

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL GASTROENTEROLOGIE**

**IMPACTUL CONSUMULUI DE ALCOOL  
LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ  
AFLAȚI ÎN AȘTEPTARE PENTRU TRANSPLANT HEPATIC  
EPIDEMIOLOGIE, CONSUM VERSUS ABSTINENȚĂ,  
STATUS NUTRIȚIONAL ȘI SUPRAVIEȚUIREA**

**-REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT-**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. LILIANA-SIMONA GHEORGHE**

**Student-doctorand:**

**CORINA PIETRĂREANU**

**2024**

# Cuprins

## INTRODUCERE

<b>I. PARTEA GENERALĂ.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Scurt istoric al consumului dealcool.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Epidemiologia consumului de alcool.....</b>	<b>1</b>
<b>2.1. Date globale.....</b>	<b>1</b>
<b>2.2. Date naționale.....</b>	<b>2</b>
<b>3. Monitorizarea consumului de alcool.....</b>	<b>3</b>
<b>3.1. Consumul individual de alcool.....</b>	<b>3</b>
<b>3.2. Factori determinanți pentru consumul de alcool.....</b>	<b>4</b>
<b>3.2.1. Factori individuali.....</b>	<b>4</b>
<b>3.2.2. Factori familiali și de mediu.....</b>	<b>5</b>
<b>3.2.3. Factori comunitari.....</b>	<b>5</b>
<b>3.2.4. Oprirea consumului de alcool și menținerea abstinencei.....</b>	<b>5</b>
<b>3.2.5. Monitorizarea abstinencei. Riscul de recădere.....</b>	<b>6</b>
<b>3.3. Metode de cuantificare a consumului de alcool. De la consum social/moderat la abuz .....</b>	<b>7</b>
<b>3.3.1. Standardizarea cantității de alcool conținută în diferite băuturi.....</b>	<b>7</b>
<b>3.3.2. Tipuri de consum de alcool.....</b>	<b>7</b>
<b>3.3.3. Chestionare de evaluare pentru consumul riscant/abuziv de alcool.....</b>	<b>8</b>
<b>3.4. Mortalitatea în rândul consumatorilor de alcool.....</b>	<b>11</b>
<b>4. Epidemiologia bolii hepatice determinate de alcool.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1. Factori de risc asociați cu afectarea hepatică determinată de consumul de alcool.....</b>	<b>12</b>
<b>4.2. Afectarea hepatică cronică și consumului de alcool .....</b>	<b>13</b>
<b>4.2.1. Metabolismul alcoolului.....</b>	<b>13</b>
<b>4.2.2. Efectele alcoolului asupra organismului.....</b>	<b>15</b>
<b>4.2.3. Afectarea hepatică.....</b>	<b>16</b>
<b>4.3. Prevalența cirozei hepatice determinată de consumul de alcool.....</b>	<b>17</b>
<b>4.4. Incidența anuală/globală a cirozei alcoolice.....</b>	<b>17</b>
<b>4.5. Ciroza alcoolică și consumul de alcool.....</b>	<b>17</b>
<b>4.6. Mortalitate globală în rândul cirozei alcoolice.....</b>	<b>18</b>

4.7. Rata mortalității în Romania datorată cirozei alcoolice.....	19
5. Statusul nutrițional al consumatorului activ de alcool.....	19
5.1. Statusul nutrițional al consumatorului de alcool cirotic.....	20
5.2. Metode de evaluare a sarcopeniei în ciroza hepatică determinată de alcool.....	20
6. Rolul biomarkerilor în diagnosticul consumului recent de alcool.....	21
6.1. Teste serologice – Biomarkeri.....	21
6.1.1. Biomarkeri indirecti.....	22
6.1.2. Biomarkeri direcți.....	23
7. Tulburări mentale comune factori cauzali și de întreținere a consumului de alcool.....	24
7.1. Chestionarul de evaluare a depresiei, anxietății și stresului (DASS 21).....	25
8. Transplantul hepatic în ciroza alcoolică.....	25
II-CONTRIBUȚII PERSONALE.....	26
9. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	26
9.1. Ipoteza de lucru.....	26
9.2. Obiective.....	27
9.3. Obiective specifice.....	27
10. Metodologia generală a cercetării.....	28
10.1. Criteriile de includere în studiu.....	28
10.1.1. Primul studiu criteriile de includere.....	28
10.1.2. Criteriile de includere în al doilea studiu.....	29
10.1.3. Studiul al treilea criterii de includere.....	29
10.1.4. Studiul al patrulea criterii de includere.....	30
10.2. Protocol de studiu.....	30
10.3. Prelucrarea statistică a datelor.....	35
11. Studiul 1. Utilitatea celor trei chestionare de evaluare a consumului de alcool și a biomarkerilor indirecti în predicția componentei alcoolice a cirozei hepatice de cauză combinată.....	36
11.1. Introducere.....	36
11.2 Pacienți și metode.....	36
11.3 Rezultate.....	38
11.4. Discuții.....	59

11.5. Concluzii.....	63
<b>12. Studiul 2. Sarcopenia la pacientul cirotic aflat în așteptarea transplantului hepatic.....</b>	<b>64</b>
12.1. Introducere.....	64
12.2. Pacienți și metodă.....	65
12.3 Rezultate.....	65
12.4 Discuții.....	75
12.5 Concluzii.....	78
<b>13. Studiul 3. Utilitatea biomarkerilor direcți în detecția consumului recent de alcool și asocierea cu tulburari mentale comune.....</b>	<b>78</b>
13.1. Introducere.....	78
13.2. Pacienți și metodă.....	80
13.3 Rezultate.....	80
13.4 Discuții.....	88
13.5 Concluzii.....	90
<b>14. Studiul 4. Supraviețuirea și transplantul la 12 luni a pacienților cu ciroză hepatică determinată de consumul de alcool.....</b>	<b>91</b>
14.1. Introducere.....	91
14.2. Pacienți și metodă.....	91
14.3 Rezultate.....	92
14.4 Discuții.....	106
14.5 Concluzii.....	108
<b>15. Concluzii și contribuții personale.....</b>	<b>108</b>
15.1. Contribuții personale.....	111
15.2. Direcții viitoare de cercetare.....	112
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>113</b>

## Lista de abrevieri

ADH1B	genă implicată în metabolismul alcoolului
ADH	Alcooldehidrogenază
ALDH	Aldehid-dehidrogenază
ALDH2	genă implicată în metabolismul alcoolului
ALT	Alanin-aminotransferaza
AST	Aspartat-aminotransferaza
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
AUDIT-C	Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption
BMI	Indicele de masă corporală
CAGE	Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener
CDT	Transferina Deficitară în Carbohidrați
CoA	Coenzima A
CT	Computer Tomograf
CYP2E1	citocromul P450 2E1
DASS	Depression, Anxiety, Stress Score
ESG	Chestionarul de Evaluare Subiectivă Globală
ESPEN	The European Society for Clinical Nutrition
EtG	Etil-glucuronid
EtS	Etil-sulfat
FAEE	Esteri Etilici ai Acizilor Grași
GGT	Gamma-glutamyl-transpeptidază
HCC	Carcinom hepatocelular
MAC	Circumferința brațului
MCV	Volumul corpuscular mediu
MELD	Model for End-Stage Liver Disease (Score)
NAD	Nicotinamid-adenin-nucleotid
NADH	Nicotinamid-adenin-nucleotid forma redusă
NKC	Celule natural killer
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PEth	Fosfatidil-etanol
PMI	Indicele Muscular Psoas
RMN	Rezonanță Magnetică Nucleară
SMI	Indicele Muscular Scheletal
TSF	Pliul cutanat la nivelul brațului
WHO	World Health Organization

## PARTEA GENERALĂ

Datele globale despre consumul de alcool arătau că în 2019 acesta fost cauza a 2,6 milioane de decese în întreaga lume ceea ce înseamna 4,7% din totalul deceselor. Se estimează ca 400 milioane de oameni pe glob suferă de boli cauzate de alcool și alte 209 milioane sunt dependenți de alcool. În Europa, în același an, s-au înregistrat nivelurile cele mai ridicate ale consumului total de alcool, 9,2 litri pe cap de locuitor pe an.

Mortalitatea cea mai ridicată provine din afecțiunile cardiovasculare determinate de consumul de alcool și este urmată de mortalitatea din cauze gastrointestinale și hepatice, ciroza hepatică de cauză alcoolică [1]. Nu există dovezi științifice că ar fi o cantitate minimă de alcool care consumat să nu prezinte niciun risc pentru sănătate [2].

Datele naționale, comunicate de EUROSTAT arată că în 2019, 35% dintre români au declarat consum de alcool în exces cel puțin o dată pe lună, acesta reprezintă un consum episodic în exces. Pentru anul 2023 se raportează un consum mediu total de bauturi alcoolice în crește față de anii precedenți, care a ajuns la 10,49 litri alcool pur/cap de locuitor/an.

Aceleași statistici arată că, luând în considerare durata abstenenței, sunt mai multe femei care nu au consumat alcool niciodată decât bărbați (19,9% vs. 6,6%), sau au oprit consumul de peste un an (24,7% vs. 13,4%), sau au consumat alcool în ultimul an (44,5% vs. 19,9%) [1]. Și datele globale arată că bărbații consumă mai mult alcool decât femeile în întreaga lume. În țările dezvoltate se consumă mai mult alcool decât în cele în curs de dezvoltare. Rate crescute de dependență la alcool sunt mai frecvente la bărbați, iar în comunitățile cu nivel socio-economic scăzut se consumă cantități mai mari de alcool. Cea mai mare influență o au anturajul și familia asupra comportamentului legat de consumul de alcool [3], [4].

Factorii determinanți pentru consumul de alcool sunt factori individuali, de natură psihologică, capacitatea de adaptare la stres și discriminare, cu impact negativ asupra individului, iar consumul de alcool devine un mijloc de evadare. Factorii genetici reprezintă, alt grup, cu un risc de 50% de apariție a tulburării de consum de alcool [5]. Factorii de mediu și sociali au cea mai mare importanță în dezvoltarea tulburărilor de consum de alcool. Numărul rudelor care consumă alcool cresc șansa de instalare precoce a dependenței de alcool [6]. Alți factori de risc s-au dovedit a fi un mediu familial dezorganizat și o structură socială cu obiceiuri

nesănatoase. Somajul și izolarea socială, statut economico-financiar scăzut și un nivel de educație minim s-au asociat cu dependență și abuz de alcool.

Factorii comunitari sunt reprezentați de publicitate, disponibilitate și ușurința procurării alcoolului.

Odată început consumul de alcool se pune problema opririi și obținerii abstenenței prelungite, care este principala terapie la toți pacienții cu boală hepatică determinate de consumul de alcool. Pentru atingerea acestui deziderat, un rol important îl au atât medicul cât și psihologul, prin comunicarea clară a efectelor negative ale consumului de alcool în funcție de cantitatea și frecvența acestuia. Abstenența de la consumul de alcool este singurul factor care îmbunătățește prognosticul afecțiunilor hepatice determinate de alcool. Tratamentul curativ al cirozei hepatice este transplantul hepatic, iar regula celor 6 luni de abstenență pretransplant este doar o condiție pentru listare dar nu este predictor pentru recădere [7] și se aplică pacienților cu ciroză determinată de consumul de alcool.

Standardizarea cantității de alcool conținută în diferite băuturi, a necesitat elaborarea unei convenții internaționale în care se raportează alcoolul pur (în grame) conținut de fiecare băutură alcoolică, aceasta fiind denumită ”băutură standard”. Pentru România “băutura standard” este stabilită la 12 g. Este dificil pentru băutorii de alcool să își autoestimeze consumul, deoarece pacienții nu sunt deseori capabili să-și amintească diferitele tipuri de băuturi și cantitatea acestora [8]. Un consum cronic la bărbați de peste 2 băuturi standard pe zi și la femei de peste 1 băutură standard pe zi, cresc riscul de afectare hepatică.

Consumul individual, în funcție de cantitatea de alcool, variază de la un consum considerat sigur pentru populația sănătoasă (1 “băutură standard”/zi pentru femei și 2 /zi pentru bărbați), la un consum în exces, peste aceste cantități, ajungând până la consum riscant sau periculos (> 8 “băuturi standard”/zi pentru bărbați și > 6 pentru femei) [9].

O examinarea clinică este necesar a fi completată cu aplicarea chestionarelor de autoevaluare pentru consumul de alcool la nivel riscant sau dăunător, cu atât mai mult în prezența afecțiunilor hepatice datorate consumului de alcool. Această evaluare ar trebui efectuată la toți pacienții care prezintă semne de abuz de alcool [10] dar și la cei cu examen clinic normal. OMS recomandă chestionarul AUDIT care este compus din 10 întrebări, care se referă la frecvența consumului, cantitatea de alcool consumată exprimată în “băuturi standard”, simptomele de dependență și setimente de vinovăție sau remușcări. Toate aceste informații se bazează pe sinceritatea respondenților, existând un grad de eroare datorat subraportării

intenționate sau nu. Chestionarele mai scurte sunt mai atractive astfel că AUDIT-C (testul de identificare concis) cuprinde primele 3 întrebări din AUDIT, a fost validat pentru identificarea abuzului de alcool, cu o sensibilitate de 84-86%, la un scor prag de 4 puncte pentru barbati și 3 puncte pentru femei dintr-un scor maxim de 12 puncte.

Un alt chestionar simplu este testul CAGE cu 4 întrebări, care identifică tulburările legate de consumul de alcool și dependența de alcool și evaluează comportamentul asociat cu conștientizarea consumului abuziv de alcool precum și simptomele sindromului de dependență. Valoarea prag, de la care probabilitatea de consum riscant de alcool crește, este de 2 răspunsuri afirmative.

Testul de depistare rapidă FAST pentru detectarea consumului nociv de alcool și a dependenței, este compus din 4 întrebări extrase deasemenea din testul AUDIT. Pragul pentru consumul nociv de alcool este de 3 puncte [11]. Aceste teste furnizează primele informații cu privire la nivelul consumului de etanol al pacienților și în studiul nostru al pacienților cirofici.

Conform datelor OMS din 2018 alcoolul, la nivel global, ar fi responsabil de 3 milioane de decese reprezentand 5,3% din totalul deceselor care s-ar datora consumului nociv. Abținerea sau un consum rar de alcool crește de 1,6 ori șansa de supraviețuire comparativ cu un consum mai frecvent de alcool [12].

Epidemiologia bolii hepatice determinate de alcool arată că formele inițiale de boală hepatică alcoolică sunt adesea nediagnosticsate, deoarece lipsesc manifestările clinice și pacienții sunt multă vreme asimptomatici. Un consum de alcool zilnic neasociat cu mesele are un risc relativ de 2,5 ori mai mare de dezvoltare a cirozei, în timp ce incidența cirozei scade dacă alcoolul se asociază cu ingestia de alimente. Cantitatea de alcool consumată este principalul factor de risc pentru boala hepatică alcoolică, cu toate că doar 20-30% vor dezvolta steatohepatită și după aproximativ 10 ani, 10% ajung în stadiul de ciroză hepatică [9]. Alți factori care influențează progresia către boala hepatică sunt modelul de consum, tipul predominant de băutură alcoolică, prezența subnutriției sau obezității, asocierea cu infecții virale cronice B sau C și factorii genetici [13].

Afectarea hepatică cronică datorată consumului de alcool se datorează faptului că alcoolul este metabolizat în cea mai mare parte în ficat. Absorbit din intestin trecând liber prin membranele biologice după absorbție, alcoolul este transportat liber în plasmă. O parte se elimină renal după ce suferă o biotransformare prin glucuronidare și sulfatare astfel rezultă



produșii etil-glucuronid (EtG) și etil-sulfat (EtS) care pot fi dozați în sânge sau urină ca marker pentru consumul de alcool.

Calea oxidativă prin care majoritatea etanolului este metabolizat la nivel hepatic. Metabolizarea alcoolului, produce acetaldehida, produs toxic ce contribuie la afectarea celulară [14]. Nicotinamid-adenine-nucleotid (NAD) care din forma redusă NADH se reoxidează și încetinește metabolismul alcoolului și determină apariția simptomelor de intoxicare alcoolică. Citocromului P450 (CYP2E1), contribuie la oxidarea alcoolului având rol important în metabolizarea concentrațiilor mari de alcool. Catalaza, are un rol important în creier, alături de CYP2E1 în producția de acetaldehidă. Acetaldehida, face parte dintre produșii cancerigeni de categoria a 2-a și se transforma în acid acetic. Acetaldehida nu trece prin bariera hemaencefalica și astfel rămâne și se distribuie în sistemul nervos central și periferic [15].

Calea neoxidativă metabolizează cantități mici din alcoolul ingerat cu formare de esteri, care pot avea relevanță patologică și diagnostică. Această cale este activată după ce se inhibă prima cale cea oxidativă [16]. Sub acțiunea etil ester sintetazei, acizii grași se esterifică în esteri etilici ai acizilor grași care persistă cel puțin 24 ore după ce alcoolul s-a eliminat din organism. Fosfatidil-etanol (PEth) rezultă din fosfolipide este puțin metabolizat și se poate acumula la niveluri detectabile în urma consumului cronic de cantități mari de alcool. Acești doi metaboliți minori pot fi folosiți ca biomarkeri pentru consumul de alcool.

Efectele alcoolului asupra organismului se manifestă prin toxicitate care se datorează direct alcoolului și unor produși de metabolism, acetaldehida, NADH, acetylCoA, FAEE, PEth. Asupra sistemului nervos alcoolul are atât efect stimulator, în faza inițială, cât și sedativ prin scăderea activității corticale și a metabolismului glucozei la acest nivel [17]. Alcoolul produce modificări asupra ficatului de la minore până la fibroza avansată (ciroză) deoarece prin metabolizare se produc compuși toxici care produc leziuni hepatice, ce se încadrează în trei tipuri de boli hepatice. Produșii de metabolism ai căii oxidative produc steatoza hepatică, urmată de inflamația la nivel hepatocitar care se traduce prin hepatită alcoolică și în final înlocuirea țesutului hepatic cu țesut fibros reprezentat de stadiul cirotic.

Alcoolul devine etiologia principală a cirozei la nivel global începând cu 2018 când se estima ca 28 până la 50% dintre cirozele decompensate sunt determinate de consumul de alcool [1]. În Europa ciroza alcoolică are prevalență de 16-78%, unde este asociată cu un nivel de consum intens. În populația americană au demonstrat creșteri ale procentului de ciroză asociată cu alcoolul de 0,8% pe an [18]. Riscul consumului de alcool la afecțiuni hepatice cu fibroză

avansată este ridicat și aportul de alcool trebuie descurajat, pe baza dovezilor clinice că întreruperea consumului de alcool în orice moment al istoriei naturale a bolii hepatice reduce acest risc de progresie și complicații [19]. Continuarea consumului de alcool la cei cu o boală hepatică datorată alcoolului, determina decompensare cu instalarea asictei și apariția complicațiilor, hemoragice variceale sau encefalopatie hepatică, conducând în final la deces. Alcoolul consumat în cantități mari și cu frecvență crescută s-a asociat la distanță cu creșterea valorilor biomarkerilor în special gamma-glutamyl-transpeptidază (GGT) și deces,

Mortalitatea globală în rândul cirozei alcoolice a fost de 607 mii de decese în 2016, în Europa de Vest pe termen scurt, 1 an [20], este de 25-30%, iar la 5 ani mortalitatea a fost raportată la 41% [21]. În România, în 2010 au fost 8,1 decese /100000 locuitori pentru bărbați și 2,1/100000 locuitori pentru femei [22].

Consumatorii activi de alcool prezintă frecvent un grad de malnutriție asociată cu sarcopenie. Alcoolul este o băutură bogată în calorii dar acestea sunt "calorii goale", nu au alți nutrienți asociați și de obicei băuturile conțin mai multe calorii decât are nevoie organismul. Metabolismul alcoolului nu se produce doar la nivelul ficatului și creierului, ci și la nivelul musculaturii scheletice prin perturbarea proteostaziei. Consumul de alcool duce la alterarea sintezei de proteine, după absorbția intestinală și postprandială inducând starea de "rezistență anabolică", care se definește prin aport adecvat de nutrienți dar sinteză suboptimală a proteinelor, în special la nivelul musculaturii scheletice. Malnutriția se întâlnește la 20% dintre pacienții cu ciroza bine compensată și până la 60% la pacienții cu boală avansată decompensată. Sarcopenia secundară malnutriției are impact negativ asupra calității vieții și supraviețuirii la pacientul cirotic și afectează până la 70% dintre cirozele decompensate.

Cele mai bune opțiuni de evaluare a sarcopeniei sunt: măsurarea forței de prindere, rezistenței și vitezei de mers, chestionarul de Evaluare Subiectivă Globală (ESG) asociată cu măsurători antropometrice (circumferința bratului în 1/3 medie sau pliul cutanat al tricepsului) sunt doar câteva dintre metodele de evaluare recomandate. Alte metode sunt cele radiologice, pe imaginile computer tomografice sau de rezonanță magnetică pentru a diagnostica sarcopenia. Examinarea imagistică la pacientul cirotic în așteptarea transplantului este obligatorie și în consecință se poate evalua aria musculară psoas la toți acești pacienți și se calculează indicele muscular psoas sau scheletal.

Biomarkerii și-au dovedit utilitatea de-a lungul timpului în diagnosticarea și confirmarea consumului abuziv de alcool. Cei clasici pentru consumul de alcool sunt ALT & AST, GGT, MCV teste de laborator uzuale care au fost utilizate pentru depistarea consumului de alcool. Un nou biomarker este CDT care în combinație cu GGT au fost descriși ca diagnostici pentru tulburările legate de consumul de alcool [85]. Biomarkerii direcți, derivați din metabolismul etanolului, măsoară direct nivelul alcoolului. Aceștia sunt etil-glucuronid (EtG) și etil sulfat (EtS), fosfatidil etanol (PEth) și esteri etilici ai acizilor grași (FAEE). [23]. Fiind metaboliți ai alcoolului nu sunt influențați de stările comorbide și deci au mai puține șanse de valori fals positive sau negative [24].

Consumul de alcool se datorează unui cumul de factori individuali și sociali care interacționează și determină acest comportament. Depresia, anxietatea și stresul sunt factori de risc pentru bolile cauzate de consumul de alcool și există o asocieră semnificativă între dependența de alcool și aceste tulburări mentale comune. Chestionarul DASS 21 este un instrument util pentru evaluarea acestor stări emoționale.

Singurul tratament cu intenție curativă pentru acești pacienți este transplantul hepatic. Abstința de la consumul de alcool poate ameliora insuficiența hepatică și crește supraviețuirea acestor pacienți în așteptarea transplantului. Transplantul hepatic în acest caz asigură o supraviețuire de 90% la un an, la pacienți care în absența transplantului ar avea o supraviețuire estimată de 10% pentru următorul an [25].

## CONTRIBUȚII PERSONALE

### **Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

În acest studiu ne-am axat pe cauzele cirozei hepatice, cu indicație de transplant hepatic, existența diferențelor între etiologii și mai cu seamă etiologia legată de consumul de alcool, profilul demographic și epidemiologic al consumului de alcool pe lotul de pacienți selecționat.

Ne-am dorit elaborarea unui model al consumului de alcool la pacienții cirofici, cantitate frecvență și dependență, consum activ și abținere și a unui diagnostic cât mai complet.

Utilitatea chestionarelor de autoevaluare a consumului de alcool, pentru pacienții cu etiologie multiplă a cirozei, inclusiv alcoolică, în determinarea cauzei predominante la acești pacienți.

Există variații ale statusului nutrițional la cirofici, în funcție de etiologia bolii hepatice, vârsta pacientului și scorul MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Utilitatea parametrilor antropometrici și a evaluării directe pe achiziții imagistice a mușchiului psoas, pentru aprecierea sarcopeniei.

Utilitatea markerilor indirecti și direcți în monitorizarea consumului recent de alcool, pentru pacienții cu ciroză alcoolică în scopul de a fi incluși pe lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Supraviețuirea pe lista de așteptare și transplantul hepatic ca eveniment final în primul an de la includere.

## **Obiective**

Scopul principal al lucrării este de a identifica nivelul consumului de alcool la pacienții cu ciroză hepatică internați pentru a fi listați. Să evaluăm corelația dintre cantitatea de alcool și frecvența consumului cu etiologia cirozei, statusul nutrițional și supraviețuirea divizată pe etiologia bolii hepatice. Utilitatea biomarkerilor direcți pentru identificarea consumului recent și indirect pentru magnitudinea efectelor consumului și respectarea abstenenței.

Atingerea acestor obiective ne-ar putea ajuta în abordarea mai complexă a pacientului cu ciroza determinată de consumul de alcool, acordarea unei atenții crescute corectării deficitelor nutriționale, atingerea și menținerea abstenenței testată la diferite intervale de timp, intervenții psihologice și prevenirea recăderii în perioada cât pacientul este în așteptarea transplantului dar și după transplant și nu în ultimul rând prioritizarea acestora ca primitori. Oprirea scaderii masei musculare și recuperarea deficitului la pacienții sarcopenici pentru creșterea supraviețuirii atât înainte cât și după transplantul hepatic.

## **Metodologia generală a cercetării**

Am efectuat patru studii prospective, de cohortă, observaționale care au cuprins consecutiv subiecți cu ciroză hepatică, la prima intrenare în Clinica de Gastroenterologie, Hepatologie și Transplant Hepatic a Institutului Clinic Fundeni, pentru a fi evaluați pentru listare, începând cu iunie 2015.

### **Primul studiu criteriile de includere**

Perioada de includere: iunie 2015 – mai 2018, pacienți adulți cu vârsta peste 18 ani, care s-au prezentat pentru prima dată în clinica noastră, pentru a fi considerați candidați pentru transplant hepatic.

Prezența cirozei hepatice ca afecțiune principală, cu diferite etiologii, decompensată sau nu, complicată sau nu. Dintre complicațiile tumorale, carcinomul hepatocelular (HCC) suprainpus care se încadrează în criteriile Milano.

Pacienți care au acceptat prin semnarea consimțământului să participe la studiu și să răspunda la întrebările din chestionarele de autoevaluare a consumului de alcool.

Criterii de excludere:

Pacienții cu hepatită alcoolică supraimposă sau nu pe ciroză hepatică, cu HCC înafara criteriilor Milano, encefalopatia hepatică datorită imposibilității de a răspunde la chestionare, care nu au fost de acord să participe și nu au semnat consimțământul.

Lotul a constat din 175 de pacienți care au fost urmăriți timp de un an, la 0, 1, 3, 6 și 12 luni pentru evenimentul final deces, transplant sau în așteptare.

### **Criteriile de includere în al doilea studiu**

Din lotul de pacienți din studiul 1, i-am selectat pe cei care au efectuat examinarea imagistică computer tomograf (CT) sau rezonanță magnetică nucleară (RMN), în cadrul bilanțului obligatoriu, în primele 6 săptămâni de la internare, cu măsurarea ariei mușchilor psoas stâng și drept la nivelul vertebrei L3 sau la nivelul spațiului intervertebral L3-L4 și au fost evaluați antropometric: circumferința brațului în 1/3 medie (MAC), pliul cutanat la nivelul tricepsului brahial (TSF), înălțime, greutate, indexul de masă corporală (BMI)

Am exclus pacienții care nu au avut aceste măsurători efectuate sau au avut date incomplete.

Lotul a fost de 133 pacienți care au fost urmăriți până la evenimentul final deces, transplant sau în așteptare.

### **Studiul al treilea criterii de includere**

În al treilea studiu au fost incluși pacienți în perioada noiembrie 2023 – mai 2024, cu ciroză hepatică legată de consumul de alcool cauză unică sau combinată, cărora le-au fost recoltate probe de sânge din care au fost lucrați markeri direcți și indirecti pentru consumul de alcool. Au fost de acord să răspundă la chestionarul pentru depresie, anxietate și stres (DASS).

Acest al treilea studiu a cuprins 54 pacienți selectați cu ciroză etanolică sau/și combinată.

### **Studiul al patrulea criterii de includere**

În acest studiu pentru evaluarea mortalității pe lista de așteptare și a end-point-ului transplantul am utilizat cohorta de la primul studiu și cea din studiul al doilea cu aceleași criterii de includere.

## **Studiul 1. Utilitatea celor trei chestionare de evaluare a consumului de alcool și a biomarkerilor indirecți în predicția componentei alcoolice a ciroze hepatice de cauză combinată**

**INTRODUCERE:** Cunoașterea consumului de alcool în rândul pacienților cu ciroză hepatică care urmează a fi evaluați pentru transplant hepatic și de a contura profilul epidemiologic și demografic al acestora. Să evidențiem diferențele între subiecții care consumă cantități la risc de alcool sau sunt dependenți și cei care nu au consumat alcool niciodată sau au avut un consum rațional. Să comparăm subiecții care au oprit consumul cu cel puțin 12 luni în urmă, cu cei care au consumat alcool până recent și cărora dintre aceștia ar trebui să li se aplice regula celor 6 luni de abținere înainte de a fi considerați candidați pentru transplant.

Cum putem evalua rapid și corect pacientul cirotic pentru componenta alcoolică a afectării hepatice produsă de acest toxic atât de des întâlnit în general.

**PACIENȚI ȘI METODE:** Evaluarea consumului de alcool s-a realizat cu ajutorul interviului clinic și a 3 scurte chestionare de screening care au fost aplicate de către psihologul specialist în adicție. Am ales chestionarele CAGE, AUDIT-C și FAST pentru că sunt scurte cu puține întrebări dar importanță majoră în detectarea consumului abuziv de alcool. Chestionarul CAGE este compus din 4 întrebări. Un punctaj de peste 2 ridică suspiciunea prezenței dependenței de alcool. Nu este un instrument de diagnostic ci doar un bun prim indicator că trebuie continuată evaluarea [26].

Un alt scurt chestionar este AUDIT-C, chestionar cu 3 întrebări, validat pentru consumul abuziv de alcool. Cu un scor între 0 și 12 puncte, pragul pentru abuzul de alcool este de 3 puncte pentru femei și 4 puncte pentru bărbați. Fiecare întrebare are răspunsuri notate de la 0 la 4 puncte [27]

Al treilea chestionar, testul de depistare rapidă FAST a efectelor nocive ale consumului de alcool, și este compus din 4 întrebări din testul AUDIT. A fost întocmit pentru utilizare în departamentele de urgență și se consideră pozitiv la un scor total de  $\geq 3$  puncte. Toate răspunsurile sunt notate de la 0 la 4 puncte, scorul maxim fiind de 16 puncte [28]

Pacienții au fost împărțiți în trei grupe în funcție de diagnosticul de internare și de consumul de alcool: ciroză datorată exclusiv consumului de alcool, ciroză hepatică virală sau altă cauză asociată și cu consum de alcool și ciroză hepatică fără cauză alcoolică. Al doilea set de posibili

factori predictivi pentru etiologia alcoolică, am inclus biomarkerii indirecti, gamma-glutamil transpeptidaza (GGT), aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) si raportul lor AST/ALT, volumul corpuscular mediu al eritrocitelor (MCV). Am asociat și scorul de gravitate al bolii hepatice cu sodiu MELD-Na fiind un scor calculat pe baza testelor serice de laborator care evaluează funcția hepatică: creatinină, bilirubină totală, INR și sodiu.

**REZULTATE ȘI DISCUȚII:** În acest studiu a predominat etiologia mixtă, alcool asociat cu virus sau alte cauze, urmată de cea alcoolică, sexul masculin a fost predominant cu peste 70%, vârsta medie în lotul nostru a fost 53 ani, cu o majoritate la 50 ani, un interval de timp suficient de consum de alcool pentru dezvoltarea cirozei hepatice. Cu toate că cei mai mulți pacienți au provenit din mediul urban, consumatorii de alcool au fost în majoritate din mediul rural 78,46%. Etiologia mixta a cirozei reprezentată de consum de alcool suprapus unei cauze virale sau autoimune pe care am denumit-o etiologie combinată/mixtă, a reprezentat 48% din total, urmată de 28,57% doar consum de alcool. Spectrul etiologiei mixte a fost net dominat de consumul de alcool asociat cu expunerea anterioara la virus hepatitic B (VHB) manifestată prin prezenta anticorpilor HBc cu absența antigenului HBs.

La momentul primei internări în clinică un procent de 37,71% dintre cei cu ciroză alcoolică nu erau abștinenți și au declarat consum de alcool în ultimele 3 luni anterior internării. Aceștia au fost considerați băutori activi și evaluarea lor pentru transplant a fost temporizată cu 6 luni, timp în care o parte dintre consumatorii activi își recuperează funcția hepatică și se reduce nevoia de a fi transplantați [29-31]. Consumul zilnic sau aproape zilnic este declarat de 1/3 dintre pacienți, iar dintre cei cu ciroză alcoolică 56% consuma alcool zilnic și 24% saptamănal, rezultă ca 80% au un consum de alcool cronic. Cifre asemănătoare s-au obținut și la pacienții cu ciroză combinată peste 60% au un consum cronic de alcool.

Scorul obținut la chestionarele CAGE și AUDIT-C, divizat la valoarea prag pentru abuzul de alcool, pot fi utilizate ca factori predictivi independenți pentru etiologia alcoolică a cirozei cu o acuratețe de 83,5% pentru AUDIT-C și 76,9% pentru CAGE dar și pentru cea combinată au avut acuratețe de 80% AUDIT-C și 72,8% CAGE, într-o corelație statistică pozitivă. Chestionarul FAST s-a corelat negativ cu expunerea la alcool și a fost un factor predictiv semnificativ pentru etiologia nonalcoolică. Analiza multivariată a demonstrat că ambele teste CAGE și AUDIT-C sunt predictorii pentru etiologia alcoolică cu o acuratețe a predicției de 83,5% iar pentru etiologia combinată aceste două teste au avut o acuratețe a predicției de 85,6%, cu semnificație statistică. Nicio diferență semnificativă nu a fost demonstrată la scorul



chestionarelor pentru predicția etiologiei alcoolice versus cea combinată, toate cele trei au evidențiat o șansă de aproximativ 1:1.

CAGE și AUDIT-C recomandăm să fie utilizate atât separat cât și asociat, amândouă având o sensibilitate de aproximativ 70% și o specificitate de aproximativ 90%. Putem combina scorul chestionarelor de evaluare cu markeri indirecti și scorul de gravitate a bolii hepatice MELD-Na pentru a confirma consumul de alcool drept cauză a bolii hepatice. Biomarkerii serici indirecti pentru detectarea și măsurarea expunerii la alcool în boala hepatică determinată de alcool au rol orientativ și aceștia rămân totuși markeri indirecti cu sensibilitate între 24-86% și specificitate 40-96% concordant cu studii anterioare [32-35]. Am folosit biomarkeri recoltați la momentul inițial, am aplicat chestionarele și am calculat scorul MELD-Na, pentru a determina dacă sunt predictorii pentru ciroza cu expunere la alcool. Analiza univariată, a găsit diferențe semnificative pentru etiologia alcoolică în comparație cu cea nonalcoolică pentru ALT, AST corelați negative și GGT și MELD-Na corelați pozitiv cu OR supraunitar, în analiza multivariate s-a obținut o corelație negativă pentru ALT și corelație pozitivă pentru GGT și scorul MELD-Na cu OR supraunitar. Între celelalte etiologii nu au fost diferență semnificativă, cu toate că etiologia combinată are componentă alcoolică, dar acești biomarkeri cresc și în boala avansată hepatică de alte cauze. Pentru markerii evaluați am calculat valori prag posibil asociate cu etiologia alcoolică, ALT la 67 UI/l are sensibilitate de 46%, GGT la 67 UI/l are sensibilitate de 54% și pentru scorul MELD-Na la 17,5 am obținut sensibilitate de 64%.

**CONCLUZII:** Studiul aduce informații asupra structurii populației cirotice consumatoare de alcool, asupra frecvenței, cantității și tipului de alcool consumat. Neexistând diferențe semnificative între scorurile chestionarelor obținute de pacienții doar cu consum de alcool și cei cu consum de alcool și alte cauze, ne determină să considerăm că abordarea inițială a celor cu etiologie mixtă trebuie să fie similară cu a celor cu etiologie alcoolică. Este recomandat ca tuturor pacienților la internarea inițială să le fie aplicate testele de evaluare CAGE și AUDIT-C încă din prima zi de internare, fără ca acest subiect să fi fost abordat anterior. Ar fi recomandat ca aceste teste să le fie aplicate pacienților de către un psiholog expert în adicție. Astfel și pacienții cu etiologie mixtă a cirozei și cei cu cauză doar alcoolul vor trebui incluși în program de consiliere psihologică pentru obținerea și menținerea abstenenței necesare minim 6 luni premergător includerii pe lista de așteptare.

Evaluarea expunerii la alcool bazată doar pe biomarkeri indirecti poate avea valori fals pozitive și sunt numeroase condiții patologice în care valorile crescute nu sunt legate de consumul de

alcool în special în bolile hepatice avansate, colestatice. Din analiza prezentată, orientativ pentru consumul de alcool recent, se poate folosi o valoare mai mică de 67 pentru ALT și mai mare de 67 pentru GGT la pacienții cu ciroză alcoolică, asociate cu un scor MELD-Na peste 17,5 puncte.

## **Studiul 2. Sarcopenia la pacientul cirotic aflat în așteptarea transplantului hepatic**

**INTRODUCERE:** Aproximativ 50% dintre cirofici vor ajunge la această complicație, mai ales în stadiile decompensate [36]. Malnutriția se consideră a fi un predictor important pentru supraviețuirea pacienților [37-38]. Malnutriția produce pierdere progresivă de masă musculară denumită sarcopenie. În populația generală sarcopenia afectează până la 30% dintre subiecți, dar în populația cirotică sarcopenia poate ajunge până la 70% [39-40] și aproape 100% vor suferi de un grad de malnutriție înainte de a fi transplantați [41]. Malnutriția se evaluează prin metode indirecte: măsurătorile antropometrice, ușor de efectuat, cu instrumente simple. Metodele directe sunt mai costisitoare și necesită evaluare computer tomografică (CT) sau rezonanță magnetică (RMN) cu achiziția de imagini la nivelul vertebrei L3 și se măsoară aria musculară psoas [42]. Pentru populația cirotică, măsurarea ariei mușchiului psoas și calcularea indicelui muscular psoas, este o metodă mai accesibilă decât în populația generală pentru că evaluarea bolii în sine implică examinare imagistică. Acest mușchi nu este influențat de prezența ascitei, cum sunt mușchii circumferinței abdominale [40].

**PACIENȚI ȘI METODĂ:** Studiul observațional prospectiv desfășurat în perioada martie 2015 – mai 2018, au fost evaluați 133 de pacienți care s-au prezentat pentru bilanț pre-transplant hepatic și au efectuat examen CT sau RMN în proximele 4-6 săptămâni de la momentul primei internării, cu secțiuni la nivelul vertebrei L3. S-au efectuat măsurători ale ariei mușchiului psoas, măsurători antropometrice, MAC, TSF și au fost evaluați ecografic pentru prezența ascitei și volumului acesteia, iar BMI calculat a fost corectat pentru prezența ascitei. Pentru valoarea prag a PMI în determinarea sarcopeniei am folosit datele din literatură, valori obținute pe populație sănătoasă, de donatori vii de lob stâng hepatic care au efectuat examen CT în cardul evaluării pentru donare și s-a obținut pentru bărbați o valoare de  $4,62 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  și pentru femei  $2,66 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . Cu toate că și acest studiu are limitări datorită vârstei maxime a donatorilor de 59 ani, este printre puținele studii care stabilesc valori prag pentru sarcopenie pe populație sănătoasă [43].

REZULTATE ȘI DISCUȚII: Incidența sarcopeniei se apreciază ca fiind între 5-13%, în studiul lui Stephan von Haehling, efectuat pe subiecți din Statele Unite, Franța și Italia. Un alt studiu din Germania, arată că în secția de pacienți geriatrici sarcopenia are o incidență de 25% [44]. Dacă acestea sunt datele pentru populații aparent sănătoase, prevalența în populația cirotică este raportată a fi între 30 -70%, cu aceste variații mari datorită instrumentelor diferite de diagnostic și stadiului bolii hepatice în care a fost diagnosticată sarcopenia. Liderii în domeniul sarcopeniei Global Leadership in Sarcopenia (GLIS), în Consensul de la Delphi 2024, și-au propus să elaboreze o definiție conceptuală pentru sarcopenie și au fost acceptate 6 aspecte generale ale sarcopeniei [45]:

- Este o afectare generalizată a musculaturii scheletale
- Este o asociere pozitivă între vârstă și prezența sarcopeniei
- Definiția sarcopenia nu trebuie să aibă diferențe între regimul ambulator și spitalizare
- Definiția sarcopenia nu trebuie să varieze în funcție de vârstă și afecțiunile pacientului
- Definiția să fie aceeași pentru clinician și cercetător
- Este o boală cu potențial de ameliorare

În lotul studiat, sarcopenia a fost prezentă la 18% dintre pacienți și la 21,9% dintre cei cu ciroză alcoolică și 19,7% în etiologia combinată, a predominat în rândul pacienților de sex masculin și vârsta mediană a fost 52 ani. Un alt factor important în asociere cu sarcopenia este etiologia bolii hepatice și etiologia alcoolică a fost dovedită că ar accelera progresia sarcopeniei [46]. În lotul nostru au fost de 2 ori mai mulți sarcopenici la grupul cu etiologie alcoolică și mixtă decât la cei nonalcoolici cu toate că aceste diferențe nu au atins semnificația statistică. Un consum activ de alcool la momentul inițial s-a însoțit de scăderea masei musculare, 22% dintre aceștia fiind sarcopenici față de 15% dintre cei care au oprit consumul cu minimum 6 luni înainte. Hepatocarcinomului nu s-a asociat cu sarcopenia, probabil datorită faptului că pacienții au fost selectați în criteriile Milano și tumora nu a fost avansată. Ascita prezentă de la cantitate minimă până la voluminoasă s-a asociat semnificativ cu sarcopenia. Prezența sarcopeniei la pacienții obezi este o altă asociere evidențiată în literatură dar în lotul nostru cei mai mulți pacienți sarcopenici au avut BMI normal, semnificativ mai mulți față de obezi. Considerăm că și pacienții cu BMI normal ar trebui evaluați pentru prezența sarcopeniei, acești pacienți cu BMI normal având o șansă de scădere a masei musculare de 4,6 ori mai mare comparativ cu obezii.

Măsurătorile antropometrice efectuate în studiul nostru, care se obțin cu ușurință în practica clinică, au prezentat o asociere pozitivă în regresia liniară, cu indicele muscular psoas calculate

pe bază evaluărilor imagistice. Rezultatele arată că valorile antropometrice nu au o aplicabilitate semnificativă în practica clinică, în principal datorită sensibilității și specificității mai reduse în distincția dintre sarcopenici și nonsarcopenici, dar pentru sexul masculin au fost semnificativ asociate cu sarcopenia sub valorile prag de 25,5 cm MAC, 4,75 cm TSF, 74,5 kg greutatea și 24,5 BMI. Scorul MELD-Na s-a corelat semnificativ dar negativ cu PMI la o valoare prag de 17,5 puncte.

**CONCLUZII:** Sarcopenia este frecvent întâlnită în rândul pacienților cirofici, agravează evoluția și determină decompensarea și apariția complicațiilor, crește durata spitalizării și necesită admisie în terapie intensivă mai des decât pacienții nonsarcopenici. Sarcopenia nu se asociază semnificativ cu consumul de alcool și etiologia cirozei, cu toate că șansa este de 2 ori mai mare ca aceștia să fie sarcopenici.

Chiar dacă în studiul nostru cei mai mulți subiecți cu sarcopenie s-au încadrat în grupul cu BMI normal, măsurători antropometrice pot fi efectuate la pacienții cirofici și folosind valorile prag care ne pot orienta căror pacienți să efectuăm evaluarea mușchiului psoas pe imagini CT sau RMN. Această discrepanță cu alte studii, ne arată că există un risc crescut de sarcopenie și la pacienții cu BMI normal, care nu trebuie neglijată în evaluarea complexă pentru sarcopenie.

Scorul MELD-Na care a înlocuit scorul simplu MELD din 2018, în studiul nostru nu s-a asociat cu sarcopenia, dar pentru viitor este posibil pe loturi mai mari de pacienți să existe o corelare între sarcopenie, scorul MELD-Na și mortalitate, astfel încât aceștia să primească puncte suplimentare și să fie prioritizați la transplant.

### **Studiul 3. Utilitatea biomarkerilor direcți în detecția consumului recent de alcool și asocierea cu tulburari mentale comune**

INTRODUCERE: Frecvența bolii hepatice avansată asociată cu consumul de alcool este în continuă creștere și de aceea este necesară o evaluare cât mai precisă a consumului de alcool. Pe lângă chestionarele de autoraportare, biomarkeri serologici sunt utili pentru evaluarea consumului de alcool și a abstinencei, în special la pacienții în așteptarea transplantului hepatic. Descoperirea de biomarkeri cu persistență mai lungă în organism și care pot fi folosiți pentru identificarea consumului de alcool la interval mai lung de timp poate fi utilă în practica clinică [47].

Biomarkerii indirecti sunt teste serologice care reflectă efectul toxic al alcoolului asupra organelor și țesuturilor. Fac parte din panelul de teste de rutină efectuate în laboratoare și includ volumul corpuscular mediu (MCV), alanin aminotransferaza (ALT), aspartate aminotransferaza (AST), gamma glutamiltranspeptidaza (GGT) și un biomarker specific consumului periculos de alcool transferina deficitară în carbohidrat (CDT).

Biomarkerii direcți, care persista în organism o perioadă de timp mai lungă și pot fi testați pozitiv până la 4 săptămâni, sunt metaboliți ai căii neoxidative a alcoolului, sunt mai puțin influențați de prezența bolii hepatice [24]. Etilglucuroidul (EtG) și etilsulfatul (EtS) pot fi detectați până la 80 de ore în urină. Fosfatidil-etanol (PEth), poate fi dozat după un consum de alcool intens, având timpul de înjumătățire de 6 zile și persistă în organism până la 3-4 săptămâni.

Consumul de alcool are la bază prezența unor stări mentale comune: depresia, anxietatea și stresul. Pentru evidențierea acestora, am utilizat chestionarul DASS-21. Conform unei grile se însumează punctajele și se obțin 5 niveluri (de la normal la extrem de sever) ale celor trei stări. Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua cu ajutorul biomarkerilor, consumul recent de alcool și evaluarea stării lor, în vederea referirii acestora pentru scurte intervenții psihoterapeutice pentru obținerea abstinencei.

PACIENȚI ȘI METODĂ: Am constituit un lot de 54 de pacienți cu ciroză hepatică determinată doar de consumul de alcool fără alte cauze. Aceștia au fost evaluați pentru caracteristicile clinice și paraclinice comune și au fost testați pentru consumul de alcool cu ajutorul biomarkerilor indirecti AST, GGT, MCV și CDT, dar și a unui biomarker direct disponibil PEth.

Valorile obținute pentru PEth au fost transformate conform nivelurilor prag raportate în literatură în trei grupuri pe categorii de consum: valori între 0 și 20 ng/l reprezintă absența la consumul de alcool, între 20 și 200 ng/l reprezintă consum social, rațional, peste 200 ng /l este abuz de alcool. Eșantionul de pacienți la rândul lui a fost clasificat în trei clustere conform nivelului de consum determinate prin PEth. Pacienților li s-a solicitat acordul pentru a răspunde la întrebările chestionarului DASS-21. În urma scorului obținut au fost încadrați ca normal, minim, moderat, sever sau extrem de sever.

**REZULTATE ȘI DISCUȚII:** Scopul acestui studiu a fost acela de a evalua nivelul și frecvența consumului de alcool, prin confirmare cu biomarkeri direcți care detectează consumului exagerat la pacienții cu ciroză determinate de consumul de alcool. Studiul nostru a arătat că 63% dintre subiecți au un consum moderat și 24% abuz de alcool în ciuda faptului că au o afecțiune severă determinate de alcool. al doilea scop, asocierea dintre consumul de alcool cu intensitatea tulburarilor mentale comune și detecția pacienților care au nevoie de suport psihologic și terapeutic a reprezentat un alt punct de interes, cunoscut fiind faptul că acești pacienți au în fundal traume sau experiențe negative repetate. Biomarkerii fac parte din determinarile serologice de rutină (MCV, ALT, AST, GGT) au o eficiență limitată în detecția consumului intens de alcool dar sunt și mai puțin recomandați în consumul moderat. Rezultate mai acurate se pot obține din combinarea mai multor biomarkeri, asocieri de biomarkeri, GGT se interpretează împreună cu CDT. În studiul nostru am obținut o corelație slabă dar semnificativă cu PEth și cei doi markeri, cu toate că eșantionul ales a fost constituit din subiecți cu afectare hepatică avansată. Transferina cu deficit de carbohidrați (CDT), poate ajuta la identificarea recăderii, după o perioadă de abțință, condiție necesară anterior listării. [48]. Valoare prag calculată pentru CDT 0,65% este mai mică decât cea raportată în literatură, dar având în vedere că pacienții studiați sunt cirofici este posibil ca aceasta să indice un consum exagerat de alcool. Pentru GGT valoarea prag a fost a fost 129 UI/l dar nu a fost semnificativă în a diferenția consum exagerat de consum moderat. Astfel cu ajutorul PEth și a valorilor prag definite anterior în literatură, am putut determina și abuzul episodic dar și abuzul cronic, cât și un consum moderat/rațional de alcool. Starea emoțională a pacientului cirotic care declanșază și întreține consumul de alcool în ciuda prezenței unei boli hepatice grave de aceeași cauză a fost determinată cu ajutorul rezultatelor obținute la chestionarului DASS 21. Cel mai frecvent s-a asociat consumul exagerat de alcool cu la un nivel sever au fost stresul și depresia. Anxietatea s-a asociat doar la nivel moderat. Evidența diagnosticului este necesară pentru abordarea terapeutică complex a acestei patologii.

În literatură, cea mai frecventă tulburare este anxietatea cu o prevalență între 20-40 % [49-50], iar alcoolul pare ca ameliorează anxietatea pe termen scurt. Și deperesia majoră are aceeași frecvență în rândul consumatorilor de alcool [51-52], stresul, în special stresul post traumatic se asociază cu consum abuziv de alcool în 15-30% din cazuri [53]. Asocierea cu o tulburarea mentala comună cu grad ridicat de severitate impune tratament de specialitate care trebuie instituit de urgență.

**CONCLUZII:** Combinația dintre biomarkerii indirecți este superioară în stabilirea diagnosticului de cauză alcoolică, comparative cu fiecare marker luat individual. Biomarkerii direcți sunt cei mai sensibili în detecția consumului de alcool și de aceea pot fi folosiți în monitorizarea abstinencei pacienților aflați în așteptarea transplantului. Consumul abuziv de alcool are ca factor de risc o tulburare mentală comună și o evaluare psihologică inițială ar avea un impact semnificativ asupra scăderii consumului de alcool sau chiar obținerea abstinencei la acești pacienți. Unii dintre aceștia asociază niveluri ridicate de stress și depresie și moderate de anxietate, care pot fi gestionate cu ajutorul specialistilor în adicție. Dezvoltarea unui model diagnostic bazat pe atât răspunsul markerilor cât și pe chestionarele de evaluare a tulburărilor mentale, ar fi util pentru a iniția terapia cauzei care conduce la acest tip de consum de alcool.

#### **Studiul 4. Supraviețuirea și transplantul la 12 luni a pacienților cu ciroză hepatică determinată de consumul de alcool**

**INTRODUCERE:** Prelungirea timpului de așteptare pentru transplant hepatic se datorează numărului insuficient de donatori față de cererea și necesarul de organe și are drept consecință o mortalitate în creștere pretransplant. Factorii de risc ai mortalității, au identificat malnutriția severă, cu pierdere de masă musculară și cu durată prelungită de internare, admisiile frecvente în secțiile de terapie intensivă, dar și valori scăzute ale sodiului seric și absența unei cauze evidente a cirozei hepatice toți s-au asociat cu decesul pretransplant [54], decompensarea cu instalarea ascitei, complicații ale cirozei în special hemoragia variceală dar și intervenții chirurgicale anterioare de urgență ca de exemplu hernie ombilicală complicată [55]. toți sunt crescut riscul de deces. Abuzul de alcool a avut o rată de supraviețuire mai scăzută și asocierea cu tulburări mentale crește și mai mult riscul de deces [56].

**PACIENȚI ȘI METODĂ:** În acest studiu am evaluat pacienții din primul lot 175 iar pentru supraviețuirea legată de prezența sarcopeniei (considerată prin valorile cut-off ale indicelui muscular psoas) am luat în considerare pe cei 133 de pacienți (lotul restrâns). Aceștia au fost urmăriți la 1, 3, 6 și 12 luni finalul studiului, pentru deces sau transplant ca eveniment final. Consumul de alcool la momentul T0 a fost evaluat prin chestionarul AUDIT-C și am folosit valoarea prag a scorului pentru divizarea lotului de pacienți, în consumatori moderat, în care am inclus și nonconsumatorii și al doilea grup a fost al consumatorilor de cantități exagerate de alcool. La momentul primei prezentări s-au obținut informații și despre durata abstinencei la momentul respectiv, pe baza căreia au fost obținute patru grupuri: abținerea toată viața, > 1 an, < 1an și < 3 luni pe care i-am considerat activi.

**REZULTATE ȘI DISCUȚII:** Etiologia legată doar de consumul de alcool sau cea mixtă, au avut un risc semnificativ mai redus de deces în condițiile în care acești pacienți respectă abținerea  $p = 0,044$  pentru cauza combinată și  $p = 0,043$  pentru cauza doar alcoolică. Un risc crescut de deces la 12 luni l-au avut cei cu etiologie nonalcoolică în comparație cu cei cu etiologie mixtă de 2,67 ori mai mare și de 3,3 ori mai mare decât etiologia alcoolică. Acest risc crescut poate fi explicat prin faptul că aceștia au avut în marea majoritate cauză virală și datorită persistenței factorului etiologic boala progresează. Riscul acestor pacienți este semnificativ de 3,8 ori mai mare decât riscul foștilor consumatori de alcool ( $p = 0,021$ ).

Dacă luăm în considerare durata abstinencei declarate la momentul inițial, cea mai bună supraviețuire au avut-o pacienții care au oprit consumul de alcool de peste un an, diferență semnificativă față de cei care nu au consumat alcool niciodată  $p = 0,004$ , cu o supraviețuire medie estimată de 11,73 luni, față de cei care nu consumă alcool cu o durată medie estimată de 9,3 luni. Mortalitatea diferențiată pe etiologia cirozei ne demonstrează încă o dată că cele datorate consumului de alcool au o supraviețuire mai bună decât cele nonalcoolice/virale datorită dispariției factorului de risc, consumul de alcool, în comparație cu cele virale la care factorul cauzal este încă prezent,

În ceea ce privește supraviețuirea pacienților sarcopenici pe lista de așteptare diferența a fost semnificativ mai bună pentru pacienții nonsarcopenici  $p = 0,005$ , cu o diferență între timpii de supraviețuire estimați de 2 luni, astfel sarcopenia este un factor de risc semnificativ pentru decesul pe lista de așteptare și reprezintă o complicație ce necesită mai multă atenție în managementul terapeutic al pacientului cirotic.



În ceea ce privește transplantul hepatic perioada de așteptare estimată a fost mai scurtă pentru pacienții care au consumat alcool în mod rațional sau social sau nu au consumat deloc. Accesul acestora la transplant a fost semnificativ mai rapid  $p = 0,049$ .

Nu au existat diferențe semnificative în selecția pacienților ca primitori în decurs de 12 luni ( $p = 0,682$ ), în funcție de durata perioadei de abținere de la consumul de alcool anterior listării, cu toate acestea cei cu abținere toată viața au stat în așteptare o perioadă mai scurtă, în comparație cu foștii consumatori sau cu cei care au avut consum activ până la listare. Nici etiologia cirozei hepatice nu a reprezentat un criteriu de selecție a primitorilor de greaf hepatică  $p = 0,907$  și timpul de așteptare estimat a fost relativ egal pentru toate cele trei grupuri etiologice.

Prezentat malnutriție și sarcopenie au fost predictorii pentru accesarea acestor pacienți la transplant hepatic după un interval de timp de așteptare semnificativ mai scurt 10,2 luni,  $p = 0,04$ , în comparație cu pacienții nonsarcopenici după un interval de timp estimat de 11,4 luni.

Nu am găsit diferențe de supraviețuire între consum moderat și exagerat la pacienții cu ciroză, și un consum de 1-2 băuturi standard/zi nu reduce riscul de deces când există o afectare severă a ficatului. În ceea ce privește supraviețuirea în funcție de etiologia bolii hepatice au existat diferențe cu semnificație marginală, cu supraviețuire mai bună pentru pacienții cu boală determinată de consumul de alcool sau de cauză mixtă, odată sistat consumul de alcool, factorul determinant dispare, la ciroza legată doar de consumul de alcool și probabil factorul principal al cirozei mixte. Tratamentul de elecție a cirozei hepatice este transplantul hepatic și în special pentru ciroza alcoolică odată cu creșterea incidenței acesteia. Regula celor 6 luni de abținere înainte de a fi listați este menținută și în centrul nostru dar cu toate acestea timpul mediu de așteptare pentru un organ a fost relativ egal între pacienții care au avut consum moderat sau exagerat anterior listării. Statusul nutrițional cu prezența sarcopeniei a fost un criteriu de reducere a timpului de așteptare pentru transplant.

**CONCLUZII:** Odată instalată abținerea la consumul de alcool supraviețuirea în următoarele 12 luni se îmbunătățește, cu șanse egale indiferent de tipul de consum anterior listării. Cea mai mare scădere a mortalității se observă la pacienții cu abținere de lungă durată  $> 12$  luni. Etiologia cirozei legată de consumul de alcool unică sau combinată cu altele are șansă mai mare de supraviețuire comparativ cu etiologia nonalcoolică, prin oprirea agentului cauzal.

Sarcopenia a fost factor predictiv pentru transplant hepatic și factor de risc pentru mortalitatea pe lista de așteptare, indiferent de etiologia bolii hepatice.

### **Concluzii și contribuții personale**

Datele rezultate din studiile efectuate pe pacienții cu ciroză hepatică prezentați în clinică la prima internare pentru evaluare de transplant, reiese, în concordanță cu datele din literatură, că se înregistrează o schimbare a etiologiei cirozei hepatice ca indicație de transplant, de la etiologia virală către cea alcoolică.

- Eșantionul de pacienți cu ciroză hepatică în curs de evaluare pentru transplant hepatic a cuprins în majoritate subiecți de sex masculin 77,71%. Vârsta medie la diagnostic a fost  $52,91 \pm 10,29$  ani, cu o mediană de 54 ani
- Cea mai frecventă etiologie a fost reprezentată de etiologia combinată consum de alcool cu alte cauze (48%) și dintre aceste alte cauze, cele mai multe au fost secundare infecțiilor cu virusuri hepatitice (46,86%). Următoarea etiologie ca frecvență a fost cea legată doar de consumul de alcool (28,57%) și celelalte etiologii nelegate de consumul de alcool (23,43%).
- La momentul internării, pe baza interviului clinic 37,7% au declarat consum activ de alcool în ultimele 3 luni și 20% au avut abținerea recentă mai puțin de un an. Cantitatea de alcool consumată, a fost peste nivelul cu risc scăzut la 59,43% din întregul lot de pacienți și 78% dintre cei cu ciroză alcoolică au declarat consum de alcool în cantități cu risc crescut.
- Frecvența consumului de alcool săptămânal, zilnic sau aproape zilnic a fost declarată de 57,14% în întreg lotul de pacienți și 80% dintre ciroticii cu etiologie alcoolică. Cele mai consumate bauturi au fost vinul 44% și băuturile distilate 41,71%.
- Renunțarea la alcool este prima linie terapeutică pentru toate bolile determinate de alcool, iar transplantul hepatic este singurul tratament curativ al cirozei hepatice alcoolice decompensate cu condiția obligatorie a menținerii abținentei.

- Este necesară o evaluare complexă a acestor pacienți pentru a fi incluși pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. Utilizarea chestionarelor de screening aduce informații suplimentare despre consumul de alcool la pacienții cu etiologie combinată. Analiza multivariată reține ca semnificative pentru etiologia alcoolică sau componenta alcoolică în etiologia combinată chestionarele CAGE și AUDIT-C ale căror scor este similar pentru cele două etiologii.
- Nivelurile serice ale ale GGT și scorul MELD-Na s-au asociat semnificativ doar cu etiologia alcoolică a cirozei cu valori prag peste 67 UI/l și peste 17,5 puncte dar nu și cu cea combinată.
- În timp ce ALT s-a asociat negativ la valoarea prag peste 67 UI/l, fiind predictor pentru cauza nonalcoolică.
- Evaluarea pentru prezența sarcopeniei, în special la pacienții listați pentru transplant hepatic este esențială în perioada de așteptare și pentru prioritizarea acestora înainte de a fi „too sick to be transplanted”. Mușchiul psoas este neinfluențat de prezența ascitei, complicație frecventă a cirozei și de aceea reprezintă varianta optimă pentru determinarea masei musculare. Indicele muscular psoas este varianta optimă pentru determinarea prezenței sarcopeniei.
- În studiul efectuat, analiza multivariată a evidențiat ca predictorii pentru sarcopenie sexul masculin ( $p = 0,03$ ) și decompensarea cu instalarea ascitei (mica  $p = 0,012$ ; medie  $p = 0,011$ ; mare  $p = 0,010$ ).
- Sarcopenia este o complicație a cirozei hepatice și prezența ei nu depinde de etiologia cirozei. Cu toate acestea sarcopenia a fost de 2 ori mai frecventă în ciroza alcoolică și în cea combinată, dar fără să atingă semnificație statistică.
- Indicele de masa corporală s-a asociat semnificativ cu prezența sarcopeniei în grupul de pacienți cu BMI normal în comparație cu grupul de pacienți obezi  $p = 0,0054$ .
- Parametrii antropometrici evaluați la pacienții cirofici, circumferința brațului, pliul cutanat, greutatea și indicele de masă corporală, se corelează pozitiv cu valorile indicelui muscular psoas  $p < 0,001$ , dar nu s-au corelat cu sarcopenia. Acești parametri pot sugera doar o scădere a masei musculare când au valori sub cele prag rezultate din analiza ROC: MAC 25,5; TSF 4,75; G 74,5 și BMI 24,5.
- Prolungirea spitalizării ( $p = 0,008$ ) și admisia pacienților în secția de terapie intensivă (0,021) au fost predictorii independenți pentru prezența sarcopeniei, dar în analiza multivariată nu s-au mai dovedit semnificativ asociați.

- Biomarkerii sunt un alt instrument util pentru determinarea consumului de alcool recent. Cunoscut fiind faptul că alcoolul consumat este subraportat în chestionarele de screening, pentru ca pacientul să-și pastreze candidatura la transplant. Între biomarkerii indirecți CDT, GGT și noul biomarker direct PEth am evidențiat o corelare Spearman pozitivă cu semnificație statistică  $p = 0,002$  CDT și  $P = 0,038$  GGT. AST și MCV nu s-au corelat semnificativ.
- Cu ajutorul curbei ROC am obținut o valoare prag pentru CDT de 0,65%, cu sensibilitate bună 76,9% dar specificitate scăzută 56,1% și semnificație statistică  $p = 0,038$  pentru consumul abuziv de alcool. Valoarea prag obținută pentru GGT nu a fost semnificativă la valoarea prag de 129 UI/l cu sensibilitate 53,8% și specificitate 73,2%.
- Pacienții cu ciroză hepatică datorată alcoolului se confruntă cu două probleme de sănătate: prima este boala hepatică în sine și a doua este tulburarea de consum de alcool care are la bază o tulburare comportamentală comună. Evaluarea pacienților cu consum exagerat de alcool cu ajutorul chestionarului DASS 21 pentru depresie, anxietate și stres, am obținut asociere cu un grad sever de depresie și stres și un grad moderat de anxietate. De aceea îngrijirea acestor pacienți trebuie făcută în echipă multidisciplinară, hepatologi împreună cu psihologi specializați în dependențe.
- Odată cu instalarea abstinencei prelistare și menținerea acesteia pe toată durata așteptării transplantului, abstinența prelungită a fost un bun predictor pentru creșterea supraviețuirii, prin ameliorarea funcției hepatice.
- Nu au existat diferențe semnificative în supraviețuirea la un an între ciroticii care au avut consum moderat de alcool și cei care au consumat în exces.
- Supraviețuire semnificativ ameliorată au avut pacienții cu ciroză legată de consumul de alcool, a caror funcție hepatică s-a recuperat.
- Sarcopenia care a fost prezentă la 18% dintre subiecții examinați a fost un factor predictiv negativ pentru supraviețuire cu o diferență față de nonsarcopenici  $p = 0,005$ .
- Selecția pacienților pentru transplant nu a fost diferită în funcție de consum sau de perioada de abstinence prelistare sau de etiologia cirozei, dar prezența sarcopeniei a fost un criteriu de selecție semnificativ  $p = 0,04$  asociat la criteriile clasice.

Considerăm că obiectivele propuse ca temă de cercetare enunțate la începutul lucrării au fost îndeplinite și am obținut o serie de informații utile pentru practica medicală dar și pentru continuarea cercetării științifice.

## **Contribuții personale**

1. Consumul de alcool trebuie evaluat la toți pacienții care se internează pentru a fi listați în vederea transplantului hepatic. Se pot aplica chestionare specifice scurte sau variante scurte ale chestionarelor complexe care și-au dovedit eficiența în depistarea consumului cronic în exces de alcool la pacienții cirofici. Scorul a două chestionare, CAGE și AUDIT-C au avut semnificație ca predictorii pentru etiologia determinată de alcool a cirozei.
2. Pentru un diagnostic de certitudine al bolii hepatice alcoolice și a importanței componentei alcoolice la ciroza cu etiologie mixtă este recomandat să fie combinate testele de screening și biomarkerii indirecti iar când sunt disponibili biomarkerii direcți aceștia pot fi folosiți pentru detecția consumului recent de alcool fără a avea valori fals pozitive.
3. Am încercat să evaluăm obiectiv tulburările mentale comune depresia, anxietatea și stresul, care stau la baza consumului de alcool și necesitatea includerii pacientului într-un program de reabilitare.
4. Statusul nutrițional se recomandă a fi evaluat la toți pacienții aflați pe lista de așteptare, deoarece malnutriția cu sarcopenie este o complicație frecventă a bolii hepatice avansate, fiind asociată de două ori mai frecvent cu boala determinată de consumul de alcool și se asociază cu o mortalitate semnificativ mai mare pe lista de așteptare.
5. Supraviețuirea pacienților cu ciroză determinată de alcool se îmbunătățește odată cu abținerea, iar șansele de a fi transplantați sunt egale în toate grupurile de pacienți odată cu menținerea abținerei.

## **Direcții viitoare de cercetare**

- Testarea pacienților în așteptarea transplantului, pentru menținerea abținerei cu ajutorul biomarkerilor direcți, și mai ales a pacienților post-transplant pentru recidivă la consumul de alcool și compromiterea grefei hepatice.
- Evaluare pe examenul imagistic CT sau RMN efectuat de rutină în cadrul bilanțului pre-transplant a masei musculare psoas cu calcularea PMI pentru încadrarea pacienților din

punct de vedere al prezenței sarcopeniei și proritizarea acestora la transplant, fiind documentată creșterea mortalității la sarcopenici pe lista de așteptare.

- Screening-ul consumului de alcool și al tulburărilor mentale comune cu ajutorul chestionarelor de autoevaluare este util pentru depistarea consumului abuziv și a depresiei, anxietății și stresului care stau la baza acestui comportament cu efecte dezastruoase asupra organismului, și ajutorul unui psihologi specializat în adicție este absolut necesar

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. <https://www.who.int/europe/news/item/04-01-2023-no-level-of-alcohol-consumption-is-safe-for-our-health>
3. Zhao, J., Stockwell, T., Naimi, T., Churchill, S., Clay, J., & Sherk, A. (2023). Association Between Daily Alcohol Intake and Risk of All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analyses. *JAMA network open*, 6(3), e236185. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.6185>
4. Sudhinaraset, M., Wigglesworth, C., & Takeuchi, D. T. (2016). Social and Cultural Contexts of Alcohol Use: Influences in a Social-Ecological Framework. *Alcohol research : current reviews*, 38(1), 35–45.
5. Micu SI, Manea ME, Popoiag R, Nikolic D, Dumitru A, Patti AM, Musat M, Balalau C, Rogoveanu A, Rizzo M, Stoian AP. Alcoholic liver cirrhosis, more than a simple hepatic disease – A brief review of the risk factors associated with alcohol abuse. *J Mind Med Sci*. 2019; 6(2): 232-236. DOI: 10.22543/7674.62.P232236
6. Dawson D. A. (2000). The link between family history and early onset alcoholism: earlier initiation of drinking or more rapid development of dependence?. *Journal of studies on alcohol*, 61(5), 637–646. <https://doi.org/10.15288/jsa.2000.61.637>
7. Ranasinghe, I., Sin, J., Norman, I., & Lau-Walker, M. (2018). Predicting and preventing alcohol relapse in alcohol-related liver disease. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*, 27(4), 190–196. <https://doi.org/10.12968/bjon.2018.27.4.190>
8. Mongan, D., & Long, J.L. (2015). Standard drink measures in Europe. Peoples' understanding of standard drinks and their use in drinking guidelines, alcohol surveys and labelling.
9. Bellentani, S., Saccoccio, G., Costa, G., Tiribelli, C., Manenti, F., Sodde, M., Saveria Crocè, L., Sasso, F., Pozzato, G., Cristianini, G., & Brandi, G. (1997). Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*, 41(6), 845–850. <https://doi.org/10.1136/gut.41.6.845>
10. Cook, P. A., Morleo, M., Billington, D., Sanderson-Shortt, K., Jones, C., Gabbay, M., Sheron, N., Bellis, M. A., Phillips-Howard, P. A., & Gilmore, I. T. (2015). Evaluation of work-based screening for early signs of alcohol-related liver disease in hazardous and

- harmful drinkers: the PrevAIL study. *BMC public health*, 15, 532.  
<https://doi.org/10.1186/s12889-015-1860-9>.
11. John, B., Newstead, S., Heirene, R., Hodgson, R., & Roderique-Davies, G. (2021). Does the Fast Alcohol Screening Test Accurately Distinguish Between Harmful and Severely Dependent Tiers of Alcohol Misuse?. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 56(6), 737–745. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agab015>.
  12. Brenn, T., & Løvsletten, O. (2023). Mid-life alcohol consumption and survival to age 90 in men: The Tromsø Study 1979-1980 with follow-up to 2019. *Scandinavian journal of public health*, 51(7), 1069–1076. <https://doi.org/10.1177/14034948221111264>
  13. Arab, J. P., Roblero, J. P., Altamirano, J., Bessone, F., Chaves Araujo, R., Higuera-De la Tijera, F., Restrepo, J. C., Torre, A., Urzua, A., Simonetto, D. A., Abrales, J. G., Méndez-Sánchez, N., Contreras, F., Lucey, M. R., Shah, V. H., Cortez-Pinto, H., & Bataller, R. (2019). Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Annals of hepatology*, 18(3), 518–535. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.04.005>.
  14. Norberg, Å., Jones, A.W., Hahn, R.G. *et al.* Role of Variability in Explaining Ethanol Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 42, 1–31 (2003).  
<https://doi.org/10.2165/00003088-200342010-00001>
  15. Zimatkin S. M. (1991). Histochemical study of aldehyde dehydrogenase in the rat CNS. *Journal of neurochemistry*, 56(1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1991.tb02555.x>
  16. Werner, J., Saghir, M., Warshaw, A. L., Lewandrowski, K. B., Laposata, M., Iozzo, R. V., Carter, E. A., Schatz, R. J., & Fernández-Del Castillo, C. (2002). Alcoholic pancreatitis in rats: injury from nonoxidative metabolites of ethanol. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 283(1), G65–G73.  
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00419.2001>
  17. Hendler, R. A., Ramchandani, V. A., Gilman, J., & Hommer, D. W. (2013). Stimulant and sedative effects of alcohol. *Current topics in behavioral neurosciences*, 13, 489–509. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2011\\_135](https://doi.org/10.1007/7854_2011_135)
  18. Orman, E. S., Roberts, A., Ghabril, M., Nephew, L., Desai, A. P., Patidar, K., & Chalasani, N. (2019). Trends in Characteristics, Mortality, and Other Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Cirrhosis. *JAMA network open*, 2(6), e196412.  
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.6412>.



19. Masson, S., Emmerson, I., Henderson, E., Fletcher, E. H., Burt, A. D., Day, C. P., & Stewart, S. F. (2014). Clinical but not histological factors predict long-term prognosis in patients with histologically advanced non-decompensated alcoholic liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 34(2), 235–242. <https://doi.org/10.1111/liv.12242>
20. Sahlman, P., Nissinen, M., Pukkala, E., & Färkkilä, M. (2016). Incidence, survival and cause-specific mortality in alcoholic liver disease: a population-based cohort study. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 51(8), 961–966. <https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1157889>
21. Hagström, H., Thiele, M., Roelstraete, B., Söderling, J., & Ludvigsson, J. F. (2021). Mortality in biopsy-proven alcohol-related liver disease: a population-based nationwide cohort study of 3453 patients. *Gut*, 70(1), 170–179. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320446>
22. World Health Organization. Regional Office for Europe. (2010). European status report on alcohol and health 2010. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://iris.who.int/handle/10665/107285>
23. Ingall G. B. (2012). Alcohol biomarkers. *Clinics in laboratory medicine*, 32(3), 391–406. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2012.06.003>.
24. Kalapatapu, R. K., & Chambers, R. (2009). Novel Objective Biomarkers of Alcohol Use: Potential Diagnostic and Treatment Management Tools in Dual Diagnosis Care. *Journal of dual diagnosis*, 5(1), 57–82. <https://doi.org/10.1080/15504260802628684>
25. Bachir, N. M., & Larson, A. M. (2012). Adult liver transplantation in the United States. *The American journal of the medical sciences*, 343(6), 462–469. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3182308b66>
26. O'Brien C. P. (2008). The CAGE questionnaire for detection of alcoholism: a remarkably useful but simple tool. *JAMA*, 300(17), 2054–2056. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.570>.
27. Bradley, K. A., DeBenedetti, A. F., Volk, R. J., Williams, E. C., Frank, D., & Kivlahan, D. R. (2007). AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 31(7), 1208–1217. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00403.x>.

28. Ray Hodgson, Tina Alwyn, Bev John, Betsy Thom, Alyson Smith, THE FAST ALCOHOL SCREENING TEST, *Alcohol and Alcoholism*, Volume 37, Issue 1, January 2002, Pages 61–66, <https://doi.org/10.1093/alcalc/37.1.61>
29. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, & European Association for the Study of the Liver (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of hepatology*, 69(1), 154–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>
30. Dew, M. A., DiMartini, A. F., Steel, J., De Vito Dabbs, A., Myaskovsky, L., Unruh, M., & Greenhouse, J. (2008). Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 14(2), 159–172. <https://doi.org/10.1002/lt.21278>
31. Marroni C. A. (2015). Management of alcohol recurrence before and after liver transplantation. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 39 Suppl 1, S109–S114. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.06.005>
32. Torruellas, C., French, S. W., & Medici, V. (2014). Diagnosis of alcoholic liver disease. *World journal of gastroenterology*, 20(33), 11684–11699. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11684>
33. Gough, G., Heathers, L., Puckett, D., Westerhold, C., Ren, X., Yu, Z., Crabb, D. W., & Liangpunsakul, S. (2015). The Utility of Commonly Used Laboratory Tests to Screen for Excessive Alcohol Use in Clinical Practice. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 39(8), 1493–1500. <https://doi.org/10.1111/acer.12780>
34. Reynaud, M., Schellenberg, F., Loisequex-Meunier, M., Schwan, R., Maradeix, B., Planche, F., & Gillet, C. (2000). Objective diagnosis of alcohol abuse: compared values of carbohydrate-deficient transferrin (CDT), gamma-glutamyl transferase (GGT), and mean corpuscular volume (MCV). *Alcoholism, clinical and experimental research*, 24 9, 1414-9
35. Staufer, K., Andresen, H., Vettorazzi, E., Tobias, N., Nashan, B., & Sterneck, M. (2011). Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 54(5), 1640–1649. <https://doi.org/10.1002/hep.24596>
36. Meyer, F., & Valentini, L. (2019). Disease-Related Malnutrition and Sarcopenia as Determinants of Clinical Outcome. *Visceral medicine*, 35(5), 282–291. <https://doi.org/10.1159/000502867>

37. Saeki, C., Takano, K., Oikawa, T., Aoki, Y., Kanai, T., Takakura, K., Nakano, M., Torisu, Y., Sasaki, N., Abo, M., Matsuura, T., Tsubota, A., & Saruta, M. (2019). Comparative assessment of sarcopenia using the JSH, AWGS, and EWGSOP2 criteria and the relationship between sarcopenia, osteoporosis, and osteosarcopenia in patients with liver cirrhosis. *BMC musculoskeletal disorders*, 20(1), 615.  
<https://doi.org/10.1186/s12891-019-2983-4>
38. Oliveira, K. S., Oliveira, L. R., Fernandes, S. A., & Coral, G. P. (2020). MALNUTRITION IN CIRRHOSIS: ASSOCIATION WITH ETIOLOGY AND HEPATOCELLULAR DYSFUNCTION. *Arquivos de gastroenterologia*, 57(4), 375–380.  
<https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-71>
39. Lai, J. C., Tandon, P., Bernal, W., Tapper, E. B., Ekong, U., Dasarathy, S., & Carey, E. J. (2021). Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 74(3), 1611–1644. <https://doi.org/10.1002/hep.32049>
40. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu (2016). EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of hepatology*, 64(2), 433–485.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>
41. Matos, C., Porayko, M. K., Francisco-Ziller, N., & DiCecco, S. (2002). Nutrition and chronic liver disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 35(5), 391–397.  
<https://doi.org/10.1097/00004836-200211000-00007>
42. Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., Zamboni, M., & European Working Group on Sarcopenia in Older People (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*, 39(4), 412–423.  
<https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
43. Bahat, G., Turkmen, B. O., Aliyev, S., Catikkas, N. M., Bakir, B., & Karan, M. A. (2021). Cut-off values of skeletal muscle index and psoas muscle index at L3 vertebra level by computerized tomography to assess low muscle mass. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(6), 4360–4365. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.010>

44. Smoliner, C., Sieber, C. C., & Wirth, R. (2014). Prevalence of sarcopenia in geriatric hospitalized patients. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(4), 267–272. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.11.027>
45. Kirk, B., Cawthon, P. M., Arai, H., Ávila-Funes, J. A., Barazzoni, R., Bhasin, S., Binder, E. F., Bruyere, O., Cederholm, T., Chen, L. K., Cooper, C., Duque, G., Fielding, R. A., Guralnik, J., Kiel, D. P., Landi, F., Reginster, J. Y., Sayer, A. A., Visser, M., von Haehling, S., ... Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS) group (2024). The Conceptual Definition of Sarcopenia: Delphi Consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Age and ageing*, 53(3), afae052. <https://doi.org/10.1093/ageing/afae052>
46. Tandon, P., Ney, M., Irwin, I., Ma, M. M., Gramlich, L., Bain, V. G., Esfandiari, N., Baracos, V., Montano-Loza, A. J., & Myers, R. P. (2012). Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 18(10), 1209–1216. <https://doi.org/10.1002/lt.23495>
47. Jones A. W. (2024). Brief history of the alcohol biomarkers CDT, EtG, EtS, 5-HTOL, and PEth. *Drug testing and analysis*, 16(6), 570–587. <https://doi.org/10.1002/dta.3584>
48. Kollmann, D., Rasoul-Rockenschaub, S., Steiner, I., Freundorfer, E., Györi, G. P., Silberhumer, G., Soliman, T., & Berlakovich, G. A. (2016). Good outcome after liver transplantation for ALD without a 6 months abstinence rule prior to transplantation including post-transplant CDT monitoring for alcohol relapse assessment - a retrospective study. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 29(5), 559–567. <https://doi.org/10.1111/tri.12756>
49. Castillo-Carniglia, A., Keyes, K. M., Hasin, D. S., & Cerdá, M. (2019). Psychiatric comorbidities in alcohol use disorder. *The lancet. Psychiatry*, 6(12), 1068–1080. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30222-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30222-6)
50. Lai, H. M., Cleary, M., Sitharthan, T., & Hunt, G. E. (2015). Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990-2014: A systematic review and meta-analysis. *Drug and alcohol dependence*, 154, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.05.031>

51. Grant, B. F., & Harford, T. C. (1995). Comorbidity between DSM-IV alcohol use disorders and major depression: results of a national survey. *Drug and alcohol dependence*, 39(3), 197–206. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(95\)01160-4](https://doi.org/10.1016/0376-8716(95)01160-4)
52. Hasin, D. S., Sarvet, A. L., Meyers, J. L., Saha, T. D., Ruan, W. J., Stohl, M., & Grant, B. F. (2018). Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA psychiatry*, 75(4), 336–346. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602>
53. Debell, F., Fear, N. T., Head, M., Batt-Rawden, S., Greenberg, N., Wessely, S., & Goodwin, L. (2014). A systematic review of the comorbidity between PTSD and alcohol misuse. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 49(9), 1401–1425. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0855-7>
54. Ferreira, L. G., Anastácio, L. R., Lima, A. S., & Touslon Davisson Correia, M. I. (2013). Predictors of mortality in patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutricion hospitalaria*, 28(3), 914–919. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.3.6333>
55. Husen, P., Hornung, J., Benko, T., Klein, C., Willuweit, K., Buechter, M., Saner, F. H., Paul, A., Treckmann, J. W., & Hoyer, D. P. (2019). Risk Factors for High Mortality on the Liver Transplant Waiting List in Times of Organ Shortage: A Single-Center Analysis. *Annals of transplantation*, 24, 242–251. <https://doi.org/10.12659/AOT.914246>
56. Subhani, M., Elleray, R., Bethea, J., Morling, J. R., & Ryder, S. D. (2022). Alcohol-related liver disease mortality and missed opportunities in secondary care: A United Kingdom retrospective observational study. *Drug and alcohol review*, 41(6), 1331–1340. <https://doi.org/10.1111/dar.13482>