

## **Index serum hyaluronic acid independently and accurately predicts mortality in patients with liver disease**

N. Plevris R. Sinha A. W. Hay N. McDonald J. N. Plevris P. C. Hayes

Aliment Pharmacol Ther 2018; 48:423-430

### **Περίληψη:**

**Εισαγωγή:** Το υαλουρονικό οξύ αποτελεί έναν αναγνωρισμένο μη επεμβατικό δείκτη ηπατικής ίνωσης. Εντούτοις, η προγνωστική του ικανότητα δεν έχει μελετηθεί εκτενώς.

**Σκοπός:** Να διερευνηθεί η αξία μιας αρχικής μέτρησης υαλουρονικού οξέος στον ορό να προβλέψει ανεξάρτητα την επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση σε ασθενείς με ηπατοπάθεια διαφόρων αιτιολογιών και σοβαρότητας.

**Μέθοδοι:** Πρόκειται για αναδρομική μονο-κεντρική μελέτη κοορτής. Το υαλουρονικό οξύ στον ορό μετρήθηκε κατά την εκτίμηση των κλινικών ιατρών σε ασθενείς που παρακολουθούνταν στο ηπατολογικό ιατρείο προκειμένου να εκτιμηθεί η σοβαρότητα της νόσου. Ανιχνεύτηκαν ασθενείς με μέτρηση υαλουρονικού οξέος στον ορό μεταξύ 1995 και 2010. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών τη χρονική στιγμή μέτρησης του υαλουρονικού καταγράφηκαν από ιατρικούς φακέλους. Το διάστημα παρακολούθησης καθορίστηκε από τη στιγμή μέτρησης υαλουρονικού μέχρι την ημέρα θανάτου, την ημέρα μεταμόσχευσης ή την ημερομηνία ελέγχου (1 Ιουλίου 2015). Η πρωταρχική έκβαση της μελέτης ήταν η συνολική θνητότητα όλων των αιτιών και η θνητότητα σχετιζόμενη με το ήπαρ. Χρησιμοποιήθηκε Kaplan-Meier ανάλυση για να συγκρίνει την επιβίωση σε 3 ομάδες ασθενών με επίπεδα

υαλουρονικού οξέος <100 μg/L, 100-300 μg/L και >300 μg/L. Τα μοντέλα επιβίωσης δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας Cox ανάλυση αναλογικού κινδύνου και η προγνωστική ακρίβεια με Harrell's C-statistic.

**Αποτελέσματα:** Πεντακόσιοι ογδόντα εννιά ασθενείς εκπλήρωναν τα κριτήρια ένταξης. Το μέσο διάστημα παρακολούθησης ήταν 5.6 έτη (εύρος 0.1-19.7). Η επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση διέφερε σημαντικά μεταξύ ασθενών με επίπεδα υαλουρονικού οξέος <100 μg/L, 100-300 μg/L και >300 μg/L τόσο όσον αφορά τη θνητότητα όλων των αιτιών όσο και τη θνητότητα τη σχετιζόμενη με το ήπαρ (P <0.001). Τα επίπεδα υαλουρονικού οξέος αποτελούσαν έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης (σχετιζόμενη με το ήπαρ: HR 1.39, 95% CI 1.20-1.60, P < 0.001; όλων των αιτιών: HR 1.04, 95% CI 1.02-1.06, P = 0.001). Η προγνωστική ακρίβεια σχετιζόμενη με το ήπαρ του υαλουρονικού οξέος ήταν 0.74 (standard error 0.03).

**Συμπέρασμα:** Η αρχική μέτρηση υαλουρονικού οξέος μπορεί με ακρίβεια και ανεξάρτητα να προβλέψει τη θνητότητα σε ασθενείς με ηπατοπάθεια.

#### **Σχόλιο:**

Σε αυτή τη μελέτη οι Plevris και συν βρήκαν ότι τα αρχικά επίπεδα υαλουρονικού οξέος στον ορό ασθενών με ηπατοπάθεια μπορεί να προβλέψει την επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση ανεξάρτητα από την αιτιολογία, την ηλικία και το MELD score.

Μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη συσχέτιση του υαλουρονικού με το βαθμό ηπατικής ίνωσης και τη σοβαρότητα της ίνωσης με τιμές > 300 μg/L να

επιδεικνύουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Λαμβάνοντας υπόψη την προγνωστική αξία του βαθμού ηπατικής ίνωσης στην χρόνια ηπατοπάθεια, δεν αποτελεί έκπληξη ότι οι ασθενείς με επίπεδα υαλουρονικού > 300 είχαν σημαντικά αυξημένη θνητότητα (35%) συγκριτικά με τους ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα στον ορό. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης τα επίπεδα υαλουρονικού είχαν ανεξάρτητη προγνωστική αξία από την αιτιολογία της ηπατοπάθειας. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη χρήση του υαλουρονικού ως ένα εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου σε ασθενείς με ηπατοπάθεια καθώς και ένα βαθμό διαβεβαίωσης ότι ο θάνατος από την ηπατοπάθεια είναι σχετικά απίθανος σε ασθενείς με επίπεδα < 100.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη χρήση του ELF (Enhanced Liver Fibrosis) score για την εκτίμηση της ίνωσης σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Το ELF αποτελεί ένα πατενταρισμένο σύνολο από μη επεμβατικούς δείκτες ηπατικής ίνωσης της εξωκυττάριας ουσίας και συμπεριλαμβάνει και το υαλουρονικό οξύ. Εντούτοις, η χρήση αυτού του score περιορίζεται από το υψηλό του κόστος και τη μικρή διαθεσιμότητά του. Πιθανώς, το υαλουρονικό οξύ θα μπορούσε να αποτελέσει μια καλή εναλλακτική λύση ως μη επεμβατικός δείκτης ίνωσης κατόπιν σύγκρισης της προγνωστικής του αξίας με το ELF score.

Η παρούσα μελέτη περιορίζεται από διάφορους παράγοντες. Καταρχήν πρόκειται για αναδρομική μελέτη με συλλογή δεδομένων προοπτικά. Επίσης, εντάχθηκαν μόνο οι ασθενείς που είχαν μετρήσεις υαλουρονικού οξέος γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα για μεροληψία επιλογής.

Συμπερασματικά απαιτούνται περισσότερες προοπτικές μελέτες προκειμένου να επιβεβαιώσουν τα συμπεράσματα αυτής της μελέτης και να συγκρίνουν άμεσα το υαλουρονικό οξύ με άλλους μη επεμβατικούς δείκτες ηπατικής ίνωσης.

**Link:** <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apt.14897>

Μαρία Καλαφατέλη

Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών