το διατροφικό λίπος είναι ένα μακροσυστατικό και ταυτόχρονα ένας σημαντικός παράγοντας για την τροποποίηση της έκφρασης της αλκοολικής ηπατικής νόσου. Σε πειραματόζωα, η διαιτητική χορήγηση κορεσμένων λιπαρών οξέων ευνοεί την ανάπτυξη αλκοολικής ηπατικής βλάβης ενώ το αντίθετο συμβαίνει με τα ακόρεστα λιπαρά [65,66]. Επιπρόσθετα, η κατανάλωση αλκοόλ σε πειραματικά μοντέλα προκαλεί μεγαλύτερη ηπατική βλάβη όταν υπάρχει ταυτόχρονη δίαιτα υψηλών

λιπαρών συγκριτικά την κατανάλωση αλκοόλ χωρίς δίαιτα υψηλών λιπαρών ή η συγκεκριμένη δίαιτα χωρίς ταυτόχρονη κατανάλωση αλκοόλ [67,68].

1.3.3.7 Φάρμακα

Διάφορα φάρμακα αλληλοεπιδρούν με το αλκοόλ προκειμένου να προκαλέσουν μεγαλύτερη ηπατική βλάβη με κυριότερο εκπρόσωπο την ακεταμινοφαίνη.

1.3.3.8 Παχυσαρκία

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει υψηλότερη συχνότητα και σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό ηπατικής βλάβης σε άτομα με σημαντική κατανάλωση αλκοόλ και μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος [69,70]. Επίσης, πρόσφατες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν κίρρωση και έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας σχετιζόμενη με την ηπατική βλάβη από ότι ασθενείς με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος [71, 72,73].

1.3.3.9 Ιογενείς ηπατίτιδες

Όταν συνυπάρχει αλκοολική και ιογενής ηπατική νόσος, η εξέλιξη της ηπατοπάθειας σχετίζεται με τον ταυτόχρονο μεταβολισμό του ιού και της αιθανόλης [74]. Η λοίμωξη από ηπατίτιδα C είναι ένα κλασσικό παράδειγμα συνέργειας μεταξύ του ιού και του αλκοόλ. Στη συγκεκριμένη ηπατοτρόπο λοίμωξη ο ιός μπορεί να πολλαπλασιαστεί εντός των ηπατοκυττάρων. Η αιθανόλη όχι μόνο ευνοεί τον πολλαπλασιασμό του ιού [75] αλλά επίσης την μετάδοση στα γειτονικά ηπατοκύτταρα μέσω εξωκυτταρικών κυστιδίων [76]. Ο κύριος ηπατοτοξικός μηχανισμός είναι ο συνδυασμός του οξειδωτικού stress που προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας C και από το αλκοόλ [77,78]. Η αύξηση των επιπέδων των πρωτεϊνών του ιού της ηπατίτιδας C οφείλεται τόσο στον αυξημένο πολλαπλασιασμό [79] όσο και στην προκαλούμενη από την αιθανόλη διαταραχή του πρωτεοσωματίου που φυσιολογικά καθαίρει τις πρωτεΐνες του ιού [80]. Σε αντίθεση, ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας δεν πολλαπλασιάζεται στα ηπατοκύτταρα, αλλά οι πρωτεΐνες του ιού συσσωρεύονται ενδοκυτταρικά εξαιτίας διαταραχών των πρωτεοσωματίων

και των λυσοσωματίων λόγω της αιθανόλης [81]. Ωστόσο, η επιτάχυνση της διαδικασίας της ίνωσης και στους δύο τύπους ιογενών λοιμώξεων είναι παρόμοια και έχει να κάνει με την ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων από τα ηπατοκύτταρα που υφίστανται απόπτωση και στην συνέχεια εγκοιλώνονται από τα αστεροειδή κύτταρα [82]. Ακόμη περισσότερο, η αιθανόλη καταστέλλει την εγγενή ανοσία όπως επίσης και την έκφραση γονιδίων για την παραγωγή της ιντερφερόνης στα μολυσμένα από τον ιό ηπατοκύτταρα [83]. Όσον αφορά την ιογενή ηπατίτιδα Β, οι μηχανισμοί που επιταχύνουν την εξέλιξη της ηπατικής νόσου από την αιθανόλη είναι διαφορετικοί από την ηπατίτιδα C δεδομένου ότι ο πολλαπλασιασμός του ιού της ηπατίτιδας Β στα ηπατοκύτταρα δεν προκαλεί απόπτωση των τελευταίων. Ωστόσο, ο μεταβολισμός της αιθανόλης εμποδίζει την ανάδειξη των πεπτιδίων του ιού στην κυτταρική επιφάνεια, οδηγώντας σε μειωμένη αναγνώριση των μολυσμένων ηπατοκυττάρων από τα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα [84] ενώ η χρονιότητα της λοίμωξης σχετίζεται με τη διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας από την αιθανόλη [85]. Από τα ανωτέρω συμπεραίνεται ότι η υπερκατανάλωση αλκοόλ αυξάνει την ευαισθησία των ηπατοκυττάρων στους ηπατοτρόπους ιούς ευνοώντας την εξέλιξη της ηπατικής νόσου προς τα τελικά στάδια.

1.3.3.10 Άξονας λιπώδους ιστού - ήπατος

Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ προκαλεί σημαντικές διαταραχές στο λιπώδη ιστό που ευνοούν την εξέλιξη της αλκοολικής ηπατικής νόσου [86,87]. Η αιθανόλη προκαλεί λιπόλυση η οποία απελευθερώνει ελεύθερα λιπαρά οξέα που με τη σειρά τους προσλαμβάνονται από τα ηπατοκύτταρα επιδεινώνοντας τη στεάτωση [88-90]. Η έντονη χρήση αλκοόλ μειώνει επίσης την έκκριση αδιπονεκτίνης και λεπτίνης από τα ηπατοκύτταρα, παραγόντων που παίζουν σημαντικό ρόλο στη μείωση του φορτίου των λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα [91-94]. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ διαταράσσει τον μεταβολισμό της μεθειονίνης στο λιπώδη ιστό, γεγονός που μέσω διάφορων μεταβολικών οδών ευνοεί περαιτέρω τη λιπόλυση [94-96] και την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών [96].

1.3.3.11 Μείωση της ελαστικότητας του ηπατικού παρεγχύματος

Η αυξανόμενη ίνωση του ήπατος σχετίζεται με μείωση της ηπατικής ελαστικότητας και ακαμψία (σκληρία) του παρεγχύματος [97]. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι σε περιβάλλον μεγαλύτερης ηπατικής ακαμψίας τα ηπατοκύτταρα εμφανίζουν μεγαλύτερο βαθμό απόπτωσης και μολυσματικότητας από τους ηπατοτρόπους ιούς. Αυτό έχει σαν συνέπεια με βάση όσα αναφέρθηκαν προηγουμένως τη μεγαλύτερη ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων και την επιδείνωση της ίνωσης [82,98,99].

1.4 Παθογενετικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την εμφάνιση και την εξέλιξη της ίνωσης

1.4.1 Παρακρινική δράση των ηπατοκυττάρων

1.4.1.1 Οξειδωτικό stress

Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου, οι οποίες δημιουργούνται στα ηπατοκύτταρα, έχει αποδειχθεί σε κυτταρικές καλλιέργειες ότι ενεργοποιούν τα αστεροειδή κύτταρα και διεγείρουν την παραγωγή κολλαγόνου [100].

1.4.1.2 Ο ρόλος της ακεταλδεΐδης

Η ακεταλδεΐδη που παράγεται στα ηπατοκύτταρα από τον έμμεσο μεταβολισμό της αιθανόλης μπορεί να εισέλθει στα αστεροειδή κύτταρα με παρακρινικό τρόπο. Πρόκειται για ινοποιό ουσία καθώς σε καλλιέργειες αστεροειδών κυττάρων διεγείρει την έκφραση γονιδίων υπεύθυνων για την παραγωγή κολλαγόνου τύπου I [101,102]. Η ινοποιός δράση της ακεταλδεΐδης μπορεί επίσης να εκφράζεται μέσω της αύξησης παραγωγής του παράγοντα TGF-β1 [103] αν και φαίνεται ότι υπάρχουν κι άλλοι μηχανισμοί που δεν έχουν διευκρινισθεί.

1.4.2 Ο παρακρινικός ρόλος των κυττάρων Kupffer

Τα κύτταρα Kupffer επενδύουν το εσωτερικό των κολποειδών του ήπατος. Είναι φαγοκυτταρικά, αντιπροσωπεύουν το 20% των μη παρεγχυματικών κυττάρων και προσλαμβάνουν τις σωματιδιακές ουσίες των αιμοφόρων αγγείων. Ουσιαστικά απομακρύνουν βακτήρια και άλλα ξένα σώματα που εισέρχονται στο αίμα από το έντερο μέσω της πυλαίας φλέβας. Τα κύτταρα Kupffer ως απάντηση στο ερέθισμα του αλκοόλ εκκρίνουν TNF-α, δραστικές ρίζες οξυγόνου και άλλους φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές. Αυτά με τη σειρά τους προκαλούν την απόπτωση των ηπατοκυττάρων και με αυτό τον τρόπο ενεργοποιούν τα αστεροειδή κύτταρα για την παραγωγή κολλαγόνου [104-108].

1.4.3 Απόπτωση των ηπατοκυττάρων

Η απόπτωση είναι μία μορφή κυτταρικού θανάτου που χαρακτηρίζεται από ένα προγραμματισμένο κατακερματισμό του πυρήνα και τελικά του κυττάρου. Η απόπτωση φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη της αλκοολικής ηπατικής βλάβης [109]. Επιπρόσθετα, η απόπτωση των ηπατοκυττάρων είναι αυξημένη σε ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα και σχετίζεται με τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου [110] ενώ σε πειραματικά μοντέλα, ο μεγαλύτερος βαθμός απόπτωσης των ηπατοκυττάρων σχετίζεται με αύξηση του ποσοστού της ίνωσης [111]. Η ηπατοκυτταρική απόπτωση είναι μία διαδικασία η οποία διεγείρει την αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών παραγόντων οι οποίοι ενεργοποιούν τα αστεροειδή κύτταρα για την παραγωγή κολλαγόνου [112]. Η φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών σωματίων των ηπατοκυττάρων από τα αστεροειδή κύτταρα και τα κύτταρα Kupffer ενεργοποιεί γονίδια που εκφράζουν παράγοντες, όπως ο TGF-β1, που επίσης ενεργοποιούν τα αστεροειδή κύτταρα για την παραγωγή κολλαγόνου [113].

1.4.4 Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας σε συνδυασμό με το αλκοόλ

Το ήπαρ έχει κυρίως φυσική ανοσία που περιλαμβάνει τα κύτταρα Kupffer, τα natural killer (NK) κύτταρα καθώς και τις κυτταροκίνες ιντερφερόνη-α και

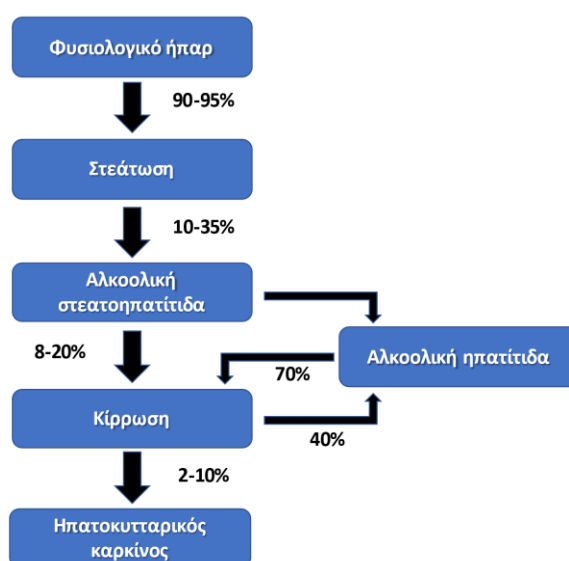
ιντερφερόνη-γ. Οι παράγοντες της φυσικής ανοσίας φαίνεται ότι έχουν ανασταλτικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της ίνωσης [114-118]. Αντιθέτως η εκσεσημασμένη χρήση αλκοόλ φαίνεται ότι καταστέλλει όλα τα σκέλη της κυτταρικής ανοσίας με αποτέλεσμα να ευνοείται η δημιουργία και εξέλιξη της ίνωσης [119-124].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ – ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

2.1 Στάδια της αλκοολικής ηπατικής βλάβης

Οι μορφές της αλκοολικής νόσου του ήπατος περιλαμβάνουν τη στεάτωση, την στεατοηπατίτιδα, την ίνωση, την κίρρωση και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [125-128] όπως φαίνεται στην **Εικόνα 2**. Τα στάδια αυτά σε κάποιους ασθενείς μπορούν να συνυπάρχουν.

Εικόνα 2. Στάδια αλκοολικής ηπατικής βλάβης



2.1.1 Αλκοολική στεάτωση – στεατοηπατίτιδα

Οι περισσότεροι ασθενείς με αλκοολική ηπατική νόσο (90-95%) έχουν ηπατική στεάτωση, δηλαδή συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα. Η στεάτωση είναι συνήθως ασυμπτωματική και αναστρέφεται περίπου 6 εβδομάδες μετά τη διακοπή του αλκοόλ. Ωστόσο, με τη συνέχιση της κατανάλωσης αλκοόλ, 10-35% αυτών των ασθενών θα παρουσιάσουν μία πιο σοβαρή ηπατική βλάβη, τη στεατοηπατίτιδα η οποία χαρακτηρίζεται παθολογοανατομικά από αεροσφαιροειδή διόγκωση (ballooning) και εκφύλιση των ηπατοκυττάρων και δημιουργία σωματίων Mallory–Denk μέσα στα ηπατοκύτταρα. Τα σωματίδια Mallory–Denk βρίσκονται κοντά στον πυρήνα των ηπατοκυττάρων και αποτελούνται από άμορφο ηωσινοφιλικό υλικό πρωτεϊνικής σύνθεσης. Υπάρχει επίσης σημαντική ηπατική φλεγμονή με πολυμορφοπυρηνική διήθηση καθώς και διήθηση από λευκοκύτταρα όπως T κύτταρα και NK κύτταρα [125-128].

2.1.2 Αλκοολική ηπατίτιδα

Ένας σχετικά μικρός αριθμός ασθενών με ιστορικό σημαντικής και παρατεταμένης κατανάλωσης αλκοόλ εκτός από την παθολογοανατομική εικόνα της στεατοηπατίτιδας παρουσιάζει το κλινικό σύνδρομο της αλκοολικής ηπατίτιδας, το οποίο μπορεί να εμφανιστεί με ίκτερο και άλλες εκδηλώσεις ηπατικής ανεπάρκειας όπως ηπατική εγκεφαλοπάθεια, διαταραχή πηκτικότητας και ασκίτη. Οι ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα παρουσιάζουν έντονη ηπατική φλεγμονή και ποικίλο βαθμό ίνωσης ενώ περίπου το 70% θα καταλήξει σε κίρρωση λόγω της έκκρισης μεγάλης ποσότητας κολλαγόνου από τα αστεροειδή κύτταρα. Αρχικά στην αλκοολική ηπατίτιδα υπάρχει περικυττάρια ίνωση η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε γεφυροποιοί ίνωση. Η ηπατική ίνωση στα αρχικά της στάδια μπορεί να είναι αναστρέψιμη όταν ο ασθενής διακόψει την κατανάλωση αλκοόλ. Ωστόσο, όταν ο ασθενής συνεχίζει την κατανάλωση αλκοόλ η χρόνια φλεγμονή και η εξελισσόμενη ινογένεση οδηγούν στην αντικατάσταση του ηπατικού ιστού από ινώδη ιστό [125-128]. Οι ασθενείς με αλκοολική κίρρωση θα παρουσιάσουν τουλάχιστο ένα επεισόδιο αλκοολικής ηπατίτιδας σε ποσοστό περίπου 40%.

2.1.3 Αλκοολική κίρρωση

Τα κύρια παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της κίρρωσης είναι η ανάπτυξη αναγεννητικών οζιδίων που περιβάλλονται από ινώδη διαφραγμάτια. Η κίρρωση εξελίσσεται από μία αντιρροπούμενη φάση όπου το λειτουργικό τμήμα του ήπατος έχει ακόμη τη δυνατότητα να αναπληρώνει το κατεστραμμένο τμήμα σε μία μη αντιρροπούμενη φάση, στην οποία ο ινώδης ιστός αντικαθιστά σε μεγάλο ποσοστό το ηπατικό παρέγχυμα. Η μη αντιρροπούμενη φάση χαρακτηρίζεται από σημαντική αύξηση της πυλαίας υπέρτασης και/ή ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, κάποιος βαθμός φλεγμονώδους ηπατίτιδας είναι πιθανό να παραμένει στους κίρρωτικούς ασθενείς ενώ το ηπατικό λίπος σταδιακά εξαφανίζεται [1,129,130].

2.2 Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα και διάγνωση της αλκοολικής κίρρωσης

2.2.1 Κλινικά ευρήματα

Οι περισσότεροι ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο θα είναι ασυμπτωματικοί. Τα πρώτα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν εύκολη κόπωση, αδυναμία, απώλεια όρεξης, ήπια ενοχλήματα στο δεξιό υποχόνδριο και απώλεια βάρους. Με την έναρξη της ρήξης αντιρρόπησης οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν εκδηλώσεις πυλαίας υπέρτασης όπως ασκίτης, περιφερικό οίδημα και ηπατική εγκεφαλοπάθεια και τελικά ίκτερο ως ένδειξη ηπατικής ανεπάρκειας [130,131]. Αναλυτική αναφορά στις εκδηλώσεις της πυλαίας υπέρτασης θα γίνει στη συνέχεια. Τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης σε ασθενείς με κίρρωση περιγράφονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1. Ευρήματα υπέρ κίρρωσης στη φυσική εξέταση

Γενικά	Μυϊκή ατροφία , ίκτερος
Κεντρικό νευρικό σύστημα	Αστηριξία, υπνηλία, σύγχυση
Κεφαλή	Ηπατική απόπνοια, διόγκωση παρωτίδων, κίτρινη χρώση των σκληρών χιτώνων του οφθαλμού και του βλεννογόνου στην υπογλώσσια περιοχή λόγω του ικτέρου, αραχνοειδή αιμαγγειώματα

Κορμός	Γυναικομαστία, αραχνοειδή αιμαγγειώματα, αραίωση τριχοφυΐας μασχάλης
Κοιλιά	Ασκίτης, κεφαλή μέδουσας, ηπατομεγαλία, αιμορροΐδες, σπληνομεγαλία
Χέρια και νύχια	Πληκτροδακτυλία, σύσπαση Dupuytren (ίνωση παλαμιαίας περιτονίας), παλαμιαίο ερύθημα, ατροφία θέναρος και οπισθέναρος, νύχια του Terry (λευκονυχία)
Ουροποιογεννητικό	Ατροφία όρχεων
Κάτω άκρα	Οίδημα, πετέχιες

2.2.2 Εργαστηριακά ευρήματα

Ο εργαστηριακός έλεγχος στην πρώιμη αντιρροπούμενη φάση μπορεί να είναι φυσιολογικός. Εργαστηριακά ευρήματα που θέτουν την υπόνοια της κίρρωσης σε ασθενείς με εκσεσημασμένη μακροχρόνια κατανάλωση αλκοόλ περιλαμβάνουν την υπαλβουμιναιμία (<3.5g/dL), την θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων<150.000/μL) και την παράταση του χρόνου προθρομβίνης και του INR (International Normalized Ratio). Η υπαλβουμιναιμία και η παράταση του χρόνου προθρομβίνης και του INR οφείλονται σε συνθετικές διαταραχές του ήπατος λόγω της ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας. Η θρομβοπενία οφείλεται κυρίως στην σπληνομεγαλία λόγω της πυλαίας υπέρτασης καθώς και στην τοξική δράση του αλκοόλ στο μυελό των οστών. Εκτός από τη θρομβοπενία, η οποία είναι συνήθως πρώιμο εύρημα, θα επηρεαστούν προοδευτικά η ερυθρά και αργότερα η λευκή σειρά με εμφάνιση αναιμίας και στη συνέχεια λευκοπενίας. Επίσης, αναλόγως της βαρύτητας της κατανάλωσης αλκοόλ και της κίρρωσης μπορεί να παρατηρηθούν αύξηση των τρανσαμινασών με υπεροχή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης και της ολικής χολερυθρίνης [131,132].

2.2.3 Διάγνωση της αλκοολικής κίρρωσης

Για τη διάγνωση της αλκοολικής κίρρωσης πρέπει πρώτα αιτιολογικά να τεκμηριωθεί από αναφορές του ασθενούς και το περιβάλλοντος η μακροχρόνια κατανάλωση αλκοόλ (συνήθως >10-12 έτη) σε επίπεδα που προδιαθέτουν για την ανάπτυξη ηπατικής νόσου όπως προαναφέρθηκαν. Ένα κοινώς αποδεκτό

βιβλιογραφικά μέσο όριο κατανάλωσης αλκοόλ για άνδρες και για γυναίκες που σχετίζεται με την εμφάνιση κίρρωσης είναι τα 40g/ημέρα [133]. Στη συνέχεια θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες κίρρωσης [134] όπως αναφέρονται στον **Πίνακα 2**. Η οριστική διάγνωση της κίρρωσης του ήπατος ως τελικό στάδιο ίνωσης θα γίνει με διαδερμική βιοψία ήπατος [131,134]. Όταν η διαδερμική βιοψία δεν είναι εφικτή λόγω παρουσίας ασκίτη ή αιμορραγικής διάθεσης (παράταση χρόνου προθρομβίνης ή σημαντική θρομβοπενία) μπορεί να ληφθεί ηπατικός ιστός με διασφαγική βιοψία σε κέντρα όπου υπάρχει αυτή η δυνατότητα.

Πίνακας 2. Κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα ενδεικτικά της αιτιολογίας της κίρρωσης

Αιτιολογία	Χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου	Εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα
Αλκοολική νόσος του ήπατος	Έλεγχος για διαταραχή χρήσης αλκοόλ, ιστορικό σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλ	Τιμές ασπαρτικής αμινοτρασφεράση/τιμές αλανίνης αμινοτρασφεράσης >2 στο 70% των ασθενών, αύξηση γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης, αύξηση μέσου όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων
Χρόνια ηπατίτιδα Β	Γέννηση σε ενδημικές χώρες	Αντιγόνο επιφανείας (HBsAg) Αντίσωμα έναντι αντιγόνου του πυρήνα (anti-core) Ανίχνευση DNA του ιού
Χρόνια ηπατίτιδα C	Γέννηση 1945-1965, χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, μετάγγιση αίματος πριν το 1990, δερματοσιζία	Αντίσωμα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C Ανίχνευση RNA του ιού
Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος	Παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, στεατοηπατίτιδα	Λιπώδες ήπαρ στην απεικόνιση, βιοψία ήπατος
Αυτοάνοση ηπατίτιδα	Νέες και μέσης ηλικίας γυναίκες	Αντιπυρηνικά αντισώματα ή/και αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών σε τίτλο $\geq 1:80$, αύξηση ανοσοσφαιρίνης G >1.5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου
Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα	Μέσης ηλικίας γυναίκες, συνυπάρχει συχνά σύνδρομο Sjogren, 10% συνυπάρχει αυτοάνοση ηπατίτιδα	Χολόσταση, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης, θετικά αντιμιτοχονδριακά αντισώματα
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα	Μέσης ηλικίας άνδρες, συχνά φλεγμονώδης νόσος του εντέρου	Χολόσταση, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης, αντισώματα έναντι ουδετερόφιλων στο 70%, μαγνητική χολαγειογραφία
Αιμοχρωμάτωση	Αυτόσωμη υπολειπόμενη νόσος	Ferritin $\geq 250-300$ ng/mL, κορεσμός τρανσφερίνης >45%, γενετική ανάλυση
Νόσος Wilson	Αυτόσωμη υπολειπόμενη νόσος, ηλικία	Μειωμένη σερουλοπλασμίνη ορού, αύξηση χαλκού

	<40 ετών με χρόνια ηπατοπάθεια/λιπώδες ήπαρ, δακτύλιοι Kayser-Fleischer	ορού και ούρων, βιοψία ήπατος, γενετική ανάλυση
Έλλειψη α1 αντιθρυψίνης	Αυτόσωμη υπολειπόμενη νόσος, πνευμονικό εμφύσημα	Μειωμένη α1 αντιθρυψίνη ορού, γενετική ανάλυση

Στον ηπατικό ιστό αναγνωρίζεται το ποσοστό της ίνωσης και βαθμολογείται από 0 έως 4 σύμφωνα με το METAVIR scoring system (**Πίνακας 3**) με το 4 να αντιστοιχεί στην κίρρωση. Ωστόσο, η βιοψία ήπατος δεν είναι αναγκαία στις περισσότερες περιπτώσεις αλκοολικής κίρρωσης και πραγματοποιείται όταν υπάρχει διαγνωστική αμφιβολία ή σε ασθενείς που συμμετέχουν σε προοπτικές κλινικές μελέτες.

Πίνακας 3. Βαρύτητα ίνωσης σύμφωνα με το METAVIR scoring system

F0	Καμία ίνωση
F1	Ήπια ίνωση – ίνωση περιαγγειακή χωρίς παρουσία διαφραγματίων
F2	Μέτρια ίνωση - ίνωση περιαγγειακή και παρουσία λίγων διαφραγματίων (γεφυροποιός ίνωση)
F3	Σοβαρή ίνωση με πολυάριθμα διαφραγμάτια χωρίς κίρρωση
F4	Κίρρωση

Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση της αλκοολικής κίρρωσης θα βασιστεί στα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω σε συνδυασμό με τα απεικονιστικά και τα ενδοσκοπικά ευρήματα. Ο υπέρηχος κοιλίας μπορεί να αναδείξει ευρήματα συμβατά με κίρρωση του ήπατος (ηπατικοί όζοι, διόγκωση κερκοφόρου λοβού, σπληνομεγαλία, παράπλευρο δίκτυο, ασκίτης) αλλά η ευαισθησία του είναι χαμηλή (40-57%) [135,136]. Αντιθέτως η αξονική τομογραφία παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία στη διάγνωση της κίρρωσης που φτάνει το 90% [137]. Οι απεικονιστικές εξετάσεις μπορούν επίσης να εκτιμήσουν την παρουσία ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο το οποίο είναι διαθέσιμο τα τελευταία έτη για την εκτίμηση του βαθμού της ίνωσης

και τη διάγνωση της κίρρωσης είναι η ηπατική ελαστογραφία η οποία έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την βιοψία ήπατος. Πρόκειται για μία υπερηχογραφική τεχνική με μία εξειδικευμένη κεφαλή (Fibro-Scan) που εκτιμά τη σκληρότητα (ακαμψία) του ηπατικού παρεγχύματος σε μονάδες kilopascals (kPa) μέσω της ταχύτητας μετάδοσης χαμηλής συχνότητας διατμητικών κυμάτων διαμέσου του ηπατικού παρεγχύματος. Η διάρκεια της εξέτασης είναι 5-10 λεπτά και μπορεί να πραγματοποιηθεί σε εξωτερική βάση [131,134]. Σε μία μετανάληυση 10.000 ασθενών η ευαισθησία και η ειδικότητα της ηπατικής ελαστογραφίας στην διάγνωση της ίνωσης και της κίρρωσης ήταν 81% και 88% αντίστοιχα ενώ είναι ακριβής στον αποκλεισμό της κίρρωσης (αρνητική προγνωστική αξία >90%) [138]. Μία πρόσφατη μεγάλη μετα-ανάληυση 14 μελετών ανέδειξε το όριο των 12.5kPa πάνω από το οποίο εκτιμάται ότι ο ασθενής έχει κίρρωση. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι η διαγνωστική αξία της ηπατικής ελαστογραφίας ήταν εφάμλλη της βιοψίας ήπατος [139]. Η ηπατική ελαστογραφία δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται στην φάση της οξείας ηπατικής φλεγμονής γιατί μπορεί να υπερεκτιμήσει την παρουσία κίρρωσης [138].

Τα ενδοσκοπικά ευρήματα που συνηγορούν για την παρουσία πυλαίας υπέρτασης είναι το οίδημα του βλεννογόνου του στομάχου (πυλαία υπερτασική γαστροπάθεια) και οι κίρσοι του οισοφάγου και του στομάχου. Η γαστροσκόπηση πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς στους οποίους τα υπόλοιπα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της παρουσίας κίρρωσης [130,134]. Η παρουσία κίρσων είναι πλέον πιθανή σε ασθενείς με τιμές >20kPa στην ελαστογραφία ήπατος και αριθμό αιμοπεταλίων <150.000/mm³. Επαναληπτική ενδοσκόπηση πρέπει να γίνεται κάθε 2-3 έτη σε απουσία κίρσων και ετησίως όταν υπάρχουν κίρσοι [140].

2.2.4 Εκτίμηση της βαρύτητας και της πρόγνωσης της κίρρωσης

Για την εκτίμηση της βαρύτητας της κίρρωσης χρησιμοποιούνται συστήματα διαβάθμισης όπως είναι τα Child-Pugh και MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Για την εκτίμηση των Child-Pugh βαθμολόγησης και κατάταξης εκτιμώνται οι εξής παράγοντες: ασκίτης, εγκεφαλοπάθεια, αλβουμίνη ορού, χολερυθρίνη ορού

και INR (<https://www.mdcalc.com/child-pugh-score-cirrhosis-mortality>) όπως φαίνεται στον **Πίνακα 4**. Ανάλογα με την βαθμολογία που θα συγκεντρωθεί ο ασθενής θα ταξινομηθεί ως Child-Pugh A (5-6 βαθμοί), Child-Pugh B (7-9 βαθμοί) και Child-Pugh C (10-15 βαθμοί). Η Child-Pugh A κατάταξη αντιπροσωπεύει συνήθως την πρώιμη κίρρωση ενώ η Child-Pugh B και C την προχωρημένη ηπατική νόσο. Η αύξηση στην κατάταξη κατά Child-Pugh σχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα. Το MELD (<https://www.mdcalc.com/meld-score-model-end-stage-liver-disease-12-older>) είναι ένας λογαριθμικός τύπος που συνυπολογίζει την ολική χολερυθρίνη ορού, την κρεατινίνη ορού και το INR. Το εύρος της βαθμολόγησης κατά MELD είναι 6-40. Όταν η βαθμολογία είναι >12 συνδυάζεται με περισσότερες επιπλοκές της κίρρωσης και υψηλότερη θνητότητα [134].

Πίνακας 4. Βαθμολόγηση και κατάταξη κατά Child-Pugh

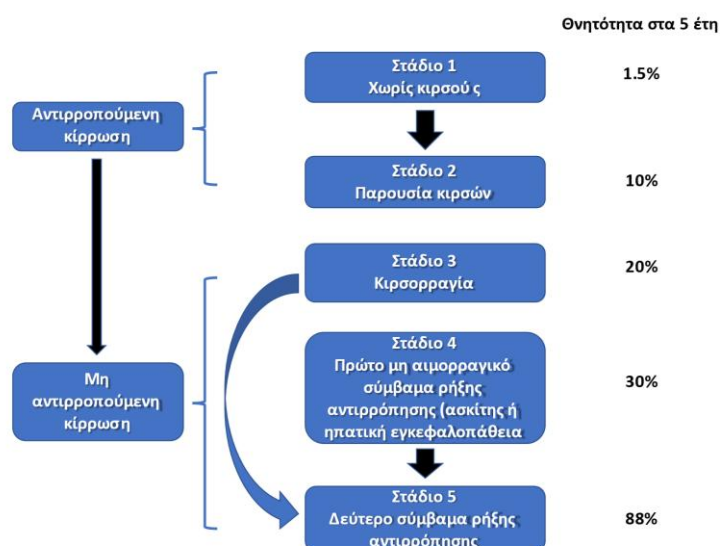
Παράμετρος	Βαθμοί		
	1	2	3
Ολική χολερυθρίνη ορού (mg/dl)	<2	2-3	>3
Αλβουμίνη ορού (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Ασκίτης	Όχι	1 ^{ου} βαθμού ή υποχωρεί με τη θεραπεία	2 ^{ου} /3 ^{ου} βαθμού ή ανθεκτικός
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	Όχι	1 ^{ου} /2 ^{ου} βαθμού ή υποχωρεί με τη θεραπεία	3 ^{ου} /4 ^{ου} βαθμού ή δεν υποχωρεί με τη θεραπεία
Βαθμοί 5-6: Child-Pugh A Βαθμοί 7-9: Child-Pugh B Βαθμοί 10-15: Child-Pugh C			

2.2.5 Ρήξη αντιρρόπησης και κλινική σταδιοποίηση της κίρρωσης

Αντιρροπούμενη ορίζεται η κίρρωση που δεν συνοδεύεται από συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης, δηλαδή μείζονες επιπλοκές της πυλαίας υπερτάσεως όπως είναι ο ασκίτης, η εγκεφαλοπάθεια και η κίρρωση [130,134]. Η παρουσία των ανωτέρω συμβαμάτων ορίζει την παρουσία μη αντιρροπούμενης κίρρωσης. Η ύπαρξη γαστροοισοφαγικών κίρσων μόνο δεν σημαίνει ρήξη της αντιρρόπησης. Τόσο η αντιρροπούμενη όσο και η μη αντιρροπούμενη κίρρωση σταδιοποιούνται

περαιτέρω ανάλογα με το είδος και τον αριθμό των επεισοδίων ρήξης αντιρρόπησης σύμφωνα με την τρέχουσα προτεινόμενη σταδιοποίηση του D' Amico et al με κάθε επόμενο στάδιο να συνοδεύεται από υψηλότερη θνητότητα [141]. Η ρήξη αντιρρόπησης είναι απαραίτητη προϋπόθεση για εγγραφεί ένας ασθενής με κίρρωση στη λίστα μεταμόσχευσης ήπατος σε συνδυασμό με MELD score >15. Ειδικά για τους ασθενείς με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας απαιτείται επιπλέον διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλ για τουλάχιστο 6 μήνες. Εάν ο ασθενής είναι τάξης Child-Pugh C πιθανώς το μεταμοσχευτικό κέντρο να θεωρήσει αρκετό ένα διάστημα 3 μηνών δεδομένου του χαμηλού προσδόκιμου επιβίωσης [130,134].

Εικόνα 3. Τρέχουσα κλινική σταδιοποίηση της κίρρωσης (οποιασδήποτε αιτιολογίας)



2.2.6 Κύρια συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης

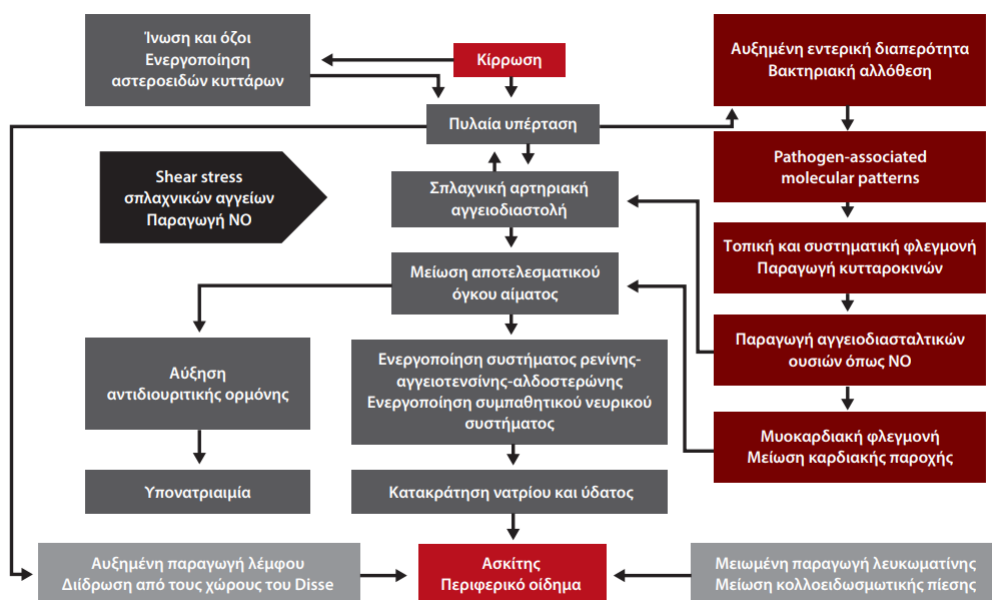
2.2.6.1 Ασκίτης

Ο ασκίτης είναι η συλλογή υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Υπάρχουν τρεις βαθμοί βαρύτητας της ασκίτικης συλλογής. Ο πρώτος βαθμός αφορά τον ασκίτη ο οποίος δεν ανιχνεύεται κλινικά αλλά μόνο υπερηχογραφικά. Αυτό συμβαίνει όταν η ασκίτικη συλλογή είναι <1500-1000ml ανάλογα με το σωματότυπο του ασθενούς. Ο δεύτερος και τρίτος βαθμός αφορούν τον κλινικά εμφανή ασκίτη με τον τρίτο βαθμό να αντιπροσωπεύει τον ασκίτη υπό τάση [130]. Σε κάθε κλινικά εμφανή ασκίτη θα πρέπει να πραγματοποιείται διαγνωστική παρακέντηση. Η διαγνωστική

παρακέντηση εκτός των άλλων θα δώσει πληροφορίες για την αλβουμίνη και τις ολικές πρωτεΐνες του ασκτικού υγρού. Όταν η τιμή της κλίσης αλβουμίνης (αλβουμίνη ορού μείον την αλβουμίνη του ασκτικού υγρού) είναι >1.1 υποδηλώνει ασκίτη οφειλόμενο σε πυλαία υπέρταση [130]. Επίπεδα ολικών πρωτεϊνών στο ασκτικό υγρό $<1.5\text{g/dL}$ σχετίζονται με χαμηλή συγκέντρωση οψωνινών. Αυτό συνεπάγεται μειωμένη ικανότητα για φαγοκυττάρωση και ευπάθεια του ασκτικού υγρού σε βακτηριακές λοιμώξεις. Η διαγνωστική παρακέντηση θα δώσει επίσης πληροφορίες για την ύπαρξη λοίμωξης εντός του ασκτικού υγρού που ορίζεται ως αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα.

Παθογενετικά στη δημιουργία του ασκίτη κομβικό ρόλο παίζει η σπλαχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή (Εικόνα 4) η οποία ευθύνεται για τις αιμοδυναμικές διαταραχές της κίρρωσης και συμβάλλει στην δημιουργία της πυλαίας υπέρτασης και της υπερδυναμικής κυκλοφορίας [142]. Η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία της σπλαχνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής [143].

Εικόνα 4. Παθογένεση του ασκίτη στην κίρρωση



Στην κίρρωση συμβαίνει εντερική βακτηριακή υπερανάπτυξη και λόγω του οιδήματος του εντερικού βλεννογόνου βακτηρίδια του εντέρου και τμήματα του περιβλήματος τους που αποκαλούνται λιποπολυσακχαρίδιο ή ενδοτοξίνη περνούν στην πυλαία κυκλοφορία. Ωστόσο, το βακτηριακό φορτίο που φτάνει αιματογενώς στο ήπαρ δεν καθαίρεται επαρκώς από τα κύτταρα του Kupffer λόγω της ηπατικής δυσπραγίας. Ένα σημαντικό μέρος του βακτηριακού φορτίου θα παρακάμψει το ήπαρ περνώντας κατευθείαν στη συστηματική κυκλοφορία μέσω του παράπλευρου δικτύου. Η συστηματική ενδοτοξιναιμία διεγείρει ένα καταρράκτη παραγωγής κυτταροκινών οι οποίες διεγείρουν την συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου. Τα αυξημένα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου σε συνδυασμό με τους φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές προκαλούν σπλαχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή. Η αρτηριακή αγγειοδιαστολή ακολούθως δημιουργεί συνθήκες λειτουργικής υποογκαιμίας με ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών, αρχικά το σύστημα ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα τα οποία προκαλούν νεφρική κατακράτηση νατρίου και ύδατος μέσω της αλδοστερόνης και της νοραδρεναλίνης, αντίστοιχα. Στα προχωρημένα στάδια της κίρρωσης διεγείρεται και η αντιδιουρητική ορμόνη με εντονότερη κατακράτηση ύδατος η οποία ευθύνεται για την υπονατριαιμία που παρατηρείται συχνά στην κίρρωση παρά τη σημαντική κατακράτηση νατρίου. Αυτή η συνεχής κατακράτηση νατρίου και ύδατος ευθύνεται κατά κύριο λόγο για τη δημιουργία ασκίτη και περιφερικών οιδημάτων. Η αυξημένη υδροστατική πίεση της πυλαίας κυκλοφορίας λόγω των αυξημένων ενδοηπατικών αντιστάσεων και η μειωμένη κολλοειδωσμητική πίεση λόγω της υποαλβουμιναιμίας συμβάλλουν επίσης στην οιδηματώδη κατάσταση της κίρρωσης [142,143]. Για την αντιμετώπιση του ασκίτη πρώτου βαθμού δεν χρειάζεται ειδική θεραπεία πλην άναλου διαίτας χωρίς ωστόσο να υπάρχουν σαφή δεδομένα. Η αντιμετώπιση του ασκίτη δευτέρου και τρίτου βαθμού περιγράφεται στους Πίνακες 5 και 6, αντίστοιχα και έχει ως βάση τη διουρητική θεραπεία.

2.2.6.2 Κιρσορραγία

Η ρήξη των γαστροοισοφαγικών κιρσών είναι μία σημαντική ρήξη αντιρρόπησης στον κίρρωτικό ασθενή με τη θνητότητα του κάθε επεισοδίου να είναι περίπου 15-25%

στις 6 εβδομάδες. Υπάρχουν διάφοροι ορισμοί για την κίρσορραγία. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες Baveno V, η κίρσορραγία ορίζεται ως η αιμορραγία οισοφαγικού ή γαστρικού κίρσου τη στιγμή της ενδοσκόπησης ή η παρουσία μεγάλων οισοφαγικών κίρσων και αίματος στον στόμαχο χωρίς άλλη αναγνωρίσιμη αιτία αιμορραγίας [144]. Η Ασιατική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος έχει ορίσει την κίρσορραγία ως αιματέμεση εντός 24 ωρών από την παρουσίαση του ασθενούς και/ή συνεχιζόμενη μέλαινα με την τελευταία αιμορραγική κένωση εντός 24 ωρών σε ασθενή με πυλαία υπέρταση [145].

Πίνακας 5. Συστάσεις για την αντιμετώπιση του ασκίτη 2^{ου} βαθμού

Άναλος δίαιτα	• 80-120 mmol νατρίου (4,6-6,9 gr χλωριούχου νατρίου)
Πρώτο επεισόδιο	• Έναρξη σπιρονολακτόνης 100 mg • Προοδευτική αύξηση κατά 100 mg/72 ώρες έως μέγιστο 400 mg αν δεν υπάρχει ανταπόκριση
Μη ανταπόκριση στη σπιρονολακτόνη (μείωση σωματικού βάρους <2 kg/εβδομάδα) ή υπερκαλιαιμία	• Έναρξη φουροσεμίδης 40 mg • Προοδευτική αύξηση κατά 40 mg/72 ώρες έως μέγιστο 160 mg αν δεν υπάρχει ανταπόκριση
Χρόνιος ή υποτροπιάζων ασκίτης	• Ταυτόχρονη έναρξη σπιρονολακτόνης και φουροσεμίδης (θεραπευτικό σχήμα όπως ανωτέρω)
Μη ανταπόκριση στη φουροσεμίδα	• Διακοπή φουροσεμίδης • Έναρξη τορασεμίδης 20 mg και προοδευτική αύξηση κατά 20 mg/72 ώρες έως μέγιστο 60 mg αν δεν υπάρχει ανταπόκριση
Στόχοι διουρητικής θεραπείας	• Μείωση σωματικού βάρους έως 0,5 kg/ημέρα σε ασθενείς χωρίς περιφερικό οίδημα και έως 1 kg/ημέρα σε ασθενείς με περιφερικό οίδημα • Μείωση σωματικού βάρους >2 kg/εβδομάδα • Νάτριο/κάλιο ούρων (τυχαίο δείγμα) >1
Υφεση ασκίτη	Μείωση των διουρητικών στην ελάχιστη δυνατή δόση
Δεν ξεκινάμε διουρητική θεραπεία	• Πριν τη διόρθωση διαταραχών όπως: αιμορραγία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχές του καλίου • Επίμονη ηπατική εγκεφαλοπάθεια • Ενεργός λοίμωξη
Διακοπή όλων των διουρητικών	• Σοβαρή υπονατρίαζία (<125-120 mmol/L) • Οξεία νεφρική βλάβη (κρεατινίνη ορού >2 mg/dl) • Επιδεινούμενη εγκεφαλοπάθεια • Σοβαρές μυϊκές κράμπες
Διακοπή φουροσεμίδης	Σοβαρή υποκαλιαιμία (<3 mmol/L)
Διακοπή σπιρονολακτόνης	• Σοβαρή υπερκαλιαιμία (>6 mmol/l) • Επώδυνη γυναικομαστία (αντικατάσταση με επλερενόνη)
Επώδυνες κράμπες	• Εγχύσεις αλβουμίνης • Βακλοφαίνη (10 mg, 1 έως 3 φορές/ημέρα) • Καρνιτίνη 1200 mg/ημέρα

Πίνακας 6. Συστάσεις για την αντιμετώπιση του ασκίτη 3^{ου} βαθμού

Άναλος διαίτα	80-120 mmol νατρίου (4,6-6,9 gr χλωριούχου νατρίου)
Παρακέντηση μεγάλου όγκου (>5 L)	<ul style="list-style-type: none"> • Αρχική αντιμετώπιση εκλογής • Το ασκитικό υγρό αφαιρείται όλο σε μία παρακέντηση • Η θρομβοπενία και η παράταση του INR δεν αποτελούν αντενδείξεις για την παρακέντηση • Μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη ή αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα
Αλβουμίνη μετά την παρακέντηση	<ul style="list-style-type: none"> • Όταν αφαιρούνται >5 L ασκитικού υγρού • 8 g/L αφαιρούμενου ασκитικού υγρού • Σε παρακεντήσεις μικρού όγκου (<5L) κατά την κρίση του θεράποντα
Έναρξη διουρητικών	<ul style="list-style-type: none"> • Αμέσως μετά την παρακέντηση μεγάλου όγκου • Ταυτόχρονη έναρξη φουροσεμίδης-σπιρονολακτόνης • Αν ο ασθενής ήταν ήδη σε διουρητική αγωγή διπλασιάζουμε τη δόση

Πρόληψη του πρώτου επεισοδίου κίρσορραγίας με χορήγηση β-αποκλειστή προπρανολόλη ή καρβεδιλόλη εφαρμόζεται σε κίρσους μεσαίου και μεγάλου μεγέθους στην ενδοσκόπηση ή σε κίρσους μικρού μεγέθους όταν έχουν ερυθρά στίγματα ή ο ασθενής είναι τάξης Child-Pugh C. Εναλλακτικά του β-αποκλειστή μπορεί να πραγματοποιηθεί ενδοσκοπική απολίνωση [130,134]. Το επεισόδιο της οξείας κίρσορραγίας πρέπει να αντιμετωπιστεί με άμεση χορήγηση των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων τερλιπρεσσίνη ή σωματοστατίνη και ενδοσκόπηση εντός 12 ωρών. Ο αγγειοσυσπαστικός παράγοντας θα χορηγηθεί για 5 ημέρες ταυτόχρονα με αντιβίωση (κεφτριαξόνη ή νορφλοξασίνη) λόγω του υψηλού κινδύνου λοιμώξεων στην φάση της κίρσορραγίας. Για την πρόληψη του δεύτερου επεισοδίου κίρσορραγίας συστήνεται συνδυασμός απολίνωσης και β-αποκλειστή ενώ αν υπάρχει και επόμενο επεισόδιο συστήνεται διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt [TIPS]) [144,145].

2.2.6.3 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια είναι συχνό σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης στην διάρκεια της παρακολούθησης [146]. Η κλινική της βαρύτητα εκτιμάται με την κλίμακα West Haven (Πίνακας 7) σε 4 βαθμούς βαρύτητας με τον πρώτο βαθμό να αντιπροσωπεύει την υποκλινική εικόνα και τον τέταρτο βαθμό το κώμα. Μπορεί να εμφανίζεται οξέως υπό την επίδραση εκλυτικών παραγόντων (Πίνακας 7), εκ των

οποίων συχνότεροι είναι η λοίμωξη και η αιμορραγία, είτε χρονίως (συνεχής ή με υποτροπές). Στην τελευταία περίπτωση διαταράσσεται σημαντικά η ποιότητα ζωής. Σημαντικό παθογενετικό ρόλο στην εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας παίζουν η υπεραμμωνιαμία, η εντερική βακτηριακή ανάπτυξη και δυσβίωση και το υψηλό φλεγμονώδες φορτίο της κίρρωσης [147]. Η αντιμετώπιση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας πρώτου και δευτέρου βαθμού γίνεται με την χορήγηση υπακτικών (λακτουλόζη ή λακτιτόλη για τους διαβητικούς ασθενείς) και σε μη ανταπόκριση προστίθεται ριφαξιμίνη. Οι δύο υψηλότεροι βαθμοί αντιμετωπίζονται εξαρχής με συγχορήγηση υπακτικών και ριφαξιμίνης. Σε κάθε περίπτωση αντιμετωπίζονται οι πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες. Σε σοβαρή κλινική εικόνα χωρίς ανταπόκριση εντός 24 ωρών πρέπει να αναζητούνται και άλλα αίτια όπως λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος και εφόσον αποκλειστούν ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται επείγοντως για μεταμόσχευση ήπατος [146].

Πίνακας 7. Σταδιοποίηση και εκλυτικά αίτια της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας

Στάδια ηπατικής εγκεφαλοπάθειας κατά West Haven		Εκλυτικά αίτια
Συγκαλυμμένη	Minimal	Υποκλινική
	Grade I	Διαταραχές συμπεριφοράς, ύπνου
Κλινικά εμφανής	Grade II	Λήθαργος, χρονικός αποπροσανατολισμός, αστηριξία
	Grade III	Σύγχυση, αποπροσανατολισμός στον χώρο
	Grade IV	Κώμα
		<ul style="list-style-type: none"> • Λοιμώξεις • Κιρσορραγία • Δυσκοιλιότητα • Σακχαρώδης διαβήτης • Διουρητικά (υποκαλιαιμία, υπονατριαμία, υπεραμμωνιαμία) • Βενζοδιαζεπίνες, νευροληπτικά, οπιοειδή

2.2.7 Περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης σχετιζόμενη με την παρουσία ασκίτη

2.2.7.1 Ανθεκτικός ασκίτης

Ο ασκίτης στη διάρκεια της κλινικής πορείας μπορεί να καταστεί ανθεκτικός στη διουρητική αγωγή [130,142]. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 8 αυτό μπορεί να συμβεί είτε όταν ο ασκίτης δεν ανταποκρίνεται στις μέγιστες δόσεις διουρητικών είτε όταν

ανταποκρίνεται μεν αλλά ο ασθενής παρουσιάζει παρενέργειες λόγω των διουρητικών που εμποδίζουν τη συνέχισή τους ή την κλιμάκωση της δοσολογίας τους. Στην περίπτωση του ανθεκτικού ασκίτη η συμπτωματική αντιμετώπιση περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις μεγάλου όγκου (>5 λίτρα) με ταυτόχρονη χορήγηση αλβουμίνης (8g ανά λίτρο αφαιρούμενου υγρού) ή TIPS όταν απαιτούνται >2-3 παρακεντήσεις το μήνα. Λόγω της υψηλής θνητότητας του ανθεκτικού ασκίτη συστήνεται άμεση μεταμόσχευση ήπατος ανεξαρτήτως του MELD score [130,142].

Πίνακας 8. Ορισμός και διαγνωστικά κριτήρια του ανθεκτικού ασκίτη

Ορισμός	
Τύπος 1: Diuretic-resistant	Ο ασκίτης ο οποίος δεν μπορεί να κινητοποιηθεί ή η πρώιμη επανεμφάνισή του δεν μπορεί να αποτραπεί με την άναλο διαίτα και τη διουρητική θεραπεία
Τύπος 2: Diuretic-intractable	Ο ασκίτης ο οποίος δεν μπορεί να κινητοποιηθεί ή η πρώιμη επανεμφάνισή του δεν μπορεί να αποτραπεί εξαιτίας εμφάνισης επιπλοκών από τη διουρητική αγωγή η οποία εμποδίζει τη χορήγηση αποτελεσματικών δόσεων των διουρητικών
Διαγνωστικά κριτήρια	
Διάρκεια θεραπείας	Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τις μέγιστες δόσεις των διουρητικών φαρμάκων (φουροσεμίδη 160 mg και σπιρονολακτόνη 400 mg) για τουλάχιστον 1 εβδομάδα και να τηρούν την άναλο διαίτα (<90 mmol νατρίου/ημέρα)
Μη ανταπόκριση	Μέση απώλεια βάρους <0,8 kg σε 4 ημέρες και ημερήσια νατριούρηση < προσλαμβανόμενο νάτριο με τη διαίτα
Πρώιμη επανεμφάνιση ασκίτη	Επανεμφάνιση ασκίτη 2 ^{ου} ή 3 ^{ου} βαθμού εντός 4 εβδομάδων από την αρχική κινητοποίηση
Επιπλοκές της διουρητικής θεραπείας	<ul style="list-style-type: none"> • Ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε απουσία άλλου εκλυτικού παράγοντα • Αύξηση κρεατινίνης ορού κατά 100% σε τιμή >2 mg/dl σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη διουρητική αγωγή • Μείωση νατρίου του ορού κατά 10 mmol/l σε τιμή <125 mmol/l • Μείωση καλίου του ορού <3 mmol/l • Αύξηση καλίου του ορού >6 mmol/l • Επώδυνες μυϊκές κράμπες

2.2.7.2 Ηπατονεφρικό σύνδρομο

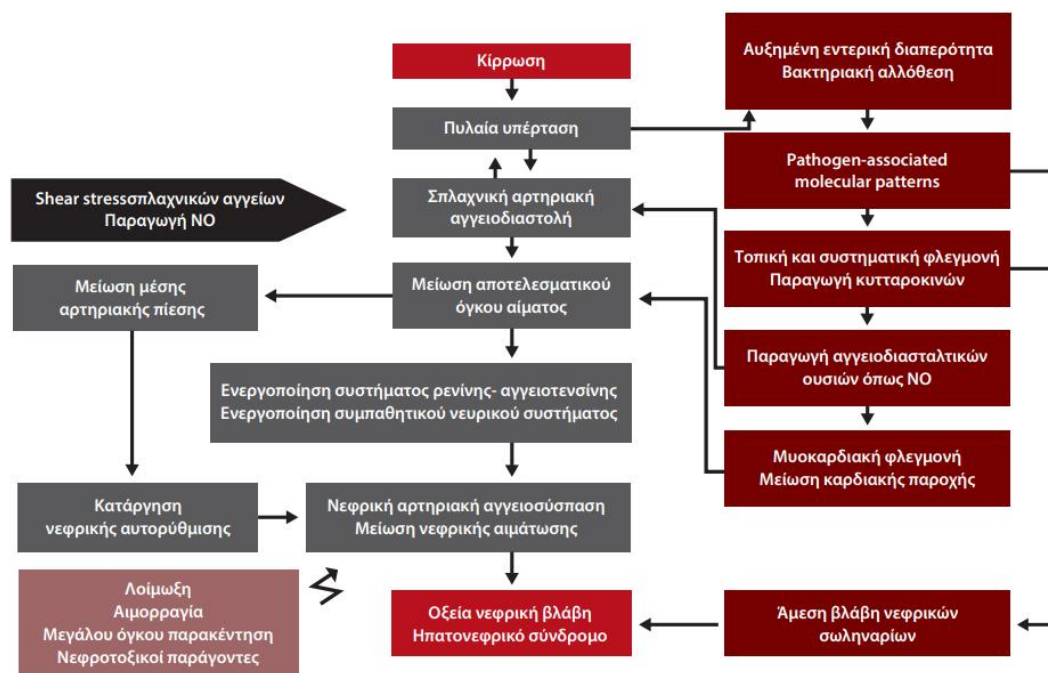
Οξεία νεφρική διαταραχή ή σύμφωνα με τον νέο ορισμό (**Πίνακας 9**) οξεία νεφρική βλάβη παρατηρείται στο 25- 50% των ασθενών με κίρρωση και ρήξη αντιρρόπησης και μπορεί να είναι προνεφρική, νεφρική ή μετανεφρική. Οι προνεφρικές αιτίες αφορούν το 60-70% όλων των περιπτώσεων και περιλαμβάνουν την υποογκαιμία και το ηπατονεφρικό σύνδρομο. Η υποογκαιμία μπορεί να συνδέεται με

βακτηριακές λοιμώξεις, υπερβολική διούρηση, αιμορραγία του γαστρεντερικού και θεραπευτικές παρακεντήσεις μεγάλου όγκου. Το ηπατονεφρικό σύνδρομο αποτελεί το 11-20% όλων των περιπτώσεων οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με κίρρωση και συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα αν δεν γίνει θεραπευτική αντιμετώπιση [130,142,148]. Ο πιο συχνός εκλυτικός παράγοντας του ηπατονεφρικού συνδρόμου είναι μία βακτηριακή λοίμωξη και κυρίως η αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα. Λιγότερο συχνοί εκλυτικοί παράγοντες είναι η υπερβολική διούρηση και οι παρακεντήσεις μεγάλου όγκου ενώ άλλες φορές μπορεί να συμβεί αυτόματα. Η παθογένεση του ηπατονεφρικού συνδρόμου μοιράζεται τους ίδιους μηχανισμούς με τον ασκίτη (Εικόνα 5).

Πίνακας 9. Νέος ορισμός οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) στην κίρρωση

Βασική κρεατινίνη ορού	<ul style="list-style-type: none"> Μέτρηση εντός του τελευταίου τριμήνου Σε ασθενείς με > 1 μετρήσεις χρησιμοποιείται η κοντινότερη στην εισαγωγή Σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη μέτρηση, η κρεατινίνη ορού της εισαγωγής
Ορισμός ONB	<ul style="list-style-type: none"> Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού $\geq 0,3$ mg/dl εντός 48 ωρών ή Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού $\geq 50\%$ η οποία είναι γνωστό ή θεωρείται ότι έχει συμβεί τις τελευταίες 7 ημέρες
Στάδια ONB	
Στάδιο 1	Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού $\geq 0,3$ mg/dl ή $\geq 1,5$ -2 φορές
Στάδιο 1A	Κρεατινίνη ορού κατά τη διάγνωση < 1,5 mg/dl
Στάδιο 1B	Κρεατινίνη ορού κατά τη διάγνωση $\geq 1,5$ mg/dl
Στάδιο 2	Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού >2-3 φορές
Στάδιο 3	<ul style="list-style-type: none"> Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού >3 φορές ή Κρεατινίνη ορού ≥ 4 mg/dl με οξεία αύξηση κατά $\geq 0,3$ mg/dl ή Έναρξη αιμοκάθαρσης
Πορεία της ONB	
Εξέλιξη	Εξέλιξη της ONB σε μεγαλύτερο στάδιο και/ή ανάγκη για αιμοκάθαρση
Υποχώρηση	Υποβάθμιση του σταδίου της ONB
Απάντηση στη θεραπεία	
Καμία απάντηση	Μη υποχώρηση της ONB
Μερική απάντηση	Υποβάθμιση του σταδίου ONB με μείωση της κρεατινίνης ορού σε τιμή \geq βασική κρεατινίνη + 0,3 mg/dl
Πλήρης απάντηση	Μείωση της κρεατινίνης ορού σε τιμή < βασική κρεατινίνη + 0,3 mg/dl

Εικόνα 5. Παθογένεση του ηπατονεφρικού συνδρόμου



Το ηπατονεφρικό σύνδρομο αποτελεί λειτουργική νεφρική διαταραχή στα αρχικά της τουλάχιστο στάδια οφειλόμενη σε μειωμένη αιμάτωση των νεφρών λόγω της σπλαγχνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής και της συνακόλουθης λειτουργικής υποογκαιμίας. Η αγγιοτενσίνη και η νορεπινεφρίνη που παράγονται από τους νευροορμονικούς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται προκαλούν νεφρική αρτηριακή αγγειοσύσπαση και οξεία νεφρική βλάβη. Τα πρώτα κριτήρια διάγνωσης του ηπατονεφρικού συνδρόμου το 1996 (**Πίνακας 10**) και τα δεύτερα διαγνωστικά κριτήρια του 2006 (**Πίνακας 11**) διέκριναν δύο τύπους του συνδρόμου, τον τύπο 1 με ταχεία εξέλιξη και πολύ υψηλή θνητότητα και τον τύπο 2 που είχε χαρακτηριστικά παρόμοια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Ωστόσο και στις δύο ομάδες κριτηρίων παρόλο που η διάγνωση μπορούσε να τεθεί όταν η τιμή της κρεατινίνης ορού ήταν $>1.5\text{mg/dL}$, για να ξεκινήσει θεραπευτική αντιμετώπιση θα έπρεπε η εν λόγω τιμή να ανέλθει $>2.5\text{mg/dL}$ [142,148]. Η καθυστέρηση στην έναρξη θεραπείας δημιουργούσε συχνά συνθήκες μη αντιστροφής του συνδρόμου και αυξημένης θνητότητας. Για το λόγο αυτό τα κριτήρια του ηπατονεφρικού συνδρόμου αναθεωρήθηκαν το 2016 όπως φαίνεται στον **Πίνακα 12** ώστε να γίνεται πιο έγκαιρα η διάγνωση του συνδρόμου και η έναρξη θεραπείας. Επιπλέον, με τα νέα κριτήρια δεν γίνεται διάκριση του συνδρόμου σε τύπο 1 και 2 [130]. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου περιλαμβάνει την

χορήγηση αγγειοσπαστικού παράγοντα (τερλιπρεσσίνη ή νοραδρεναλίνη) σε συνδυασμό με αλβουμίνη ωστόσο ανταπόκριση ολική ή μερική αναφέρεται στο 50-60% των ασθενών. Δεδομένης της υψηλής θνητότητας το ηπατονεφρικό σύνδρομο είναι ένδειξη επείγουσας μεταμόσχευσης ήπατος [130,142,148].

2.2.8 Άλλες επιπλοκές της κίρρωσης

2.2.8.1 Βακτηριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς με κίρρωση έχουν 2 έως 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης από ότι οι ασθενείς χωρίς κίρρωση. Ο επιπολασμός των βακτηριακών λοιμώξεων μεταξύ των ασθενών με κίρρωση που εισάγονται στο νοσοκομείο είναι 25-46% [134].

Πίνακας 10. Διαγνωστικά κριτήρια του ηπατονεφρικού συνδρόμου το 1996

Μείζονα κριτήρια
<ul style="list-style-type: none"> • Χρόνια ή οξεία ηπατική νόσος με προχωρημένη ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση • Μειωμένη σπειραματική διήθηση: κρεατινίνη ορού >1,5 mg/dl ή κάθαρση κρεατινίνης <40 ml/min • Απουσία <ul style="list-style-type: none"> – Καταπληξίας, ενεργού λοίμωξης, τρέχουσας ή πρόσφατης θεραπείας με νεφροτοξικά φάρμακα – Απώλειας όγκου από το γαστρεντερικό (επαναλαμβανόμενοι έμετοι ή διάρροιες) – Απώλειας όγκου από τους νεφρούς (απώλεια βάρους >500 g σε ασθενείς με ασκίτη χωρίς περιφερικό οίδημα ή >1 kg σε ασθενείς με οίδημα) • Μη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας (αύξηση κρεατινίνης ορού >1,5 mg/dl ή/και αύξηση κάθαρσης κρεατινίνης >40 ml/min μετά από διακοπή των διουρητικών και αύξηση του όγκου πλάσματος με 1,5 L φυσιολογικού ορού) • Πρωτεϊνουρία <500 mg/ημέρα και απουσία υπερηχογραφικών ενδείξεων αποφρακτικής ουροπάθειας ή νεφρικής παρεγχυματικής νόσου
Ελάσσονα κριτήρια
<ul style="list-style-type: none"> • Όγκος ούρων <500 ml/ημέρα • Νάτριο ούρων <10 mmol/ημέρα • Ωσμωτικότητα ούρων > ωσμωτικότητα πλάσματος • <50 ερυθρά κατά οπτικό πεδίο στα ούρα • Νάτριο ορού <130 mmol/L

Πίνακας 11. Διαγνωστικά κριτήρια του ηπατονεφρικού συνδρόμου το 2006

<ul style="list-style-type: none"> • Κίρρωση με ασκίτη • Κρεατινίνη ορού >1,5 mg/dl • Όχι μείωση της κρεατινίνης ορού $\leq 1,5$ mg/dl τουλάχιστο 2 ημέρες μετά τη διακοπή των διουρητικών και την αύξηση του όγκου πλάσματος με αλβουμίνη 1 g/kg (μέγιστο 100 g) • Απουσία καταπληξίας • Όχι τρέχουσα ή πρόσφατη θεραπεία με νεφροτοξικά φάρμακα • Απουσία παρεγχυματικής νεφρικής βλάβης (πρωτεϊνουρία >500 mg/ημέρα, >50 ερυθρά κατά οπτικό πεδίο στα ούρα και/η μη φυσιολογικά ευρήματα στον υπέρηχο νεφρών)
<p>Τύπος 1: Ταχεία προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας όπως ορίζεται από τον διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού σε τιμή >2,5 mg/dl σε <2 εβδομάδες. Μπορεί να συμβεί αυτόματα ή να ακολουθήσει ένα εκλυτικό παράγοντα</p>
<p>Τύπος 2: Μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού 1,5-2,5 mg/dl) με σταθερή ή αργά εξελισσόμενη πορεία</p>

Πίνακας 12. Διαγνωστικά κριτήρια του ηπατονεφρικού συνδρόμου το 2016

Νέα διαγνωστικά κριτήρια
• Κίρρωση με ασκίτη
• Διάγνωση οξείας νεφρικής βλάβης σύμφωνα με τα κριτήρια του International Ascites Club
• Απουσία καταπληξίας
• Μη ανταπόκριση της νεφρικής λειτουργίας 2 ημέρες μετά τη διακοπή των διουρητικών και την αύξηση του όγκου πλάσματος με αλβουμίνη (1 g/kg)
• Όχι τρέχουσα ή πρόσφατη λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αμινογλυκοσίδες, σκιαγραφικά μέσα κ.ά.)
• Μη μακροσκοπικά ευρήματα δομικής νεφρικής βλάβης – Απουσία πρωτεϊνουρίας (>500 mg/ημέρα) – Απουσία μικροαιματοουρίας (>50 ερυθρά κατά οπτικό πεδίο) – Φυσιολογικά ευρήματα στον υπέρηχο νεφρών
Νέα θεραπευτικά κριτήρια
• Πλήρωση όλων των νέων κριτηρίων του ηπατονεφρικού συνδρόμου
• Οξεία νεφρική βλάβη $\geq 1B$ (μετά από αύξηση του όγκου πλάσματος με αλβουμίνη)
• Μη αντενδείξεις για τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικού παράγοντα

Ο ασθενής με αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα μπορεί να παρουσιάσει χαμηλό πυρετό, ήπιο κοιλιακό άλγος ή συμπτώματα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας κι αιμοδυναμικής αστάθειας ωστόσο μπορεί να είναι πλήρως ασυμπτωματικός. Ένα σύνθηρες εύρημα είναι η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που μπορεί να εξελιχθεί σε ηπατονεφρικό σύνδρομο. Περίπου οι μισές περιπτώσεις αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας αφορούν λοιμώξεις κοινότητας και οι υπόλοιπες είναι ενδονοσοκομειακές. Η διάγνωση της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας γίνεται με την ανίχνευση >250 πολυμορφοπύρηνων/ mm^3 ασκίτικού υγρού [149]. Οι καλλιέργειες του ασκίτικού υγρού θα αποκαλύψουν το υπεύθυνο βακτήριο σε ποσοστό 60-80% όταν λαμβάνονται σε φιαλίδια καλλιέργειών αίματος αλλά δεν είναι απαραίτητες για τη διάγνωση [149]. Οι λοιμώξεις κοινότητας οφείλονται κυρίως σε gram αρνητικό βακτήριο του εντερικού σωλήνα και πολύ λιγότερο συχνά σε πνευμονιόκοκκο ενώ οι ενδονοσοκομειακές οφείλονται συνήθως σε σταφυλόκοκκο, ψευδομονάδα ή εντερόκοκκο.

Στην παθογένεση της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας εμπλέκεται η αλλόθεση (ή διαμετάθεση) βακτηριδίων του εντερικού αυλού στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω των λεμφαγγείων του εντέρου. Η αντιμετώπισή της θα γίνει εμπειρικά με κεφαλοσπορίνη 3^{ης} γενιάς όπως κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη. Αλλαγή

της αντιβίωσης αν χρειαστεί θα γίνει με βάση το αποτέλεσμα της καλλιέργειας ή αν ο αριθμός των πολυμορφοπύρηνων του ασκτικού υγρού δεν μειωθεί κατά 25% τουλάχιστο στην επαναληπτική παρακέντηση μετά από 48 ώρες. Σε ασθενείς τάξης Child-Pugh B/C με επίπεδα ολικών πρωτεϊνών του ασκτικού υγρού <1.5g/dL χωρίς προηγούμενο επεισόδιο αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας συστήνεται η χρόνια προφυλακτική χορήγηση κινολόνης (νορφλοξασίνη ή σιπροφλοξασίνη). Αν όμως ένας ασθενής εμφανίσει αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα θα λάβει προφυλακτική αγωγή ανεξαρτήτως της Child-Pugh κατάταξης και των τιμών των ολικών πρωτεϊνών του ασκτικού υγρού ώστε να προληφθεί το επόμενο επεισόδιο **[130,149]**.

Οι ασθενείς με κίρρωση και ακόμη περισσότερο αυτοί με αλκοολική κίρρωση, εκτός της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας, είναι ευπαθείς και σε άλλες βακτηριακές λοιμώξεις διότι τόσο η ίδια η κίρρωση όσο και η κατάχρηση αλκοόλ όπως προαναφέρθηκε προκαλούν διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος **[1,130]**. Οι ασθενείς με αιμορραγία του πεπτικού είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην εμφάνιση βακτηριακών λοιμώξεων καθώς ο μεταβολισμός της αιμοσφαιρίνης οδηγεί σε επίταση της εντερικής βακτηριακής υπερανάπτυξης και αλλόθεση βακτηριδίων από τον εντερικό αυλό στην πυλαία και ακολούθως στη συστηματική κυκλοφορία. Οι συχνότερες λοιμώξεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με κίρρωση πλην της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας είναι η ουρολοίμωξη, η πνευμονία, η λοίμωξη του δέρματος και των μαλακών μορίων και η βακτηριαμία **[130,149]**.

2.2.8.2 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος είναι ο έκτος πιο συχνός καρκίνος και ο τρίτος σε θνητότητα παγκοσμίως **[150]**. Η σημαντική πλειονότητα των περιπτώσεων αφορά ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ιδιαίτερα σε αυτούς με μη αντιρροπούμενη νόσο. Έχει αναφερθεί ότι ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος είναι πιο συχνός στους ασθενείς με κίρρωση λόγω χρόνιων ηπατιτίδων B και C συγκριτικά με την αλκοολική κίρρωση **[151]**. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η επίπτωση του

ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση είναι υψηλότερη από ότι πιστευόταν [152]. Οι ασθενείς με κίρρωση πρέπει να παρακολουθούνται συχνά με υπέρηχο κοιλίας ανά 3-6 μήνες για την ανάδειξη ύποπτης βλάβης και αν είναι >1 εκατοστό να διερευνώνται περαιτέρω με αξονική ή/και μαγνητική τομογραφία. Μέχρι το 2000 η διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου γινόταν μόνο με βιοψία της βλάβης. Το 2001 η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης Ήπατος θέσπισε για πρώτη φορά μη επεμβατικά απεικονιστικά κριτήρια για τη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου για όζους >2 εκατοστά σε ασθενείς με κίρρωση [153]. Έκτοτε για την διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου αρκεί μία οποιαδήποτε απεικονιστική μέθοδος εκ των δυναμική αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία και υπέρηχο με σκιαγραφικό με διαγνωστικά ευρήματα. Βιοψία θα γίνει μόνο σε περιπτώσεις στις οποίες οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν θέτουν με σαφήνεια τη διάγνωση. Οι οδηγίες αυτές στη συνέχεια υιοθετήθηκαν από άλλες Ηπατολογικές Εταιρείες ανά τον κόσμο. Η υψηλή α -φетоπρωτεΐνη είναι ενδεικτική της ύπαρξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου ιδίως σε τιμές >200 ng/ml, αλλά δεν χρησιμοποιείται στον διαγνωστικό αλγόριθμο από τις περισσότερες Ηπατολογικές εταιρείες με το ρόλο της να περιορίζεται στην παρακολούθηση των ασθενών μετά την έναρξη θεραπείας. Για την αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου υπάρχουν διάφορες θεραπευτικές επιλογές που αποφασίζονται αναλόγως του μεγέθους και του αριθμού των εντοπίσεων όπως ηπατεκτομή, χημειοεμβολισμός, θερμοκαυτηριασμός, ανοσοθεραπεία και μεταμόσχευση ήπατος όταν υπάρχει μόνο μία εστία <5 εκατοστά ή έως 3 η καθεμία <3 εκατοστά [134,150].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ

3.1 Επιδημιολογικά δεδομένα

Η κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας αποτελεί περίπου το 50% των κιρρώσεων όλων των αιτιολογιών στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και παγκοσμίως. Οι γυναίκες ήταν πιο ευάλωτες στην εμφάνιση κιρρώσεως καταναλώνοντας λιγότερες μονάδες αλκοόλ σε σχέση με τους άντρες [154]. Επίσης φαίνεται ότι ο κίνδυνος εμφάνισης αλκοολικής κίρρωσης είναι μεγαλύτερος σε αυτούς που καταναλώνουν καθημερινά αλκοόλ συγκριτικά με αυτούς που κάνουν άμετρη επεισοδιακή κατανάλωση (binge drinking) [155,156].

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η επίπτωση της αλκοολικής κίρρωσης συνεχώς αυξάνεται [157,158]. Πράγματι, το ποσοστό των ασθενών με αλκοολική ηπατοπάθεια και στάδιο 3/4 ίνωσης αυξήθηκε από 2.2% το 2001 σε 6.6% το 2016 [159]. Επιπρόσθετα, δύο μελέτες από τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής έδειξαν έναν επιπολασμό 100 και 327 ασθενών με αλκοολική κίρρωση ανά 100.000 πληθυσμό

[160,161]. Άλλα πρόσφατα στοιχεία έδειξαν ότι η αλκοολική ηπατοπάθεια ήταν υπεύθυνη για 23.600.000 και 2.460.000 περιπτώσεις αντιρροπούμενης και μη αντιρροπούμενης αλκοολικής κίρρωσης, αντίστοιχα, το 2017 [162]. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της μη αντιρροπούμενης αλκοολικής κίρρωσης αυξήθηκε από 25 σε 30 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμό μεταξύ 1990 και 2017 ενώ για το ίδιο χρονικό διάστημα ο επιπολασμός της αντιρροπούμενης κίρρωσης παρέμεινε περίπου σταθερός από 290 σε 288 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμό [162]. Ο αριθμός των νοσηλειών μεταξύ των ασθενών με αλκοολική κίρρωση επίσης αυξήθηκε κατά 38% το διάστημα 2007-2014 [163,164]. Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι ο αριθμός των ασθενών με αλκοολική κίρρωση που καταχωρήθηκαν στη λίστα για μεταμόσχευση ήπατος αυξήθηκε κατά 63.4% μεταξύ 2007 και 2017 [164]. Πράγματι, η αλκοολική κίρρωση είναι πλέον η πρώτη ένδειξη μεταμόσχευσης ήπατος παγκοσμίως ξεπερνώντας την κίρρωση λόγω χρόνιας ηπατίτιδας C [165]. Η αύξηση στην επίπτωση της αλκοολικής κίρρωσης οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι έχει αυξηθεί σημαντικά η κατανάλωση αλκοόλ ενώ παράλληλα υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες έναντι των ιογενών ηπατιτίδων [166] ενώ θεωρείται ότι θα αυξηθεί πολύ περισσότερο τα επόμενα έτη σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία. Ειδικά η επίπτωση της μη αντιρροπούμενης αλκοολικής κίρρωσης αναμένεται να αυξηθεί κατά 77% έως το 2040 [167]. Όσον αφορά τη θνητότητα, οι Tapper και Parikh εξετάζοντας πιστοποιητικά θανάτου μεταξύ 1999-2016 διαπίστωσαν ότι οι ετήσιοι θάνατοι λόγω αλκοολικής κίρρωσης αυξήθηκαν κατά 65% ενώ και οι ετήσιοι θάνατοι από ηπατοκυτταρικό καρκίνο διπλασιάστηκαν [168]. Όσον αφορά συγκεκριμένα το διάστημα 2009-2016, άτομα ηλικίας 25-34 ετών εμφάνισαν τη μεγαλύτερη ετήσια αύξηση θνητότητας λόγω κίρρωσης οφειλόμενη σχεδόν εξολοκλήρου σε αλκοολική ηπατοπάθεια [168]. Επιπλέον, ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας ανακοίνωσε ότι το 50% όλων των θανάτων λόγω κίρρωσης το έτος 2018 οφειλόταν στην κατάχρηση αλκοόλ [169] ενώ προβλέπεται ότι η θνητότητα λόγω της αλκοολικής κίρρωσης θα διπλασιαστεί έως το 2040 [167].

Η αλκοολική κίρρωση συνοδεύεται επίσης από δυσανάλογα μεγαλύτερη κλινική επιβάρυνση και νοσηλευτικό οικονομικό κόστος συγκριτικά με άλλες μορφές κίρρωσης. Σε πρόσφατη μελέτη 294.215 ασθενών με κίρρωση

καταγεγραμμένων σε βάση ασφαλιστικών δεδομένων, το 36% ήταν αλκοολικής αιτιολογίας. Οι ασθενείς με αλκοολική κίρρωση είχαν σημαντικά χειρότερη κλινική εικόνα κατά την έναρξη καταγραφής των δεδομένων ενώ στη διάρκεια παρακολούθησης 7 ετών είχαν σημαντικά περισσότερες νοσηλείες και σχεδόν διπλάσιο κόστος νοσηλείας από ότι οι ασθενείς με κίρρωση μη αλκοολικής αιτιολογίας [161].

3.2 Κλινικά δεδομένα

3.2.1 Ρήξη αντιρρόπησης, επιπλοκές σχετιζόμενες με την παρουσία ασκίτη και βακτηριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση - συσχέτιση με τη συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ

Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση της ρήξης αντιρρόπησης στην αλκοολική κίρρωση. Σε μία πληθυσμιακή μελέτη που δημοσιεύτηκε προ 20ετίας ο κίνδυνος ρήξης αντιρρόπησης από οποιοδήποτε σύμβαμα σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση ήταν 50% στα 5 έτη [170] ενώ σε μία πιο πρόσφατη κλινική αναδρομική μελέτη από τους Samonakis et al ήταν 65% στα 5 έτη και 85% στα 10 έτη [171]. Αντιθέτως, προηγούμενη μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών έδειξε πολύ μικρότερο κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης 28% και 37% στα 5 και 10 έτη, αντίστοιχα, αλλά οι μισοί περίπου ασθενείς διέκοψαν την παρακολούθηση τα πρώτα 5 έτη [172]. Δεν υπάρχουν έως τώρα δεδομένα για την πιθανότητα εμφάνισης ασκίτη, κιρσορραγίας και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση. Όσον αφορά τον ανθεκτικό ασκίτη, τα μόνα δεδομένα προέρχονται από μία μελέτη του 1978 η οποία έδειξε ότι ο ασκίτης δεν ανταποκρίθηκε επαρκώς στη διούρηση στους 5 από τους 6 ασθενείς που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ [173]. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου και βακτηριακών λοιμώξεων στην κλινική πορεία των ασθενών με αλκοολική κίρρωση.

3.2.2 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση - συσχέτιση με τη συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ

Η ετήσια επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου κυμαίνεται από 0.86% έως 5.6% σε διάφορες μελέτες [152]. Αυτό το μεγάλο εύρος φαίνεται να σχετίζεται με διαφορετικά χαρακτηριστικά των ασθενών όσον αφορά την επίπτωση του διαβήτη, της παχυσαρκίας και την βαρύτητα της ρήξης αντιρρόπησης [174]. Σε μία αναδρομική μελέτη 16.175 ασθενών από τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής η ετήσια επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου ήταν 1.4% [175]. Σε αυτή τη μελέτη το 36.5% των ασθενών είχε ρήξη αντιρρόπησης. Ωστόσο, μία άλλη πολυκεντρική μελέτη από την Ευρώπη (22 κέντρα από Γαλλία και Βέλγιο) με 652 ασθενείς και αλκοολική κίρρωση διαγνωσμένη με βιοψία έδειξε διπλάσια ετήσια επίπτωση ηπατοκυτταρικού καρκίνου (2.9%) η οποία συνδυάστηκε με το μεγαλύτερο ποσοστό ρήξη αντιρρόπησης των ασθενών, σχεδόν διπλάσιο σε σχέση με την προηγούμενη μελέτη (65.3%) [176]. Δεδομένα από δύο άλλες πρόσφατες μελέτες από την Ταϊβάν [177] και από την Ισπανία [178], στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς στην πλειοψηφία τους με προχωρημένη μη αντιρροπούμενη κίρρωση έδειξαν ετήσια επίπτωση ηπατοκυτταρικού καρκίνου 2.1% και 2.6%, αντίστοιχα. Σύμφωνα με πρόσφατες προβλέψεις, η επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου αναμένεται να αυξηθεί τις επόμενες δύο δεκαετίες σε συνάρτηση με την αυξημένη επίπτωση της αλκοολικής κίρρωσης [167]. Τα ανωτέρω στοιχεία συνολικά υποστηρίζουν πρόσφατες απόψεις ότι οι ασθενείς με αλκοολική κίρρωση και ιδιαίτερα αυτοί με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου [179].

3.2.3 Θνητότητα σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση - συσχέτιση με τη συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ

Ο Πίνακας 13 παρουσιάζει τα έως τώρα κλινικά δεδομένα για την επιβίωση των ασθενών με αλκοολική κίρρωση ανεξαρτήτως της κατανάλωσης αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης. Η 5ετής επιβίωση μικτών πληθυσμών ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση με βάση τα δεδομένα 5 μελετών δημοσιευμένων μεταξύ 1981 και 2004 κυμαινόταν μεταξύ 30% και 55% [180-182,170,171]. Διακύμανση παρατηρήθηκε επίσης αναφορικά με την επιβίωση των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση. Σε 3 μελέτες που έδωσαν σχετικά στοιχεία, η

Πίνακας 13. Δεδομένα κλινικών μελετών σχετικά με την επιβίωση των ασθενών με αλκοολική κίρρωση ανεξάρτητα από την κατανάλωση αλκοόλ μετά από τη διάγνωση της κίρρωσης

συνολική επιβίωση ήταν 50% το 1981, 84% το 2009 και 42% το 2010. Όσον αφορά την επιβίωση ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση τα αποτελέσματα είναι πολύ αντιφατικά. Σε 3 μελέτες που δημοσιεύτηκαν το 1981 [180], το 2009 [172] και το 2010 [183] η 5ετής επιβίωση ήταν 50%, 84% και 42% αντίστοιχα. Να σημειωθεί, ωστόσο, ότι στη 2^η μελέτη περίπου οι μισοί ασθενείς διέκοψαν την παρακολούθηση εντός των πρώτων 5 ετών. Μόνο μία μελέτη το 2011 εκτίμησε την πιθανότητα επιβίωσης σε ασθενείς με αντιρροπούμενη αλκοολική κίρρωση βρίσκοντας ένα ποσοστό 50% στα 5 έτη και 20% στα 10 έτη [184]. Με βάση τα ευρήματα 3 μελετών η 5ετής επιβίωση των ασθενών με αλκοολική κίρρωση και ασκίτη το διάστημα 1981-2011 διατηρήθηκε περίπου σταθερή (42-50%) ενώ αντιθέτως βελτιώθηκε αισθητά η αντίστοιχη επιβίωση των ασθενών που παρουσιάστηκαν με κίρρωση ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια από 0% στο 50%.

Κλινικά δεδομένα σχετικά με την επιβίωση των ασθενών που συνέχισαν και αυτών που διέκοψαν το αλκοόλ μετά τη διάγνωση της αλκοολικής κίρρωσης παρουσιάζονται στον **Πίνακα 14**.

Συγγραφείς, έτος (αναφορά)	Είδος μελέτης/ αριθμός ασθενών	Πληθυσμός ασθενών	Επιβίωση στο σύνολο των ασθενών επιβίωση των ασθενών με αλκοολική κίρρωση
Πίνακας 14. Δεδομένα κλινικών μελετών σχετικά με την επιβίωση των ασθενών με αλκοολική κίρρωση σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά από τη διάγνωση της κίρρωσης Saunders et al, 1981	Προοπτική/242	*Μικτός	Σύνολο ασθενών: 1 έτος: ~60-65%, 5 έτη: 36%, 10 έτη: <10% Αντιτροπούμενη κίρρωση: 1 έτος: ~80%, 5 έτη: ~50%, 10 έτη: ~30% Ασθενείς με ασκίτη: 1 έτος: ~80%, 5 έτη: ~50%, 10 έτη: ~30% Ασθενείς με κίρρωση 1 έτος: ~20%, 5 έτη: 0% Ηπατική εγκεφαλοπάθεια: 1 έτος: ~20%, 5 έτη: 0%
Sorensen et al, 2003 (181)	Αναδρομική/6139	Μικτός	1 έτος: ~80%, 5 έτη: 55%, 10 έτη: ~35%
Bell et al, 2004 (182)	Προοπτική/100	Μικτός	5 έτη: 30%, 10 έτη: 16%
Toshikuni et al, 2009 (172)	Αναδρομική/75	Αντιτροπούμενη κίρρωση	5 έτη: 84%, 10 έτη: 54% (το 50% διέκοψε την παρακολούθηση στα 5 έτη)
Fleming et al, 2010 (170)	Αναδρομική/2307	Μικτός	1 έτος: ~70%, 5 έτη: 50%
Jepsen et al, 2010 (183)	Αναδρομική/466	Μικτός	Ασθενείς με αντιτροπούμενη κίρρωση: 1 έτος: 85%, 5 έτη: 42% Ασθενείς με ασκίτη: 1 έτος: 85%, 5 έτη: 42% Ασθενείς με κίρρωση: 1 έτος: 80%, 5 έτη: 35% Ασθενείς με ασκίτη και κίρρωση: 1 έτος: 50%, 5 έτη: 20% Ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια: 1 έτος: 35%, 5 έτη: 15%
Alvarez et al, 2011 (184)	Προοπτική/165	Μη αντιτροπούμενη κίρρωση	Σύνολο ασθενών: 5 έτη: 50%, 10 έτη: 20% Ασθενείς με ασκίτη: 1 έτος: 84%, 5 έτη: 47% Ασθενείς με κίρρωση: 1 έτος: ~75%, 5 έτη: 50% Ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια: 1 έτος: ~75%, 5 έτη: 50%
Samonakis et al, 2014 (171)	Αναδρομική/162	Μικτός	5 έτη: ~55, 10 έτη: ~45
*Πληθυσμός αποτελούμενος από ασθενείς με αντιτροπούμενη και μη αντιτροπούμενη κίρρωση			

Συγγραφέας, έτος (αναφορά)	Είδος μελέτης/ αριθμός ασθενών	Πληθυσμός ασθενών	Επιβίωση: συνέχιση vs. διακοπή αλκοόλ
Powell et al, 1968 (185)	Προοπτική/283	*Μικτός	Σύνολο ασθενών: 5 έτη: 40.5% vs. 63%** Αντιρροπούμενη κίρρωση: 5 έτη: 68% vs. 89% Μη αντιρροπούμενη κίρρωση: 5 έτη: 34% vs. 60%** Ασκήτης: 5 έτη: 32% vs. 52%** (τον 5 ^ο χρόνο) Κιρσορραγία: 5 έτη: 20% vs. 35%
Brunt et al, 1974 (186)	Αναδρομική/75	Μικτός	Σύνολο ασθενών: 5 έτη: ~48% vs. ~77%**
Saunders et al, 1981 (180)	Προοπτική/242	Μικτός	Αντιρροπούμενη κίρρωση: 5 έτη: ~40% vs. ~90%**, 10 έτη: ~30% vs. ~55%** Μη αντιρροπούμενη: 1 έτος: ~75-80% κάθε ομάδα, 5 έτη: ~30% vs. ~60%** , 10 έτη: ~5% vs. ~45%**
Kobayashi et al, 1983 (187)	Προοπτική/20	Μικτός	Σύνολο ασθενών: 4 έτη: ~40% vs. ~80%**
Bell et al, 2004 (182)	Προοπτική/100	Μικτός	Σύνολο ασθενών: 5 έτη: 35% vs. 85%** , 10 έτη: 15% vs. 55%**
Toshikuni et al, 2009 (172)	Αναδρομική/75	Αντιρροπούμενη κίρρωση	Σύνολο ασθενών: 5 έτη: 80% vs. 90%, 10 έτη: 40 vs. 90%**
Alvarez et al, 2011 (184)	Προοπτική/165	Μη αντιρροπούμενη κίρρωση	Σύνολο ασθενών: 5 έτη: 35% vs. 62%** , 10 έτη: 10% vs. 30%**
Lackner et al, 2017 (188)	Αναδρομική/132	Μη αντιρροπούμενη κίρρωση	Σύνολο ασθενών: 5 έτη: ~40% vs. ~70%**
*Πληθυσμός αποτελούμενος από ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση **Στατιστικά σημαντική διαφορά			

Τα αποτελέσματα τεσσάρων μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε διάστημα 36 ετών από το 1968 έως το 2004 **[182,185-187]** έδειξαν ότι η 5ετής επιβίωση μικτών πληθυσμών ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη αλκοολική κίρρωση που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ παρέμεινε σχετικά σταθερή (35-40%) ωστόσο στο διάστημα αυτό αυξήθηκε η επιβίωση των ασθενών που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ από 63% σε 85%. Τρεις μελέτες παρουσίασαν δεδομένα σχετικά με την επιβίωση των ασθενών με αντιρροπούμενη αλκοολική κίρρωση που συνέχισαν ή διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ **[172,180,185]** ενώ 4 μελέτες **[180,184,185,188]** παρουσίασαν αντίστοιχα στοιχεία για τους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Η διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλ συνδυάστηκε με

σημαντική αύξηση της επιβίωσης στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Αύξηση της επιβίωσης παρατηρήθηκε στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ωστόσο μόνο σε μία από τις 3 μελέτες ήταν στατιστικά σημαντική.

3.3 Αναγκαιότητα επαναπροδιορισμού της πρόγνωσης της αλκοολικής κίρρωσης

Ο υπάρχων αριθμός κλινικών μελετών που διερεύνησε την πρόγνωση των ασθενών με αλκοολική κίρρωση είναι εξαιρετικά περιορισμένος παρά την αυξανόμενη θνησιμότητα και θνητότητα που την συνοδεύουν. Ακόμη πιο περιορισμένη, ασαφής και προηγούμενων δεκαετιών είναι η βιβλιογραφία σχετικά με την διαφορά στην πρόγνωση μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν και αυτών που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης. Συγκεκριμένα υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία για την πιθανότητα εμφάνισης ρήξης αντιρρόπησης από οποιοδήποτε σύμβαμα και κανένα στοιχείο για κάθε σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης ξεχωριστά αλλά πολύ περισσότερο δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα για την επίδραση της συνέχισης κατανάλωσης αλκοόλ στην εμφάνιση ρήξης αντιρρόπησης. Επιπρόσθετα, ένα πολύ σημαντικό μειονέκτημα των προηγούμενων μελετών είναι ότι εκτός από μία [188] όλες οι άλλες εκτίμησαν τη θνητότητα από όλες τις αιτίες θανάτου και όχι τη θνητότητα τη σχετιζόμενη με τις επιπλοκές της κίρρωσης. Σε ορισμένες μελέτες μάλιστα το ποσοστό θανάτων από αιτίες μη σχετικές με την κίρρωση ξεπέρασε το 20% [182-184]. Επίσης, στις περισσότερες μελέτες υπάρχει ασάφεια για το χρονικό σημείο διακοπής της κατανάλωσης αλκοόλ σε σχέση με το χρόνο εισόδου στη μελέτη δηλαδή αν η διακοπή έγινε μετά τη διάγνωση της κίρρωσης ή προϋπήρχε της εισόδου στη μελέτη. Πέραν τούτου, πολλές μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο ή αλκοολική ηπατίτιδα που επιβαρύνουν σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με αλκοολική κίρρωση [1,130]. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι αρκετές μελέτες πραγματοποιήθηκαν πριν το 1991, έτος μετά το οποίο κατέστη δυνατή η ανίχνευση της ηπατίτιδας C. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με αλκοολική νόσο του ήπατος παρουσιάζουν συχνότερα χρόνια ηπατίτιδα C η οποία μπορεί να επιδεινώσει την πορεία της ηπατικής νόσου [189].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

4.1. Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας μακροχρόνιας αναδρομικής μελέτης είναι η εκτίμηση της κλινικής πορείας ασθενών με αλκοολική κίρρωση που διαγνώστηκαν και είχαν παρακολουθήσει στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο των Ιωαννίνων. Εκτιμήθηκαν ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση που συνέχισαν ή διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της αλκοολικής κίρρωσης

4.2 Καταληκτικά σημεία της μελέτης

1. Η πιθανότητα εμφάνισης ρήξης αντιρρόπησης με οποιοδήποτε σύμβαμα στο σύνολο των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση και αναλυτικά στους ασθενείς που συνέχισαν και σε αυτούς που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ.
2. Η πιθανότητα εμφάνισης περαιτέρω ρήξης αντιρρόπησης με οποιοδήποτε σύμβαμα στο σύνολο των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και αναλυτικά στους ασθενείς που συνέχισαν και σε αυτούς που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ.
3. Η πιθανότητα εμφάνισης γαστροοισοφαγικών κισμών και των κύριων συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης δηλαδή του ασκίτη, της κισσορραγίας και της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση συνολικά και αναλυτικά σε αυτούς που συνέχισαν και σε αυτούς που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ: α) οποιαδήποτε χρονική στιγμή στην πορεία της παρακολούθησης, β) στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης και γ) ως μοναδικό πρώτο σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης.
4. Η χρονολογική σειρά εμφάνισης των κύριων συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης. Για το σκοπό αυτό εκτιμήθηκε η πιθανότητα εμφάνισης του κάθε συμβάματος ως μοναδική πρώτη, δεύτερη ή τρίτη εκδήλωση ρήξης αντιρρόπησης: α) συνολικά, β) στους ασθενείς που συνέχισαν και γ) σε αυτούς που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ.

5. Η πιθανότητα εμφάνισης: α) ανθεκτικού ασκίτη (σε ασθενείς με ασκίτη), β) ηπατονεφρικού συνδρόμου (σε ασθενείς με ασκίτη), γ) οποιασδήποτε βακτηριακής λοίμωξης (πρώτο επεισόδιο), δ) αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας (πρώτο επεισόδιο σε ασθενείς με ασκίτη) και ε) ηπατοκυτταρικού καρκίνου, συνολικά και αναλυτικά σε αυτούς που συνέχισαν και σε αυτούς που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ.
6. Η σχετιζόμενη με επιπλοκές της κίρρωσης θνητότητα ανάλογα με τη βαρύτητα της κίρρωσης σύμφωνα με τη σταδιοποίηση κατά Child-Pugh και ξεχωριστά για κάθε Child-Pugh τάξη σε αυτούς που συνέχισαν και σε αυτούς που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ.
7. Η σχετιζόμενη με επιπλοκές της κίρρωσης θνητότητα συνολικά και αναλυτικά σε αυτούς που συνέχισαν και σε αυτούς που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ: α) στο σύνολο των ασθενών της μελέτης, β) στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση, γ) στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, δ) στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης, ε) στους ασθενείς που εμφανίστηκαν με ασκίτη, κιρσοραγία ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια: i) ως πρώτη και ii) ως μοναδική πρώτη ρήξη αντιρρόπησης.
8. Η σχετιζόμενη με επιπλοκές της κίρρωσης θνητότητα συνολικά και αναλυτικά σε αυτούς που συνέχισαν και σε αυτούς που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ στους ασθενείς με: α) ανθεκτικό ασκίτη, β) ηπατονεφρικό σύνδρομο, γ) βακτηριακή λοίμωξη (πρώτο επεισόδιο οποιασδήποτε βακτηριακής λοίμωξης), δ) ηπατοκυτταρικό καρκίνο.
9. Η σχετιζόμενη με επιπλοκές της κίρρωσης θνητότητα ανάλογα με τον αριθμό των συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης.
10. Η αναζήτηση ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων για: α) την ρήξη αντιρρόπησης, β) την περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης και γ) τη σχετιζόμενη με επιπλοκές της κίρρωσης θνητότητα: i) στο σύνολο των ασθενών, ii) στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση, iii) στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

5.1 Ασθενείς

Η παρούσα αναδρομική μελέτη κοόρτης πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, ένα νοσοκομείο που λειτουργεί ως κέντρο αναφοράς για την Βορειοδυτική Ελλάδα. Εξετάστηκαν αναδρομικά οι ιατρικοί φάκελοι ασθενών με αλκοολική κίρρωση που διαγνώστηκαν διαδοχικά από την 1^η Ιανουαρίου 2000 έως την 31^η Ιουλίου 2017. Όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν και διαγνώστηκαν στο Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Α' Παθολογικής Κλινικής ή νοσηλεύτηκαν προ της διάγνωσης για επιπλοκές της κίρρωσης στην Α' Παθολογική Κλινική. Η διάγνωση της κίρρωσης πραγματοποιήθηκε με βιοψία ήπατος ή με βάση τον συνδυασμό κλινικοεργαστηριακών, απεικονιστικών και ενδοσκοπικών ευρημάτων. Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν σημαντική κατανάλωση αλκοόλ ≥ 40 g/ημέρα. Η διάγνωση της σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλ βασίστηκε στις αναφορές των ασθενών και των συνοδών τους. Η διάγνωση άλλων αιτιών κίρρωσης όπως ιογενείς ηπατίτιδες Β και C και τα αυτοάνοσα και μεταβολικά νοσήματα του ήπατος αποκλείστηκαν από το ιστορικό, τους ορολογικούς δείκτες και τα βιοπτικά ευρήματα στον ηπατικό ιστό όπου αυτά ήταν διαθέσιμα. Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, και είναι σύμφωνη με τις οδηγίες του Ελσίνκι για έρευνες σε ανθρώπους. Η βαρύτητα της κίρρωσης εκτιμήθηκε με την κατάταξη κατά Child-Pugh. Η ημέρα εισόδου στην μελέτη ήταν η ημέρα διάγνωσης της αλκοολικής κίρρωσης η οποία ορίστηκε ως η ημέρα πρώτης νοσηλείας για τους ασθενείς που παρουσιάστηκαν με ασκίτη, κίρσορραγία ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια (μη αντιρροπούμενη κίρρωση) ή η ημερομηνία επιβεβαίωσης της κίρρωσης για ασθενείς που εκτιμήθηκαν στο Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο. Όλοι οι ασθενείς μετά την διάγνωση παρακολουθούνταν κάθε 3-6 μήνες στο Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο. Ενδοσκόπηση πραγματοποιήθηκε κατά την διάγνωση της κίρρωσης και στη συνέχεια ετησίως για ασθενείς με κίρρους στην πρώτη ενδοσκόπηση και κάθε 1-3

έτη για ασθενείς χωρίς κίρσους. Έλεγχος για ηπατοκυτταρικό καρκίνο γινόταν κάθε 6 μήνες με υπέρηχο κοιλίας.

5.2 Κριτήρια εισόδου

- α) Κατανάλωση αλκοόλ έως την διάγνωση της κίρρωσης
- β) Ηλικία <80 ετών
- γ) Επαρκή κλινικά δεδομένα ώστε να εκτιμηθούν τα καταληκτικά σημεία

5.3 Κριτήρια αποκλεισμού

- α) Ηπατοκυτταρικός καρκίνος ή άλλη κακοήθεια
- β) Καρδιοπνευμονική νόσος
- γ) Κρεατίνη ορού >1.5 mg/dl
- δ) Ολική χολερυθρίνη ≥ 6 mg/dl
- ε) Θρόμβωση πυλαίας φλέβας
- ζ) Αλκοολική ηπατίτιδα
- η) Διακοπή παρακολούθησης
- θ) Ασθενείς που απεβίωσαν από αίτια μη σχετιζόμενα με την κίρρωση

5.4 Καταγραφή παραμέτρων

Αρχικά τα κλινικά δεδομένα των ιατρικών φακέλων των ασθενών καταγράφηκαν σε προσχεδιασμένες φόρμες και στη συνέχεια μεταφέρθηκαν σε φύλλα εργασίας Excel και στην συνέχεια στα φύλλα του στατιστικού προγράμματος. Κατά την είσοδο στη μελέτη καταγράφηκε το φύλο, η ηλικία, η κατάσταση κατά Child-Pugh και η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη. Η παρουσία γαστροοισοφαγικών κίρσων, ασκίτη, κίρσορραγίας, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και βακτηριακών λοιμώξεων (αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα και άλλες βακτηριακές λοιμώξεις) καταγράφηκε κατά την είσοδο στη μελέτη και στην πορεία παρακολούθησης. Μόνο η πρώτη εμφάνιση των ανωτέρω παραμέτρων καταγράφηκε. Η εμφάνιση ανθεκτικού ασκίτη, ηπατονεφρικού συνδρόμου και ηπατοκυτταρικού καρκίνου καταγράφηκε στη διάρκεια της παρακολούθησης.

Καταγράφηκε επίσης η κατανάλωση αλκοόλ στην πορεία της παρακολούθησης. Ο αρχικός σχεδιασμός της μελέτης περιλάμβανε συλλογή δεδομένων σχετικά με τη διαβάθμιση της βαρύτητας της κατανάλωσης ωστόσο αυτό αποδείχτηκε ότι δεν ήταν εφικτό λόγω μη επάρκειας σαφών δεδομένων στο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών. Για το λόγο αυτό αποφασίστηκε να καταγραφεί η πλήρης διακοπή του αλκοόλ και η κατανάλωση οποιασδήποτε ποσότητας αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης. Η καταγραφή όλων των παραμέτρων συνεχίστηκε έως α) τις 31 Ιουλίου 2022 ή β) το θάνατο του ασθενούς ή γ) τη διενέργεια TIPS ή δ) τη μεταμόσχευση ήπατος.

Δεν καταγράφηκαν στοιχεία σχετικά με την θεραπευτική αντιμετώπιση των συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης και των λοιπών επιπλοκών καθώς δεν ήταν εντός των σκοπών της μελέτης.

5.5 Ορισμοί

Οι ασθενείς που απέφυγαν οποιαδήποτε κατανάλωση αλκοόλ σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης ορίστηκαν ως «απέχοντες από το αλκοόλ» και οι ασθενείς που κατανάλωσαν οποιαδήποτε ποσότητα αλκοόλ ορίστηκαν ως «μη απέχοντες από το αλκοόλ». Η διάγνωση της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης κατά την είσοδο στη μελέτη βασίστηκε στην ύπαρξη οποιουδήποτε συμβάματος ρήξης αντιρρόπησης όπως κλινικά εμφανούς ασκίτη επιβεβαιωμένο με υπέρηχο κοιλίας, κισσορραγίας ή εμφανούς ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ως μοναδικά συμβάματα ή ως συνδυασμός δύο ή τριών συμβαμάτων. Η ρήξη αντιρρόπησης στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ορίστηκε ως η πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε από τα ανωτέρω συμβάματα ως μοναδικά ή ταυτόχρονα με άλλα συμβάματα. Ως περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ορίστηκε η πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε νέου συμβάματος είτε ως μοναδικό σύμβαμα ή ταυτόχρονα με άλλο σύμβαμα. Το κάθε σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης ορίστηκε αναλυτικά ως: α) εμφανιζόμενο οποιαδήποτε χρονική στιγμή στη διάρκεια της παρακολούθησης (με ή χωρίς ταυτόχρονη παρουσία άλλων συμβαμάτων), β) ως σύμβαμα πρώτης ρήξης αντιρρόπησης (με ή χωρίς ταυτόχρονη παρουσία άλλων συμβαμάτων) και γ) ως μοναδικό πρώτο, δεύτερο ή τρίτο σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης (χωρίς ταυτόχρονη παρουσία άλλων συμβαμάτων). Όλα τα

συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης ορίστηκαν με τους ορισμούς που έχουν ήδη αναφερθεί. Όλοι οι ασθενείς με εμφάνιση ασκίτη κατά την διάγνωση της κίρρωσης ή στην πορεία της παρακολούθησης υποβλήθηκαν σε παρακέντηση του ασκίτικού υγρού προκειμένου να ελεγχθεί η παρουσία αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας. Η διάγνωση της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας βασίστηκε στον αριθμό των πολυμορφοπύρηνων στο ασκίτικό υγρό ($>250/\text{mm}^3$). Οι λοιπές βακτηριακές λοιμώξεις διαγνώστηκαν με βάση την κλινική εικόνα, τις απεικονιστικές και ορολογικές εξετάσεις και τις καλλιέργειες βιολογικών υγρών. Ο ανθεκτικός ασκίτης ορίστηκε όπως περιγράφεται στον **Πίνακα 8**. Το ηπατονεφρικό σύνδρομο διαγνώστηκε με βάση τα εκάστοτε ισχύοντα κριτήρια: από το 2000 έως το 2006 με βάση τα κριτήρια του **Πίνακα 10**, από το 2007 έως το 2016 με βάση τα κριτήρια του **Πίνακα 11** και από το 2017 έως το 2022 με βάση τα κριτήρια του **Πίνακα 12**. Η διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου βασίστηκε στις απεικονιστικές εξετάσεις ή στη βιοψία ήπατος όπως αναφέρθηκε πριν. Η ηπατική ανεπάρκεια ως αιτία θανάτου ορίστηκε με βάση τα δεδομένα προηγούμενων μελετών ως προοδευτική επιδείνωση του ικτέρου με συνοδό παράταση του χρόνου προθρομβίνης χωρίς άλλη αναγνωρίσιμη αιτία θανάτου. Ως αιτίες θανάτου σχετιζόμενες με την κίρρωση ορίστηκαν η κίρρωση, οι βακτηριακές λοιμώξεις, η ηπατική ανεπάρκεια, το ηπατονεφρικό σύνδρομο και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος.

5.6 Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με προκαθορισμένα κριτήρια. Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά μελετήθηκαν ως απόλυτες (σχετικές, %) συχνότητες και για τη σύγκρισή τους χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Pearson's Chi-square test. Οι συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές περιγράφηκαν ως μέση τιμή συν/πλην τυπικό σφάλμα ($\text{mean} \pm \text{standard error [SEM]}$) και για τη σύγκρισή τους εφαρμόστηκε το κριτήριο Student's t-test. Η μέθοδος Kaplan–Meier χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει την αθροιστική πιθανότητα (κίνδυνος επίπτωσης) εμφάνισης των εξής καταληκτικών σημείων: α) ρήξη αντιρρόπησης και περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης με οποιοδήποτε σύμβαμα, β) εμφάνιση κίρρωσης, γ) συγκεκριμένων συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης (ασκίτης, κίρρωση, ηπατική εγκεφαλοπάθεια) σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της παρακολούθησης, στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης (ως μοναδικό σύμβαμα ή σε

συνδυασμό με άλλα συμβάματα) και ως 2^ο ή 3^ο μοναδικό σύμβαμα σε ασθενείς με προηγούμενα συμβάματα, γ) επιπλοκών σχετιζόμενων με την θεραπεία ή/και την αιμοδυναμική του ασκίτη (ανθεκτικός ασκίτης, ηπατονεφρικό σύνδρομο), ζ) βακτηριακών λοιμώξεων και η) ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Η μέθοδος Kaplan–Meier χρησιμοποιήθηκε επίσης για την ανάλυση επιβίωσης στο σύνολο των ασθενών και σε συγκεκριμένες υποομάδες της μελέτης. Ανάλογα με την ανάλυση, ο χρόνος επιβίωσης ορίστηκε από την είσοδο στη μελέτη ή από την εμφάνιση ρήξης αντιρρόπησης με οποιοδήποτε σύμβαμα ή από συγκεκριμένα συμβάματα έως το τέλος της παρακολούθησης, την μεταμόσχευση ήπατος, τη διενέργεια TIPS ή το θάνατο των ασθενών. Η αθροιστική πιθανότητα όλων των ανωτέρω καταληκτικών σημείων εκτιμήθηκε ξεχωριστά για τους «απέχοντες» και τους «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς.

Τα συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης ανεξάρτητα από το χρόνο εμφάνισης (στην εισαγωγή ή στην πορεία της παρακολούθησης) εκτιμήθηκαν ως ενιαίο σύνολο για την ανάλυση: α) της πιθανότητα εμφάνισης 2^{ου} και 3^{ου} μοναδικού συμβάματος ρήξης αντιρρόπησης σε ασθενείς με προηγούμενα συμβάματα και β) την ανάλυση επιβίωσης των ασθενών όταν τα εμφάνισαν στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενες μελέτες [183,184]. Σε κάθε περίπτωση, οι καμπύλες Kaplan–Meier συγκρίθηκαν με το log-rank test. Ο ετήσιος δείκτης επίπτωσης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου υπολογίστηκε διαιρώντας τον συνολικό αριθμό των περιστατικών ηπατοκυτταρικού καρκίνου προς τον συνολικό «ανθρωποχρόνο» κινδύνου. Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με τη ρήξη αντιρρόπησης, την περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης και την σχετιζόμενη με την κίρρωση θνητότητα έγινε πολυμεταβλητή ανάλυση με χρήση μοντέλων αναλογικού κινδύνου Cox (Cox proportional-hazard models) με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης από την οποία προέκυψαν σχετικοί κίνδυνοι (Hazard ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% confidence interval [CI]). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας σε όλες της αναλύσεις θεωρήθηκε η τιμή $p < 0.05$. Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων εφαρμόστηκε το πρόγραμμα IBM SPSS statistics έκδοση 19 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών

Μετά την εφαρμογή των κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού, 440 ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, 190 με αντιρροπούμενη νόσο και 250 με μη αντιρροπούμενη νόσο, συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Η κίρρωση αποδείχτηκε ιστολογικά στο 8% των ασθενών. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την είσοδο στην μελέτη απεικονίζονται στον **Πίνακα 15**. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 59 ± 0.4 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άντρες (90%) και περίπου το 50% αυτών είχαν προχωρημένη κίρρωση (Child-Pugh B/C). Οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό κίρσων (73.6% έναντι 45.7%; $p < 0.001$) και διαβήτη (24% έναντι 14.7%; $p = 0.04$) συγκριτικά με τους ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο. Ο ασκίτης ήταν το πιο συχνό σύμβαμα στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης (86.4%). Κίρσορραγία παρατηρήθηκε στο 17.6% και ηπατική εγκεφαλοπάθεια στο 9.2%. Το 12% εμφάνισε ταυτόχρονα περισσότερα του ενός συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης κατά τη διάγνωση της κίρρωσης. Οι «απέχοντες» και οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς είχαν παρόμοια χαρακτηριστικά κατά την είσοδο στη μελέτη (**Πίνακας 16**). Μετά από ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 51.9 ± 1.8 μηνών, 236 ασθενείς (53.6%) απείχαν πλήρως από την κατανάλωση αλκοόλ. Το 53.3% των «απεχόντων» και το 60.7% των «μη απεχόντων από το αλκοόλ» ασθενών είχαν μη αντιρροπούμενη κίρρωση κατά τη διάγνωσή της. Τέσσερις ασθενείς (0.9%) υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος και δύο (0.4%) σε τοποθέτηση TIPS.

6.2 Πιθανότητα εμφάνισης ρήξης αντιρρόπησης με οποιοδήποτε σύμβαμα

Συνολικά 101 ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση (53.1%) εμφάνισαν ρήξη αντιρρόπησης σε μία μέση διάρκεια της παρακολούθησης 64.4 ± 3 μηνών. Η πιθανότητα εμφάνισης ρήξης αντιρρόπησης με οποιοδήποτε σύμβαμα στα 5 έτη ήταν συνολικά 55.6%. Ο κίνδυνος ήταν σημαντικά υψηλότερος στους «μη απέχοντες» συγκριτικά με τους «απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς (80.2% έναντι

36.8% στα 5 έτη; $p < 0.001$) ενώ οι πρώτες σημαντικές διαφορές στην επιβίωση παρατηρήθηκαν στα 3 έτη (**Διάγραμμα 1**).

Πίνακας 15. Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη.

	Σύνολο (440 ασθενείς)	Αντιρροπούμενη κίρρωση (190 ασθενείς)	Μη αντιρροπούμενη κίρρωση (250 ασθενείς)
Φύλο (άρρεν)	395 (89.7%)	166 (87.3%)	229 (91.6%)
Ηλικία (έτη)	59.4±0.4	60.2±0.6	58.8±0.6
Child-Pugh τάξη			
A (n,%)	206 (46.8%)	156 (82.1%)	50 (20%)
B (n,%)	158 (35.9%)	34 (17.9%)	124 (49.6%)
C (n,%)	76 (17.2%)		76 (30.4%)
Κιρσοί (n,%)	271 (61.6%)	87 (45.7%)	184 (73.6%)
Σακχαρώδης διαβήτης (ασθενείς,%)	88 (20%)	28 (14.7%)	60 (24%)
Ρήξη αντιρρόπησης με ένα σύμβαμα (n,%)	220 (50%)		220 (88%)
Ασκίτης (n,%)	186 (42.3%)		186 (74.4%)
Κιρσορραγία (n,%)	25 (5.7%)		25 (10%)
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (n,%)	9 (2%)		9 (3.6%)
Ρήξη αντιρρόπησης με >1 συμβάματα (n,%)	30 (6.8%)		30 (12%)
Ασκίτης και κιρσορραγία (n,%)	16 (3.6%)		16 (6.4%)
Ασκίτης και ηπατική εγκεφαλοπάθεια (n,%)	11 (2.5%)		11 (4.4%)
Τρία συμβάματα (n,%)	3 (0.7%)		3 (1.2%)

6.3 Πιθανότητα εμφάνισης περαιτέρω ρήξης αντιρρόπησης με οποιοδήποτε σύμβαμα

Περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης παρατηρήθηκε στο 46.5% των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση στη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 42.4±2 μηνών. Η πιθανότητα εμφάνισης περαιτέρω ρήξης αντιρρόπησης ήταν συνολικά 56.5% στα 5 έτη παρακολούθησης. Ο κίνδυνος ήταν σημαντικά υψηλότερος στους

«μη απέχοντες» συγκριτικά με τους «απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς (87.9% έναντι 20.6%; $p < 0.001$) με την διαφορά στην επιβίωση να αποκτά στατιστική σημαντικότητα στα 2 έτη μετά την πρώτη ρήξη αντιρρόπησης (**Διάγραμμα 2**).

Πίνακας 16. Χαρακτηριστικά των ασθενών που συνέχισαν και αυτών που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ στη διάρκεια της παρακολούθησης.

	Απέχοντες από το αλκοόλ (236 ασθενείς)	Μη απέχοντες από το αλκοόλ (204 ασθενείς)
Φύλο (άρρεν)	215 (91.1%)	180 (88.2%)
Ηλικία (έτη)	59.5±0.6	59.5±0.6
Child-Pugh τάξη		
A (n,%)	119 (50.4%)	87 (42.6%)
B (n,%)	80 (33.9%)	78 (38.2%)
C (n,%)	37 (15.6%)	39 (19.1%)
Κιρσοί (n,%)	146 (61.8%)	121 (59.3%)
Σακχαρώδης διαβήτης (n,%)	42 (17.8%)	47 (23%)
Ρήξη αντιρρόπησης (n,%)	126 (53.3%)	124 (60.7%)
Ρήξη αντιρρόπησης με ένα σύμβαμα (n,%)	112 (47.4%)	108 (52.9%)
Ασκίτης (n,%)	97 (41.1%)	89 (43.6%)
Κιρσορραγία (n,%)	14 (5.9%)	11 (5.4%)
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (n,%)	3 (0.7%)	6 (2.9%)
Ρήξη αντιρρόπησης με >1 συμβάματα (n,%)	14 (5.9%)	16 (7.8%)
Ασκίτης και κιρσορραγία (n,%)	7 (2.9%)	9 (4.4%)
Ασκίτης και ηπατική εγκεφαλοπάθεια (n,%)	6 (2.5%)	5 (2.4%)
Τρία συμβάματα (n,%)	1 (0.4%)	2 (1%)

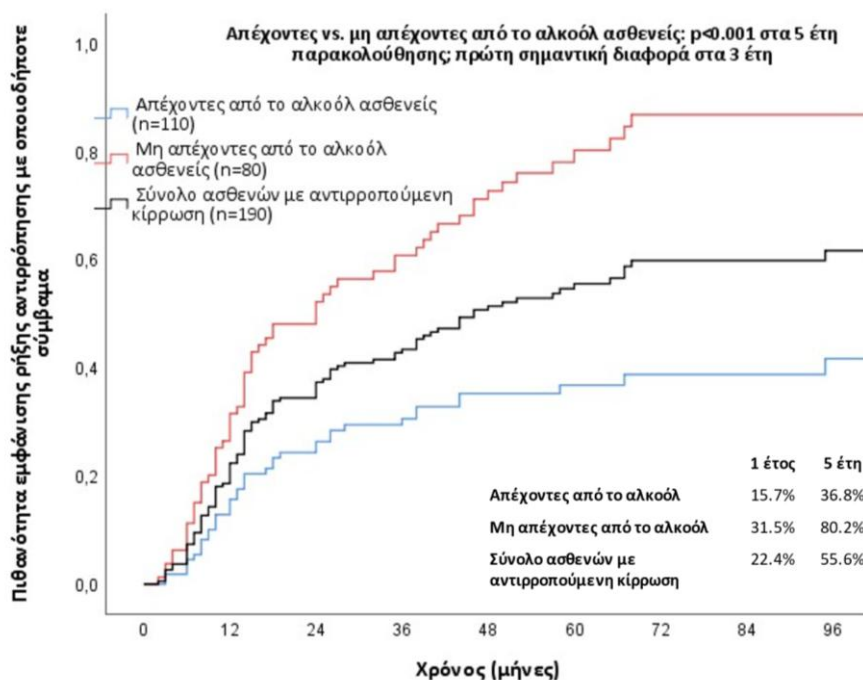
6.4 Πιθανότητα εμφάνισης κιρσών και των κύριων συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης

6.4.1 Πιθανότητα εμφάνισης κιρσών

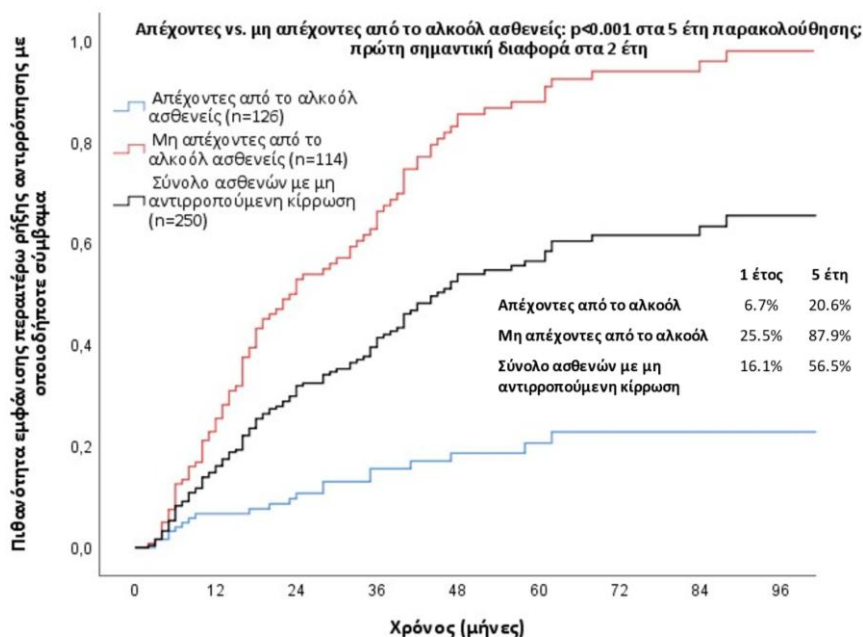
Γαστροοισοφαγικοί κιρσοί εμφανίστηκαν στο 45% και στο 51.5% των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη αλκοολική κίρρωση, αντίστοιχα, οι οποίοι δεν είχαν κιρσούς κατά τη διάγνωση της κίρρωσης. Η πιθανότητα εμφάνισης κιρσών στα 5 έτη παρακολούθησης στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήταν

συνολικά 51.7%. Οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς παρουσίασαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης κισών συγκριτικά με τους «απέχοντες»: 84.7% έναντι 32%; $p < 0.001$ (**Διάγραμμα 3**).

Διάγραμμα 1. Πιθανότητα εμφάνισης ρήξης αντιρρόπησης με οποιοδήποτε σύμβαμα σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.

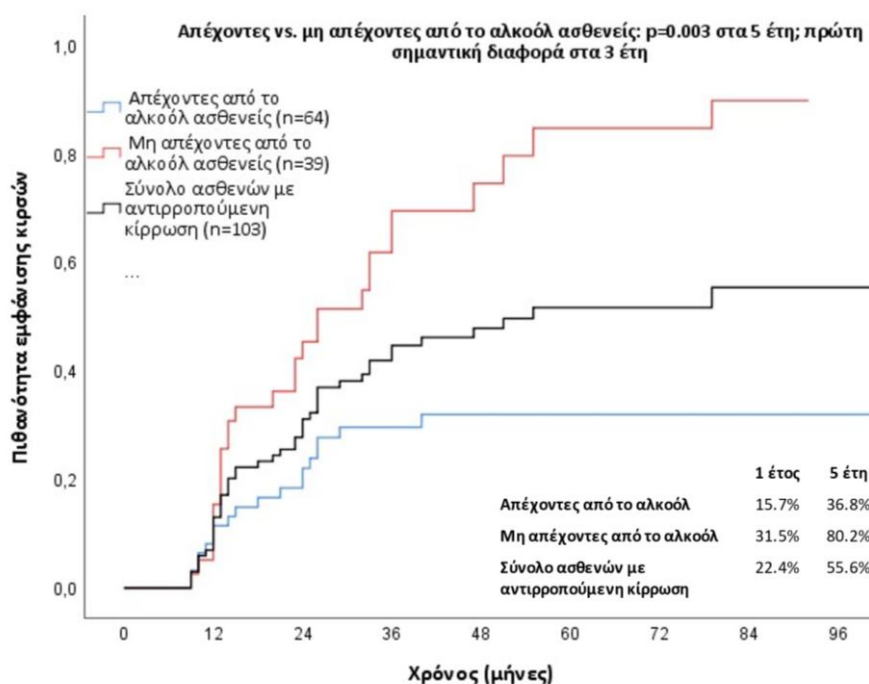


Διάγραμμα 2. Πιθανότητα εμφάνισης περαιτέρω ρήξης αντιρρόπησης με οποιοδήποτε σύμβαμα σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.



Αντιθέτως, η πιθανότητα εμφάνισης κισρών ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών με μη αντιρροπούμενη αλκοολική κίρρωση χωρίς κισσούς κατά τη διάγνωση που συνέχισαν και αυτών που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ.

Διάγραμμα 3. Πιθανότητα εμφάνισης κισρών σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.



6.4.2 Πιθανότητα εμφάνισης ασκίτη

Ασκίτης στη διάρκεια της παρακολούθησης εμφανίστηκε σε 102 από τους 226 ασθενείς (45.1%) χωρίς ασκίτη στην εισαγωγή. Στο 73.5% των ασθενών ο ασκίτης εμφανίστηκε στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης (**Πίνακας 17**). Ασκίτη εμφάνισαν 70 από τους 99 (70.7%) «μη απέχοντες από το αλκοόλ» και 33 από τους 125 (26.4%) «απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς ($p<0.001$). Η πιθανότητα εμφάνισης ασκίτη στα 5 έτη παρακολούθησης στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήταν συνολικά 44.3%. Οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς παρουσίασαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ασκίτη στα 5 έτη συγκριτικά με τους «απέχοντες»: 67.4% έναντι 27.3%; $p<0.001$ (**Διάγραμμα 4**). Η διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης ασκίτη μεταξύ των δύο ομάδων παρουσίασε στατιστική σημαντικότητα στα 3 έτη. Η πιθανότητα εμφάνισης ασκίτη στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης ήταν συνολικά 41% στα 5 έτη και σημαντικά υψηλότερη στους «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς συγκριτικά με τους «απέχοντες»: 61.3% έναντι 27.2%; $p<0.001$.

Πίνακας 17. Χαρακτηριστικά των ασθενών που εμφάνισαν συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης στη διάρκεια της παρακολούθησης.

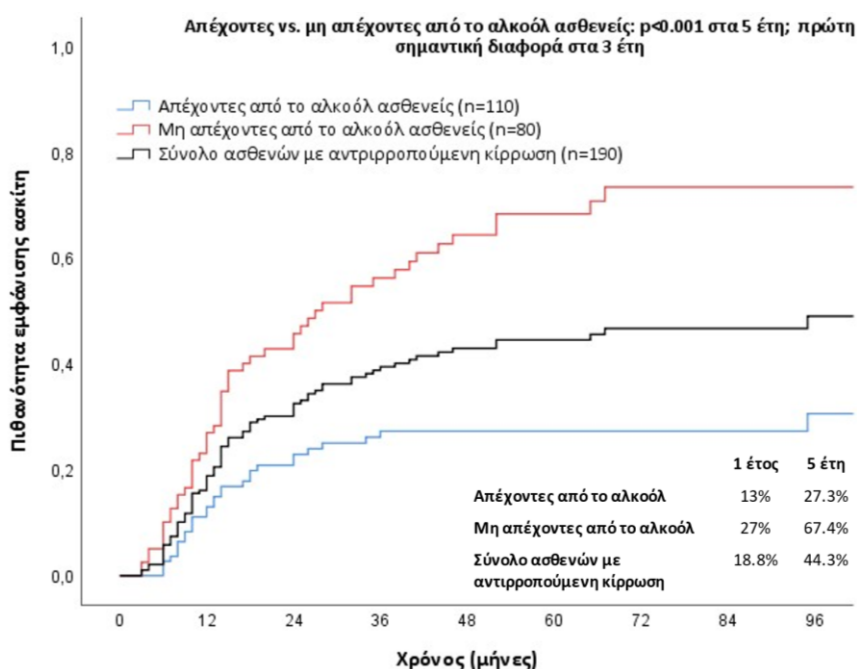
Χαρακτηριστικά των ασθενών	Ασκίτης (n=102)	Κιρσορραγία (n=75)	Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (n=119)
Κατά την είσοδο στη μελέτη			
Φύλο (άρρεν)	96 (94.1%)	68 (90.6%)	113 (94.9%)
Ηλικία (έτη)	59.6±0.8	58.8±1	60.7±0.8
Child-Pugh τάξη			
A (n,%)	64 (62.7%)	27 (36%)	41 (34.4%)
B (n,%)	33 (32.3%)	26 (34.6%)	45 (37.8%)
C (n,%)	5 (4.9%)	22 (29.3%)	33 (27.7%)
Κιρσοί (n,%)	58 (56.8%)	61 (81.3%)	89 (74.7%)
Σακχαρώδης διαβήτης (n,%)	31 (30.3%)	26 (34.6%)	47 (39.4%)
Αντιρροπούμενη κίρρωση (n,%)	81 (79.4%)	33 (44%)	45 (37.8%)
Στη διάρκεια της παρακολούθησης			
% επί του συνόλου των συμβαμάτων	35.5%	25.3%	40.2%
Μη αποχή από το αλκοόλ (n,%)	70 (68.6%)	69 (92%)	94 (78.9%)
Χρόνος έως το σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης (μήνες)	21.3±1.9	33.6±2.4	28.8±1.7
Το σύμβαμα εμφανίστηκε στην 1 ^η ρήξη αντιρρόπησης (n,%)	75 (73.5%)	20 (26.6%)	13 (10.9%)
Το σύμβαμα εμφανίστηκε ως 1 ^η μοναδική ρήξη αντιρρόπησης (n,%)	68 (66.6%)	18 (24%)	8 (6.7%)
Το σύμβαμα εμφανίστηκε ως 2 ^η ή 3 ^η ρήξη αντιρρόπησης (n,%)	27 (26.4%)	55 (73.3%)	106 (89%)

6.4.3 Πιθανότητα εμφάνισης κιρσορραγίας

Κιρσορραγία στην πορεία της παρακολούθησης εμφανίστηκε σε 75 από τους 396 ασθενείς (18.9%) με αλκοολική κίρρωση χωρίς κιρσορραγία κατά τη διάγνωση. Στο 26.6% αυτών η κιρσορραγία εμφανίστηκε στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης (**Πίνακας 17**). Κιρσορραγία παρουσίασαν 69 από τους 182 (37.9%) «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς και μόνο 6 από τους 214 (2.8%) «απέχοντες» ($p < 0.001$). Ο κίνδυνος εμφάνισης κιρσορραγίας στα 5 έτη στους ασθενείς με αντιρροπούμενη

κίρρωση ήταν 19.7%. Η πιθανότητα εμφάνισης κίρρωσης ήταν σημαντικά υψηλότερη στους «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς συγκριτικά με τους «απέχοντες»: 44.8% έναντι 3.6%; $p < 0.001$ στα 5 έτη με την διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων να φτάνει στη στατιστική σημαντικότητα στα 3 έτη παρακολούθησης (**Διάγραμμα 5**). Ο κίνδυνος εμφάνισης κίρρωσης στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης ήταν 13% συνολικά και ήταν σημαντικά υψηλότερος στους «μη απέχοντες από το αλκοόλ ασθενείς» συγκριτικά με τους «απέχοντες» από το αλκοόλ ασθενείς: 28.2% έναντι 3.7%; $p < 0.001$.

Διάγραμμα 4. Πιθανότητα εμφάνισης ασκίτη σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.

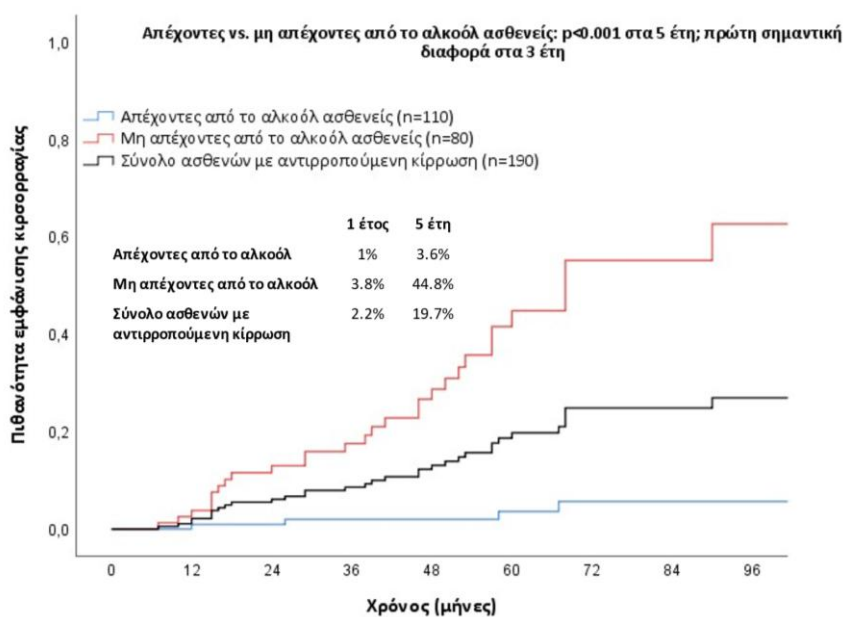


6.4.4 Πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας

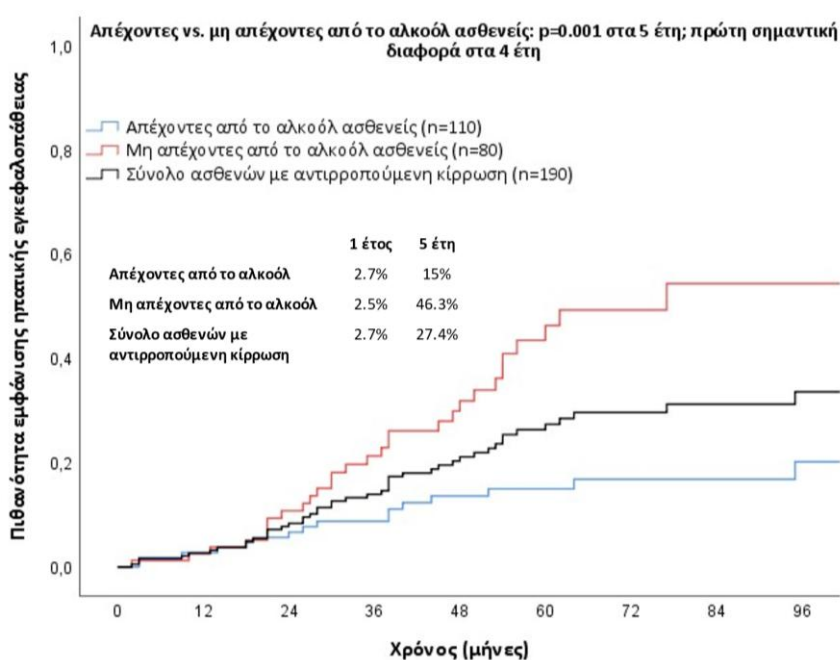
Μεταξύ των 417 ασθενών χωρίς ηπατική εγκεφαλοπάθεια κατά τη διάγνωση της αλκοολικής κίρρωσης, 119 (28.5%) παρουσίασαν το συγκεκριμένο σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης στη διάρκεια της παρακολούθησης. Στο 11% αυτών των ασθενών η ηπατική εγκεφαλοπάθεια εμφανίστηκε στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης (**Πίνακας 17**). Ηπατική εγκεφαλοπάθεια διαγνώστηκε στους 94 από τους 189 (49.7%) «μη απέχοντες» και στους 25 από τους 128 (19.5%) «απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς ($p < 0.001$). Η πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας στα 5 έτη ήταν 27.4% (**Διάγραμμα 6**). Οι «απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς παρουσίασαν

σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας συγκριτικά με τους «μη απέχοντες» στα 5 έτη (15% έναντι 46.3%; $p < 0.001$) ωστόσο σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στα 4 έτη μετά τη διάγνωση της αλκοολικής κίρρωσης. Η πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης ήταν συνολικά μόνο 8% στα 5 έτη και δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ αυτών που συνέχισαν και αυτών που διέκοψαν το αλκοόλ (3.9% έναντι 11.2%).

Διάγραμμα 5. Πιθανότητα εμφάνισης κισσορραγίας σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.



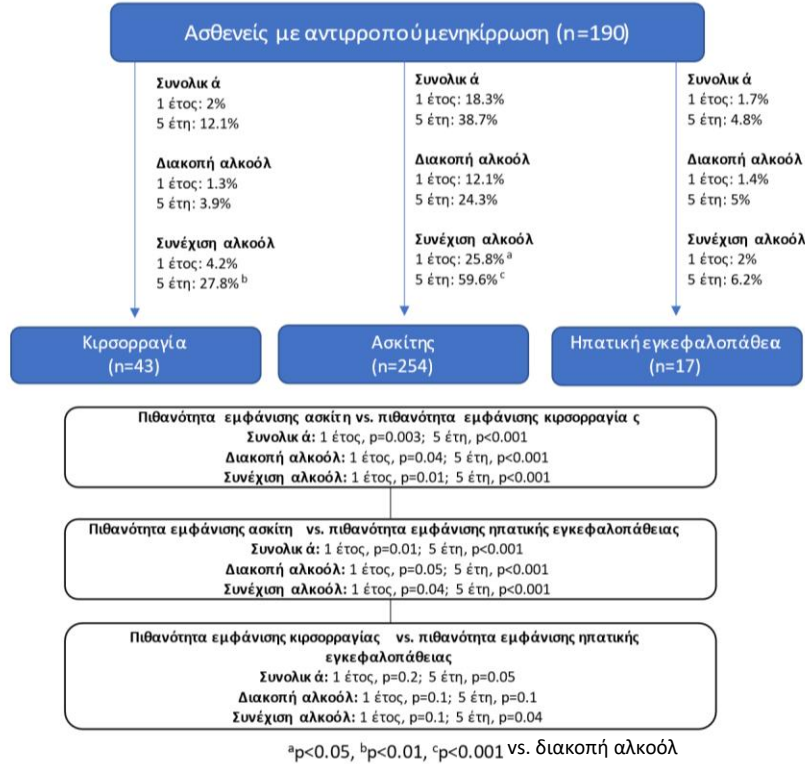
Διάγραμμα 6. Πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.



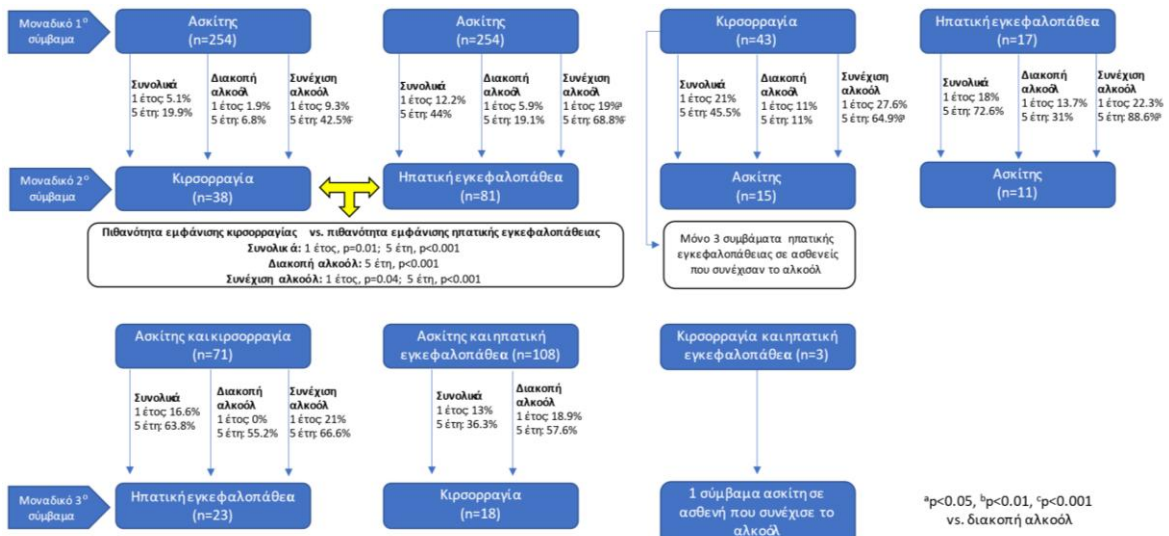
6.5 Χρονολογική σειρά εμφάνισης των κύριων συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης

Η πιθανότητα εμφάνισης ασκίτη ή κίρσορραγίας ως πρώτο και μοναδικό σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους «μη απέχοντες» συγκριτικά με τους «απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς ενώ αντιθέτως η συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ δεν είχε επίδραση στην πιθανότητα εμφάνισης της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (**Εικόνα 6**). Τόσο στους «απέχοντες» όσο και στους «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς, ο ασκίτης ήταν το σύμβαμα με την μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης συγκριτικά με την κίρσορραγία ($p=0.04$ και $p=0.05$ στο 1^ο έτος, αντίστοιχα) και την εγκεφαλοπάθεια ($p=0.01$ και $p=0.04$ στο 1^ο έτος, αντίστοιχα) (**Εικόνα 7**). Οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς είχαν ωστόσο σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανιστούν με κίρσορραγία από ότι με ηπατική εγκεφαλοπάθεια ($p=0.04$). Μεταξύ των ασθενών που εμφανίστηκαν με πρώτο και μοναδικό σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης τον ασκίτη, η πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ως το επόμενο σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης στη συνέχεια ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από την πιθανότητα εμφάνισης κίρσορραγίας αρχικά στους «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ($p=0.04$ στο 1^ο έτος) και ακολούθως στους «απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς ($p<0.001$ στα 5 έτη). Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν οποιαδήποτε χρονική στιγμή ασκίτη και ηπατική εγκεφαλοπάθεια μαζί (είτε ταυτόχρονα είτε διαδοχικά) όσοι τελικά εμφάνισαν και κίρσορραγία στη συνέχεια ήταν όλοι «μη απέχοντες από το αλκοόλ». Οι «απέχοντες» και οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς που εμφάνισαν ασκίτη και κίρσορραγία μαζί (είτε ταυτόχρονα είτε διαδοχικά) παρουσίασαν παρόμοια πιθανότητα να εμφανίσουν στη συνέχεια ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Όσον αφορά τους ασθενείς που παρουσιάστηκαν με κίρσορραγία ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια ως πρώτο και μοναδικό σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης, ο ασκίτης ήταν το πιθανότερο επόμενο σύμβαμα ρήξης στη συνέχεια της παρακολούθησης με ελάχιστες πιθανότητες να εμφανιστεί τρίτο.

Εικόνα 6. Σύγκριση πιθανοτήτων εμφάνισης των κύριων συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης ως μοναδικά πρώτα συμβάματα στο σύνολο των ασθενών, στους ασθενείς που συνέχισαν και σε αυτούς που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ.



Εικόνα 7. Χρονολογική σειρά εμφάνισης των κύριων συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης ως μοναδικά δεύτερα και τρίτα συμβάματα στους ασθενείς που συνέχισαν και σε αυτούς που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ.

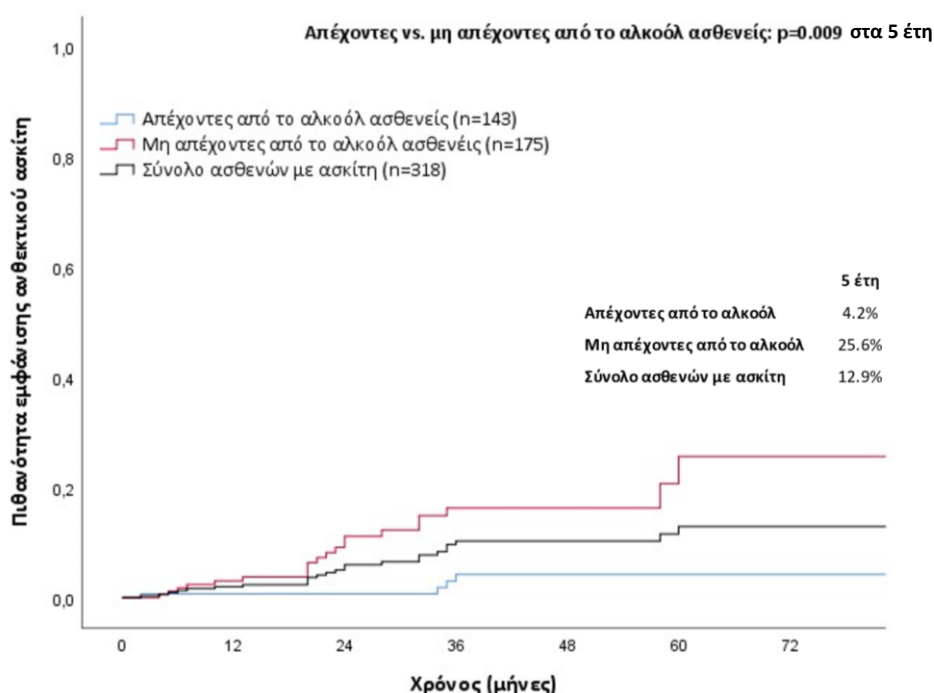


6.6 Πιθανότητα εμφάνισης μη λοιμωδών επιπλοκών σχετιζόμενων με την παρουσία του ασκίτη

6.6.1 Πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικού ασκίτη

Μεταξύ των 318 ασθενών που παρουσίασαν ασκίτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή, 26 (8%) εμφάνισαν ανθεκτικότητα στη διουρητική αγωγή. Από αυτούς 22 (85%) ήταν «μη απέχοντες από το αλκοόλ». Η πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικού ασκίτη στα 5 έτη ήταν συνολικά 12.9%. Οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ανθεκτικό ασκίτη συγκριτικά με τους «απέχοντες»: 25.6% έναντι 4.2%; $p=0.009$ στα 5 έτη (**Διάγραμμα 7**).

Διάγραμμα 7. Πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικού ασκίτη σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.

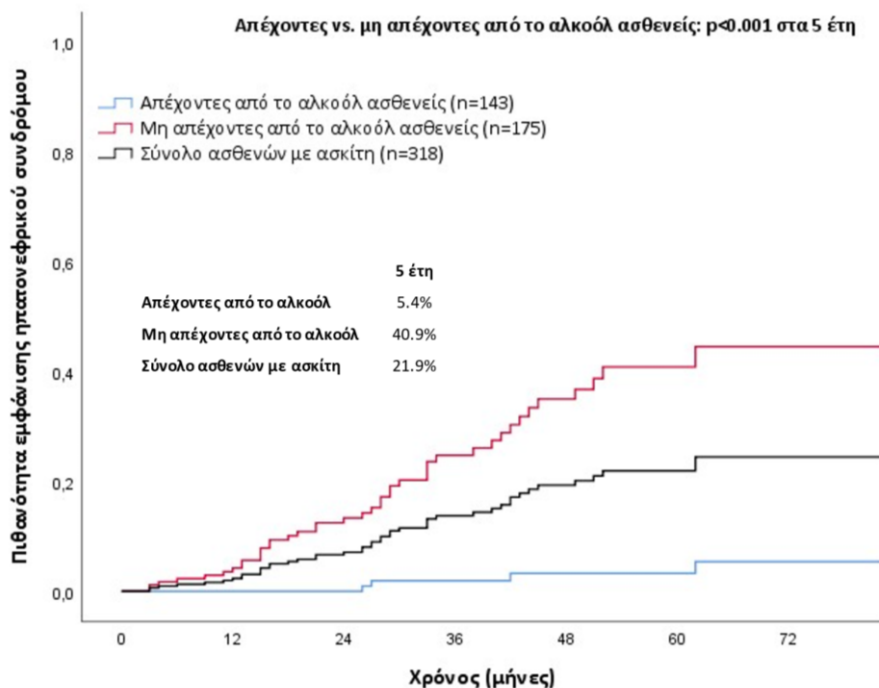


6.6.2 Πιθανότητα εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου

Ηπατονεφρικό σύνδρομο παρουσιάστηκε στην πορεία της παρακολούθησης στο 14% των ασθενών με ασκίτη. Από αυτούς το 91% ήταν «μη απέχοντες από το αλκοόλ». Η πιθανότητα εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου στα 5 έτη ήταν

21.9%. Οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ηπατονεφρικό σύνδρομο συγκριτικά με τους «απέχοντες»: 40.9% έναντι 5.4%; $p < 0.001$ στα 5 έτη (**Διάγραμμα 8**).

Διάγραμμα 8. Πιθανότητα εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.

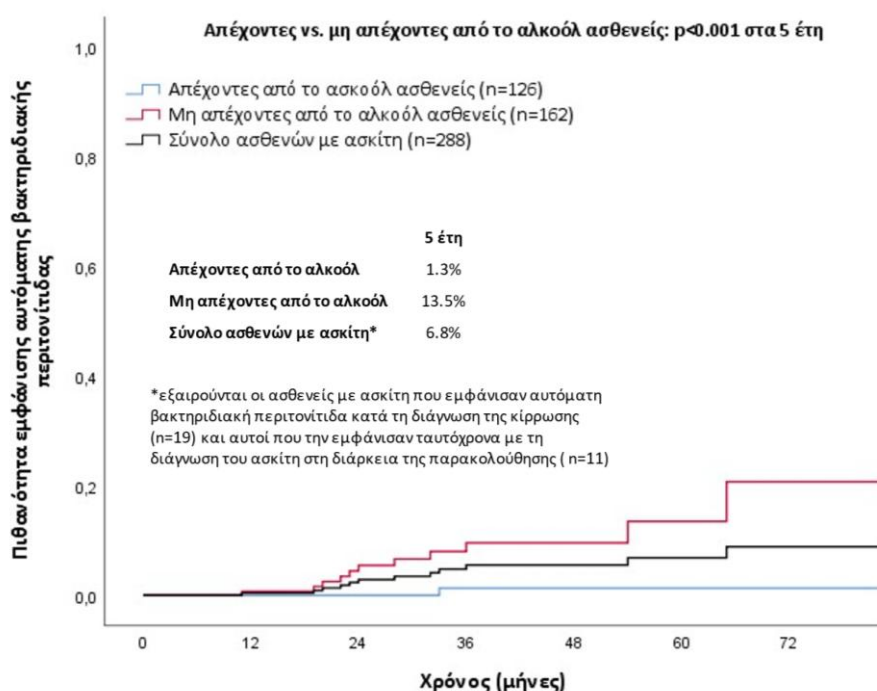


6.7 Πιθανότητα εμφάνισης βακτηριακών λοιμώξεων

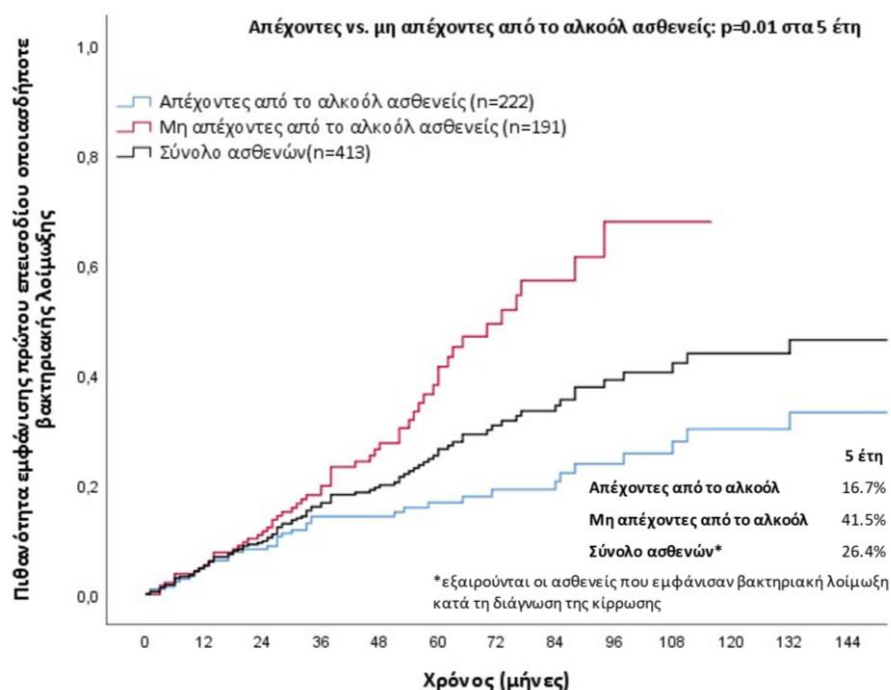
Τουλάχιστο ένα επεισόδιο αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας παρουσιάστηκε σε 42 ασθενείς (13.2% του συνόλου των ασθενών με ασκίτη) εκ των οποίων τα 19 διαγνώστηκαν ταυτόχρονα με τη διάγνωση της κίρρωσης και τα 11 ταυτόχρονα με τη διάγνωση του ασκίτη στην πορεία της παρακολούθησης. Η πιθανότητα εμφάνισης αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας στα 5 έτη ήταν συνολικά 6.8%. Οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα συγκριτικά με τους «απέχοντες»: 13.5% έναντι 1.3%; $p < 0.001$ στα 5 έτη (**Διάγραμμα 9**). Συνολικά, 96 ασθενείς παρουσίασαν τουλάχιστο ένα επεισόδιο οποιασδήποτε βακτηριακής λοίμωξης. Σε 23 ασθενείς το πρώτο επεισόδιο λοίμωξης ήταν αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα (23.9%) και σε 73 άλλη βακτηριακή λοίμωξη: ουρολοίμωξη σε 22 (22.9%), πνευμονία σε 15 (15.6%), λοίμωξη δέρματος και μαλακών μορίων σε 23 (23.9%). Βακτηραιμία με ή χωρίς σαφή εστία λοίμωξης

διαγνώστηκε σε 27 ασθενείς (28.1%). Η πιθανότητα εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου οποιασδήποτε βακτηριακής λοίμωξης στα 5 έτη ήταν 26.4%. Οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν οποιαδήποτε βακτηριακή λοίμωξη συγκριτικά με τους «απέχοντες»: 41.5% έναντι 16.7%; $p=0.01$ στα 5 έτη (**Διάγραμμα 10**).

Διάγραμμα 9. Πιθανότητα εμφάνισης αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.



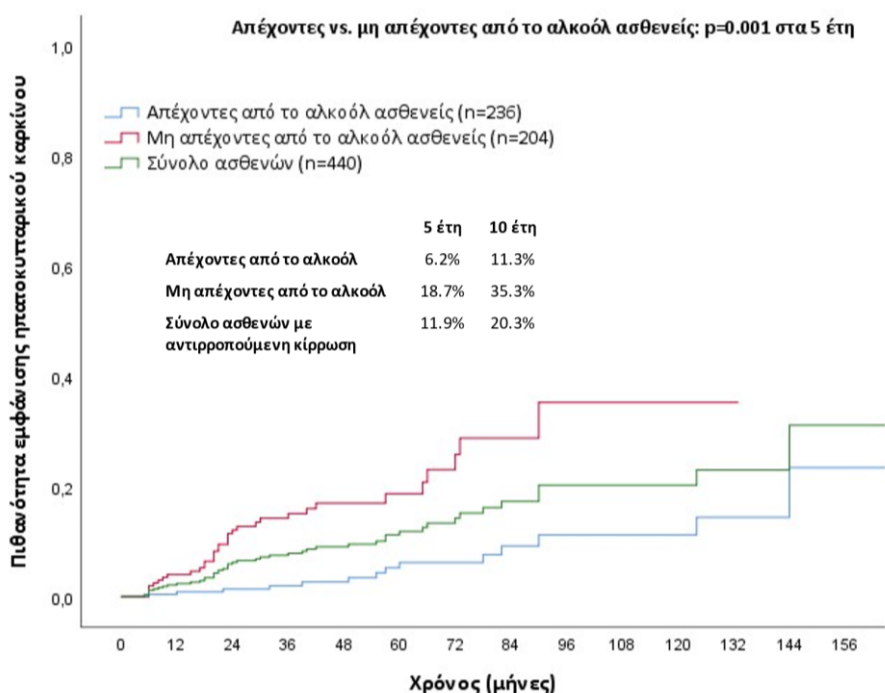
Διάγραμμα 10. Πιθανότητα εμφάνισης πρώτου επεισοδίου βακτηριακής λοίμωξης σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.



6.8 Πιθανότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου

Ηπατοκυτταρικός καρκίνος εμφανίστηκε σε 48 ασθενείς (10.9%) στη διάρκεια της παρακολούθησης. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου στο σύνολο των ασθενών ήταν 40.3 ± 5 μήνες. Οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς παρουσίασαν ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε σημαντικά μικρότερο χρονικό διάστημα συγκριτικά με τους «απέχοντες»: 28.6 ± 3.9 έναντι 66.2 ± 11.4 μήνες ($p < 0.001$). Η πιθανότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου στα 5 και 10 έτη στο σύνολο των ασθενών ήταν 11.9% και 20.3%, αντίστοιχα. Οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου συγκριτικά με τους «απέχοντες»: 6.2% έναντι 18.7% στα 5 έτη ($p = 0.001$) και 11.3% έναντι 35.3% στα 10 έτη ($p < 0.001$) (**Διάγραμμα 11**). Η ετήσια επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου ήταν 2.58% στο σύνολο των ασθενών, 1.27% στους «απέχοντες από το αλκοόλ» και 4.94% στους «μη απέχοντες».

Διάγραμμα 11. Πιθανότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.



6.9 Πιθανότητα επιβίωσης

Συνολικά 189 ασθενείς (43%) απεβίωσαν στη διάρκεια της παρακολούθησης. Τα αίτια θανάτου αναφέρονται στους **Πίνακες 18 και 19**. Οι περισσότεροι θάνατοι σημειώθηκαν σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση συγκριτικά με αυτούς με αντιρροπούμενη: 54% έναντι 28.4%; $p < 0.001$. Επίσης, το ποσοστό των «μη απεχόντων από το αλκοόλ» ασθενών που απεβίωσαν ήταν σημαντικά μεγαλύτερο συγκριτικά με το ποσοστό των «απεχόντων»: 68.1% έναντι 21.1%; $p < 0.001$. Το ποσοστό των θανάτων που οφείλονταν σε ηπατονεφρικό σύνδρομο και κίρρωση ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη

Πίνακας 18. Αίτια θανάτου στο σύνολο των ασθενών και στους ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση

	Σύνολο	Ασθενείς με	Ασθενείς με μη	p

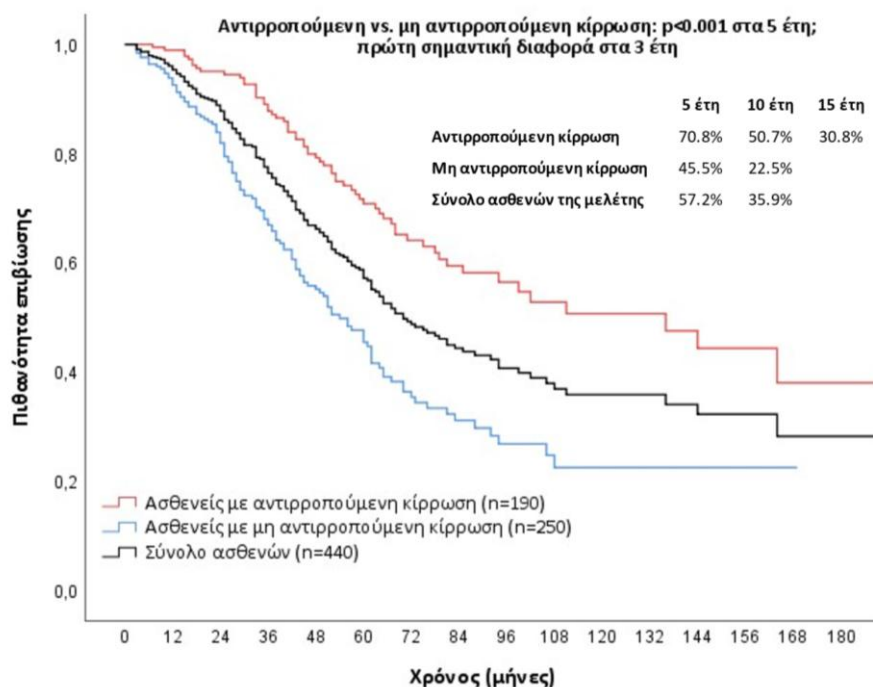
κίρρωση από ότι σε αυτούς με αντιρροπούμενη ($p < 0.001$ και $p = 0.008$, αντίστοιχα). Συγκριτικά με τους «απέχοντες από το αλκοόλ», οι «μη απέχοντες» απεβίωσαν σημαντικά συχνότερα από ηπατονεφρικό σύνδρομο ($p < 0.001$), κίρρωση ($p < 0.001$), ηπατική ανεπάρκεια ($p = 0.008$) και ηπατοκυτταρικό καρκίνο ($p = 0.02$).

	ασθενών (n=440)	αντιρροπούμενη κίρρωση (n=190)	αντιρροπούμενη κίρρωση (n=250)	
Κίρρωση (n,%)	53 (12%)	14 (7.3%)	39 (15.6%)	<0.001
Βακτηριακές λοιμώξεις (n,%)	36 (8.1%)	12 (6.3%)	24 (9.6%)	0.1
Πίνακας 19. Αίτια θανάτου στους ασθενείς που συνέχισαν και σε αυτούς που διέκοψαν το αλκοόλ.				
Ηπατική ανεπάρκεια (n,%)	32 (7.2%)	11 (5.7%)	21 (8.4%)	0.2
Ηπατονεφρικό σύνδρομο (n,%)	36 (8.1%)	6 (3.1%)	30 (12%)	<0.001
		Απέχοντες από το αλκοόλ (n=236)	Μη απέχοντες από το αλκοόλ (n=204)	p
Κίρρωση (n,%)	32 (7.2%)	11 (4.6%)	42 (20.5%)	<0.001
Βακτηριακές λοιμώξεις (n,%)	36 (8.1%)	14 (5.9%)	22 (10.7%)	0.06
Ηπατονεφρικό σύνδρομο (n,%)	36 (8.1%)	6 (2.5%)	30 (14.7%)	<0.001
Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (n,%)	32 (7.2%)	11 (4.6%)	21 (10.2%)	0.02
Ηπατονεφρικό σύνδρομο (n,%)		4 (1.7%)	32 (15.6%)	<0.001
Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (n,%)		11 (4.6%)	21 (10.2%)	0.02

Η πιθανότητα επιβίωσης του συνόλου των ασθενών στα 5 και 10 έτη ήταν 57.2% και 35.9%, αντίστοιχα (**Διάγραμμα 12**). Η αυξανόμενη βαρύτητα της αλκοολικής κίρρωσης σύμφωνα με την κατάταξη κατά Child-Pugh συνδέθηκε με υψηλότερη θνητότητα (**Διάγραμμα 13**). Επίσης, η πιθανότητα επιβίωσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση συγκριτικά με αυτούς με μη αντιρροπούμενη: 70.8% έναντι 50.7% στα 5 έτη ($p<0.001$) και 45.5% έναντι 22.5% στα 10 έτη ($p<0.001$). Οι διαφορές στην επιβίωση απέκτησαν στατιστική σημαντικότητα 3 έτη μετά από την είσοδο στη μελέτη (**Διάγραμμα 12**).

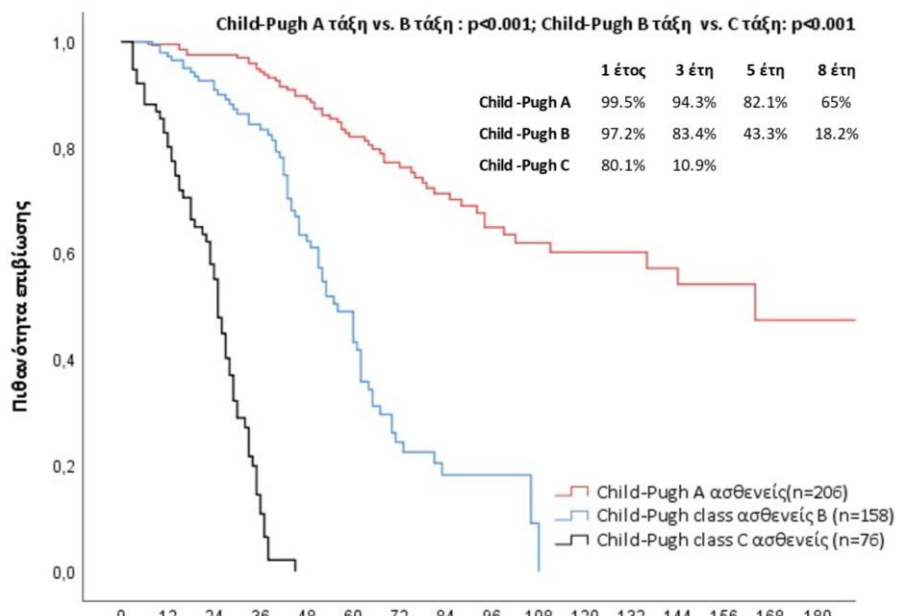
Σύνολο (n,%)	50 (21.1%)	139 (68.1%)	<0.001
--------------	------------	-------------	--------

Διάγραμμα 12. Πιθανότητα επιβίωσης στο σύνολο των ασθενών και στους ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

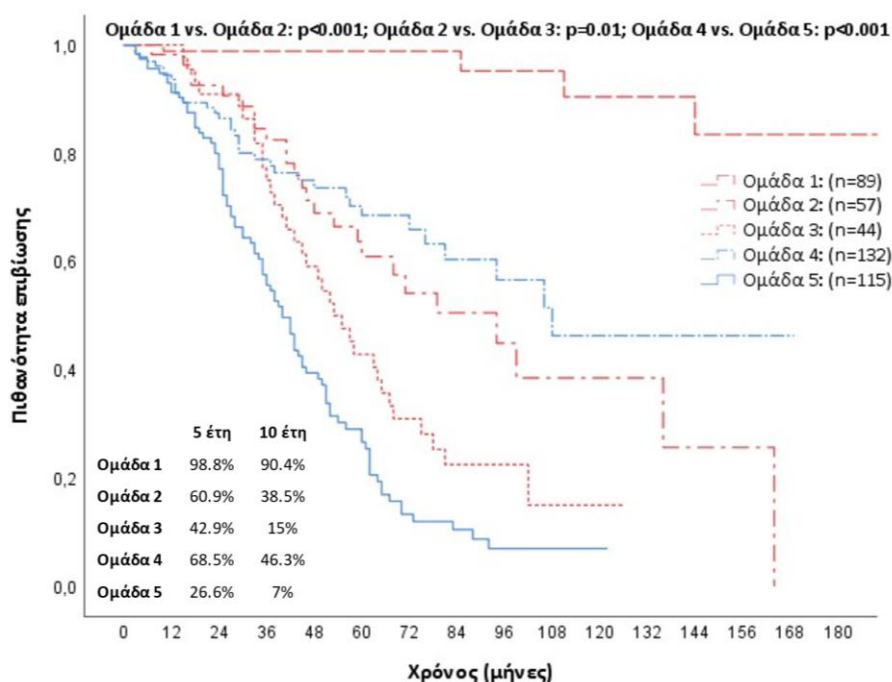


Οι ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση που δεν παρουσίασαν ρήξη αντιρρόπησης στην πορεία της παρακολούθησης και οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση που δεν εμφάνισαν ποτέ νέα ρήξη αντιρρόπησης εμφάνισαν σχεδόν διπλάσιο ποσοστό επιβίωσης στα 10 έτη συγκριτικά με την επιβίωση στο συνολικό αριθμό των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση (**Διάγραμμα 14**).

Διάγραμμα 13. Πιθανότητα επιβίωσης σύμφωνα με την κατάταξη κατά Child-Pugh.

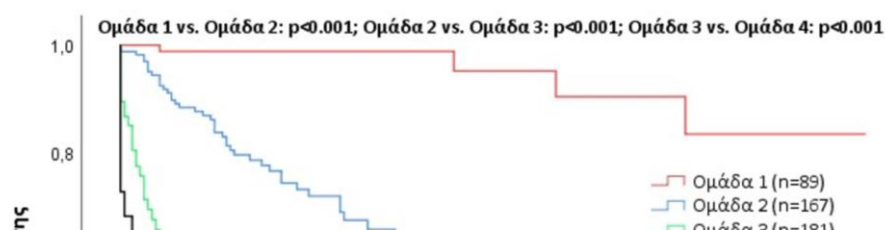


Διάγραμμα 14. Πιθανότητα επιβίωσης: α) στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση που δεν εμφάνισαν ρήξη αντιρρόπησης (Ομάδα 1) και αυτούς που εμφάνισαν πρώτη (Ομάδα 2) και περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης (Ομάδα 3) και β) στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση που δεν εμφάνισαν (Ομάδα 4) ή δεν εμφάνισαν (Ομάδα 5) περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης.



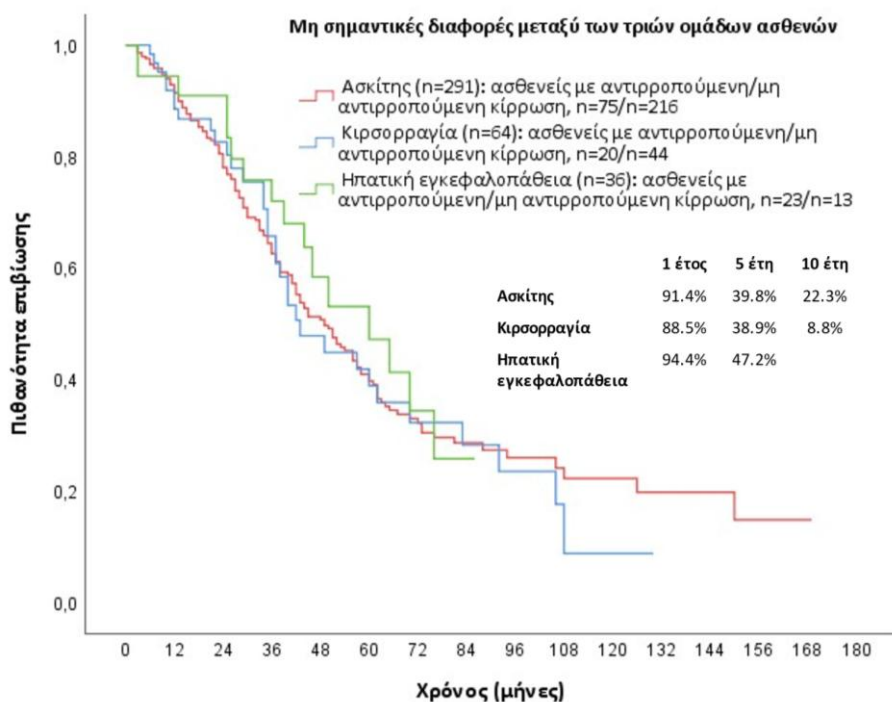
Σημαντι με τον αριθμό των συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης στη διάρκεια της παρακολούθησης. Πράγματι θεωρώντας ως χρονικά σημεία εκκίνησης της παρακολούθησης εκείνα στα οποία οι ασθενείς διαγνώστηκαν με 0, 1, 2 ή 3 συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης δημιουργήθηκαν 4 ομάδες ασθενών, η κάθε μία εκ των οποίων είχε σημαντικά μικρότερη επιβίωση από την προηγούμενη ($p < 0.001$) (**Διάγραμμα 15**).

Διάγραμμα 15. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών ανάλογα με τον συνολικό αριθμό των συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης συνυπολογίζοντας τα παρόντα κατά τη διάγνωση της κίρρωσης και τα εμφανιζόμενα στη διάρκεια της παρακολούθησης. Τα χρονικά σημεία εκκίνησης για την εκτίμηση της επιβίωσης ήταν εκείνα στα οποία οι ασθενείς διαγνώστηκαν με 0 (Ομάδα 1), 1 (Ομάδα 2), 2 (Ομάδα 3) ή 3 (Ομάδα 4) συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης (ταυτόχρονα ή διαδοχικά).

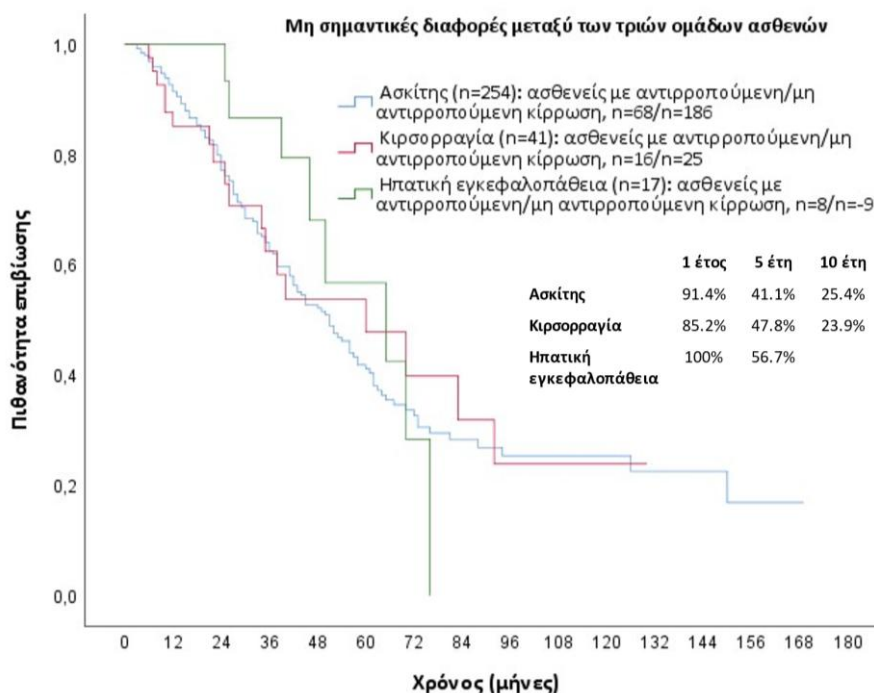


Οι ασθενείς που εμφάνισαν ασκίτη, κιρσοραγία ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια ως συμβάματα πρώτης (Διάγραμμα 16) ή πρώτης και μοναδικής (Διάγραμμα 17) ρήξης αντιρρόπησης είχαν παρόμοια πρόγνωση. Η θνητότητα ωστόσο αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς με ασκίτη όταν εμφάνισαν νέα συμβάματα και ιδιαίτερα περισσότερα από ένα (Διάγραμμα 18).

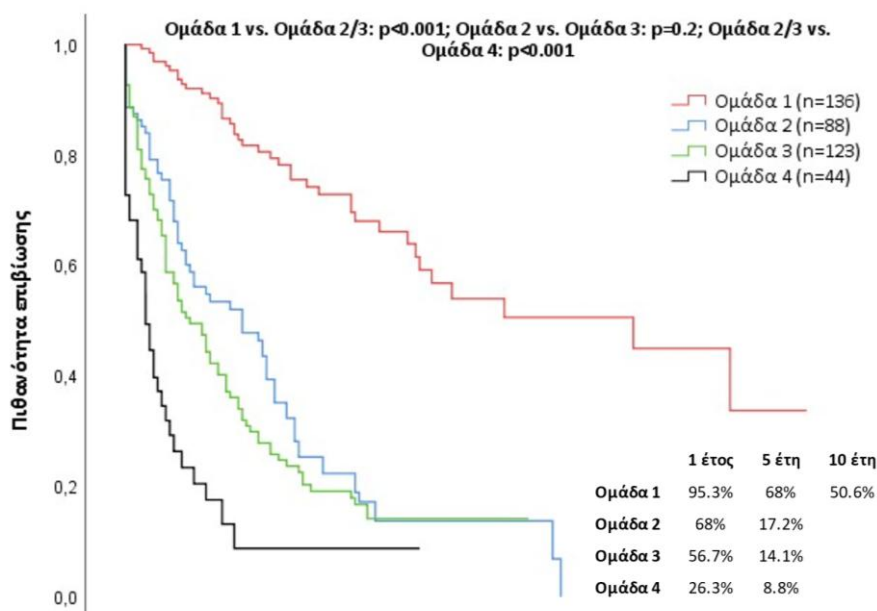
Διάγραμμα 16. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με αλκοολική κίρρωση ανάλογα με το είδος των συμβαμάτων στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης σε ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση ανεξάρτητα αν εμφανίστηκε ως πρώτη μοναδική ρήξη αντιρρόπησης ή ταυτόχρονα με άλλα συμβάματα.



Διάγραμμα 17. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με αλκοολική κίρρωση ανάλογα με το είδος των συμβαμάτων στην πρώτη μοναδική ρήξης αντιρρόπησης σε ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

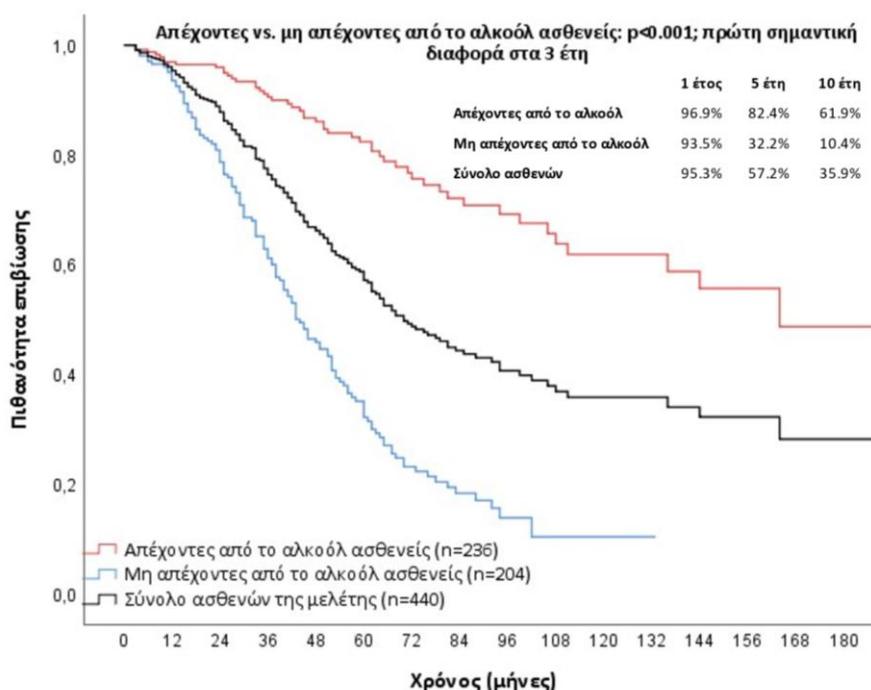


Διάγραμμα 18. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με ασκίτη ανάλογα με το είδος και τον αριθμό των άλλων συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης συνυπολογίζοντας τα παρόντα κατά τη διάγνωση της κίρρωσης και τα εμφανιζόμενα στη διάρκεια της παρακολούθησης. Τα χρονικά σημεία εκκίνησης για την εκτίμηση της επιβίωσης ήταν εκείνα στα οποία οι ασθενείς διαγνώστηκαν μόνο με ασκίτη (Ομάδα 1), με ασκίτη και κιρσορραγία (Ομάδα 2), με ασκίτη και ηπατική εγκεφαλοπάθεια (Ομάδα 3) ή με τα τρία συμβάματα (Ομάδα 4) (ταυτόχρονα ή διαδοχικά).

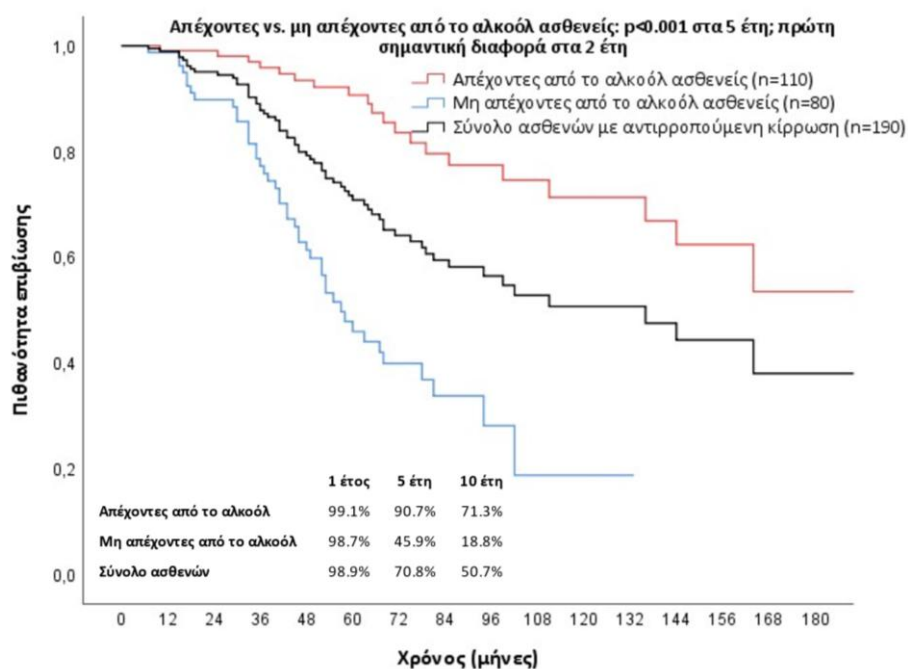


Η πιθανότητα επιβίωσης, όσον αφορά το σύνολο των ασθενών της μελέτης, ήταν σημαντικά μικρότερη στους «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς συγκριτικά με τους «απέχοντες»: 32.2% έναντι 82.4% στα 5 έτη ($p < 0.001$) και 10.4% έναντι 61.9% στα 10 έτη ($p < 0.001$) (**Διάγραμμα 19**). Η πιθανότητα επιβίωσης στα 5 έτη ήταν επίσης σημαντικά μικρότερη στους «μη απέχοντες από το αλκοόλ ασθενείς» συγκριτικά με τους «απέχοντες» όσον αφορά τους ασθενείς με αντιρροπούμενη (45.9% έναντι 90.7%; $p < 0.001$) (**Διάγραμμα 20**) και μη αντιρροπούμενη κίρρωση (22.9% έναντι 73.8%; $p < 0.001$) (**Διάγραμμα 21**). Οι διαφορές στην επιβίωση μεταξύ «μη απεχόντων» και «απεχόντων από το αλκοόλ» ασθενών έγιναν στατιστικά σημαντικές στα 3 έτη από τη διάγνωση της κίρρωσης όσον αφορά το σύνολο των ασθενών και στα 2 έτη όσον αφορά τους ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

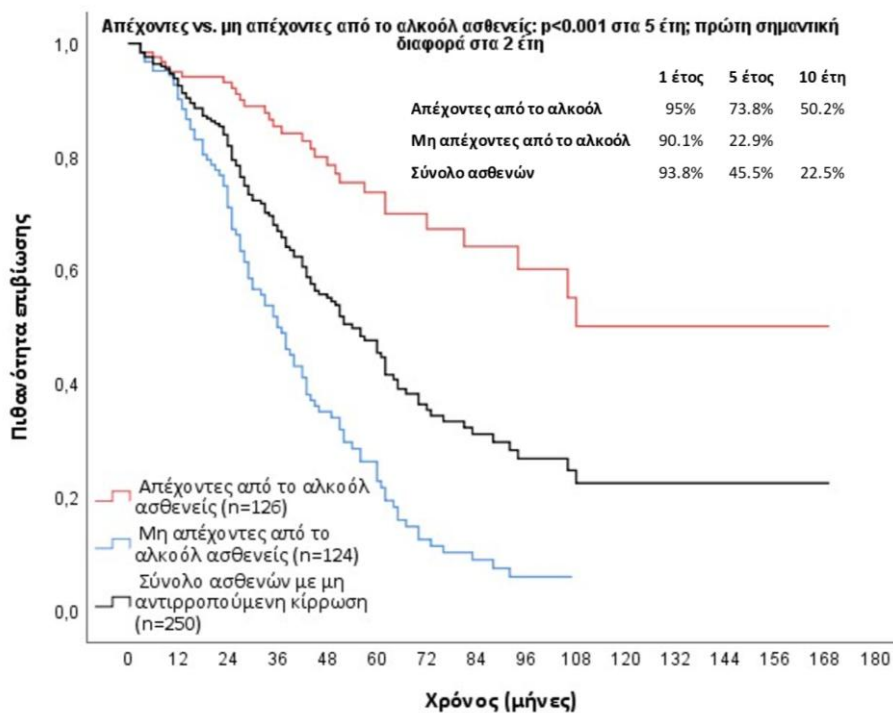
Διάγραμμα 19. Πιθανότητα επιβίωσης του συνόλου των ασθενών της μελέτης σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.



Διάγραμμα 20. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.

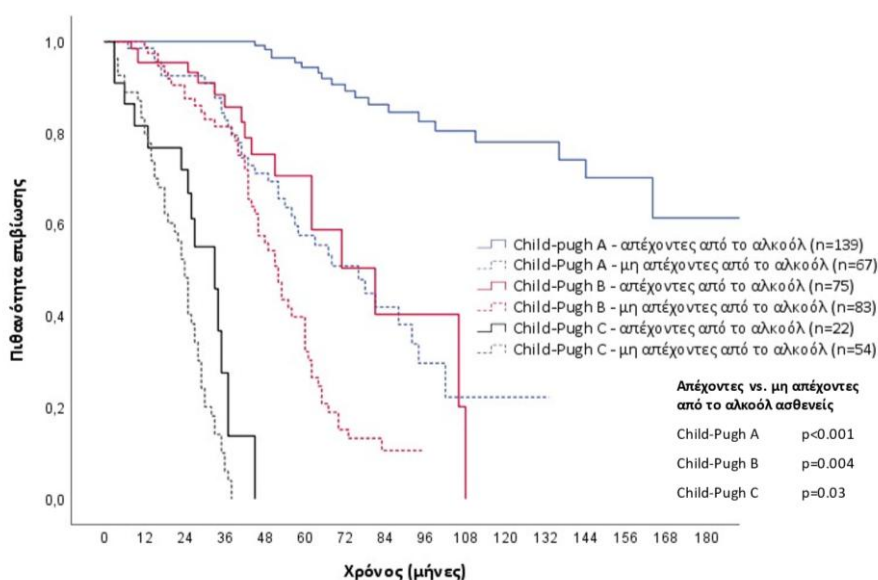


Διάγραμμα 21. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.

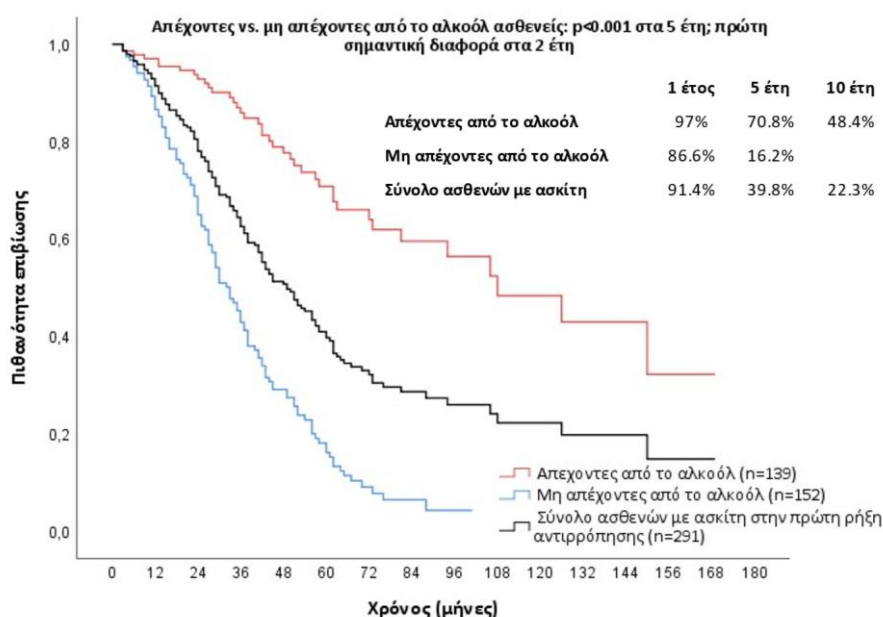


Οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς όλων των Child-Pugh τάξεων είχαν σημαντικά μεγαλύτερη θνητότητα συγκριτικά με τους «απέχοντες». Ωστόσο, η στατιστική σημαντικότητα των διαφορών στην επιβίωση έδειξε προοδευτική μείωση όσο αυξανόταν η βαρύτητα της κίρρωσης από Child-Pugh A σε Child-Pugh C (**Διάγραμμα 22**). Μεταξύ των ασθενών με ασκίτη στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης, οι «απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση συγκριτικά με τους «μη απέχοντες»: 70.8% έναντι 16.2% σε 5 έτη; $p < 0.001$ (**Διάγραμμα 23**). Αντιθέτως, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στους «απέχοντες» και τους «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς με κίρρωση (**Διάγραμμα 24**) ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια (**Διάγραμμα 25**) ωστόσο ο αριθμός ασθενών ήταν μικρός για ασφαλή συμπεράσματα. Οι ασθενείς με ανθεκτικό ασκίτη είχαν φτωχή επιβίωση (40.6% σε 1 έτος) ενώ το 83.3% των ασθενών με ηπατονεφρικό σύνδρομο απεβίωσε μέσα στον πρώτο μήνα. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επιβίωση των ασθενών με βακτηριακές λοιμώξεις ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο μεταξύ αυτών που συνέχισαν και αυτών που διέκοψαν το αλκοόλ.

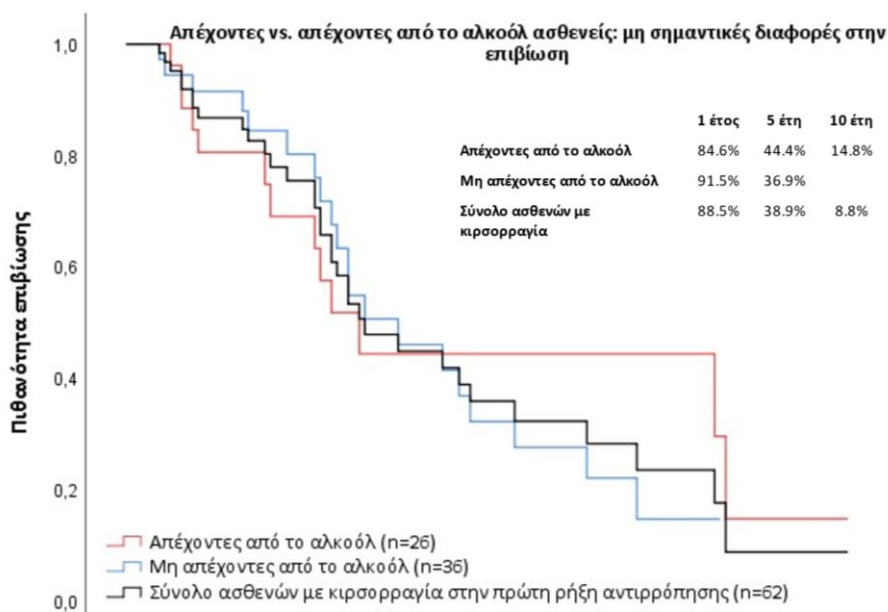
Διάγραμμα 22. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών σύμφωνα με την Child-Pugh κατάταξη και σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.



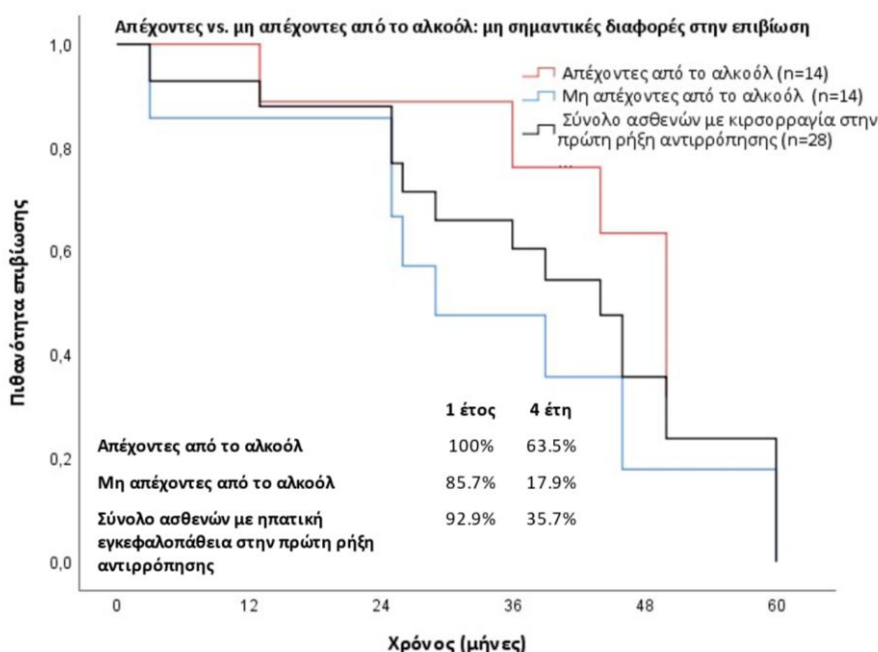
Διάγραμμα 23. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με ασκίτη στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης. Συνοπλογοίστηκε ο ασκίτης κατά τη διάγνωση της κίρρωσης και αυτός που εμφανίστηκε στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση.



Διάγραμμα 24. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με κίρρωση στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης. Συνοπλογοίστηκαν τα επεισόδια ασκίτη κατά τη διάγνωση της κίρρωσης και αυτός που εμφανίστηκε στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση.



Διάγραμμα 25. Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με κίρρωση στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης. Συνυπολογίστηκαν τα επεισόδια κίρρωσης κατά τη διάγνωση της κίρρωσης και αυτός που εμφανίστηκε στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση.



6.10 Προγνωστικοί παράγοντες της κλινικής πορείας των ασθενών με αλκοολική κίρρωση

6.10.1 Προγνωστικοί παράγοντες ρήξης αντιρρόπησης

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση, μεταβλητές που σχετίστηκαν σημαντικά με τη ρήξη αντιρρόπησης ήταν η μεγαλύτερη ηλικία ($p=0.01$), το θήλυ φύλο ($p=0.03$), η μεγαλύτερη βαρύτητα της κίρρωσης κατά Child-Pugh ($p<0.001$), ο σακχαρώδης διαβήτης ($p<0.001$) και η μη αποχή από το αλκοόλ στη διάρκεια της παρακολούθησης ($p<0.001$). Μεταξύ των παραγόντων που ήταν σημαντικοί στην μονοπαραγοντική ανάλυση, αυτοί που σχετίστηκαν ανεξάρτητα με τη ρήξη αντιρρόπησης στην πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν η μη αποχή από το αλκοόλ

(Hazard Ratio:4.080; $p<0.001$), η βαρύτητα της κίρρωσης (Hazard Ratio:2.048; $p=0.006$) και ο σακχαρώδης διαβήτης (Hazard Ratio:2.987; $p<0.001$) (**Πίνακας 19**).

Πίνακας 19. Προγνωστικοί παράγοντες για τη ρήξη αντιρρόπησης στην ομάδα των ασθενών με αντιρροπούμενη αλκοολική κίρρωση

Μονοπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95% CI	p
Ηλικία (έτη)	1.024	1.000-1.048	0.01
Φύλο: άρρεν	0.451	0.219-0.930	0.03
Child-Pugh τάξη: B/C vs. A	3.219	1.955-5.300	<0.001
Κιρσοί	1.421	0.956-2.111	0.08
Σακχαρώδης διαβήτης	3.077	1.997-4.743	<0.001
Μη αποχή από το αλκοόλ	3.987	2.604-6.103	<0.001
Πολυπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95% CI	p
Ηλικία (έτη)	1.020	0.995-1.046	0.1
Φύλο: άρρεν	0.259	0.121-0.554	0.2
Child-Pugh τάξη :B/C vs. A	2.048	1.224-3.428	0.006
Σακχαρώδης διαβήτης	2.987	1.908-4.677	<0.001
Μη αποχή από το αλκοόλ	4.080	2.607-6.386	<0.001
HR, hazard ratio; CI, confidence interval			

6.10.2 Προγνωστικοί παράγοντες περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση, μεταβλητές που σχετίστηκαν σημαντικά με την περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης ήταν η μεγαλύτερη ηλικία ($p=0.03$), η μεγαλύτερη βαρύτητα της κίρρωσης κατά Child-Pugh ($p=0.001$), η παρουσία κιρσών ($p=0.004$), ο σακχαρώδης διαβήτης ($p<0.001$) και η μη αποχή από το αλκοόλ στη διάρκεια της παρακολούθησης ($p<0.001$) (**Πίνακας 20**). Μεταξύ των παραγόντων που ήταν σημαντικοί στην μονοπαραγοντική ανάλυση, αυτοί που σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης στην πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν η μη αποχή από το αλκοόλ (Hazard Ratio:5.276; $p<0.001$), η βαρύτητα της κίρρωσης

(Hazard Ratio:9.240;p<0.001) και ο σακχαρώδης διαβήτης (Hazard Ratio:2.001;p=0.001).

Πίνακας 20. Προγνωστικοί παράγοντες για τη περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης στην ομάδα των ασθενών με μη αντιρροπούμενη αλκοολική κίρρωση

Μονοπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95% CI	p
Ηλικία (έτη)	1.020	1.002-1.038	0.03
Φύλο: άρρεν	1.110	0.537-2.294	0.7
Child-Pugh τάξη: B/C vs. A	16.135	6.924-37.601	0.001
Κιρσοί	2.011	1.251-3.232	0.004
Σακχαρώδης διαβήτης	4.376	2.954-6.481	<0.001
Μη αποχή από το αλκοόλ	8.696	5.312-14.236	<0.001
Πολυπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95% CI	p
Ηλικία (έτη)	1.018	0.998-1.038	0.08
Child-Pugh τάξη :B/C vs. A	9.240	3.678-23.218	<0.001
Κιρσοί	0.779	0.471-1.288	0.3
Σακχαρώδης διαβήτης	2.001	1.318-3.038	0.001
Μη αποχή από το αλκοόλ	5.276	3.085-9.023	<0.001
HR, hazard ratio; CI, confidence interval			

6.10.3 Προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στο σύνολο των ασθενών

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση, μεταβλητές που σχετίστηκαν σημαντικά με την θνητότητα στο σύνολο των ασθενών της μελέτης ήταν η μεγαλύτερη ηλικία (p=0.004), η μεγαλύτερη βαρύτητα της κίρρωσης κατά Child-Pugh (p<0.001), η παρουσία κιρσών (p<0.001), ο σακχαρώδης διαβήτης (p<0.001), η ρήξη αντιρρόπησης κατά τη διάγνωση (p<0.001), ο μεγαλύτερος αριθμός συμβαμάτων κατά την διάγνωση (p=0.008), ο ασκίτης κατά τη διάγνωση (p<0.001) και η μη αποχή από το αλκοόλ στη διάρκεια της παρακολούθησης (p<0.001) (**Πίνακας 21**). Μεταξύ

των παραγόντων που ήταν σημαντικοί στην μονοπαραγοντική ανάλυση, αυτοί που σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την θνητότητα στην πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν η μη αποχή από το αλκοόλ (Hazard Ratio:3.371; $p < 0.001$), η βαρύτητα της κίρρωσης (Hazard Ratio:4.453; $p < 0.001$) και ο ασκίτης (Hazard Ratio:2.000; $p = 0.01$).

6.10.4 Προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση, μεταβλητές που σχετίστηκαν σημαντικά με την θνητότητα στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήταν η μεγαλύτερη βαρύτητα της κίρρωσης κατά Child-Pugh ($p < 0.001$), ο σακχαρώδης διαβήτης ($p = 0.01$) και η μη αποχή από το αλκοόλ στη διάρκεια της παρακολούθησης ($p < 0.001$) (**Πίνακας 22**). Μεταξύ των παραγόντων που ήταν σημαντικοί στην μονοπαραγοντική ανάλυση, αυτοί που σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την θνητότητα στην πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν η μη αποχή από το αλκοόλ (Hazard Ratio:4.333; $p < 0.001$) και η βαρύτητα της κίρρωσης (Hazard Ratio:3.079; $p < 0.001$). Ο σακχαρώδης διαβήτης ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας έφτασε στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0.06$).

6.10.5 Προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στους ασθενείς με ρήξη αντιρρόπησης

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση, μεταβλητές που σχετίστηκαν σημαντικά με τη θνητότητα στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήταν η μεγαλύτερη ηλικία ($p = 0.001$), το θήλυ φύλο ($p = 0.01$), η μεγαλύτερη βαρύτητα της κίρρωσης κατά Child-Pugh ($p < 0.001$), η παρουσία κιρσών ($p = 0.02$), ο σακχαρώδης διαβήτης ($p < 0.001$) και η μη αποχή από το αλκοόλ στη διάρκεια της παρακολούθησης ($p < 0.001$) (**Πίνακας 23**). Μεταξύ των παραγόντων που ήταν σημαντικοί στην μονοπαραγοντική ανάλυση, αυτοί που σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την θνητότητα στο σύνολο των ασθενών στην πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν η μη αποχή από το αλκοόλ (Hazard Ratio:3.243; $p < 0.001$), η βαρύτητα της κίρρωσης (Hazard Ratio:6.026; $p < 0.001$) και η μεγαλύτερη ηλικία (Hazard Ratio:1.029; $p = 0.002$).

Πίνακας 21. Προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στο σύνολο των ασθενών

Μονοπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95% CI	p
Ηλικία (έτη)	1.023	1.007-1.038	0.004
Φύλο: άρρεν	0.866	0.533-1.408	0.5
Child-Pugh τάξη: B/C vs. A	6.606	4.687-9.310	<0.001
Κιρσοί	1.943	1.410-2.676	<0.001
Σακχαρώδης διαβήτης	2.255	1.638-3.104	<0.001
Μη αποχή από το αλκοόλ	5.119	3.649-7.183	<0.001
Ρήξη αντιρρόπησης κατά τη διάγνωση της κίρρωσης	2.365	1.744-3.207	<0.001
Αριθμός επεισοδίων ρήξης αντιρρόπησης στη διάγνωση: >1vs. 0-1	1.894	1.178-3.046	0.008
Ασκίτης	2.190	1.637-2.930	<0.001
Κιρσοραγία	1.449	0.936-2.243	0.1
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	1.641	0.913-2.950	0.1
Πολυπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95% CI	p
Ηλικία (έτη)	1.023	1.007-1.039	0.005
Child-Pugh τάξη: B/C vs. A	4.453	2.907-6.823	<0.001
Κιρσοί	1.284	0.895-1.842	0.1
Σακχαρώδης διαβήτης	1.052	0.744-1.487	0.7
Μη αποχή από το αλκοόλ	3.371	2.328-4.882	<0.001
Ρήξη αντιρρόπησης κατά τη διάγνωση της κίρρωσης	0.628	0.339-1.165	0.1
Αριθμός επεισοδίων ρήξης αντιρρόπησης στη διάγνωση: >1vs. 0-1	0.644	0.385-1.078	0.09
Ασκίτης	2.000	1.161-3.444	0.01
HR, hazard ratio; CI, confidence interval			

Πίνακας 22. Προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση

Μονοπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95% CI	p
Ηλικία (έτη)	1.021	0.992-1.051	0.1
Φύλο: άρρεν	0.439	0.176-1.096	0.07
Child-Pugh τάξη: B/C vs. A	4.735	2.702-8.298	<0.001

Κιρσοί	1.197	0.729-1.965	0.4
Σακχαρώδης διαβήτης	2.104	1.174-3.771	0.01
Μη αποχή από το αλκοόλ	5.311	2.995-9.418	<0.001
Πολυπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95% CI	p
Child-Pugh τάξη :B/C vs. A	3.079	1.735-5.463	<0.001
Σακχαρώδης διαβήτης	1.716	0.946-3.112	0.06
Μη αποχή από το αλκοόλ	4.333	2.394-7.842	<0.001
HR, hazard ratio; CI, confidence interval			

Πίνακας 23. Προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Μονοπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95% CI	p
Ηλικία (έτη)	1.029	1.012-1.047	0.001
Φύλο: άρρεν	2.122	1.178-3.822	0.01
Child-Pugh τάξη: B/C vs. A	10.233	5.235-20.002	<0.001
Κιρσοί	2.081	1.300-3.329	0.002
Σακχαρώδης διαβήτης	2.242	1.527-3.290	<0.001
Μη αποχή από το αλκοόλ	4.747	3.114-7.237	<0.001
Αριθμός επεισοδίων ρήξης αντιρρόπησης στη διάγνωση: >1vs. 0-1	1.284	0.787-2.093	0.3
Ασκίτης	1.238	0.732-2.094	0.4
Κιρσορραγία	0.948	0.602-1.492	0.8
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	1.113	0.613-2.022	0.7
Πολυπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95% CI	p
Ηλικία (έτη)	1.029	1.010-1.047	0.002
Φύλο (άρρεν)	0.946	0.620-1.445	0.7
Child-Pugh τάξη: B/C vs. A	6.026	2.897-12.532	<0.001
Κιρσοί	1.043	0.632-1.719	0.8
Σακχαρώδης διαβήτης	1.083	0.783-1.537	0.1
Μη αποχή από το αλκοόλ	3.243	2.023-5.198	<0.001
HR, hazard ratio; CI, confidence interval			

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αλκοολική κίρρωση παρουσιάζει μία ανησυχητική αύξηση της συχνότητας, της θνησιμότητας και της θνητότητας **[158,168,169,190]** και αποτελεί πλέον τη συχνότερη ένδειξη μεταμόσχευσης ήπατος στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής προσπερνώντας την χρόνια ηπατίτιδα C **[165]**. Παρά τη σοβαρότητα της αλκοολικής κίρρωσης ως κλινική οντότητα, η διερεύνηση της κλινικής της πορείας δεν έχει λάβει έως τώρα την ανάλογη προσοχή στην βιβλιογραφία. Από αυτή την άποψη η παρούσα μελέτη παρουσιάζει μια ολοκληρωμένη εκτίμηση της κλινικής έκβασης της αλκοολικής κίρρωσης μέσω ανάλυσης πολλών καταληκτικών σημείων σε ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη νόσο εστιάζοντας στον προγνωστικό ρόλο της συνεχιζόμενης κατανάλωσης αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.

Με βάση τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, η πιθανότητα εμφάνισης ρήξης αντιρρόπησης και περαιτέρω αντιρρόπησης ήταν περίπου 55% και για τα δύο καταληκτικά σημεία μετά από 5 έτη παρακολούθησης. Τα αντίστοιχα ποσοστά στα 5 έτη για τα ίδια καταληκτικά σημεία ήταν κατά 40% και πλέον υψηλότερο στους ασθενείς που συνέχιζαν να καταναλώνουν αλκοόλ συγκριτικά με αυτούς που το διέκοψαν. Προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι υπάρχουν ελάχιστα βιβλιογραφικά δεδομένα για να αντιπαραβληθούν με τα ευρήματά μας. Στην πραγματικότητα, υπάρχει μόνο μία σχετική μελέτη από τους Samonakis et al που έδειξε κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης περίπου 60% στα 5 έτη σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση **[171]**. Αντιθέτως, μία άλλη μελέτη έδειξε μικρότερο κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης, 28% στα 5 έτη, ωστόσο στη διάρκεια των πρώτων 5 ετών οι μισοί ασθενείς διέκοψαν την παρακολούθηση θέτοντας υπό αμφισβήτηση την αξία των αποτελεσμάτων της εν λόγω μελέτης **[172]**. Δεν υπάρχουν, ωστόσο, δεδομένα στην βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της συνεχιζόμενης κατανάλωσης αλκοόλ στον κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης ή περαιτέρω ρήξης αντιρρόπησης σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση.

Στην παρούσα μελέτη η μη αποχή από το αλκοόλ και η βαρύτητα της αλκοολικής κίρρωσης ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ρήξη αντιρρόπησης και την περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης. Σε συμφωνία με τα ευρήματά μας, μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη των Hofer et al **[191]** έδειξε ότι η μη αποχή από το αλκοόλ και η βαρύτητα της κίρρωσης ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες για την ρήξη και την περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση.

Ωστόσο στη τελευταία μελέτη το εναρκτήριο σημείο της παρακολούθησης ήταν το χρονικό σημείο στο οποίο πραγματοποιήθηκε μέτρηση της κλίσης πίεσης των ηπατικών φλεβών (δείκτης πίεσης της πυλαίας φλέβας) και όχι η διάγνωση της αλκοολικής κίρρωσης. Επιπρόσθετα αρκετοί ασθενείς είχαν διακόψει την κατανάλωση αλκοόλ πριν την είσοδο στη μελέτη ενώ τα συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης και περαιτέρω ρήξης αντιρρόπησης εξετάστηκαν ενιαία. Στην μελέτη των Toshikuni et al, η αποχή από το αλκοόλ ήταν επίσης ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ρήξης αντιρρόπησης αν και στη μελέτη αυτή οι μισοί ασθενείς διέκοψαν την παρακολούθηση. Στην παρούσα μελέτη ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν ένας ακόμη παράγοντας που σχετίστηκε ανεξάρτητα με τη ρήξη αντιρρόπησης και την περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης. Τα έως τώρα κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με κίρρωση διαφόρων αιτιολογιών και διαβήτη εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης όπως ασκίτης, κιρσορραγία και ηπατική εγκεφαλοπάθεια [192,193]. Επιπρόσθετα, σε δύο προηγούμενες μελέτες ο διαβήτης χαρακτηρίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ασκίτη σε ασθενείς με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C [194] και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με κίρρωση διαφόρων αιτιολογιών [195] στη διάρκεια της παρακολούθησης.

Η παρούσα μελέτη έδειξε μία πιθανότητα επιβίωσης 57.2% στα 5 έτη για το σύνολο των ασθενών της μελέτης, ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό που αναφέρθηκε από άλλους συγγραφείς [170,171,181]. Άλλες μελέτες που έδειξαν μικρότερα ποσοστά επιβίωσης συμπεριέλαβαν μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση [180,182]. Όσον αφορά τους ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση η πιθανότητα επιβίωσης στα 5 έτη ήταν 70.8% και 45.5%, αντίστοιχα. Δύο προηγούμενες μελέτες έδειξαν μικρότερη πενταετή επιβίωση στους ασθενείς με αντιρροπούμενη αλκοολική κίρρωση 50% [180] και 42% [183] σε σχέση με τα δικά μας ευρήματα. Ωστόσο, σε αυτές μελέτες παρατηρήθηκε ένα μεγάλο ποσοστό θανάτων (20-25%) μη σχετιζόμενων με επιπλοκές της κίρρωσης που θα μπορούσε να δικαιολογήσει την χειρότερη πρόγνωση των ασθενών συγκριτικά με τα δικά μας ευρήματα. Σε προηγούμενες μελέτες έχει αναφερθεί πενταετής επιβίωση 50% για τους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση [184] και 30% σε μικτό αριθμό ασθενών αλλά με

ισχυρή πλειοψηφία των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (67% των ασθενών με ασκίτη, 96% των ασθενών Child-Pugh B/C) [182]. Σε αυτές τις δύο μελέτες, ωστόσο, το 20% των ασθενών απεβίωσε από αίτια μη σχετιζόμενα με την κίρρωση οπότε μπορεί να υποτεθεί ότι η πενταετής επιβίωση η σχετιζόμενη μόνο με την κίρρωση ήταν υψηλότερη. Σε κάθε περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψιν και την μεγάλη ετερογένεια των χαρακτηριστικών των ασθενών σε διαφορετικές μελέτες αλλά και της βαρύτητας της ηπατικής νόσου μεταξύ των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση στην ίδια Child-Pugh τάξη [130], θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι τα ποσοστά επιβίωσης στις δύο προαναφερθείσες μελέτες δεν απέχουν πολύ από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Εκτός από τη ρήξη αντιρρόπησης, άλλοι δείκτες αυξημένης βαρύτητας της αλκοολικής κίρρωσης όπως η αύξηση της Child-Pugh τάξης αλλά και ο αυξανόμενος αριθμός συμβαμάτων ρήξεων αντιρρόπησης, σχετίστηκαν με αύξηση της θνητότητας στην παρούσα μελέτη.

Όσον αφορά το σύνολο των ασθενών της μελέτης, αυτοί που συνέχιζαν να καταναλώνουν αλκοόλ παρουσίασαν σημαντικά μειωμένη επιβίωση, μόλις 32% στα 5 έτη, υπολειπόμενη κατά 50% εκείνης που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που διέκοψαν την κατανάλωση. Σε 4 προηγούμενες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 1968 και 2004 σε μικτούς πληθυσμούς ασθενών με αλκοολική κίρρωση [182,185-187] παρατηρήθηκε σχετικά σταθερή αλλά χαμηλή πενταετής επιβίωση των ασθενών που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ που κυμαινόταν μεταξύ 35% και 48%, λαμβάνοντας υπόψιν και την μεγάλη ετερογένεια στα χαρακτηριστικά των ασθενών διαφορετικών μελετών όπως προαναφέρθηκε. Τα ποσοστά αυτά δεν απέχουν πολύ από αυτά της παρούσας μελέτης η οποία εκτίμησε ασθενείς που διαγνώστηκαν με αλκοολική κίρρωση από το 2000 έως το 2017. Όσον αφορά όμως τους ασθενείς που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ παρατηρήθηκε σταθερή αύξηση της επιβίωσης από 63% το 1968 σε 85% το 2004. Παράλληλα, στο ίδιο χρονικό διάστημα η διαφορά επιβίωσης μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν και αυτών που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ αυξήθηκε από 23% στο 55%. Συνεκτιμώντας και τα δικά μας ευρήματα, αυτό το οποίο συμπεραίνεται είναι ότι σε μία διαδρομή δεκαετιών η φτωχή πρόγνωση της αλκοολικής κίρρωσης για τους ασθενείς που συνεχίζουν την κατανάλωση δεν έχει μεταβληθεί παρά την πρόοδο

της θεραπευτικής αντιμετώπισης ενώ αντιθέτως οι θεραπευτικές εξελίξεις αντανακλώνονται στην βελτίωση της πρόγνωσης μόνο των ασθενών που διέκοψαν το αλκοόλ. Φαίνεται λοιπόν ότι ο προγνωστικός ρόλος της διακοπής της κατανάλωσης αλκοόλ είναι εξαιρετικά σημαντικός. Αυτό διαπιστώνεται από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, η οποία έδειξε ότι η αποχή από το αλκοόλ είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τη θνητότητα των ασθενών με αλκοολική κίρρωση όσον αφορά το σύνολο των ασθενών αλλά επίσης τους ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Ο ανεξάρτητος προγνωστικός ρόλος της αποχής από το αλκοόλ στην επιβίωση των ασθενών με αλκοολική κίρρωση έχει επισημανθεί και από άλλους ερευνητές **[172,182,184,191]**. Άλλοι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στην παρούσα μελέτη ήταν η βαρύτητα της κίρρωσης στο σύνολο των ασθενών και στους ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, ευρήματα τα οποία είναι επίσης σύμφωνα με αυτά προηγούμενων μελετών **[182,184,191]**. Η παρουσία του ασκίτη σχετίστηκε επίσης ανεξάρτητα με τη θνητότητα στην παρούσα μελέτη σε αντίθεση με άλλα συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης. Ο ασκίτης είναι ένα σύμβαμα με καθοριστικό ρόλο στην πρόγνωση της κίρρωσης και αυτό έχει αναγνωριστεί στην τρέχουσα κλινική σταδιοποίηση της κίρρωσης κατά D' Amico **[141]** όπου η παρουσία του ασκίτη συνδυάζεται με υψηλή θνητότητα. Ο ασκίτης αποτελεί επίσης προϋπόθεση για την εμφάνιση άλλων επιπλοκών με μεγάλη θνητότητα όπως ο ανθεκτικός ασκίτης και το ηπατονεφρικό σύνδρομο **[130,134]**. Ωστόσο, δεν υπάρχουν έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα για τον ανεξάρτητο προγνωστικό ρόλο του στη θνητότητα των ασθενών με κίρρωση οποιασδήποτε αιτιολογίας. Τα ευρήματά μας έδειξαν επίσης ότι η μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται ανεξάρτητα με την πρόγνωση των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Παρόμοια διαπίστωση έχει γίνει και από άλλους ερευνητές **[182,184,191]**.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διερεύνησε την πιθανότητα εμφάνισης κισμών στην πορεία της παρακολούθησης των ασθενών με αλκοολική κίρρωση δείχνοντας ότι είναι παρόμοια με αυτή των ασθενών με κίρρωση ιογενούς αιτιολογίας (56%) **[196]**. Επιπρόσθετα, έδειξε ότι η συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ αύξησε σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης κισμών στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση. Από το σύνολο των συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης

που παρουσιάστηκαν στην πορεία της παρακολούθησης, το πιο συχνό ήταν ηπατική εγκεφαλοπάθεια (40.2%) και ακολούθως ο ασκίτης (35.5%). Η πιθανότητα εμφάνισης του κάθε συμβάματος ρήξης αντιρρόπησης οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά την παρακολούθηση σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ συγκριτικά με αυτούς που το διέκοψαν. Δεν υπάρχουν έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα για την πιθανότητα εμφάνισης ασκίτη ή ηπατικής εγκεφαλοπάθειας συνολικά ενώ όσον αφορά την πιθανότητα εμφάνισής τους σε συνάρτηση με την συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της αλκοολικής κίρρωσης μόνο μία μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης κίρρωσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ συγκριτικά με αυτούς που τη διέκοψαν [197]. Είναι ενδιαφέρον ότι η πιθανότητα πενταετούς επιβίωσης ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που εμφανίστηκαν με ασκίτη, κίρρωση ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης. Οι παρατηρήσεις μας συμβαδίζουν με αυτές προηγούμενης μελέτης [184]. Αντιθέτως, δύο προηγούμενες μελέτες από τους Jepsen et al [183] και τους Saunders et al [180] έδειξαν πολύ φτωχή πρόγνωση για την ηπατική εγκεφαλοπάθεια η πρώτη και για την κίρρωση και την ηπατική εγκεφαλοπάθεια η δεύτερη. Ωστόσο, η πρώτη μελέτη εκπονήθηκε σαράντα χρόνια πριν όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση των επιπλοκών της κίρρωσης διέφερε αρκετά από τη σημερινή ενώ στη δεύτερη μελέτη η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ηπατική εγκεφαλοπάθεια είχαν ταυτόχρονα και άλλα συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης. Αξίζει επίσης να τονιστεί ότι η συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ αύξησε τη θνητότητα στους ασθενείς που εμφάνισαν ασκίτη αλλά όχι σε αυτούς που εμφάνισαν τα άλλα συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης. Όσον αφορά την κίρρωση, τα ευρήματά μας επιβεβαιώνουν προηγούμενες παρατηρήσεις [198].

Σε αντίθεση με μία πρόσφατη μελέτη που ισχυρίστηκε ότι τα τρία κύρια συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης εμφανίζονται με τυχαίο τρόπο στην πορεία της αλκοολικής κίρρωσης [183], τα ευρήματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι συγκεκριμένες αλληλουχίες συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης συγκεντρώνουν μεγαλύτερες πιθανότητες να συμβούν, ιδιαίτερα στους ασθενείς που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ. Ο ασκίτης παρουσίασε μακράν τη μεγαλύτερη πιθανότητα να

εμφανιστεί ως το μοναδικό σύμβαμα πρώτης ρήξης αντιρρόπησης σε σχέση με τα άλλα συμβάματα ανεξάρτητα από τη συνέχιση ή μη της κατανάλωσης αλκοόλ. Ωστόσο, οι ασθενείς που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ και δεν εμφάνισαν ασκίτη είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν κίρρωση από ότι ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Η εμφάνιση οποιουδήποτε δεύτερου μοναδικού συμβάματος ρήξης αντιρρόπησης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που συνέχισαν να καταναλώνουν αλκοόλ. Ειδικά όμως οι ασθενείς που παρουσίασαν αρχικά ασκίτη είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ως επόμενο μοναδικό σύμβαμα ρήξη αντιρρόπησης την ηπατική εγκεφαλοπάθεια από ότι την κίρρωση ακόμη στον πρώτο χρόνο από την εμφάνιση του ασκίτη όσον αφορά τους ασθενείς που συνέχισαν την κατανάλωση. Οι ασθενείς με ασκίτη που παρουσίασαν ηπατική εγκεφαλοπάθεια και συνέχισαν να καταναλώνουν αλκοόλ παρουσίασαν στη συνέχεια αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κίρρωσης. Όσον αφορά τους ασθενείς που εμφανίστηκαν με κίρρωση ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια ως το μοναδικό σύμβαμα πρώτης ρήξης αντιρρόπησης ήταν πιθανότερο να παρουσιάσουν μόνο ασκίτη ως το επόμενο και τελευταίο σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης. Η εμφάνιση μεγαλύτερου αριθμού συμβαμάτων στην πορεία της παρακολούθησης συνοδεύτηκε με σημαντική αύξηση της θνητότητας.

Σε συμφωνία με τα ευρήματα προηγούμενης μελέτης [183], η πιθανότητα εμφάνισης του κάθε συμβάματος ρήξης αντιρρόπησης στους ασθενείς της μελέτης φάνηκε να είναι υψηλότερη όταν αυτό παρουσιάστηκε ως δεύτερο σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης από ότι σαν πρώτο. Αυτό ήταν περισσότερο εμφανές σε ασθενείς που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ όσον αφορά την κίρρωση (42.5% έναντι 27.8% στα 5 έτη, αντίστοιχα) αλλά ιδιαίτερα όσον αφορά την ηπατική εγκεφαλοπάθεια (19% έναντι 2% στο 1^ο έτος και 68.8% έναντι 6.2% στα 5 έτη. Ειδικά όσον αφορά την ηπατική εγκεφαλοπάθεια, με βάση τα ευρήματα αυτής της μελέτης μόνο το 10.9% των συμβαμάτων ηπατικής εγκεφαλοπάθειας εμφανίστηκε στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 26.6% για την κίρρωση και 73.5% για τον ασκίτη. Επιπρόσθετα, όσον αφορά τους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση, η πιθανότητα να εμφανίσουν ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή στη διάρκεια των πρώτων 5 ετών της παρακολούθησης ήταν υψηλότερη από ότι να την εμφανίσουν στην πρώτη ρήξη

αντιρρόπησης κατά 19% συνολικά και κατά 35% στους ασθενείς που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ. Τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 3% και 6% για τον ασκίτη και 6% και 16% για την κίρρωση. Τα ευρήματά μας σχετικά με την εγκεφαλοπάθεια συμφωνούν με αυτά προηγούμενης μελέτης [183].

Η μελέτη μας έδειξε ότι οι ασθενείς με ασκίτη που δεν διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ ήταν σημαντικά πιο επιρρεπείς να εμφανίσουν ανθεκτικότητα στα διουρητικά και ηπατονεφρικό σύνδρομο. Οι παρατηρήσεις μας συμβαδίζουν με προηγούμενες βιβλιογραφικές αναφορές που επεσήμαναν τον ευεργετικό ρόλο της αποχής από το αλκοόλ στην ανταπόκριση του ασκίτη στη διουρητική θεραπεία [173,199]. Όσον αφορά την ισχυρή συσχέτιση της συνέχισης της κατανάλωσης αλκοόλ με τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου στην παρούσα μελέτη, θα μπορούσε θεωρητικά να συνδέεται με την εμφάνιση αλκοολικής ηπατίτιδας σε ένα αριθμό ασθενών με εκσεσημασμένη κατανάλωση [200] αν και σχετικά δεδομένα δεν καταγράφηκαν.

Η μελέτη μας επίσης παρουσίασε για πρώτη φορά στοιχεία ότι οι ασθενείς με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας που συνέχισαν την κατανάλωση μετά την διάγνωση της κίρρωσης παρουσίασαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης βακτηριακών λοιμώξεων συγκριτικά με τους ασθενείς που διέκοψαν τη χρήση αλκοόλ. Οι ασθενείς με κίρρωση είναι επιρρεπείς σε βακτηριακές λοιμώξεις οι οποίες επηρεάζουν δυσμενώς την πρόγνωση. Η παθογένεση των βακτηριακών λοιμώξεων στους ασθενείς με κίρρωση σχετίζεται με πολλαπλά ελλείματα του ανοσοποιητικού συστήματος οφειλόμενα στην υποκείμενη ηπατοπάθεια [130,134]. Οι ασθενείς με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας φαίνεται ότι έχουν ακόμη μεγαλύτερη επιρρέπεια σε βακτηριακές λοιμώξεις λόγω επιβάρυνσης της ανοσολογικής δυσλειτουργίας σχετιζόμενης με την χρήση αλκοόλ [201-204]. Σε προηγούμενη μελέτη ασθενών με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C η χρήση αλκοόλ κατά την είσοδο στη μελέτη σχετίστηκε ανεξάρτητα με την εμφάνιση βακτηριακών λοιμώξεων στην πορεία της παρακολούθησης [194].

Η πιθανότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου στην αλκοολική κίρρωση ποικίλλει σημαντικά σε διάφορες μελέτες γεγονός που φαίνεται να σχετίζεται με την ετερογένεια στα χαρακτηριστικά των ασθενών που μελετήθηκαν και κυρίως με τη βαρύτητα της υποκείμενης κίρρωσης [151,179]. Οι ασθενείς με

αλκοολική κίρρωση έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου συγκριτικά με τους ασθενείς με κίρρωση λόγω χρόνιας ηπατίτιδας C αλλά χειρότερη πρόγνωση όταν τον εμφανίσουν [152]. Ο παθογενετικός ρόλος του αλκοόλ στην ηπατική καρκινογένεση είναι γνωστός από πολλών ετών [205]. Ωστόσο, το κατά πόσο η διακοπή κατανάλωσης αλκοόλ σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου αποτελεί αντικείμενο διαμάχης [206]. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι οι ασθενείς που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου στην πορεία της παρακολούθησης συγκριτικά με αυτούς που την διέκοψαν επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα πρόσφατης μελέτης [207]. Επιπρόσθετα, ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος εμφανίστηκε σημαντικά γρηγορότερα στους ασθενείς που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ. Η ετήσια επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου ήταν αρκετά υψηλή, ιδιαίτερα στους ασθενείς που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ, ωστόσο εντός του εύρους των τιμών που έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία [152].

Στην ομάδα ασθενών που μελετήσαμε, η μη αποχή από το αλκοόλ ήταν καθοριστικός παράγοντας για την εξέλιξη της αλκοολικής κίρρωσης. Τα ευρήματά μας είναι σε πλήρη συμφωνία με πρόσφατη μελέτη που έδειξε ότι η συνέχιση της κατανάλωσης αλκοόλ ακόμη και σε μικρές ποσότητες σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση έπαιξε καταλυτικό ρόλο για την επιβίωσή τους [208]. Ακόμη περισσότερο, δύο επίσης πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση της διαταραχής χρήσης αλκοόλ σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση μείωσε σημαντικά τόσο τον κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης όσο και τη θνητότητα [209,210]. Για τα περισσότερα καταληκτικά σημεία της μελέτης χρειάστηκε παρατεταμένη αποχή από το αλκοόλ, διάρκειας από δύο έως τέσσερα έτη, ώστε να παρατηρηθούν σημαντικά οφέλη. Αυτή η χρονική καθυστέρηση ώστε να φανούν τα προγνωστικά οφέλη από τη διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλ αναφέρθηκε και από άλλους ερευνητές [185] όπως επίσης διαπιστώθηκε σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση [211]. Τα ανωτέρω ευρήματα δείχνουν ότι υπάρχει μεν δυνατότητα μερικής αναστροφής της συνολικής βλαπτικής επίδρασης της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ στο ήπαρ ωστόσο το όποιο αντιστρεπτό στοιχείο χρειάζεται μακρό διάστημα αποχής ώστε να εκδηλωθεί. Οι κλινικές συνέπειες της χρόνιας

κατανάλωσης αλκοόλ όσον αφορά το ήπαρ πιθανώς σχετίζονται με την δράση της αιθανόλης να επιδεινώνει την πυλαία υπέρταση. Η αιθανόλη, εκτός από την δομική διαταραχή του ηπατικού παρεγχύματος λόγω της ίνωσης μπορεί να οδηγήσει σε οξεία και χρόνια αύξηση των ενδοηπατικών αντιστάσεων και της πυλαίας υπέρτασης μέσω δυναμικών μεταβολών. Η αναστροφή αυτών των μεταβολών μπορεί να επιτευχθεί με την διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλ όπως έδειξαν τα ευρήματα προηγούμενων προοπτικών αιμοδυναμικών μελετών στις οποίες εκτιμήθηκε η οξεία και χρόνια επίδραση της αιθανόλης στην πίεση της πυλαίας φλέβας με έμμεσο τρόπο μέσω διασφαγιτιδικής μέτρησης της κλίσης πίεσης των ηπατικών φλεβών. Στην μελέτη των Luca et al [212] η οξεία χορήγηση μέτριας ποσότητας αλκοόλ 0.5g/kg βάρους σώματος οδήγησε σε σημαντική αύξηση της πίεσης στην πυλαία φλέβα η οποία έφτασε στο μέγιστο στα 15 λεπτά και παρέμεινε στατιστικά σημαντική έως τα 45 λεπτά. Στα 30 λεπτά στην ίδια μελέτη, αυξήθηκε σημαντικά η ροή στην άζυγο φλέβα η οποία αποτελεί δείκτη ροής στο παράπλευρο δίκτυο συμπεριλαμβανομένων των γαστροισοφαγικών κισών, ενδεικτικό αυξημένου κινδύνου κισσορραγίας ακόμη και με οξεία κατανάλωση μέτριας ποσότητας αλκοόλ. Στην μελέτη των Klein et al [213], μετά την πλήρη διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλ για ένα έτος, παρατηρήθηκε μείωση της πυλαίας υπέρτασης κατά 46% όπως επίσης και σημαντική υποστροφή των κισών οισοφάγου. Με την επανέναρξη της κατανάλωσης αλκοόλ η πίεση στην πυλαία φλέβα αυξήθηκε κατά 60% επιστρέφοντας στα προηγούμενα επίπεδα. Παρόμοια ευρήματα όσον αφορά την πίεση στην πυλαία φλέβα και την υποστροφή των κισών διαπιστώθηκαν και από τους Vorobioff et al μετά από πολύμηνη εκτίμηση ασθενών με αλκοολική κίρρωση [197]. Στο ίδιο μήκος κύματος είναι και τα ευρήματα παλαιότερης μελέτης που έδειξε ότι η αποχή από το αλκοόλ είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της φαρμακολογικής ανταπόκρισης της πυλαίας υπέρτασης στη δράση των β-αποκλειστών [214].

Η δράση της χρόνιας κατανάλωσης αιθανόλης στην πυλαία υπέρταση όσον αφορά το αντιστρεπτό δυναμικό σκέλος φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με την ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων τα οποία όπως προαναφέρθηκε υπό την επίδραση της χρόνιας βλαπτικής δράσης του αλκοόλ αναλαμβάνουν κομβικό ρόλο στην παραγωγή κολλαγόνου και την δημιουργία της ηπατικής ίνωσης. Πέραν αυτής

της ιδιότητας, τα αστεροειδή κύτταρα στις συνθήκες που αναφέρθηκαν μεταμορφώνονται σε κύτταρα με συσταλτικές ιδιότητες, τους μυοϊνοβλάστες [215]. Η αυξημένη συγκέντρωση και συστολή των αστεροειδών κυττάρων υπό τη μορφή των μυοϊνοβλαστών γύρω από τα νεοσχηματιζόμενα κολποειδή αγγεία αυξάνουν την ενδοηπατική αντίσταση και την πυλαία υπέρταση για όσο διάστημα δρα το βλαπτικό ερέθισμα [216]. Επιπρόσθετα, τα αστεροειδή κύτταρα παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες προκαλώντας διάχυτη φλεγμονώδη διόγκωση του ήπατος ενώ η ίδια η αιθανόλη προκαλεί διόγκωση και υδρωπική εκφύλιση των ηπατοκυττάρων. Αυτά σε συνδυασμό συνεισφέρουν επίσης στην αύξηση των ενδοηπατικών αντιστάσεων [217].

ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα αναδρομική μελέτη διερεύνησε την κλινική πορεία 440 ασθενών με αλκοολική κίρρωση. Σε 190 ασθενείς η κίρρωση ήταν αντιρροπούμενη και σε 250 μη αντιρροπούμενη. Όλοι οι ασθενείς κατανάλωναν αλκοόλ έως την είσοδο στη μελέτη. Στη διάρκεια της παρακολούθησης το 46.4% των ασθενών συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ σε οποιαδήποτε ποσότητα και συχνότητα εκ των οποίων το 53.3% είχε μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Πλήρης διακοπή του αλκοόλ αναφέρθηκε στο 53.6% των ασθενών. Εξετάστηκαν διάφορα κλινικά καταληκτικά σημεία και σχετίστηκε η πρόγνωση με την κατανάλωση αλκοόλ στη διάρκεια της παρακολούθησης.

Πιο συγκεκριμένα:

- Ο ασκίτης ήταν μακράν το πιο συχνό σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης κατά την διάγνωση της κίρρωσης με δεύτερη την κισσορραγία. Στη διάρκεια της παρακολούθησης το πιο συχνό σύμβαμα στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης ήταν η ηπατική εγκεφαλοπάθεια και ακολούθως η κισσορραγία.
- Οι ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν πρώτη και επόμενη ρήξη αντιρρόπησης με οποιοδήποτε σύμβαμα, αντίστοιχα. Επίσης οι ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση που δεν διέκοψαν τη χρήση αλκοόλ είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν κισσούς και τα μείζονα συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης όπως ασκίτη, κισσορραγία και ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή στη διάρκεια της παρακολούθησης ή στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης.
- Η πιθανότητα εμφάνισης ασκίτη ως μοναδικό σύμβαμα στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης ήταν μακράν μεγαλύτερη σε σύγκριση με την κισσορραγία ή την ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Η διαδοχική εμφάνιση ασκίτη και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ήταν η πιο συχνή αλληλουχία συμβαμάτων ιδιαίτερα στους

ασθενείς που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ. Οι ασθενείς με ασκίτη και εγκεφαλοπάθεια που συνέχισαν την χρήση αλκοόλ είχαν περαιτέρω κίνδυνο να εμφανίσουν κίρρωση.

- Η πιθανότητα εμφάνισης του κάθε συμβάματος ρήξης αντιρρόπησης έτεινε να είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με προηγούμενο σύμβαμα από ότι σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση. Αυτό ήταν ιδιαιτέρως χαρακτηριστικό για τους ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια.
- Οι ασθενείς που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικού ασκίτη, ηπατονεφρικού συνδρόμου, βακτηριακών λοιμώξεων και ηπατοκυτταρικού καρκίνου.
- Όσον αφορά το σύνολο των ασθενών, ο κίνδυνος θανάτου από αιτίες σχετιζόμενες με την κίρρωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και αυξημένη βαρύτητα της κίρρωσης σύμφωνα με την Child-Pugh κατάταξη.
- Οι ασθενείς που εμφάνισαν ως πρώτη ρήξη αντιρρόπησης τον ασκίτη, την κίρρωση ή την ηπατική εγκεφαλοπάθεια είχαν όλοι παρόμοια επιβίωση. Ωστόσο, η εμφάνιση πολλαπλών συμβαμάτων στην πορεία της παρακολούθησης συνδυάστηκε με υψηλότερη θνητότητα.
- Το σύνολο των ασθενών της μελέτης, οι ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση και οι ασθενείς με ασκίτη στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης είχαν σημαντικά μικρότερη επιβίωση όταν συνεχίστηκε η κατανάλωση αλκοόλ.
- Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για τη ρήξη αντιρρόπησης και την νέα ρήξη αντιρρόπησης ήταν η συνέχιση κατανάλωσης αλκοόλ, η βαρύτητα της κίρρωσης και ο σακχαρώδης διαβήτης.
- Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για τη θνητότητα στο σύνολο των ασθενών και στους ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήταν η συνέχιση κατανάλωσης αλκοόλ και η βαρύτητα της κίρρωσης. Επιπρόσθετα ο ασκίτης στο σύνολο των ασθενών και η ηλικία στην μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποδηλώνουν ότι η αλκοολική κίρρωση σχετίζεται με αυξημένο αριθμό κλινικών συμβαμάτων και υψηλή θνησιμότητα. Η συνέχιση κατανάλωση είναι καθοριστικός παράγοντας για την έκβαση αυτών των ασθενών. Η επιδίωξη της διακοπής της κατανάλωσης αλκοόλ ακόμη και μετά την εγκατάσταση της αλκοολικής κίρρωσης πρέπει να αποτελέσει μείζον στόχο μιας αποτελεσματικής στρατηγικής καθώς μπορεί να αλλάξει σημαντικά την πρόγνωση των αυτών των ασθενών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Τίτλος: «ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ:
ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Ιστορικό: Η αλκοολική κίρρωση παρουσιάζει μία σημαντική αύξηση του επιπολασμού και της θνητότητας και επί του παρόντος αποτελεί την συχνότερη ένδειξη μεταμόσχευσης ήπατος. Ωστόσο, η κλινική της πορεία δεν έχει επαρκώς μελετηθεί, ιδιαίτερα σε συσχέτιση με την συνέχιση κατανάλωσης αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης.

Στόχος: Να εκτιμηθεί συστηματικά η σχετιζόμενη με την ηπατική νόσο έκβαση των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη αλκοολική κίρρωση εστιάζοντας στον προγνωστικό ρόλο της κατανάλωσης αλκοόλ μετά την διάγνωση της κίρρωσης.

Μέθοδοι: Η παρούσα μακροχρόνια αναδρομική μελέτη εκτίμησε 440 ασθενείς με αλκοολική κίρρωση οι οποίοι διαγνώστηκαν διαδοχικά στο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Ιωαννίνων, το οποίο είναι κέντρο αναφοράς για τη βορειοδυτική Ελλάδα, από τον Ιανουάριο 2000 έως τον Ιούλιο 2017. Όλοι οι ασθενείς κατανάλωναν αλκοόλ μέχρι την διάγνωση της κίρρωσης η οποία ορίστηκε ως ημέρα εισόδου στη μελέτη. Αναγνωρίστηκαν οι ασθενείς που διέκοψαν την κατανάλωση αλκοόλ στη διάρκεια της παρακολούθησης και ορίστηκαν ως «απέχοντες από το αλκοόλ» και αυτοί που συνέχισαν να καταναλώνουν οποιαδήποτε ποσότητα αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης και ορίστηκαν ως «μη απέχοντες από το αλκοόλ». Ακολούθως, καταγράφηκε η εμφάνιση κλινικών συμβαμάτων σχετιζόμενα με την κίρρωση όπως η ρήξη αντιρρόπησης, ο ανθεκτικός ασκίτης, το ηπατονεφρικό σύνδρομο, οι βακτηριακές λοιμώξεις, ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος και ο θάνατος σε συνάρτηση με την κατανάλωση αλκοόλ και διερευνήθηκαν προγνωστικοί παράγοντες για την κλινική έκβαση των ασθενών.

Αποτελέσματα: Κατά την είσοδο στη μελέτη, 190 ασθενείς είχαν αντιρροπούμενη και 250 μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Μεταξύ των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση το 86.4% είχε ασκίτη, το 17.6% κίρσορραγία, το 9.2% το ηπατική εγκεφαλοπάθεια και το 12% περισσότερα του ενός συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης. Στη διάρκεια της παρακολούθησης, το 53.6% των ασθενών διέκοψαν πλήρως την κατανάλωση αλκοόλ. Μεταξύ των «απεχόντων» και των «μη απεχόντων από το αλκοόλ» ασθενών, το 53.3% και το 60.7%, αντίστοιχα, είχαν μη αντιρροπούμενη κίρρωση κατά την είσοδο στη μελέτη. Η μεγαλύτερη Child-Pugh συνδυάστηκε με μικρότερη επιβίωση ενώ η συνέχιση κατανάλωσης του αλκοόλ σχετίστηκε με σημαντική αύξηση της θνητότητας μεταξύ των ασθενών όλων των Child-Pugh τάξεων αν και η στατιστική σημαντικότητα έφθινε με την αύξηση της βαρύτητας της κίρρωσης. Η πιθανότητα εμφάνισης της πρώτης ρήξης αντιρρόπησης μεταξύ των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση και της επόμενης ρήξης αντιρρόπησης μεταξύ των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήταν 55.6% και 56.5%, αντίστοιχα, στα 5 έτη παρακολούθησης. Σε σύγκριση με τους «απέχοντες», οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ ασθενείς» εμφάνισαν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν πρώτη ρήξη αντιρρόπησης (80.2% vs. 36.8%; $p < 0.001$ στα 5 έτη) και επόμενη ρήξη αντιρρόπησης (87.9% vs. 20.6%; $p < 0.001$ στα 5 έτη), αντίστοιχα. Η πιθανότητα εμφάνισης κίρσων, ασκίτη και κίρσορραγίας και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας στα 5 έτη στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερη στους «μη απέχοντες» συγκριτικά με τους «απέχοντες από το αλκοόλ ασθενείς»: 84.7% vs. 32%; $p < 0.001$ (51.7% συνολικά), 67.4% vs. 27.3%; $p < 0.001$ (44.3% συνολικά), 44.8% vs. 3.6%; $p < 0.001$ (19.7% συνολικά) and 46.3% vs. 15%; $p < 0.001$ (27.4% συνολικά), αντίστοιχα. Ο ασκίτης ήταν μακράν το πιο συχνό μοναδικό σύμβαμα στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης ανεξάρτητα από την συνέχιση της κατανάλωσης αλκοόλ ωστόσο οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς που δεν εμφάνισαν ασκίτη είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν κίρσορραγία παρά ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Ανεξάρτητα από το πρώτο σύμβαμα ρήξης αντιρρόπησης η πιθανότητα εμφάνισης οποιουδήποτε επόμενου μοναδικού συμβάματος ρήξης αντιρρόπησης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που συνέχισαν να καταναλώνουν αλκοόλ. Η εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας μετά από αρχικό σύμβαμα ασκίτη ήταν η πιο συχνή αλληλουχία

μοναδικών συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης. Οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς που εμφάνισαν ασκίτη και εγκεφαλοπάθεια (ταυτόχρονα ή διαδοχικά) είχαν επίσης κίνδυνο να εμφανίσουν στη συνέχεια κίρρωση. Από την άλλη, οι ασθενείς που εμφάνισαν ως μοναδικό σύμπτωμα κίρρωση ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης, το πιθανότερο ήταν να εμφανίσουν ασκίτη ως το επόμενο και τελευταίο σύμπτωμα ρήξης αντιρρόπησης. Η πιθανότητα εμφάνισης οποιοδήποτε μοναδικού συμβάματος ρήξης αντιρρόπησης έτεινε να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με προηγούμενο σύμπτωμα από ότι σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση. Αυτό ήταν πιο προφανές στους «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς όσον αφορά την κίρρωση (42.5% vs. 27.8% στα 5 έτη) και πολύ περισσότερο την ηπατική εγκεφαλοπάθεια (19% vs. 2% στο 1^ο έτος και 68.8% vs. 6.2% στα 5 έτη). Σχετικά με την ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η πιθανότητα εμφάνισής της οποιαδήποτε χρονική στιγμή στη διάρκεια της παρακολούθησης υπερέβαινε την πιθανότητα εμφάνισής της στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης κατά 19% συνολικά και κατά 35% στους «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς. Οι αντίστοιχες ποσοστιαίες αυξήσεις ήταν 3% και 6% για τον ασκίτη και 6% και 16% για την κίρρωση. Η πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικού ασκίτη και ηπατονεφρικού συνδρόμου ήταν σημαντικά υψηλότερη στους «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς συγκριτικά με τους «απέχοντες» στα 5 έτη: 25.6% vs. 4.2%; $p=0.009$ (12.9% στο σύνολο των ασθενών) και 5.4% vs. 40.9%; $p<0.001$ (21.9% στο σύνολο των ασθενών), αντίστοιχα. Οι «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς παρουσίασαν επίσης σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας, οποιασδήποτε βακτηριακής λοίμωξης, και ηπατοκυτταρικού καρκίνου στα 5 έτη συγκριτικά με τους «απέχοντες»: 13.5% vs. 1.3%; $p<0.001$ (6.8% στο σύνολο των ασθενών), 41.5% vs. 26.4%; $p=0.01$ (26.4% συνολικά) και 18.7% vs. 6.2%; $p=0.001$ (11.9% στο σύνολο των ασθενών). Στο σύνολο των ασθενών, στους ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση και στους ασθενείς με ασκίτη στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης, η επιβίωση στα 5 έτη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους «απέχοντες» συγκριτικά με τους «μη απέχοντες από το αλκοόλ» ασθενείς: 82.4% vs. 32.2%; $p<0.001$ (57.2% στο σύνολο των ασθενών), 90.7% vs. 45.9%; $p<0.001$ (70.8% στο σύνολο των ασθενών), 73.8% vs. 22.9%; $p<0.001$ (45.5% στο σύνολο των ασθενών), και 67.4% vs. 27.3%; $p<0.001$

(39.8% στο σύνολο των ασθενών), αντίστοιχα. Η μη αποχή από το αλκοόλ δεν είχε σημαντική επίδραση στην επιβίωση των ασθενών που εμφανίστηκαν με κίρρωση ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια στην πρώτη ρήξη αντιρρόπησης. Για την επίτευξη σημαντικών αποτελεσμάτων όσον αφορά την έκβαση των καταληκτικών σημείων χρειάστηκε μεγάλης διάρκειας αποχή από το αλκοόλ από 2 έως 4 έτη. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η μη αποχή από το αλκοόλ και η υψηλότερη Child-Pugh τάξη σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την εμφάνιση ρήξης αντιρρόπησης (hazard ratio [HR]:4.080, 95%CI:2.607-6.386; $p<0.001$ και HR:2.048, 95%CI:1.224-3.428; $p=0.006$, αντίστοιχα), περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης (HR:5.276, 95%CI:3.085-9.023; $p<0.01$ και HR:9.240, 95%CI:3.678-23.218; $p<0.001$, αντίστοιχα) και θνητότητας στο σύνολο των ασθενών (HR:3.371, CI:2.388-4.882; $p<0.001$ και HR:4.453, 95%CI:2.907-6.823; $p<0.001$, αντίστοιχα), στους ασθενείς με αντιρροπούμενη (HR:4.333, 95%CI:2.394-7.842; $p<0.001$ και HR:3.079, 95%CI:1.735-5.643; $p<0.001$, αντίστοιχα) και στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (HR:3.243, 95%CI:2.023-5.198; $p<0.001$ και HR:6.026, 95%CI:2.897-12.532; $p<0.001$, αντίστοιχα). Ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν επίσης ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την ρήξη αντιρρόπησης (HR:2.987, 95%CI:1.908-4.677; $p<0.001$) και την περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης (HR:2.001, 95%CI: 1.318-3.038; $p=0.001$) ενώ άλλοι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για τη θνητότητα ήταν ο ασκίτης στο σύνολο των ασθενών (HR:2.000, 95%CI:1.161-3.444; $p=0.01$) και η ηλικία στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (HR:1.029, 95%CI:1.010-1.047; $p=0.002$).

Συμπεράσματα: Η αλκοολική κίρρωση χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μεγάλου αριθμού κλινικών συμβαμάτων. Ωστόσο, η κλινική πορεία της αλκοολικής κίρρωσης, αντιρροπούμενης και μη αντιρροπούμενης, επιδεινώνεται δραματικά αν συνεχιστεί η κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης. Συνεπώς, χρειάζονται δραστικές παρεμβάσεις ώστε να εξασφαλιστεί η διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλ σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση και να μεταβληθεί η πρόγνωση τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Title: "NATURAL HISTORY OF ALCOHOLIC CIRRHOSIS IN NORTHWESTERN GREECE: EXPERIENCE OF ONE CENTRE"

Background: Alcohol-related cirrhosis exhibits an alarmingly increased prevalence and mortality and is currently the leading indication for liver transplantation worldwide. However, its clinical course has been poorly analyzed, particularly in relation to continued alcohol use after the diagnosis of cirrhosis.

Objective: To comprehensively assess the liver-related outcomes of patients with compensated and decompensated alcohol-related cirrhosis focusing on the prognostic impact of post-diagnosis alcohol use.

Methods: The present long-term retrospective study evaluated 440 patients with alcohol-related cirrhosis consecutively diagnosed at University hospital of Ioannina, which is the reference centre for northwestern Greece, between January 2000 and July 2017. All patients consumed alcohol until the diagnosis of cirrhosis defined as the inclusion date. We identified patients who abstained from alcohol defined as "abstinents" and those who continue to consume any amount of alcohol after the diagnosis of cirrhosis defined as "non-abstinents". Subsequently, we assessed the occurrence of liver-related clinical events, including decompensation, refractory ascites, hepatorenal syndrome, bacterial infections, hepatocellular carcinoma and death in relation to alcohol use and ascertained predictors of liver-related outcomes.

Results: At baseline, 190 patients had compensated and 250 patients decompensated cirrhosis. Among patients with decompensated cirrhosis, 86.4% had ascites, 17.6% variceal bleeding, 9.2% hepatic encephalopathy while 12% had more than one decompensating events. During follow-up, 53.6% of patients remained abstinent. Among abstinent and non-abstinent, 53.3% and 60.7%, respectively, had decompensated cirrhosis at baseline. Higher Child-Pugh class was linked to increased liver-related mortality. Further, non-abstinence was associated with significantly

higher mortality across all Child-Pugh classes though the impact of alcohol use was attenuated in patients with more advanced cirrhosis. The probability of first decompensation among patients with compensated cirrhosis and next decompensation among patients with decompensated cirrhosis was 55.6% and 56.5% at 5 years, respectively. Compared to abstinent, non-abstinent presented a greater 5-year risk of first decompensation (80.2% vs. 36.8%; $p<0.001$) and next decompensation (87.9% vs. 20.6%; $p<0.001$), respectively. The 5-year risk of developing varices, ascites, variceal bleeding, and hepatic encephalopathy among patients with compensated cirrhosis was also significantly higher in non-abstinent compared to abstinent: 84.7% vs. 32%; $p<0.001$ (51.7% in total), 67.4% vs. 27.3%; $p<0.001$ (44.3% in total), 44.8% vs. 3.6%; $p<0.001$ (19.7% in total) and 46.3% vs. 15%; $p<0.001$ (27.4% in total), respectively. Ascites was by far the most common first-single decompensating event regardless of the continued use of alcohol yet non-abstinent patients who did not appear ascites showed a greater probability of developing variceal bleeding than hepatic encephalopathy. Regardless of the first event, the probability of development of all second-single events was significantly higher for patients who continued alcohol use. Hepatic encephalopathy following ascites was the most likely sequence of events, particularly in non-abstinent. The non-abstinent patients with both ascites and hepatic encephalopathy carried also a further risk of developing variceal bleeding. On the other hand, among patients presenting variceal bleeding or hepatic encephalopathy as first single decompensating events, ascites was likely the only next event to occur. The probability of developing each decompensating event tended to be higher in patients with prior events rather in those with compensated cirrhosis. This was more evident for non-abstinent with variceal bleeding (42.5% vs. 27.8% at 5 years) and particularly for hepatic encephalopathy (19% vs. 2% at 1 year and 68.8% vs. 6.2% at 5 years). In the latter regard, the probability of hepatic encephalopathy development any time during follow-up exceeded that as first decompensation event by 19% in total and by 35% in non-abstinent. Respective percentage increases were 3% and 6% for ascites and 6% and 16% for variceal bleeding. The 5-year probability of developing refractory ascites and hepatorenal syndrome was significantly higher in non-abstinent compared to abstinent: 25.6% vs. 4.2%; $p=0.009$ (12.9% in total) and

5.4% vs. 40.9%; $p < 0.001$ (21.9% in total), respectively. Non-abstinents further carried a greater risk of developing spontaneous bacterial peritonitis, any bacterial infection, and hepatocellular carcinoma than abstinent at 5 years: 13.5% vs. 1.3%; $p < 0.001$ (13.5% in total), 41.5% vs. 26.4%; $p = 0.01$ (26.4% in total) and 18.7% vs. 6.2%; $p = 0.001$ (11.9% in total). Among the entire cohort, patients with compensated and decompensated cirrhosis and those presenting ascites in first decompensation, the 5-year survival was significantly prolonged for abstinent vs. non-abstinent: 82.4% vs. 32.2%; $p < 0.001$ (57.2% in total), 90.7% vs. 45.9%; $p < 0.001$ (70.8% in total), 73.8% vs. 22.9%; $p < 0.001$ (45.5% in total), and 67.4% vs. 27.3%; $p < 0.001$ (39.8% in total), respectively. Non-abstinence had no effect on outcome of patients presenting variceal bleeding or hepatic encephalopathy in first decompensation. Long-term abstinence, ranging from 2 to 4 years, was required to influence decompensation and mortality. On multivariate Cox regression analysis, non-abstinence and higher Child-Pugh class independently predicted decompensation (hazard ratio [HR]:4.080, 95%CI:2.607-6.386; $p < 0.001$ and HR:2.048, 95%CI:1.224-3.428; $p = 0.006$, respectively), further decompensation (HR:5.276, 95%CI:3.085-9.023; $p < 0.01$ and HR:9.240, 95%CI:3.678-23.218; $p < 0.001$, respectively) and mortality in the entire cohort (HR:3.371, CI:2.388-4.882; $p < 0.001$ and HR:4.453, 95%CI:2.907-6.823; $p < 0.001$, respectively) and in patients with compensated (HR:4.333, 95%CI:2.394-7.842; $p < 0.001$ and HR:3.079, 95%CI:1.735-5.643; $p < 0.001$, respectively) and decompensated cirrhosis (HR:3.243, 95%CI:2.023-5.198; $p < 0.001$ and HR:6.026, 95%CI:2.897-12.532; $p < 0.001$, respectively). Diabetes was also independent predictor of decompensation (HR:2.987, 95%CI:1.908-4.677; $p < 0.001$) and further decompensation (HR:2.001, 95%CI: 1.318-3.038; $p = 0.001$) while mortality was independently predicted by ascites in the entire cohort (HR:2.000, 95%CI:1.161-3.444; $p = 0.01$) and age in patients with decompensated cirrhosis (HR:1.029, 95%CI:1.010-1.047; $p = 0.002$).

Conclusions: Alcohol-related cirrhosis present a high incidence of clinical events. The clinical course of compensated and decompensated alcohol-related cirrhosis is, however, dramatically accelerated in patients who continue to consume alcohol after the diagnosis of cirrhosis. Therefore, major interventions are urgently needed

aimed to ensure abstinence and change prognosis of patients with alcohol-related cirrhosis.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ, ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ, ΕΠΑΙΝΟΙ ΚΛΠ., ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ανακοινώσεις σε συνέδρια:

1. Ελεύθερη ανακοίνωση στο 21ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο που πραγματοποιήθηκε 17-20 Μαΐου 2023 στα Ιωάννινα με θέμα: «ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΤΗ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ ΑΛΚΟΟΛ: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ 440 ΑΣΘΕΝΩΝ».
2. Ελεύθερη ανακοίνωση (e-poster) στο 21ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο που πραγματοποιήθηκε 17-20 Μαΐου 2023 στα Ιωάννινα με θέμα: «ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ 119 ΑΣΘΕΝΩΝ».

Δημοσιεύσεις σε περιοδικά:

Kalambokis GN, Chouliara N, Tsiakas I, Filippas-Ntekuan S, Christaki M, Despotis G, Milionis H. Impact of continued alcohol use on liver-related outcomes of alcohol-associated cirrhosis: a retrospective study of 440 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2024;36:89-96.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69:154-181.
2. Global Status Report on Alcohol and Health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Axley PD, Richardson CT, Singal AK. Epidemiology of alcohol consumption and societal burden of alcoholism and alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2019;23:39–50.
4. Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology.* 2007;46:2032–2039.
5. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70:151–171.
6. Stolberg VB. A review of perspectives on alcohol and alcoholism in the history of American health and medicine. *J Ethn Subst Abuse.* 2006;5:39–106.
7. Katcher BS. The post-repeal eclipse in knowledge about the harmful effects of alcohol. *Addiction.* 1993;88:729–744.
8. Ideology Herd D. History and changing models of liver cirrhosis epidemiology. *Br J Addict.* 1992;87:1113–1126.
9. Anderson MS, Valbuena VSM, Brown CS, et al. Association of COVID-19 with new waiting list registrations and liver transplantation for alcoholic hepatitis in the United States. *JAMA Netw Open.* 2021;4e2131132.
10. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25: 502–507.
11. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *The New England journal of medicine.* 1990;322:95–99.

12. Donohue Jr TM, Tuma DJ, Sorrell MF. Acetaldehyde adducts with proteins: binding of [¹⁴C]acetaldehyde to serum albumin. *Arch Biochem Biophys.* 1983;220:239–246.
13. Stevens VJ, Fantl WJ, Newman CB, Sims RV, Cerami A, Peterson CM. Acetaldehyde adducts with hemoglobin. *J Clin Invest.* 1981;67:361–369.
14. Kenney W. Acetaldehyde adducts of phospholipids. *Alcohol: Clin Exp Res.* 1982;6:412–416.
15. Brooks PJ, Theruvathu JA. DNA adducts from acetaldehyde: implications for alcohol-related carcinogenesis. *Alcohol.* 2005;35:187–193.
16. Brooks PJ, Zakhari S. Acetaldehyde and the genome: beyond nuclear DNA adducts and carcinogenesis. *Environ Mol Mutagen.* 2014;55:77–91.
17. Mauch TJ, Donohue Jr TM, Zetterman RK, Sorrell MF, Tuma DJ. Covalent binding of acetaldehyde selectively inhibits the catalytic activity of lysine-dependent enzymes. *Hepatology.* 1986;6:263–269.
18. Mauch TJ, Tuma DJ, Sorrell MF. The binding of acetaldehyde to the active site of ribonuclease: alterations in catalytic activity and effects of phosphate. *Alcohol Alcohol.* 1987;22:103–112.
19. Smith SL, Jennett RB, Sorrell MF, Tuma DJ. Acetaldehyde substoichiometrically inhibits bovine neurotubulin polymerization. *J Clin Invest.* 1989;84:337–341.
20. You M, Fischer M, Deeg MA, Crabb DW. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP). *J Biol Chem.* 2002;277:29342–29347.
21. McMullen MR, Pritchard MT, Wang Q, Millward CA, Croniger CM, Nagy LE. Early growth response-1 transcription factor is essential for ethanol-induced fatty liver injury in mice. *Gastroenterology.* 2005;128:2066–2076.
22. Galli A, Pinaire J, Fischer M, Dorris R, Crabb DW. The transcriptional and DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor alpha is inhibited by ethanol metabolism. A novel mechanism for the development of ethanol-induced fatty liver. *J Biol Chem.* 2001;276:68–75.
23. Donohue Jr TM. Alcohol-induced steatosis in liver cells. *World J Gastroenterol.* 2007;13:4974–4978.

24. Roberts BJ. Evidence of proteasome-mediated cytochrome P-450 degradation. *J Biol Chem.* 1997;272:9771–9778.
25. Roberts BJ, Song BJ, Soh Y, Park SS, Shoaf SE. Ethanol induces CYP2E1 by protein stabilization. Role of ubiquitin conjugation in the rapid degradation of CYP2E1. *J Biol Chem.* 1995;270:29632–29635.
26. Chen LH, Xi S, Cohen DA. Liver antioxidant defenses in mice fed ethanol and the AIN-76A diet. *Alcohol.* 1995;12:453–457.
27. Dong X, Liu H, Chen F, Li D, Zhao Y. MiR-214 promotes the alcohol-induced oxidative stress via down-regulation of glutathione reductase and cytochrome P450 oxidoreductase in liver cells. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38:68–77.
28. Zhao M, Matter K, Laissue JA, Zimmermann A. Copper/zinc and manganese superoxide dismutases in alcoholic liver disease: immunohistochemical quantitation. *Histol Histopathol.* 1996;11:899–907.
29. Gopal T, Kumar N, Perriotte-Olson C, et al. Nanoformulated SOD1 ameliorates the combined NASH and alcohol-associated liver disease partly via regulating CYP2E1 expression in adipose tissue and liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;318:G428–G438.
30. Natarajan G, Perriotte-Olson C, Casey CA, et al. Effect of nanoformulated copper/zinc superoxide dismutase on chronic ethanol-induced alterations in liver and adipose tissue. *Alcohol.* 2019;79:71–79.
31. Tuma DJ, Theile GM, Xu D, Klassen LW, Sorrell MF. Acetaldehyde and malondialdehyde react together to generate distinct protein adducts in the liver during long term ethanol administration. *Hepatology.* 1996;23:872–880.
32. Thiele GM, Tuma DJ, Willis MS, et al. Soluble proteins modified with acetaldehyde and malondialdehyde are immunogenic in the absence of adjuvant. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998;22:1731–1739.
33. Thiele GM, Worrall S, Tuma DJ, Klassen LW, Wyatt TA, Nagata N. The chemistry and biological effects of malondialdehyde acetaldehyde adducts. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25:218S–224S.
34. Tuma D, Klassen L. Immune responses to acetaldehyde-protein adducts: role in alcoholic liver disease. *Gastroenterology.* 1992;103:1970–1973.

35. Tuma DJ. Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury(1,2). *Free Radic Biol Med.* 2002;32:303–308.
36. Chen WY, Zhang J, Ghare S, Barve S, McClain C, Joshi-Barve S. Acrolein is a pathogenic mediator of alcoholic liver disease and the scavenger hydralazine is protective in mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016;2:685–700.
37. Vatsalya V, Kong M, Gobejishvili L, et al. Urinary acrolein metabolite levels in severe acute alcoholic hepatitis patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;316:G115–G122.
38. Schiodt FV, Lee WM, Bondesen S, Ott P, Christensen E. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:707–715.
39. Aragon CM, Rogan F, Amit Z. Ethanol metabolism in rat brain homogenates by a catalase-H₂O₂ system. *Biochem Pharmacol.* 1992;44:93–98.
40. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis.* 2012;16:667–685.
41. Yu X, Xu Y, Zhang S, et al. Quercetin attenuates chronic ethanol-induced hepatic mitochondrial damage through enhanced mitophagy. *Nutrients.* 2016;8.
42. Zhong Z, Ramshesh VK, Rehman H, et al. Acute ethanol causes hepatic mitochondrial depolarization in mice: role of ethanol metabolism. *PLoS One.* 2014;9:e91308.
43. Becker U, Deis A, Sorensen TI, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology.* 1996;23:1025–1029.
44. Mumenthaler MS, Taylor JL, O'Hara R, Yesavage JA. Gender differences in moderate drinking effects. *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.* 1999;23:55–64.
45. Argemi J, Ventura-Cots M, Rachakonda V, Bataller R. Alcoholic-related liver disease: pathogenesis, management and future therapeutic developments. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112:869–878.
46. Masson S, Emmerson I, Henderson E, et al. Clinical but not histological factors predict long-term prognosis in patients with histologically advanced non-decompensated alcoholic liver disease. *Liver Int.* 2014;34:235–242.

47. Collins BH, Holzkecht ZE, Lynn KA, et al. Association of age-dependent liver injury and fibrosis with immune cell populations. *Liver Int.* 2013;33:1175–1186.
48. Kim IH, Xu J, Liu X, et al. Aging increases the susceptibility of hepatic inflammation, liver fibrosis and aging in response to high-fat diet in mice. *Age (Dordr).* 2016;38:291–302.
49. Sheedfar F, Di Biase S, Koonen D, Vinciguerra M. Liver diseases and aging: friends or foes? *Aging Cell.* 2013;12:950–954.
50. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383:1749–1761.
51. Maeso-Diaz R, Ortega-Ribera M, Lafoz E, et al. Aging influences hepatic microvascular biology and liver fibrosis in advanced chronic liver disease. *Aging Dis.* 2019;10:684–698.
52. Ramirez T, Li YM, Yin S, et al. Aging aggravates alcoholic liver injury and fibrosis in mice by downregulating sirtuin 1 expression. *J Hepatol.* 2017;66:601–609.
53. Ren R, He Y, Ding D, et al. Aging exaggerates acute-on-chronic alcohol-induced liver injury in mice and humans by inhibiting neutrophilic sirtuin 1-C/EBPalpha-miRNA-223 axis. *Hepatology.* 2022;75:646–660.
54. Novier A, Diaz-Granados JL, Matthews DB. Alcohol use across the lifespan: an analysis of adolescent and aged rodents and humans. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2015;133:65–82.
55. Wood WG, Armbrrecht HJ, Wise RW. Ethanol intoxication and withdrawal among three age groups of C57BL/6NNIA mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 1982;17:1037–1041.
56. Seitz HK, Meydani M, Ferschke I, et al. Effect of aging on in vivo and in vitro ethanol metabolism and its toxicity in F344 rats. *Gastroenterology.* 1989;97:446–456.
57. Seitz HK, Stickel F. Alcoholic liver disease in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2007;23:905–921. viii.
58. Meier P, Seitz HK. Age, alcohol metabolism and liver disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.* 2008;11:21–26.

59. Gartner U, Schmier M, Bogusz M, Seitz HK. [Blood alcohol concentrations after oral alcohol administration—effect of age and sex]. *Z Gastroenterol.* 1996;34:675–679.
60. Rogers WA, Mitzner TL. Envisioning the Future for Older Adults: Autonomy, Health, Well-being, and Social Connectedness with Technology Support. *Futures.* 2017 Mar;87:133-139.
61. Levy RE, Catana AM, Durbin-Johnson B, Halsted CH, Medici V. Ethnic differences in presentation and severity of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015;39:566–574.
62. Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. *Gut.* 2012;61:150–159.
63. Schwantes-An TH, Darlay R, Mathurin P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis on alcohol-associated liver cirrhosis identifies genetic risk factors. *Hepatology.* 2021;73:1920–1931.
64. Buch S, Stickel F, Trepo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet.* 2015;47:1443–1448.
65. Warner DR, Liu H, Ghosh Dastidar S, et al. Ethanol and unsaturated dietary fat induce unique patterns of hepatic omega-6 and omega-3 PUFA oxylipins in a mouse model of alcoholic liver disease. *PLoS One.* 2018;13e0204119.
66. Warner DR, Liu H, Miller ME, et al. Dietary linoleic acid and its oxidized metabolites exacerbate liver injury caused by ethanol via induction of hepatic proinflammatory response in mice. *Am J Pathol.* 2017;187:2232–2245.
67. Duly AM, Alani B, Huang EY, et al. Effect of multiple binge alcohol on diet-induced liver injury in a mouse model of obesity. *Nutr Diabetes.* 2015;5:e154.
68. Sengupta M, Abuirqeba S, Kameric A, et al. A two-hit model of alcoholic liver disease that exhibits rapid, severe fibrosis. *PLoS One.* 2021;16e0249316.
69. Ruhl CE, Everhart JE. Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:1260–1268.
70. Looma R, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum alanine and aspartate

- aminotransferase levels in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:1137–1149.
71. Patra J, Buckley C, Kerr WC, Brennan A, Purshouse RC, Rehm J. Impact of body mass and alcohol consumption on all-cause and liver mortality in 240 000 adults in the United States. *Drug Alcohol Rev.* 2021;40:1061–1070.
72. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, Mitchell RJ, Davey Smith G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ.* 2010;340:c1240.
73. Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V, Million Women Study C. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ.* 2010;340:c912.
74. Wheeler M. Ethanol and HCV-induced cytotoxicity: the perfect storm. *Gastroenterology.* 2005;128:232–234.
75. Seronello S, Ito C, Wakita T, Choi J. Ethanol enhances hepatitis C virus replication through lipid metabolism and elevated NADH/NAD⁺. *J Biol Chem.* 2010;285:845–854.
76. Maji S, Matsuda A, Yan IK, Parasramka M, Patel T. Extracellular vesicles in liver diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312:G194–G200.
77. Osna NA, Kharbanda KK, Sun Y, et al. Ethanol affects hepatitis C pathogenesis: humanized SCID Alb-uPA mouse model. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;450:773–776.
78. Sobhanimonfared F, Bamdad T, Roohvand F. Cross talk between alcohol-induced oxidative stress and HCV replication. *Arch Microbiol.* 2020;202:1889–1898.
79. McCartney EM, Beard MR. Impact of alcohol on hepatitis C virus replication and interferon signaling. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1337–1343.
80. Osna NA, White RL, Krutik VM, Wang T, Weinman SA, Donohue Jr TM. Proteasome activation by hepatitis C core protein is reversed by ethanol-induced oxidative stress. *Gastroenterology.* 2008;134:2144–2152.
81. New-Aaron M, Thomes PG, Ganesan M, et al. Alcohol-induced lysosomal damage and suppression of lysosome biogenesis contribute to hepatotoxicity in HIV-exposed liver cells. *Biomolecules.* 2021;11:1497

82. Ganesan M, Poluektova LY, Enweluzo C, Kharbanda KK, Osna NA. Hepatitis C virus-infected apoptotic hepatocytes program macrophages and hepatic stellate cells for liver inflammation and fibrosis development: role of ethanol as a second hit. *Biomolecules*. 2018;8.113
83. Osna NA, Ganesan M, Kharbanda KK. Hepatitis C, innate immunity and alcohol: friends or foes? *Biomolecules*. 2015;5:76–94.
84. Ganesan M, Krutik VM, Makarov E, et al. Acetaldehyde suppresses the display of HBV-MHC class I complexes on HBV-expressing hepatocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317:G127–G140.
85. Geissler M, Tokushige K, Chante CC, Zurawski Jr VR, Wands JR. Cellular and humoral immune response to hepatitis B virus structural proteins in mice after DNA-based immunization. *Gastroenterology*. 1997;112:1307–1320.
86. Parker R, Kim SJ, Gao B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: mechanistic links and clinical considerations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:50–59.
87. Steiner JL, Lang CH. Alcohol, adipose tissue and lipid dysregulation. *Biomolecules*. 2017;7.16
88. Kang L, Chen X, Sebastian BM, et al. Chronic ethanol and triglyceride turnover in white adipose tissue in rats: inhibition of the anti-lipolytic action of insulin after chronic ethanol contributes to increased triglyceride degradation. *J Biol Chem*. 2007;282:28465–28473.
89. Wei X, Shi X, Zhong W, et al. Chronic alcohol exposure disturbs lipid homeostasis at the adipose tissue-liver axis in mice: analysis of triacylglycerols using high-resolution mass spectrometry in combination with in vivo metabolite deuterium labeling. *PLoS one*. 2013;8:e55382.
90. Zhong W, Zhao Y, Tang Y, et al. Chronic alcohol exposure stimulates adipose tissue lipolysis in mice: role of reverse triglyceride transport in the pathogenesis of alcoholic steatosis. *Am J Pathol*. 2012;180:998–1007.
91. Chen X, Sebastian BM, Nagy LE. Chronic ethanol feeding to rats decreases adiponectin secretion by subcutaneous adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E621–E628.

92. Tan X, Sun X, Li Q, et al. Leptin deficiency contributes to the pathogenesis of alcoholic fatty liver disease in mice. *Am J Pathol.* 2012;181:1279–1286.
93. Kang L, Sebastian BM, Pritchard MT, Pratt BT, Previs SF, Nagy LE. Chronic ethanol-induced insulin resistance is associated with macrophage infiltration into adipose tissue and altered expression of adipocytokines. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31:1581–1588.
94. Song Z, Zhou Z, Deaciuc I, Chen T, McClain CJ. Inhibition of adiponectin production by homocysteine: a potential mechanism for alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2008;47:867–879.
95. Dou X, Xia Y, Chen J, et al. Rectification of impaired adipose tissue methylation status and lipolytic response contributes to hepatoprotective effect of betaine in a mouse model of alcoholic liver disease. *Br J Pharmacol.* 2014;171:4073–4086.
96. Arumugam MK, Chava S, Rasineni K, et al. Elevated S-adenosyl-homocysteine induces adipocyte dysfunction to promote alcohol-associated liver steatosis. *Sci Rep.* 2021;11:14693.
97. Mueller S, Millionig G, Sarovska L, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2010;16:966–972.
98. Natarajan V, Moeun Y, Kidambi S. Exploring interactions between primary hepatocytes and non-parenchymal cells on physiological and pathological liver stiffness. *Biology (Basel).* 2021;10:408
99. Ganesan M, Dagur RS, Makarov E, Poluektova LI, Kidambi S, Osna NA. Matrix stiffness regulate apoptotic cell death in HIV-HCV co-infected hepatocytes: importance for liver fibrosis progression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;500:717–722.
100. Nieto N, Friedman SL, Cederbaum AI. Cytochrome P450E1-derived reactive oxygen species mediate paracrine stimulation of collagen I protein synthesis by hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2002;277:9853-9864.
101. Greenwel P, Dominguez-Rosales JA, Mavi G, Rivas-Estilla AM, Rojkind M. Hydrogen peroxide: a link between acetaldehyde-elicited alpha1(I)

- collagen gene up-regulation and oxidative stress in mouse hepatic stellate cells. *HEPATOLOGY* 2000;31:109-116.
102. Svegliati-Baroni G, Inagaki Y, Rincon-Sanchez AR, Else C, Saccomanno S, Benedetti A, et al. Early response of alpha2(I) collagen to acetaldehyde in human hepatic stellate cells is TGF-beta independent. *HEPATOLOGY* 2005;42:343-352.
 103. Chen A. Acetaldehyde stimulates the activation of latent transforming growth factor-beta1 and induces expression of the type II receptor of the cytokine in rat cultured hepatic stellate cells. *Biochem J* 2002;368:683-693.
 104. Wheeler MD, Kono H, Yin M, Nakagami M, Uesugi T, Arteel GE, et al. The role of Kupffer cell oxidant production in early ethanol-induced liver disease. *Free Radic Biol Med* 2001;31:1544-1549.
 105. Pastorino JG, Shulga N, Hoek JB. TNF-alpha-induced cell death in ethanol-exposed cells depends on p38 MAPK signaling but is independent of Bid and caspase-8. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G503-G516.
 106. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *HEPATOLOGY* 2004;39:273-278.
 107. Matsuoka M, Tsukamoto H. Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell-derived transforming growth factor beta: implication for a pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis. *HEPATOLOGY* 1990;11:599-605.
 108. Nieto N, Cederbaum, AI. Cross talk between Kupffer cells and stellate cells and fibrogenic response. *J Hepatol* 2005;42:120 (Abstract No. 321).
 109. Ishii H, Adachi M, Fernandez-Checa JC, Cederbaum AI, Deaciuc IV, Nanji AA. Role of apoptosis in alcoholic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:1207-1212.
 110. Natori S, Rust C, Stadheim LM, Srinivasan A, Burgart LJ, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis is a pathologic feature of human alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:248-253.
 111. Takehara T, Tatsumi T, Suzuki T, Rucker EB III, Hennighausen L, Jinushi M, et al. Hepatocyte-specific disruption of Bcl-xL leads to continuous

- hepatocyte apoptosis and liver fibrotic responses. *Gastroenterology* 2004;127:1189-1197.
112. Faouzi S, Burckhardt BE, Hanson JC, Campe CB, Schrum LW, Rippe RA, et al. Anti-Fas induces hepatic chemokines and promotes inflammation by an NF-kappaB-independent, caspase-3-dependent pathway. *J Biol Chem* 2001;276:49077-49082.
113. Canbay A, Feldstein AE, Higuchi H, Werneburg N, Grambihler A, Bronk SF, et al. Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression. *HEPATOLOGY* 2003;38:1188-1198.
114. Friedman SL. Mac the knife? Macrophages- the double-edged sword of hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:29-32.
115. Inagaki Y, Nemoto T, Kushida M, Sheng Y, Higashi K, Ikeda K, et al. Interferon alfa down-regulates collagen gene transcription and suppresses experimental hepatic fibrosis in mice. *HEPATOLOGY* 2003;38:890-899.
116. Fontana RJ. Nonresponders to hepatitis C virus antiviral therapy: pegylated interferons and beyond. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33:527-547, viii.
117. Radaeva S, Sun R, Jaruga B, Nguyen VT, Tian Z, Gao B. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D and TRAIL-dependent manners. *Gastroenterology* 2006 (In press).
118. Ahmad A, Alvarez F. Role of NK and NKT cells in the immunopathogenesis of HCV-induced hepatitis. *J Leukoc Biol* 2004;76:743-759.
119. Cook RT. Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system—a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1927-1942.
120. Guo TL, Zhang LX, Chen JP, Nguyen VA, White KL Jr, Gao B. Differential STAT5 activation and phenotypic marker expression by immune cells following low levels of ethanol consumption in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2002;24:121-138.
121. Collier SD, Pruett SB. Mechanisms of suppression of poly I:C-induced activation of NK cells by ethanol. *Alcohol* 2000;21:87-95.

122. Nguyen VA, Chen J, Hong F, Ishac EJ, Gao B. Interferons activate the p42/44 mitogen-activated protein kinase and JAK-STAT (Janus kinasesignal transducer and activator transcription factor) signalling pathways in hepatocytes: differential regulation by acute ethanol via a protein kinase C-dependent mechanism. *Biochem J* 2000;349:427-434.
123. Nguyen VA, Gao B. Expression of interferon alfa signaling components in human alcoholic liver disease. *HEPATOLOGY* 2002;35:425-432.
124. Ohnishi K, Matsuo S, Matsutani K, Itahashi M, Kakihara K, Suzuki K, et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1374-1379.
125. Adachi M, Brenner DA. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis* 2005;23:255-63.
126. Hernandez-Tejero M, Clemente-Sanchez A, Bataller R. Spectrum, Screening, and Diagnosis of Alcohol-related Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2023;13:75-87.
127. Osna NA, Rasineni K, Ganesan M, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12:1492-1513.
128. Kong LZ, Chandimali N, Han YH, Lee DH, Kim JS, Kim SU, Kim TD, Jeong DK, Sun HN, Lee DS, Kwon T. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2712.
129. Lucey MR. Alcohol-Associated Cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2019;23:115-126.
130. Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):406-460.
131. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019;100:759-770.
132. Udell JA, Wang CS, Timmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA.* 2012;307:832-842.
133. Batey RG, Burns T, Benson RJ, Byth K. Alcohol consumption and the risk of cirrhosis. *Med J Aust.* 1992 ;156:413-6.

134. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398:1359-1376.
135. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, et al. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection—analysis of 300 cases. *Radiology*. 2003;227:89-94.
136. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, et al. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J Hepatol*. 2009;50:17-35.
137. Huber A, Ebner L, Montani M, Semmo N, Roy Choudhury K, et al. Computed tomography findings in liver fibrosis and cirrhosis. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13923.
138. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63:237-64.
139. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Gluud C. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:575-85.
140. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2017;65:310-335.
141. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1180-93.
142. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164–176
143. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial

- vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.* 2015;63:1272-84.
144. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762–8.
145. Sarin SK, Kumar A, Angus PW, Baijal SS, Baik SK, Bayraktar Y, et al; Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Working Party on Portal Hypertension. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for Study of the Liver recommendations. *Hepatol Int.* 2011;5:607-24.
146. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014;60:715-35.
147. Wright G, Jalan R. Ammonia and inflammation in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: Pandora's box? *Hepatology.* 2007;46:291-4.
148. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007;56:1310-8.
149. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53:397-417.
150. Allaire M, Bruix J, Korenjak M, Manes S, Maravic Z, Reeves H, Salem R, Sangro B, Sherman M. What to do about hepatocellular carcinoma: Recommendations for health authorities from the International Liver Cancer Association. *JHEP Rep.* 2022;4:100578.
151. Bengtsson B, Widman L, Wahlin S, Stål P, Björkström NK, Hagström H. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis differs by etiology, age and sex: A Swedish nationwide population-based cohort study. *United European Gastroenterol J.* 2022;10:465-476.
152. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2019;70:284-293.

153. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35:421-30.
154. Roerecke, M. et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1574–1586.
155. Simpson, R. F. et al. Alcohol drinking patterns and liver cirrhosis risk: analysis of the prospective UK Million Women Study. *Lancet Public Health* 2019;4:e41–e48.
156. Askgaard, G., Grønbaek, M., Kjær, M. S., Tjønneland, A. & Tolstrup, J. S. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *J Hepatol* 2015;62:1061–1067.
157. Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2013;59:160–8.
158. Termeie O, Fiedler L, Martinez L, Foster J, Perumareddi P, Levine RS, et al. Alarming Trends: Mortality from Alcoholic Cirrhosis in the United States. *Am J Med* 2022;135:1263-1266.
159. Wong T, Dang K, Ladhani S, et al. Prevalence of alcoholic fatty liver disease among adults in the United States, 2001-2016. *JAMA* 2019;321:1723–5.
160. Beste LA, Leipertz SL, Green PK, et al. Trends in burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US veterans, 2001–2013. *Gastroenterology* 2015;149:1471–82.e5.
161. Mellinger JL, Shedden K, Winder GS, et al. The high burden of alcoholic cirrhosis in privately insured persons in the United States. *Hepatology* 2018; 68:872–82.
162. Collaborators GBDC. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:245–66.

163. Parker R, Aithal GP, Becker U, et al. Natural history of histologically proven alcohol-related liver disease: a systematic review. *J Hepatol* 2019;71:586–93.
164. Dang K, Hirode G, Singal AK, et al. Alcoholic liver disease epidemiology in the United States: a retrospective analysis of 3 US databases. *Am J Gastroenterol* 2020;115:96–104.
165. Cholankeril G, Ahmed A. Alcoholic liver disease replaces hepatitis C virus infection as the leading indication for liver transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1356-1358.
166. Guirguis J, Chhatwal J, Dasarathy J, et al. Clinical impact of alcohol-related cirrhosis in the next decade: estimates based on current epidemiological trends in the United States. *Alcohol Clin Exp Res* 2015;39:2085–94.
167. Julien, J., Ayer, T., Bethea, E. D., Tapper, E. B. & Chhatwal, J. Projected prevalence and mortality associated with alcohol-related liver disease in the USA, 2019-40: a modelling study. *Lancet Public Health* 2020;5:e316–e323.
168. Tapper E, Parikh N. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ* 2018;362:k2817.
169. Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20:37-49.
170. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1343-50.
171. Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsis C, Augoustaki A, Baritaki C, Digenakis E, et al. Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World J Hepatol*. 2014;6:504-12.
172. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, Inada N, Sakanoue R, Yamato R, et al. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1276-83.

173. Capone RR, Buhac I, Kohberger RC, Balint JA. Resistant ascites in alcoholic liver cirrhosis: course and prognosis. *Am J Dig Dis*. 1978;23:867-71.
174. N'Kontchou G, Paries J, Htar MT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1062-8.
175. Ioannou, G. N., Green, P., Kerr, K. F. & Berry, K. Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol* 2019;71:523–533.
176. Ganne-Carrié, N. et al. Estimate of hepatocellular carcinoma incidence in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:1274–1283.
177. Lin, C. W. et al. Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58:730–735.
178. Mancebo A, Gonzalez-Dieguez ML, Cadahia V, Varela M, Perez R, Navascues CA, et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:95–101.
179. Ganne-Carrié N, Nahon P, Chaffaut C, N'Kontchou G, Layese R, Audureau E, Chevret S; CIRRAL group; ANRS CO12 CirVir group. Impact of cirrhosis aetiology on incidence and prognosis of hepatocellular carcinoma diagnosed during surveillance. *JHEP Rep*. 2021;3:100285.
180. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282:263-6.
181. Sørensen HT, Thulstrup AM, Mellemkjar L, Jepsen P, Christensen E, Olsen JH, Vilstrup H. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:88-93.
182. Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:858-63.

183. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010;51:1675-82.
184. Alvarez MA, Cirera I, Solà R, Bargalló A, Morillas RM, Planas R. Long-term clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis: a prospective study of 165 patients. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:906-11.
185. Powell WJ Jr, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med*. 1968;44:406-20.
186. Brunt PW, Kew MC, Scheuer PJ, Sherlock S. Studies in alcoholic liver disease in Britain. I. Clinical and pathological patterns related to natural history. *Gut*. 1974;15:52-8.
187. Kobayashi M, Watanabe A, Nakatsukasa H, Fujiwara M, Shiota T, Takei N, Sakata T, Yamauchi Y, Nagashima H. Effect of continued drinking on prognosis of alcoholic liver cirrhosis. *Acta Med Okayama*. 1983;37:525-7.
188. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terracciano L, Haas J, Berghold A, Bataller R, Stauber RE. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2017;66:610-618.
189. Schiff ER, Ozden N. Hepatitis C and alcohol. *Alcohol Res Health* 2003;27:232-9.
190. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus J.V, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018;69:718-735.
191. Hofer BS, Simbrunner B, Hartl L, Jachs M, Bauer DJM, Balcar L, et al. Alcohol abstinence improves prognosis across all stages of portal hypertension in alcohol-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022 (online ahead of print)
192. Coman LI, Coman OA, Bădărău IA, Păunescu H, Ciocîrlan M. Association between Liver Cirrhosis and Diabetes Mellitus: A Review on Hepatic Outcomes. *J Clin Med*. 2021;10:262.

193. Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int.* 2016;36:936-48.
194. Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G, Kutala B, Francoz C, Boyer N, Moreau R, Durand F, Marcellin P, Rautou PE, Valla D. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2014;60:823-31.
195. Labenz C, Nagel M, Kremer WM, Hilscher M, Schilling CA, Toenges G, Kuchen R, Schattenberg JM, Galle PR, Wörns MA. Association between diabetes mellitus and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:527-536.
196. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G, Casini-Raggi V, et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1997;92:66–72.
197. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology* 1996;111:701-709.
198. McCormick PA, Morgan MY, Phillips A, Yin TP, McIntyre N, Burroughs AK. The effects of alcohol use on rebleeding and mortality in patients with alcoholic cirrhosis following variceal haemorrhage. *J Hepatol* 1992;14:99-103.
199. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-2107.
200. Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, García E, Michelena J, Cárdenas A, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:65-71.
201. Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med.* 1994;331:11 22-8.

202. Rosa H, Silvério AO, Perini RF, Arruda CB. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. *Am J Gastroenterol.* 2000 May;95(5):1290-3.
203. Szabo G, Saha B. Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol Res.* 2015;37(2):159-70.
204. Bhandari R, Khaliq K, Ravat V, Kaur P, Patel RS. Chronic Alcoholic Liver Disease and Mortality Risk in Spontaneous Bacterial Peritonitis: Analysis of 6,530 Hospitalizations. *Ckriefureus.* 2020 May 18;12(5):e8189.
205. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S87-96.
206. Joshi K, Kohli A, Manch R, Gish R. Alcoholic Liver Disease: High Risk or Low Risk for Developing Hepatocellular Carcinoma? *Clin Liver Dis.* 2016;20:563-80.
207. Rodríguez M, González-Diéguéz ML, Varela M, Cadahía V, Andrés-Vizán SM, Mesa A, Castaño A, Alvarez-Navascués C. Impact of Alcohol Abstinence on the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Alcohol-Related Liver Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:2390-2398.
208. Louvet A, Bourcier V, Archambeaud I, d'Alteroche L, Chaffaut C, Oberti F, et al.; CIRRAL group. Low alcohol consumption influences outcomes in individuals with alcohol-related compensated cirrhosis in a French multicenter cohort. *J Hepatol.* 2023;78:501-512.
209. Rogal S, Youk A, Zhang H, Gellad WF, Fine MJ, Good CB, et al. Impact of alcohol use disorder treatment on clinical outcomes among patients with cirrhosis. *Hepatology* 2020;71:2080-2092.
210. Vannier AGL, Shay JES, Fomin V, Patel SJ, Schaefer E, Goodman RP, Luther J. Incidence and Progression of Alcohol-Associated Liver Disease After Medical Therapy for Alcohol Use Disorder. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2213014.
211. Xie YD, Feng B, Gao Y, Wei L. Effect of abstinence from alcohol on survival of patients with alcoholic cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res.* 2014;44:436-49.

212. Luca A, García-Pagán JC, Bosch J, Feu F, Caballería J, Groszmann RJ, Rodés J. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;112:1284-9.
213. Klein CP, Kalk JF, Müting D, Klein CG. Einfluss von Alkohol auf die Hämodynamik der Pfortader bei nutritiv-toxischer Leberzirrhose [The effect of alcohol on portal vein hemodynamics in nutritional-toxic liver cirrhosis]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1993;118:89-93.
214. Poynard T, Lebec D, Hillon P, Sayegh R, Bernuau J, Naveau S, Chaput JC, Klepping C, Rueff B, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a prospective study of factors associated with rebleeding. *Hepatology*. 1987;7:447-51.
215. Celli R, Zhang X. Pathology of Alcoholic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2:103-9.
216. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 2014;18:281-91.
217. McConnell MJ, Iwakiri Y. Portal Hypertension in Alcohol-Associated Hepatitis. *Curr Hepatol Rep*. 2023 Apr 5:1–7 [Epub ahead of print].