

Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Łukasz Supronowicz

**ZASTOSOWANIE NIEINWAZYJNYCH BIOMARKERÓW
DO DIAGNOSTKI ALKOHOLOWYCH CHOROÓB WĄTROBY**

Rozprawa doktorska
w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina biologia medyczna

Białystok 2018 r.

6. STRESZCZENIE

Celem badań była ocena częstości występowania alkoholowych chorób wątroby (stłuszczenia, zwłóknienia, marskości, stłuszczeniowego zapalenia wątroby, aktywności martwiczo-zapalnej) oraz ich wartości diagnostycznej, za pomocą opatentowanych (FibroMax i Hepascore) i nieopatentowanych (APRI, indeks Fornsa, Fib-4, GAPRI i API) nieinwazyjnych biomarkerów chorób wątroby wykorzystujących matematyczne algorytmy wybranych badań laboratoryjnych. FibroMax jest połączeniem pięciu różnych testów na jednym arkuszu wyników i umożliwia jednoczesną ocenę zwłóknienia wątroby - FibroTest, stłuszczenia wątroby - SteatoTest, alkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby - AshTest, niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby - NashTest i aktywności martwiczo-zapalnej - ActiTest.

Badania przeprowadzono na grupie 142 pacjentów (127 mężczyzn i 15 kobiet) (wiek: średnia - 46 lat, zakres: 24-78 lat) hospitalizowanych na Oddziale Leczenia Alkoholowych Zespołów Abstynencyjnych. Uzależnienie od alkoholu rozpoznawano według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, kategoria F-10. Informacje na temat czasu trwania uzależnienia i wielkości konsumpcji alkoholu uzyskano z wywiadu. Średnia wielkość spożycia alkoholu to 1311 g/tydzień (zakres: od 224 do 3318 g/tydzień w przeliczeniu na czysty alkohol) a średni okres uzależnienia to 18 lat (zakres: od 1 do 44 lat).

Przeprowadzone badania wykazały zwiększenie wartości nieinwazyjnych wskaźników chorób wątroby (stłuszczenia, zwłóknienia, stłuszczeniowego zapalenia wątroby, aktywności martwiczo-zapalnej) wraz ze stopniem zaawansowania choroby. Stopień zaawansowania włóknienia wątroby u alkoholików rośnie wraz z wiekiem pacjentów i czasem trwania uzależnienia, zaś stopień stłuszczenia i niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby koreluje z wagą pacjentów i BMI. Dużym zaskoczeniem jest fakt, że niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH) występuje częściej u osób nadużywających alkoholu niż zapalenie alkoholowe (ASH).

Nieopatentowane wskaźniki zwłóknienia wątroby bardzo dobrze różnicują istotne od nieistotnego zwłóknienia oraz obecność marskości od jej braku. Moc diagnostyczna nieopatentowanych testów zwłóknienia wątroby u alkoholików jest wyższa niż opatentowanych testów (FibroTestu i Hepascore). Wszystkie wskaźniki, z wyjątkiem FibroTestu, wrastają wraz ze wzrostem stężenia ubogowęglowodanowych izoform transferyny (CDT), uznanego markera przewlekłego nadużywania alkoholu. APRI, FIB-4, indeks Forns'a, GAPRI i Hepascore wykazują znakomitą ($AUC > 0,9$) moc diagnostyczną w rozpoznaniu zwłóknienia wątroby u alkoholików, zaś literaturowe wartości odcięcia istotnie zwiększają czułość i swoistość diagnostyczną wskaźników w porównaniu do tych uzyskanych we własnych badaniach.

Powyższe badania wskazują, że nieinwazyjne wskaźniki alkoholowych chorób wątroby, w szczególności zwłóknienia wątroby, dostarczają użytecznych klinicznie informacji o stopniu zaawansowania alkoholowej choroby wątroby.

7. SUMMARY

The aim of this study was to determine the prevalence of alcoholic liver diseases (steatosis, fibrosis, cirrhosis, steato hepatitis, necro-inflammatory activity) and their diagnostic value by using patented (FibroMax i Hepascore) and non-patented (APRI, indeks Fornsa, Fib-4, GAPRI i API) non-invasive biomarkers of liver diseases based on the mathematical algorithms of selected laboratory tests. Fibro Max is a combination of five different tests on the one sheet of results which enables to evaluate of fibrosis (FibroTest), steatosis (SteatoTest), alcoholic steato hepatitis (AshTest), non-alcoholic steato hepatitis (NashTest) and necro-inflammatory activity (ActiTest).

The study was conducted on the group of 142 alcohol dependent patients (127 men and 15 women) (aged: mean – 46 y; range: 24 – 78 y) hospitalized in the Department of Treatment of Alcoholic Abstinence Syndroms. The diagnosis of alcohol dependence was made according to International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, category F10 (ICD-10). Patients were interviewed with regard to the drink duration and the rate of alcohol consumption. The self-reported mean alcohol consumption was 1311 g per week (range: 224 – 3318 g of pure alcohol per week) and mean duration – 18 y (range: 1 – 44 y).

The conducted study has shown an increase of non-invasive biomarkers of liver diseases (steatosis, fibrosis, cirrhosis, steato hepatitis and necro-inflammatory activity) along with severity of liver diseases. The severity of liver fibrosis raises in parallel to the age of patients and duration of disease but steatosis and non-alcoholic steato hepatitis correlated with weight of patients and BMI. It is a huge surprise that non-alcoholic steato hepatitis (NASH) occurs often than alcoholic one (ASH). Non-patented non-invasive markers of liver fibrosis very good differentiate significant from non-significant fibrosis and the presence of cirrhosis from its lack. The diagnostic power of these tests in alcoholics is higher than patented tests (Fibrotest, Hepascore). All markers, except of FibroTest, raises along with increase of carbohydrate-deficient transferrin concentration (CDT), considered as a marker of chronic alcohol consumption. APRI, FIB-4, Forn's index, GAPRI and Hepascore show an excellent ($AUC > 0,9$) diagnostic power in the diagnosis of liver fibrosis in alcoholics and the cuts-off taken from literature increase

the diagnostic sensitivity and specificity of fibrosis markers in comparison to the values reached in own study.

These study show that non-invasive markers of alcoholic liver diseases, especially liver fibrosis markers, provide a clinically usefulness information about the severity of liver diseases.