

**EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS**

**A krónikus májbetegség, májzsugor etiológiai hátterének  
vizsgálata a magyar férfiak körében**

**Petrovski Beáta Éva**

**Témavezető: Dr. Vokó Zoltán, Ph.D.**



**DEBRECENI EGYETEM  
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2012**

# TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	2
<b>1. BEVEZETÉS.....</b>	<b>4</b>
1.1 A KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉG ÉS MÁJZUGOR OKOZTA MEGBETEGEDÉSEK ÉS HALÁLOZÁSOK ALAKULÁSA.....	4
1.1.1 A krónikus májbetegség és májzsugor okozta halálozások alakulása világviszonylatban és Európában .....	4
1.1.2 A krónikus májbetegség és májzsugor okozta megbetegedések alakulása hazánkban .....	6
<b>2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS .....</b>	<b>8</b>
2.1 A KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉG, MÁJZUGOR KOCKÁZATI TÉNYEZŐINEK BEMUTATÁSA.....	8
2.1.1 Alkoholfogyasztás .....	8
2.1.2 Dohányzás .....	10
2.1.3 Az egyén társadalmi-gazdasági helyzete .....	10
2.1.4 Hepatitis vírusfertőzések.....	11
2.1.5 Szelén.....	11
2.1.6 Egyéb kockázati tényezők .....	13
2.2 CÉLKITŰZÉSEK.....	14
<b>3. ANYAG ÉS MÓDSZER.....</b>	<b>15</b>
3.1 A VIZSGÁLAT FORRÁSPOPULÁCIÓJA.....	15
3.2 MINTA ELEMSZÁM MEGHATÁROZÁSA .....	15
3.2.1 Esetek kiválasztása, esetverifikáció .....	16
3.2.2 Kontrollok kiválasztása .....	16
3.3 A VIZSGÁLATI TÍPUSOK .....	17
3.3.1 Eset-referencia vizsgálat az életmód, hepatitis vírusfertőzés, valamint a társadalmi-gazdasági tényezők májbetegségekre kifejtett hatásának vizsgálatára.....	17
3.3.2 Keresztmetszeti vizsgálat a szérumban szelén és a májkárosodás közötti összefüggés, valamint a szelén és az életmódbeli, társadalmi-gazdasági tényezők közötti összefüggés vizsgálatára. ....	17
3.4 A VIZSGÁLAT SORÁN GYŰJTÖTT ADATOK, FELADATOK.....	18
3.4.1 Felkérés a vizsgálatban való részvételre, etikai engedély .....	18
3.4.2 Demográfiai adatok.....	18
3.4.3 Megbetegedési adatok, eszközös és laboratóriumi eredmények .....	18
3.4.4 Önkitöltős kérdőív a krónikus májbetegség, májzsugor etiológiájának feltárására.....	20
3.5 STATISZTIKAI ANALÍZIS.....	23
<b>4. EREDMÉNYEK .....</b>	<b>25</b>
4.1 A KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉG, MÁJZUGOR ETIOLÓGIAI HÁTTERÉT VIZSGÁLÓ ESET-REFERENCIA VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI.....	25
4.2 A SZÉRUMBAN SZELÉN KAPCSOLATA A MÁJKÁROSODÁS MÉRTÉKÉVEL .....	29
4.3 AZ ÉLETKOR, ÉLETMÓD ÉS A TÁRSADALMI-GAZDASÁGI HELYZET HATÁSA A SZÉRUMBAN SZELÉN SZINTJÉRE AZ ÁLTALÁNOS POPULÁCIÓBAN.....	34
<b>5. MEGBESZÉLÉS .....</b>	<b>36</b>
<b>6. ÖSSZEFOGLALÁS.....</b>	<b>43</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>44</b>
<b>8. IRODALOMJEGYZÉK.....</b>	<b>45</b>
<b>9. TÁRGYSZAVAK .....</b>	<b>56</b>
<b>10. KÖSZÖNET NYILVÁNÍTÁS .....</b>	<b>57</b>
<b>11. FÜGGELÉK.....</b>	<b>58</b>

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ALB	Albumin
AP	Alkalikus foszfatáz
ÁNTSZ	Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat
Anti-HBc	Hepatitis B mag (core) antigen
Anti-HCV	Hepatitis C antigén
Anti-HEV	Hepatitis E antigén
BIL	Bilirubin
CAGE	Cut-Annoyed-Guilty-Eye
DE-OEC	Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
NI	Népegészségügyi Iskola
$\alpha$	Elsőfajú hiba
EH	Esély hányados
EU	Európai Unió
Eur-A országok	Európai ország nagyon alacsony gyerek és felnőtt halálozással
Eur-B országok	Európai ország alacsony gyerek és felnőtt halálozással
Eur-C országok	Európai ország alacsony gyerek, de magas felnőtt halálozással
DMDB	European Detailed Mortality Database
OKK	Fodor József Országos Közegészségügyi Központ
$\gamma$ GT	Gamma-Glutamil Transzferáz
GOT	Glutamát -Oxálacetát Aminotranszferáz
GPT	Glutamát-Piruvát Aminotranszferáz
GPX	Glutation-Peroxidáz Enzim
HBsAg	Hepatitis B felszíni (surface) antigén
HBV	Hepatitis B vírus
HCV	Hepatitis C vírus
HEV	Hepatitis E vírus
HCC	Hepatocelluláris carcinoma
HMAP	Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program
ISH	Incidencia sűrűség hányados
ICP-MS	Induktív csatolású plazma-tömegspektrometria
IKT	Interkvartilis tartomány
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire

$\chi^2$	Khi-négyzet
KKE	Közép- és Kelet-Európa
MT	Megbízhatósági tartomány
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OEK	Országos Epidemiológiai Központ
OLEF	Országos Lakossági Egészségfelmérés
PBC	Primer biliaris cirrhosis
RMV	Rejtett Morbiditás Vizsgálat
RK	Relatív kockázat
SE	Self-assessment
SE	Standard error (Standard Hiba)
SHH	Standardizált halálozási hányados
SD	Szórás (Standard deviation)
TTI	Testtömeg index
WHO	World Health Organization

# 1. BEVEZETÉS

## 1.1 *A krónikus májbetegség és májzsugor okozta megbetegedések és halálozások alakulása*

### 1.1.1 *A krónikus májbetegség és májzsugor okozta halálozások alakulása világviszonylatban és Európában*

Az emésztőrendszeri betegségek okozta korai halálozások száma világviszonylatban a WHO „The Global Burden of Disease” 2004 évi jelentése alapján az összes halálozások közel 3,5%-át okozzák – férfiaknál az összes halálozások 3,8%-át, nőknél 3,2%-át. Az emésztőrendszeri betegségeken belül a májzsugor világviszonylatban a halálozások sorrendben 18-dik helyet foglalja el, az össz-halálozások 1,3%-át okozva (WHO, 2004).

Míg Nyugat-Európában az 1970-es évektől az 1990-es évek közepéig viszonylag alacsony halálozások voltak megfigyelhetők, addig a közép- és kelet-európai (KKE) országokban egy erőteljesen növekvő trend volt látható (Bosetti, 2007; La Vecchia, 1994). Magyarországon a krónikus májbetegség, májzsugor okozta korai halálozások relatív kockázata (RK) 1995-ben férfiaknál 7,4, nőknél 6,2-szeres volt az Európai Unió (EU) átlagához (Kardos, 2003.). Bár az 1995-2005-ig eltelt tíz éves időszakot a krónikus májbetegség, májzsugor okozta korai halálozások alapvetően csökkenő tendenciája jellemezte, ez a csökkenés a relatív halálozások viszonylag kismértékű csökkenését eredményezte, hiszen tíz év elteltével a korai halálozások RK-ja 2005-ben a férfiaknál 5,1, nőknél 4,4 volt az EU<sub>15</sub><sup>1</sup> átlagához. A mutatók 2009-ben is hasonlóan elnyertek. A krónikus májbetegség, májzsugor halálozási helyzete Magyarországon azonban, nemcsak az EU<sub>15</sub> átlaghoz, de az EU<sub>12</sub><sup>2</sup> tagállamokhoz viszonyítva is rendkívül kedvezőtlen (1. táblázat).

---

<sup>1</sup> EU<sub>15</sub>: Az Európai Unióhoz 2004 előtt csatlakozó tagállamok.

<sup>2</sup> EU<sub>12</sub>: Az Európai Unióhoz 2004-2007-ben csatlakozott tagállamok.

**1. táblázat.** A 0-64 éves férfiak és nők krónikus májbetegség, májzsugor okozta halálkozásának relatív kockázata Magyarországon az EU<sub>15</sub> és EU<sub>12</sub> tagországok halálkozásai átlagához viszonyítva (2005-2009)

Év	EU <sub>15</sub> átlag		EU <sub>12</sub> átlag	
	Férfiak halálkozásának relatív kockázata*	Nők halálkozásának relatív kockázata*	Férfiak halálkozásának relatív kockázata*	Nők halálkozásának relatív kockázata*
2005	5,1	4,4	2,0	1,9
2006	5,3	4,6	2,0	1,9
2007	5,4	4,6	1,9	1,7
2008	5,2	4,1	1,8	1,5
2009	5,0	4,0	1,8	1,5

\*standardizált halálzásai hányadosok hányadosa

Forrás: WHO/Európa, HFA-adatbázis, 2011 (WHO, 2011).

A májzsugor Magyarországon a halálási struktúrában a keringési rendszer betegségei és a rosszindulatú daganatok mögött a harmadik legjelentősebb halálási ok (Demográfiai Évkönyv, 2009.). Az European Detailed Mortality Database (DMDB) adatai alapján Magyarországon 2009-ben a májbetegségek (K70-K76) okozta halálzás döntő többsége az alkoholos májbetegségnek (76,5%) és a májfibrosis- és májzsugorodásnak (17,7%) volt tulajdonítható (2. táblázat) (DMDB, 2011).

**2. táblázat.** A máj betegségei okozta halálzás Magyarországon 2009-ben férfiak és nők körében

BNO KÓD	Máj betegségei	Férfiak	Nők	Összes
		Halálozások száma részaránya (%)	Halálozások száma részaránya (%)	Halálozások száma részaránya (%)
K70	Alkoholos májbetegség	2918 (80,4%)	967 (66,7%)	3885 (76,5%)
K71	Toxikus májbetegség	65 (1,8%)	22 (1,5%)	87 (1,7%)
K72	Májelégelenség	20 (0,6%)	17 (1,2%)	37 (0,7%)
K73	Idült májgyulladás	12 (0,3%)	6 (0,4%)	18 (0,4%)
K74	Májfibrosis és májzsugorodás	522 (14,4%)	379(26,1%)	901 (17,7%)
K75	A máj egyéb gyulladásos betegségei	9 (0,2%)	12 (0,8%)	21 (0,4%)
K76	Egyéb májbetegségek	84 (2,3%)	47 (3,2%)	131 (2,6%)
ÖSSZES		3630 (100%)	1450 (100%)	5080 (100%)

Forrás: European Detailed Mortality Database (DMDB), 2011. június.

### **1.1.2 A krónikus májbetegség és májzsugor okozta megbetegedések alakulása hazánkban**

A krónikus májbetegség, májzsugor etiológiáját feltáró vizsgálat, a Háziiorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program (HMAP) keretén belül jött létre, a HMAP adatbázisára, korábbi tapasztalataira épülve.

A HMAP hazánkban a nem-fertőző megbetegedések első morbiditás monitorozó programja. A program, a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Népegészségügyi Iskola (DE-OEC, NI) és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat (ÁNTSZ) együttműködés keretében jött létre 1997-ben, és 1998-ban indult négy megye – Hajdú-Bihar, Győr-Moson-Sopron, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala – bevonásával. 2002-2004 között további négy megye – Bács-Kiskun, Komárom-Esztergom, Baranya, Heves –, 2007-ben pedig újabb három megye – Borsod-Abaúj-Zemplén, Jász-Nagykun-Szolnok, Nógrád – csatlakozott a programhoz. A program első fázisában a résztvevő négy megye kiválasztásánál döntő szempont volt, hogy a keleti és nyugati országrészek egyaránt képviselve legyenek.

A HMAP 1998 évi prevalencia adatai alapján a májzsugor prevalenciája kiugróan magas volt – mintegy 1,5-2,5-szer magasabb – a Zala megyei férfiaknál (5-6%) a másik három megyéhez viszonyítva, a középkorosztályt (35-64 éves) illetően. A legidősebb (65-X éves) korosztálynál az eltérés még ennél is jelentősebbnek adódott.

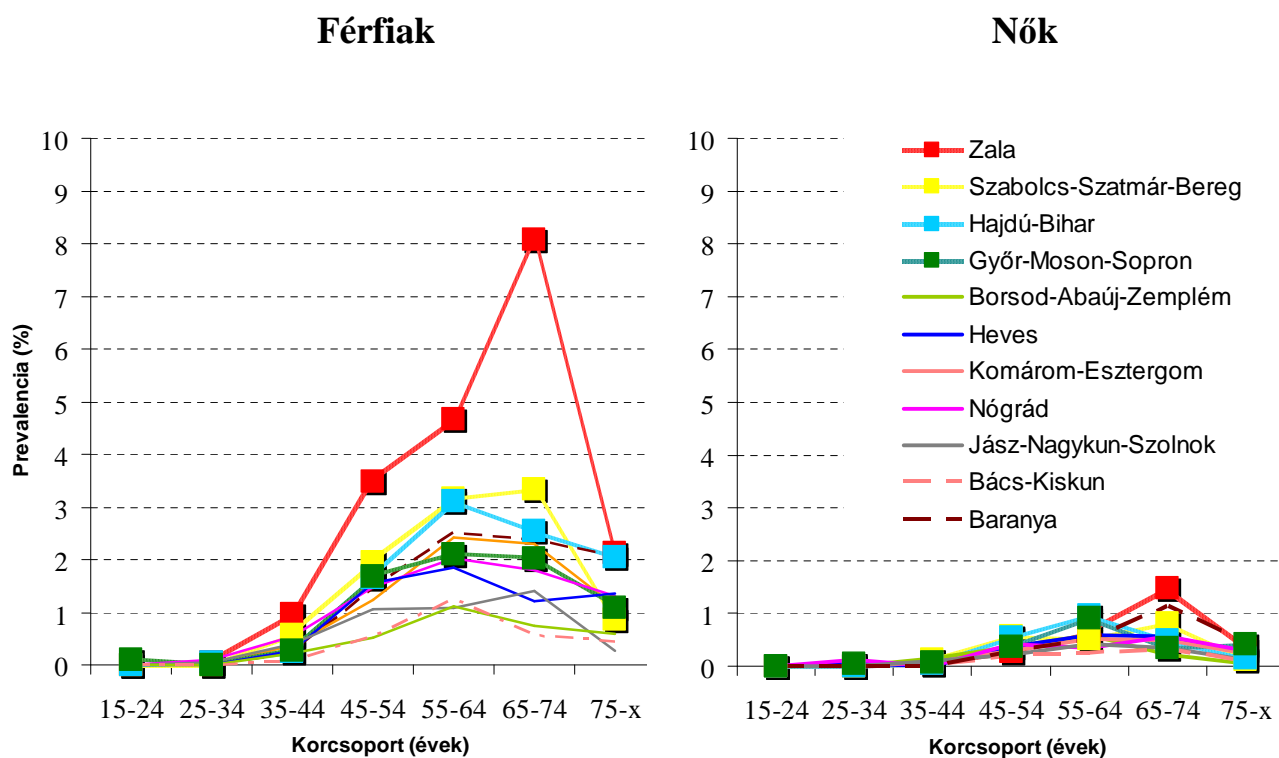
A májzsugor gyakoriságában megfigyelhető különbségek a nőknél leginkább az 55-64 éves korosztályt érintették, ahol a legnagyobb prevalenciát Hajdú-Bihar (1,5%), míg a legalacsonyabbat Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében találtuk (0,5%). A keleti és nyugati országrészt képviselő megyék között a program indulásakor megfigyelt regionális különbségek a legtöbb betegség esetében – így a krónikus májbetegségnél is – a program kiterjesztését követően is megmaradtak. Bács-Kiskun és Heves megyék a keleti, míg Baranya és Komárom-Esztergom a nyugati országrészt reprezentáló megyék lakossága körében mért prevalenciához hasonló értékeket mutattak (Szeles, 2005.).

A krónikus májbetegség, májzsugor gyakorisága az 1998 évi prevalenciával összevetve az elmúlt 12 év alatt lényegében nem változott. A HMAP 2010 évi prevalencia adatai alapján a májbetegség, májzsugor prevalenciája továbbra is kiugróan magas a Zala megyei férfiaknál, de a kohorszthatás következtében a betegség gyakorisága már nem az 1998-ban megfigyelhető 35-64 éves korcsoportban, hanem tíz évet eltolódva a 45-74 éves

korcsoportban a legmagasabb és a 65-74 éves korúak körében éri el csúcspontját (8%). A betegség gyakorisága a többi megyéhez viszonyítva magasabb szintet mutat még Szabolcs-Szatmár-Bereg (65-74 éves) és a Hajdú-Bihar megyei (55-64 éves) férfiak körében (a betegség prevalenciája mindkét megyében 3 % körüli). A HMAP-ban résztvevő többi megyékben a betegség gyakorisága 3% alatti, legalacsonyabb Borsod-Abaúj-Zemplén és Jász-Nagykun-Szolnok megyékben 1% körüli.

A májzsugor prevalenciája nőknél is Zala megyében a 65-74 éves korcsoportban a legmagasabb, a férfiakhoz hasonlóan itt is érvényesül a kohorsz hatás. A nők esetében a férfiakhoz hasonló a betegség életkori megoszlása, valamint a megyékben a prevalenciában megfigyelhető különbségek, a prevalencia azonban körükben a férfiakénál jóval alacsonyabb (1. ábra).

**1. ábra.** A májzsugor prevalenciája kor és nem szerint a HMAP-ban résztvevő megyékben, 2010. évi állapot alapján



## 2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### 2.1 A krónikus májbetegség, májzsugor kockázati tényezőinek bemutatása

#### 2.1.1 Alkoholfogyasztás

A krónikus májbetegség, májzsugor kialakulásában több kockázati tényező játszik szerepet. Az alkohol ezek közül az egyik, talán a legfontosabb, mely több betegség terhéért, társadalmi kárért tehető felelőssé (Popova, 2007; Grant, 1988; Saunders, 1993; Gramenzi, 2006).

A WHO „Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks” 2009 évi jelentése alapján az alkoholfogyasztás a tíz vezető kockázati tényező közül világszerte a nyolcadik helyen helyezkedett el 2004-ben, több mint 2 millió ember halálát okozva, ami az össz-halálás 3,8%-a. Ezen halálesetek fele a májzsugornak tulajdonítható. A halálozás szempontjából leginkább érintettek a férfiak (a halálesetek 6,0%-a világszerte), szemben a nőkkel (a halálesetek 1,1%-a világszerte), ami tükrözi az eltérő alkoholfogyasztási szokásokat. A tíz vezető kockázati tényező okozta halálozás jövedelmi csoportok szerinti előfordulását tekintve a közepes jövedelmű országokban<sup>3</sup> (köztük Magyarországon is) az alkoholfogyasztás az ötödik helyen helyezkedik el 1,6 millió ember halálát okozva 2004-ben, amit a közepes jövedelmű országok össz-halálozásának 6,4%-a (WHO, 2009).

A WHO „European Status Report on Alcohol and Health” 2010 évi jelentése alapján az alkoholfogyasztás a WHO Európai Régiójában a legsúlyosabb a világon. Bár az alkoholfogyasztás csökkent a 1990-es években, ezt követően egy emelkedés volt megfigyelhető, mely magas szinten állandósult 2004-2006 között.

Európában az alkohol fogyasztás szintje a legmagasabb az Eur-A<sup>4</sup> országokban, jelentősen meghaladva az Eur-B<sup>5</sup> és Eur-C<sup>6</sup> országokban megfigyelhető értékeket. Az

---

<sup>3</sup> Országok az egy főre jutó bruttó nemzeti jövedelem szerint: 825US\$ és 10 066 US\$ közötti jövedelemmel

<sup>4</sup> Eur-A országok: európai országok nagyon alacsony gyermek és felnőtt halálozással: Andorra, Ausztria, Belgium, Horvátország, Ciprus, Cseh Köztársaság, Dánia, Finnország, Franciaország, Németország, Görögország, Izland, Írország, Izrael, Olaszország, Luxemburg, Málta, Monaco, Hollandia,

elfogyasztott alkohol fajtáját tekintve a sör és borfogyasztás inkább az Eur-A, míg a rövidital fogyasztás az Eur-C országokra jellemzőbb (WHO, 2010).

Az alkoholfogyasztás módja szempontjából a 15 éves és idősebb lakosság több mint egy ötöde számol be súlyos epizodikus ivásról (öt vagy több ital egy alkalommal, vagy 50g alkohol) legalább hetente egyszer. Az epizodikus ivás nagyon gyakori Európában, minden korosztályban (WHO, 2010). Az elfogyasztott alkohol mennyiségével párhuzamosan nő a krónikus májbetegség, májzsugor okozta megbetegedés, halálozás kockázata is (Popova, 2007).

A WHO 2000-2005 évi, 27 európai országból a májzsugorral kapcsolatban gyűjtött standard halálozási hányadosa<sup>7</sup> (SHH) alapján, a májzsugor okozta halálozás legmagasabb az EUR-C országokban, köztük Magyarországon. Hazánk a harmadik helyen helyezkedik el Moldáviát és Kirgizisztánt követően. Ugyanebben az időszakban az Európai Régió 24 országából gyűjtött ország specifikus SHH-k alapján az alkohol okozta májbetegség miatti halálozás ugyancsak az Eur-C országokban a legkedvezőtlenebb, de itt már Magyarország első helyen áll, mind a férfiak, mind pedig nők tekintetében, jelentősen meghaladva a többi országból gyűjtött halálozási értékeket (WHO, 2010).

A magyar férfiak krónikus májbetegség, májzsugor okozta halálozásában megfigyelhető rendkívül kedvezőtlen tendenciák nem tulajdoníthatóak pusztán az elfogyasztott alkohol mennyiségének, hiszen az egy főre jutó alkoholfogyasztás, bár nem olyan magas mint hazánkban, de a nyugat-európai országokban is jelentős. Lenni kell tehát egyéb más tényezőknek, melyek szerepet játszanak a halálozás alakulásában.

Az alkohol májkárosító szerepét tanulmányozva az elfogyasztott alkohol mennyiségén túl, annak minőségét is figyelembe kell venni (Bosetti, 2007; Popova, 2007; Szucs, 2005). A nem nyilvántartott alkoholos termékek fogyasztása meglehetősen jelentős Kelet-Európában (WHO, 2010).

---

Norvégia, Portugália, San Marino, Szlovénia, Spanyolország, Svédország, Svájc és az Egyesült Királyságban.

<sup>5</sup> Eur-B országok: európai országok alacsony gyerek és felnőtt halálozással: Albánia, Örményország, Azerbajdzsán, Bosznia és Hercegovina, Bulgária, Grúzia, Kirgizisztán, Montenegró, Lengyelország, Románia, Szerbia, Szlovákia, Tadzsikisztán, Macedónia volt Jugoszláv Köztársaság, Törökország, Türkmenisztán és Üzbegisztán.

<sup>6</sup> Eur-C országok: európai országok alacsony gyerek, de magas felnőtt halálozással: Fehéroroszország, Észtország, Magyarország, Kazahsztán, Lettorság, Litvánia, Moldovai Köztársaság, Az Orosz Föderáció és Ukrajna.

<sup>7</sup> Kor szerint standardizált halálozási mutató, a vizsgált populációban a halálozások tényleges számát viszonyítja a standard populáció korszpecifikus halálozási arányszámai szerint várható halálozások számához százalékos formában.

Kutatási eredmények arra utalnak, hogy ha az alkohol fogyasztás törvényes keretek között szabályozott, az a krónikus májzsugor okozta megbetegedés, halálozás csökkenését eredményezheti (Popova, 2007).

### **2.1.2 Dohányzás**

A májbetegség etiológiai hátterében a dohányzást is kimutatták, mint a májkárosodás lehetséges kockázati tényezőjét (Chen, 2003). A dohányzás a májrák mérsékelt növekedésével hozható összefüggésbe a rendszeresen dohányzók körében (Warren, 2009). Emellett meggyorsítja a Primer Biliaris Cirrhosis (PBC) progresszióját és a PBC potenciális kockázati tényezője (Gershwin, 2005, Zein, 2006). Az elfogyasztott cigaretta májkárosító hatását a cigarettában található kémiai vegyszereknek tulajdonítják (Kumagi, 2008).

### **2.1.3 Az egyén társadalmi-gazdasági helyzete**

Az Egyesült Államokban 1935-1997 között készült tanulmány a májbetegség okozta halálozás és a társadalmi-gazdasági státusz közötti összefüggést tanulmányozta. A tanulmány kimutatta, hogy a halálozás szignifikánsan eltérő a családi állapot, anyagi helyzet és az iskolai végzettség egyes kategóriáiban (Stringhini, 2010; Stringhini, 2011; Sobhonslidsuk, 2006).

Az egyén társadalmi-gazdasági státusza összefüggésbe hozható bizonyos magatartási formákkal (Stringhini, 2010; Stringhini, 2011; Hulshof, 1991). Az alacsony társadalmi-gazdasági státuszú egyének általában az egészség szempontjából kedvezőtlenebb magatartásformákat követik (Stringhini, 2010; Stringhini, 2011).

Az egészségkárosító magatartási formák erős társadalmi mintázatot mutatnak. Az anyagi korlátok, az ismeretek hiánya, a korlátozott lehetőségek megakadályozhatják az egészségvédő üzeneteket eljutását az alacsonyabb társadalmi-gazdasági státuszú csoportokhoz, illetve az egészséges alternatívák választását (Chinn, 1999; Laaksonen, 2003; Stringhini, 2010). Az egészségmagatartás mellett a társadalmi-gazdasági helyzet egyéb tényezőkön keresztül is jelentős befolyással bír az egészségi állapotra (WHO, 2003).

#### 2.1.4 Hepatitis vírusfertőzések

A májbetegség kialakulása szempontjából hepatitis B (HBV), vagy hepatitis C vírussal (HCV) való fertőzöttség magas kockázatot jelent (Hassan, 2002; Perz, 2006).

Bár a túlzott alkoholfogyasztás a májsugor legfőbb kockázati tényezője, mely jelentős mértékben hozzájárul a hepatocelluláris carcinoma (HCC) kialakulásához, bizonyíték van a HCC hátterében az alkohol és a HBV és a HCV szinergizmusára (Perz, 2006; Donato, 1997). A hepatitis E vírusfertőzés akut exacerbációt okozhat ismert és ismeretlen hepatitis B vírushoz kapcsolódó krónikus májbetegségben, májsugorban (Kumar, 2008).

#### 2.1.5 Szelén

A szelén szerepe a humán élettanban és patogenezisben az elmúlt két és fél évtizede került az érdeklődés középpontjába (Levander, 1987.). A szelén hatása a glutation-peroxidáz enzim (GPX) felépítésére (a szervezet egyik természetes antioxidánsa) először 1973-ban került bemutatásra (Rotruck, 1973.) A szelén élettani jelentőségét számos tanulmány támasztja alá, mint szabadgyököket megkötő antioxidánst. Több betegség kialakulásában, vagy súlyosbodásában is kimutatták szerepét (Diplock, 1990a; Diplock, 1990b; Navarro-Alarcon, 2000). Koncentrációja igen eltérő a világ különböző részén. Ez az eltérés részben a bevitelének is tulajdonítható (Haldimann, 1996). Szintje a szérumban<sup>8</sup>, a Neve féle kategorizálás alapján három csoportba sorolható: alacsony szint (50-60 µg/L) közepes szint (60-100 µg/L), magas szint (100-120 µg/L) (Neve, 1991a; Neve, 1991b; Navarro-Alarcon, 2000). Az átlag szelén koncentráció Európában a 0,80-1,50 µmol/L között mozog. Egy 1992-ben készült tanulmány alapján Magyarországon az átlag szelén koncentráció a szérumban:  $0,70 \pm 0,12$  µmol/L, (terjedelme: 0,41 µmol/L -1,18 µmol/L) (Alfthan, 1992).

A szelén nem alkoholos májbetegségben betöltött szerepéről készült tanulmányok eredményei nagyon ellentmondásosak (Aaseth, 1982, Valimaki, 1983, Jabłońska-Kaszewska, 2003). Egy korábbi tanulmány szignifikánsan alacsonyabb szelén szintet közölt az életkor növekedésével (55 éves kor felett) (Lloyd, 1983). Whitfield és társai

---

<sup>8</sup> Szelén átváltása az SI (mértékegységek nemzetközi rendszere) alapján ( $1 \mu\text{g/L} = 0,0126646403242 \mu\text{mol/L}$ ). Ennek megfelelően  $50-60 \mu\text{g/L} = 0,63-0,76 \mu\text{mol/L}$ ;  $60-100 \mu\text{g/L} = 0,76-1,27 \mu\text{mol/L}$ ;  $100-120 \mu\text{g/L} = 1,27-1,52 \mu\text{mol/L}$ .

ellenben az életkor emelkedésével emelkedett szelén szintet mutattak ki, bár ezt az 50 év felettiek vitaminpótlásának tulajdonították (Whitfield, 2010).

A szelén és az életmódbeli tényezők közötti vizsgálatok azt mutatják, hogy dohányzók körében megfigyelhető alacsonyabb szelén szint (Hughes, 1998; Niskar, 2003), annak tulajdonítható, hogy a dohányosok kevesebb diétás szelént fogyasztanak, valamint a kiválasztott étrend is alacsonyabb tápanyag-sűrűségű, szemben a nem dohányzókkal. Az alacsonyabb szelén koncentráció, tehát inkább a táplálék bevitelének tulajdonítható, mint a dohányzás tényének (Swanson, 1990; Kafai, 2003; Burri, 2008).

Korábbi tanulmányok eredményei alapján, melyek a társadalmi-gazdasági tényezők közül az iskolai végzettség és a szelén közötti összefüggést vizsgálták, azt találták, hogy az iskolai végzettséggel párhuzamosan nő a szelén koncentrációja a szérumban (Berr, 1998; Kilander, 2001).

Több tanulmány számol be az alkoholfogyasztás szelén szint csökkentő hatásáról a szérumban (Korpela, 1985). Az alkoholisták körében megfigyelt alacsonyabb szelén szint hátterében álló okokat megmagyarázni nem tudták. Feltételezéseik szerint az alacsonyabb szelén szint a dohányzáshoz hasonlóan nem is az alkoholfogyasztásnak, mint inkább az alkoholfogyasztás következményeinek tulajdonítható: a nem megfelelő tápanyag bevitelnek, megnövekedett szükségletnek, vagy a megváltozott anyagcserével járó veszteségeknek és a máj tárolási kapacitásának (Korpela, 1985). További tanulmányok szignifikánsan alacsonyabb szérum és plazma szelén szintet mutattak ki a különböző fokú hepatocelluláris károsodásban szenvedő páciensek körében, az egészséges egyénekhez viszonyítva (Guarini, 1998; Lecomte, 1994; Loguercio, 2001; Navarro-Alarcon, 2000; Navarro-Alarcon, 2002; Aaseth, 1982; Korpela, 1985; Sullivan, 1979; Burk, 1998). Az alkoholos májzsugorban és a krónikus aktív hepatitisben szenvedők körében a csökkent szérum szelén koncentráció szignifikáns összefüggést mutatott a csökkent albumin szinttel (Aaseth, 1982; Casaril, 1989). Az eredmények alapján joggal feltételezhető, hogy a krónikus májkárosodás alacsonyabb szérum szelén szintet okoz.

### **2.1.6 Egyéb kockázati tényezők**

A krónikus májbetegség, májzsugor kialakulásában a fentiekben taglalt kockázati tényezőkön kívül, egyéb más kockázati tényezők is szerepet játszhatnak: vírusok (pl. Cytomegalovírus, Epstein Barr vírus); kémiai vegyszerek és gyógyszerek (pl. amiodarone, methotrexate); genetikai rendellenességek (pl. Wilson kór, hemochromatosis) és egyéb betegségek (2-es típusú diabétesz, magas koleszterin szint, autoimmun betegségek (pl. autoimmun krónikus hepatitis, primer biliaris cirrhosis) (Heidelbaugh, 2006). E kockázati tényezők részletes bemutatására az irodalmi áttekintés nem terjed ki, mert vizsgálatukra a disszertációban bemutatott kutatás keretében nem került sor.

## 2.2 Célkitűzések

1. Hogyan függ a krónikus májbetegség, májzsugor prevalenciája az életmódbeli (alkoholfogyasztás (mennyiség, minőség, alkoholfogyasztásból származó problémák), dohányzás, testmozgás) tényezőktől, a hepatitis vírusfertőzéstől (B, C, E), valamint társadalmi-gazdasági helyzettől (iskolai végzettség, családi állapot, anyagi helyzet).
2. Az életmódbeli tényezők milyen mértékben magyarázzák a társadalmi-gazdasági tényezők májbetegséggel való kapcsolatát (iskolai végzettség, anyagi helyzet, családi állapot)?
3. Milyen összefüggés van a szérumban a szelén szint és a májkárosodás szintje között?
4. Az átlag populációban (nem májbeteg) az egyén életkora, társadalmi-gazdasági helyzete, életmódja és táplálkozási szokása, hogyan befolyásolja a szelén szérumban a szintjét?

### **3. ANYAG ÉS MÓDSZER**

A krónikus májbetegség, májzsugor etiológiáját feltáró vizsgálat 2005.12.01-én a DE-OEC NI, és az Országos Epidemiológiai Központ (OEK), Roche Kft (Magyarország) és a GlaxoSmithKline Kft együttműködésének keretében – a Jedlik Ányos Program, NKFP1-00003/2005 projekt, „A Népegészségügyi szempontból legjelentősebb népbetegségek megelőzési lehetőségei” – valósult meg, a HMAP keretén belül, arra épülve. Célja, többek között az volt, hogy a krónikus májbetegség, májzsugor okozta korai halálozás hátterében álló oki tényezőket feltárja.

#### **3.1 A vizsgálat forráspopulációja**

A vizsgálat forráspopulációját a HMAP nyitott kohorsza biztosította. A vizsgálat résztvevői négy megye – Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Szabolcs-Szatmár-Bereg, Zala – 55 háziiorvosi praxisához tartozó 45-64 éves (2004.12.31-én) férfi lakossága közül kerültek kiválasztásra.

#### **3.2 Minta elemszám meghatározása**

A vizsgálathoz szükséges minta elemszám meghatározásakor az alkalmazandó statisztikai próbák erejét 80%-ban, az elsőfajú hibát ( $\alpha$ ) 5%-ban, az allokációs arányt 1 eset / 3 kontroll arányban, az expozíció becsült prevalenciáját a forráspopulációban minimum 2%-ban került meghatározásra.

Az adott paraméterek esetén, 400 fős esetszám mellett, 80%-os statisztikai erővel 2,47-es relatív kockázatot 80%-os valószínűséggel statisztikailag szignifikánsnak lehet kimutatni. 300-as esetszám esetén a statisztikailag szignifikánsnak kimutatható minimális RK 2,76. Ha a vizsgált expozíció prevalenciája a forráspopulációban 5% a minimálisan kimutatható RK 1,88. Ha az expozíció prevalenciája legalább 10%, illetve 20% a minimálisan kimutatható RK nagysága 400-as esetszámnál 1,62 és 1,46, míg 300-as esetszámnál 1,73 és 1,54.

A statisztikai erő fenti számításait alapul véve, illetve tekintettel arra, hogy az Országos Lakossági Egészség Felmérés 2003 (OLEF, 2003) eredményei alapján a 45-64 éves korosztályban a nagyivók aránya 20% körüli volt, valamint miután legalább 50%-os

kockázatnövekedést akartunk kimutatni, 400 fő eset és 1200 fő kontroll személy bevonását terveztük a vizsgálatba.

### 3.2.1 Esetek kiválasztása, esetverifikáció

Az eset csoportba, azok a 45-64 éves férfiak kerültek beválasztásra, akik a HMAP-ban résztvevő négy megye – Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala – 55 háziorvosi praxisához tartoztak (2005.05.01-én) és krónikus májbetegség, májzsugor<sup>9</sup> diagnózisával kerültek lejelentésre az adott háziorvosi praxisokból:

- Győr-Moson-Sopron: 105 fő
- Hajdú-Bihar: 53 fő
- Szabolcs-Szatmár-Bereg: 252 fő
- Zala: 282 fő

A négy megyéből összesen 692 fő került lejelentésre.

A vizsgálat során a mindennapi háziorvosi gyakorlatban alkalmazható egységes diagnosztikai kritérium rendszer alapján „esetek” tekintettük, akik:

- A fizikális vizsgálat eredményei alapján az alábbiak közül legalább két tünettel rendelkeztek: pók naevus, ascites; palmaris és plantaris erythema; sárgaság; megnagyobbodott, tömött, kemény tapintatú, lekerekített vagy göbös szélű máj

ÉS

- legalább egy pozitív laboratóriumi leletük volt: emelkedett Glutamát -Oxálacetát Aminotranszferáz (GOT), Glutamát-Piruvát Aminotranszferáz (GPT), gamma-glutamil transzferáz ( $\gamma$ GT), alkalikus foszfatáz, bilirubin, csökkent albumin szinttel rendelkeztek.

### 3.2.2 Kontrollok kiválasztása

A vizsgálati kontrollok a vizsgálat kezdetén a kockázatnak kitett populációból (nyitott kohorsz) kerültek szisztematikus véletlenszerű mintavétellel kiválasztásra (1181 fő). A kontrollok körében is elvégeztük az esetverifikációt, melynek következtében 100 fő felelt meg az eset definíciónak.

---

<sup>9</sup> BNO Kód Segédlet (Betegségek Nemzetközi Osztályozása): májzsugor: k70.3: alkoholos májzsugor; K74.3: primer biláris cirrhosis; K74.4 secunder biliáris cirrhosis; K74.5: biliaris cirrhosis k.m.n.; K74.6: egyéb és k.m.n. májzsugorodás; K76.1: idült máj pangás (cardiális máj cirrhosis).

### 3.3 A vizsgálati típusok

#### **3.3.1 Eset-referencia vizsgálat az életmód, hepatitis vírusfertőzés, valamint a társadalmi-gazdasági tényezők májbetegségre kifejtett hatásának vizsgálatára.**

Az eset-kontroll vizsgálat hatékony vizsgálati forma, ha több kockázati tényező szerepét szeretnénk meghatározni egy adott betegséggel kapcsolatban, illetve alkalmas viszonylag ritka betegségek etiológiájának vizsgálatára is. Fő nehézségét az jelenti, hogy az expozíciót többnyire retrospektíven kell meghatározni, illetve, ha a betegség státusz meghatározásával egyidőben történik, akkor nehéz megállapítani a helyes időbeli kapcsolatot az expozíció és a betegség kialakulás között (Rothman, 1981; Austin, 1994). További nehézséget jelent, ha prevalens esetek kerülnek bevonásra, mert ilyenkor a gyorsabb lefolyású, súlyosabb esetek rendszerint kimaradnak a vizsgálatból. Az eset-referencia vizsgálat az eset-kontroll vizsgálatoknak az a fajtája, amikor a kontrollok a kockázatnak kitett populációból kerülnek kiválasztásra, amikor az eset diagnózis történik. Ennél a mintavételezésnél egy kontroll személy az eset csoportba is bekerülhet (Miettinen, 1985). A vizsgálati forma előnye, hogy a számított kapcsolati mutató, az esélyhányados a betegség gyakoriságától függetlenül a kialakulásának relatív kockázatát becsli (Rothman, 1981). Eset-referencia vizsgálati formát használtunk az életmód, hepatitis vírusfertőzés, társadalmi-gazdasági tényezők májbetegségre kifejtett önálló, valamint együttes hatásának vizsgálatára. A kontroll csoportban az eset-verifikáció során májbetegség diagnózisával azonosított 100 fő, ezen vizsgálat sajátosságaként az eset és a kontroll csoportba is bekerült.

#### **3.3.2 Keresztmetszeti vizsgálat a szérum szelén és a májkárosodás közötti összefüggés, valamint a szelén és az életmódbeli, társadalmi-gazdasági tényezők közötti összefüggés vizsgálatára.**

A keresztmetszeti vizsgálatban a krónikus májbetegség, májzsugor és a szelén közötti kapcsolatot vizsgáltuk az eset-referencia vizsgálat keretein belül. Az eset-meghatározással egyidőben történt szelén meghatározás miatt nem feltételezhető, hogy a mért szelénszint a betegség kialakulása előtti időszakban is a mért értékhez hasonló volt, így ez a vizsgálati elrendezés nem tekinthető eset-kontroll vizsgálatnak. Azaz a mintavétel

idejekor fennálló megbetegedési állapotot és az akkor érvényes expozíciós szint összefüggésének vizsgálata volt csak lehetséges. Mivel a krónikus májbetegség megléte feltételezhetően és eredményeink szerint is kapcsolatban állt a szelén szinttel, a társadalmi-gazdasági tényezőknek és az életmódnak a szelén szinttel való kapcsolatát a betegségtől mentes populációra korlátoztuk, azaz azon kontrollokra, akik csak a kontroll csoportba tartoztak.

### **3.4 A vizsgálat során gyűjtött adatok, feladatok**

#### **3.4.1 Felkérés a vizsgálatban való részvételre, etikai engedély**

A vizsgálatban résztvevő személyek a vizsgálatot megelőzően tájékoztató levelet kaptak a vizsgálatról. Ezt követően, ha részt kívántak venni a vizsgálatban két beleegyező nyilatkozatot írtak alá, egyet megtartottak, a másikat a DE-OEC NI archivált.

A vizsgálat biztosította a résztvevő személyek teljes anonimitását. A vizsgálati dokumentumok, valamint az adatbázis csak a vizsgálatban résztvevő kutatók számára hozzáférhető, személyes azonosítókat nem tartalmaz. Egyedül a vizsgálatban résztvevő háziorvosok tudták a saját pácienseiket azonosítani. A vizsgálat során a résztvevőket a háziorvosi törzskarton számuk azonosította.

A vizsgálat a DE-OEC Tudományos Tanács Kutatásetikai Bizottságának engedélyével került lebonyolításra.

#### **3.4.2 Demográfiai adatok**

Mivel a vizsgálatban csak férfiak vettek részt, demográfiai adatok közül csak a kiválasztott személyek születési éve került lejegyzésre.

#### **3.4.3 Megbetegedési adatok, eszközös és laboratóriumi eredmények**

A háziorvosok fizikális vizsgálatot végeztek a krónikus májbetegség tüneteinek észlelése céljából, illetve éhgyomorral vért vettek a betegség diagnosztikus kritériumai

között szereplő laboratóriumi paraméterek meghatározására, minden praxisukból kiválasztott férfitől. A levett vért az előzetesen kijelölt akkreditált laboratóriumok valamelyikébe küldték. A vérmintáknak a begyűjtését, a szérumszeparálást és az átmeneti tárolást az ÁNTSZ munkatársai végezték. Az akkreditált laboratóriumba küldött vérből a szérum  $\gamma$ GT, alkalikus phosphatase, GOT, GPT, albumin és bilirubin szintek kerültek meghatározásra. Az eset és a kontroll státusz meghatározása érdekében történő vérvétellel egyidőben a háziorvosok mintát vettek egyéb expozíciós paraméterek kimutatására: szelén, hepatitis B, C és E vírus szerológia.

A hepatitis B és C vírus fertőzöttség meghatározását az Országos Epidemiológiai Központ Hepatitis és molekuláris virológiai osztályának Hepatitis szerológiai laboratóriuma végezte. A szérummintákat felhasználásig  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolták. Gyárilag beszerezhető Biomerieux Hepanostika HBsAg Uni-Form II (hepatitis B vírus felületi antigénjének kimutatására – HBV hordozásra utal), Hepanostika aHBc Uni-Form (hepatitis B vírus core antigénje ellen termelt antitestek kimutatására –HBV fertőzés átvészelésére utal), ill. Dia. Pro Diagnostic Bioprobes HCV Ab (hepatitis C vírus antigénjei ellen termelt antitestek kimutatására –HCV fertőzésre utal) ELISA teszttel került meghatározásra a mintákban a krónikus tüneteket okozó hepatitis vírusok szerológiai markerei. Az anti-HCV pozitív eredményeket Biokit Bioelisa HCV és Innogenetics Innostest HCV Ab IV ELISA teszttel erősítették meg, s a pozitívnek talált mintákat Inno-LIA HCV Ab III. update Western blottal igazolták. A HBsAg pozitív minták Biomerieux Hepanostika HBsAg Uni-Form II Confirmatory ELISA teszttel kerültek megerősítésre. A hepatitis E vírus antigénjei ellen termelt antitestek kimutatását Dia. Pro Diagnostic Bioprobes HEV Ab ELISA teszttel végezték. HBV fertőzöttnek tekintettük az egyént, ha a HbsAg, vagy az anti-HBc teszt eredménye pozitív volt, illetve HCV vagy hepatitis E vírus fertőzöttnek (HEV), ha az anti-HCV és az anti-HEV eredménye pozitív volt.

A szelén meghatározására (esetek és kontrollok körében) szérumban, induktív csatolású plazma-tömegspektrometria (ICP-MS) módszerrel, a Fodor József Országos Közegészségügyi Központban (OKK) került sor. A szelén szérumban történő kimutatása során a teljesítményparaméterek a következők voltak: mérési bizonytalanság ( $k=2$ ): max. 15%, mérési tartomány: 5-500  $\mu\text{g/l}$ , LOQ: 5  $\mu\text{g/l}$  intra-assay pontatlanság: 3 % inter-assay: 8 %, jártassági vizsgálatok / proficiency testing / interlaboratory control/: G-EQUAS. Referencia anyag: Seronorm Trace Elements Serum (Ref 201405/203105).

Az eszközös és laboratóriumi vizsgálatok eredményei egy vizsgálati adatlapon kerültek rögzítésre.

### **3.4.4 Önkitöltős kérdőív a krónikus májbetegség, májsugor etiológiájának feltárására**

Az önkitöltős kérdőívvel az egyén életmódjával (alkoholfogyasztás, problémás alkoholfogyasztás, dohányzás, testmozgás, táplálkozási szokások), illetve társadalmi-gazdasági helyzetével (családi állapot, iskolai végzettség, anyagi helyzetét) kapcsolatban történt adatgyűjtés.

Adatot gyűjtöttünk továbbá egyéb expozíciós paraméterekről, mint az egyén testtömegéről, testmagasságáról, foglalkozási és kémiai expozíciónak, hepatotoxikus gyógyszereknek való kitettségéről, illetve néhány a májbetegséggel összefüggésbe hozható társbetegségről (pl.: 2-es típusú diabétesz). Ezen adatokra vonatkozó elemzések nem képezték tárgyát a jelen disszertációnak.

A jelen vizsgálatban használt kérdőív egy korábbi HMAP-ra épülő felmérésben kidolgozott és tesztelt eszköz továbbfejlesztett változata.

A vizsgálat során a vizsgálatban résztvevő háziorvosok, illetve asszisztenseik képzésen vettek részt, mely során elsajátították a kérdőívvel kapcsolatos ismereteket, így szükség esetén, segítséget nyújthattak a kérdőív kitöltésében, természetesen úgy, hogy ezzel ne befolyásolják a vizsgálatban résztvevőket. A kérdőívet a résztvevők a háziorvos rendelőjében, illetve otthonukban töltötték ki. Az összegyűjtött kérdőíveket a megyei ÁNTSZ intézeteken keresztül juttatták el DE-OEC NI-ba.

Az alkoholfogyasztás mennyiségével kapcsolatos kategóriák kialakítására az OLEF 2003 felmérésben alkalmazott kategóriákat használtuk. Nagyivónak tekintettük, aki több mint 14 egységnyi alkoholt fogyasztott a lekérdezést megelőző héten (egy alkoholegység 15 gramm alkoholnak felel meg, így egy korsó sör 1,4, egy pohár bor 1,35 és egy fél deci rövidital 1,14 egységgel egyenértékű, azaz a 14 egység alkohol közelítőleg megegyezik 6 dl rövid itallal, vagy 5 l sörrel, vagy 2 l borral). Továbbá nagyivó az is, akinél az egy napra számított alkoholmennyiség meghaladta az 5 alkoholegységet; mértékletes alkoholfogyasztó: aki a kérdezést megelőző héten fogyasztott alkoholt, de nem minősül nagyivónak; alkoholt ritkán fogyasztó, aki az interjúfelvételt megelőző héten nem, de azt megelőzően szokott szeszesitalt fogyasztani; alkoholt nem fogyasztó, aki saját bevallása szerint egyáltalán nem fogyaszt alkoholt (absztinens) (referencia kategória).

Az egyén alkoholfogyasztásából származó problémáinak mérésére a CAGE (Cut-Annoyed-Guilty-Eye) kérdéssor felhasználásával történt. A mozaik szó a kérdések angol kezdőbetűiből tevődik össze:

C: Volt-e már olyan érzése, hogy csökkentenie kellene alkoholfogyasztását?

A: Bosszankodott-e amiatt, hogy mások kritizálták az alkoholfogyasztása miatt?

G: Volt-e rossz lelkiismerete, vagy érzett-e bűntudatot az alkoholfogyasztása miatt?

E: Fogyasztott-e korán reggel alkoholt, hogy megnyugtassa az idegeit vagy leküzdje a másnaposságát?

A kérdésekre adott válaszok száma alapján két kategóriát képeztünk: problémás alkoholfogyasztó az egyén: ha a válaszok száma 2, vagy több kérdésnél igen; nem problémás alkoholfogyasztó (referencia kategória), ha a kérdésekre adott igenek száma kevesebb, mint kettő (Aertgeerts, 2001; Ewing, 1984).

Az elfogyasztott alkohol minőségének (bort, vagy röviditalt) meghatározása a beszerzés forrása alapján történt, mely szerint két-két kategóriát képeztük az alkohol fajtájának (bor, rövidital) megfelelően: ellenőrzött (kereskedelmi forgalomból (boltból, üzletből)) (referencia kategória), vagy nem ellenőrzött forrásból (piacon vásárolok, eredetét nem ismerem; háztól (házi készítésű); saját magam készítem) származik.

A dohányzás kategorizálására a nem dohányzik (referencia kategória); dohányzásról leszokott (életük során valamikor dohányoztak, de a kérdéses időpontjában nem vallották magukat dohányzónak); alkalmatosan dohányzik (dohányzik, de nem minden nap); rendszeres dohányos (naponta, de kevesebb, mint 20 szál cigarettát szív); erős dohányos: (naponta legalább 20 szál cigarettát szív) kategóriákat alkalmaztuk.

A testmozgás gyakoriságának és mértékének mérésére az OLEF 2003-as (OLEF, 2003), valamint az International Physical Activity Questionnaire 2002-es kérdéssorát használtuk (IPAQ, 2002). A testmozgás típusától és gyakoriságától függően a következő kategóriákat képeztük.

- Megfelelő fizikai aktivitás: a megkérdezett a lekérdezést megelőző héten legalább hetente egyszer 150 percet sétával/közepes-/intenzív- fizikai aktivitással töltött.
- Nem megfelelő fizikai aktivitás: kevesebb, mint a megfelelő fizikai aktivitás, de több mint az inaktív fizikai aktivitás.
- Inaktív: a megkérdezett a lekérdezést megelőző héten nem fordított időt a sétára/közepes-/intenzív- fizikai aktivitásra (referencia kategória).

A társadalmi-gazdasági tényezők közül a családi állapot kategorizálása három kategóriával történt: házas, vagy élettárral él (referencia kategória); egyedülálló; különél vagy elvált.

Az egyén anyagi helyzetének megítélése „Milyennek ítéli az Ön vagy Önök anyagi helyzetét” az egyén szubjektív véleménye alapján történt a következő kategóriákkal: jó/nagyon jó (referencia kategória); megfelelő; rossz/nagyon rossz.

Az iskolai végzettség kategorizálására a legfeljebb általános iskola - (referencia kategória), középiskola érettségi nélkül, középiskolai érettségivel, felsőfokú iskolai végzettség (főiskola, egyetem) kategóriákat alkalmaztuk.

A vizsgálat során az egyén táplálkozási szokásainak jellemzésére a főzéshez használt zsiradék fajtáját alkalmaztuk az alábbi kategóriák szerint: egyiket sem / nem sütnek/ főznek otthon (referencia kategória), állati eredetű zsiradékot (zsír, szalonna és vaj), növényi eredetű zsiradékot (olaj, margarin), mind a kétfajta zsiradékot használta.

Az elhízás meghatározására a testtömeg-indexet (TTI) alkalmaztuk, amely a kilogrammban mért testtömeg és a méterben mért testmagasság négyzetének hányadosa: Értékei alapján a következő kategóriákat képezhetjük:

- túlzott soványság:  $<18,5$
- normál testsúly (referencia kategória):  $18,5 - 24,9$
- túlsúlyos:  $25 - 29,9$
- elhízott:  $\geq 30$

Az életkor májbetegsége kifejtett hatását 10 éves korcsoportos bontásban vizsgáltuk: 45-54, 55-64 év.

### 3.5 Statisztikai analízis

A vizsgálat során begyűjtött adatok rögzítését a DE-OEC NI végezte egy erre a célra kifejlesztett és korábban már tesztelt adatkezelő software-hez kapcsolódó új alegység alkalmazásával. Az adatok rögzítése a DE-OEC NI-ben történt kettős adatbevitellel. A papír adathordozókról két személy egymástól függetlenül vitte be az adatokat, majd ezek összevetése révén lehetőség nyílt az adatbeviteli hibák korrekciójára. Minden változóhoz érték, ill. tartományellenőrzés, az egész adatbázisról konzisztencia-ellenőrzés készült. A feltárt hibák– jegyzőkönyvezés mellett – kijavításra kerültek. A javíthatatlan hibás bejegyzések az adatbázisban "hiányzó értékre" cserélődtek.

Két kategorikus változó közötti összefüggés vizsgálatára khi-négyzet ( $\chi^2$ ) próbát alkalmaztunk.

Az eset-referencia vizsgálat során a krónikus májbetegség, májsugor és az életmódbeli (alkoholfogyasztás, dohányzás, testmozgás), társadalmi-gazdasági tényezők közötti összefüggés vizsgálatát egyszerű logisztikus regressziós módszerrel végeztük. Ennek során esély hányadosokat (EH) és 95%-os megbízhatósági tartományukat (MT) számítottuk. Annak elemzésére, hogy a társadalmi-gazdasági tényezők hatása teljes egészében az életmódbeli tényezőknek tulajdonítható, többszörös logisztikus regressziós elemzést alkalmaztunk, ahol kimeneteli változóként a betegség fennállta, magyarázó változóként pedig az iskolai végzettség, anyagi helyzet, családi állapot, dohányzás, alkoholfogyasztás, testmozgás, életkor (folytonos változó) szerepeltek. A többszörös logisztikus regressziós modell illesztése 638 kontroll és 181 esetre történt, akiknél nem volt hiányzó adat egyik változó esetében sem. Az elfogyasztott bor és rövidital forrására, azért nem került a modellbe, mivel ezen változók egyike sem mutatott összefüggést az egyén társadalmi-gazdasági státuszával és sok volt a hiányzó adatunk ennél a két változónál. Megvizsgáltuk továbbá, hogy a HBV vagy HEV vírusfertőzés, milyen szerepet játszik a társadalmi-gazdasági tényezők maradék hatásában.

A szérum szelén és a máj biokémiai markerei (GOT, GPT, GOT / GPT,  $\gamma$ GT, AP, ALB, BIL), valamint az életkor, életmód (alkoholfogyasztás, dohányzás), társadalmi-gazdasági helyzet (iskolai végzettség, családi állapot, anyagi helyzet), táplálkozás közötti összefüggés vizsgálatára a keresztmetszeti vizsgálatban került sor. Az eset és a kontroll csoportot a májsérülés súlyosságának detektálására GOT / GPT arányuknak megfelelően

tercilisekre osztottuk. A szérumban a szelén és a máj enzimek eloszlását mediánjukkal és interkvartilis tartományukkal (IKT) jellemeztük az elnyúló eloszlások miatt. A máj biokémiai markereinek és a szelén szintjének az eset és kontroll csoportok terciliseiben való összehasonlítására Kruskal-Wallis variancia analízist (ANOVA) használtunk.

Egyszerű regressziós elemzést végeztünk a szelén és a biokémiai markerek közötti összefüggés vizsgálatára mindkét csoportban, valamint a szelén és az életmód, társadalmi-gazdasági helyzet, életkor, táplálkozás közötti összefüggés vizsgálatára az átlag populációban (kontroll csoport). Ezen tényezők szelénre gyakorolt együttes hatását többszörös lineáris regressziós módszerrel vizsgáltuk. Az életkor, a szelén és a biokémiai markerek folytonos változóként, míg a többi változó kategorikus változóként kerültek beillesztésre.

Az adatok statisztikai elemzése a Stata software program csomaggal történt (Intercooled Stata 8.0, Stata Corporation, College Station, TX, USA).

## **4. EREDMÉNYEK**

A háziorvosok által lejelentett 692 eset közül 407 fő (58,8%) egyezett a vizsgálatba való részvételbe. A 407 főből 187 fő (45,9%) felelt meg az a májbetegség diagnosztikai kritériumainak.

A kontroll csoportba 1181 fő került szisztematikus véletlenszerű mintavétellel kiválasztásra, közülük 892 fő (75,5%) vett részt a vizsgálatban, melyből 100 fő (11,2%) felelt meg a májbetegség diagnosztikai kritériumának, ők az eset-referencia vizsgálat sajátosságaként az eset és kontroll csoportban is bekerültek. Míg a keresztmetszeti vizsgálatban, a kontroll csoportba csak az egészséges kontrollok kerültek bevonásra.

Az eset-referencia vizsgálat tehát 1179 fő körében - 287 eset és 892 fő kontroll-került kivitelezésre. Keresztmetszeti vizsgálat 1059 fő - 281 eset és 778 kontroll – bevonásával történt (akik rendelkeztek szelén mérési eredményekkel).

### **4.1 A krónikus májbetegség, májzsugor etiológiai hátterét vizsgáló eset-referencia vizsgálat eredményei**

A vizsgálat eredményei alapján az idősebb korcsoportnak (55-64 évesek) 50%-al volt nagyobb az esélye a májbetegség kockázatára, szemben a referencia 45-54 évesekkel (EH: 1,5; MT: 1,2-1,9).

A nagyivás megközelítőleg kétszeresére (EH: 1,8; MT: 1,2-2,8) növelte a májbetegség kialakulásának esélyét az alkoholt nem fogyasztókhöz viszonyítva. Kockázat növelő szerepe volt a dohányzásnak is. Míg a korábbi dohányzás (leszokott) 1,7-szeres (EH: 1,7; MT: 1,2-2,5), addig az erős napi dohányzás (több mint 20 szál) 1,8-szorosára növelte a májbetegség kialakulásának esélyét (EH: 1,8; MT: 1,2-2,7), a nem dohányzókhöz viszonyítva (3. táblázat).

A CAGE kérdőívvel azonosított problémás alkoholfogyasztás több mint 4-szeresére növelte (EH: 4,2; MT: 3,1-5,7) a krónikus májbetegség, májzsugor kialakulásának esélyét, szemben a nem problémás alkoholfogyasztással (3. táblázat).

A vizsgálatban résztvevők a fogyasztásra kerülő bor felét, illetve a fogyasztásra kerülő rövid ital közel negyedét nem ellenőrzött forrásból szerezték be. A résztvevők

fizikai aktivitását tekintve döntő többségben megfelelő fizikai aktivitást végeztek (esetek 89,2%-a, kontrolllok 91,9%-a). A nyers összefüggés elemzés során sem a fogyasztásra kerülő alkohol forrása (bor: EH: 1,0; MT: 0,76-1,4; rövidital: EH: 0,74; MT: 0,49-1,1); sem a résztvevők fizikai aktivitása (nem megfelelő EH: 0,48; MT: 0,15-1,5; megfelelő EH: 0,41; MT: 0,16-1,1) nem mutatott összefüggést a májbetegséggel (3. táblázat).

### 3. táblázat. Az életkor és az egészségmagatartás kapcsolata a krónikus májbetegséggel

Kockázati tényezők	Krónikus májbetegség/májzsugor		
	Esetek (N=287)	Kontrolllok (N=892)	Nyers EH (95% MT)
Életkor (átlag (szórás))	55,0 (0,3)	53,8 (0,2)	1,5 (1,2-1,9)*
Alkoholfogyasztás			
Absztinens	34 (13,5)	152 (18,3)	1,0 (referencia)
Alkoholt ritkán fogyaszt	12 (4,8)	84 (10,1)	0,64 (0,31-1,3)
Mértékletes alkoholfogyasztó	39 (15,5)	184 (22,2)	0,95 (0,57-1,6)
Nagyivó	167 (66,3)	410 (49,4)	1,8 (1,2-2,8)
Problémás alkoholfogyasztás			
Nem-problémás alkoholfogyasztó	82 (34,2)	499 (68,6)	1,0 (referencia)
Problémás alkoholfogyasztó	158 (65,8)	228 (31,4)	4,2 (3,1-5,7)
Bor forrása			
Ellenőrzött	112 (50,2)	331 (51,0)	1,0 (referencia)
Nem ellenőrzött	111 (49,8)	318 (49,0)	1,0 (0,76-1,4)
Rövidital forrása			
Ellenőrzött	135 (79,9)	417 (74,6)	1,0 (referencia)
Nem ellenőrzött	34 (20,1)	142 (25,4)	0,74 (0,49-1,1)
Dohányzás			
Nem dohányzik	62 (22,0)	288 (32,8)	1,0 (referencia)
Leszokott	100 (35,5)	270 (30,8)	1,7 (1,2-2,5)
Alkalmi	10 (3,5)	28 (3,2)	1,7 (0,77-3,6)
Rendszeres (<20 szál/nap)	33 (11,7)	95 (10,8)	1,6 (1,0-2,6)
Erős (≥20 szál/nap)	77 (27,3)	197 (22,4)	1,8 (1,2-2,7)
Fizikai aktivitás			
Inaktív	7 (3,4)	10 (1,5)	1,0 (referencia)
Nem megfelelő	15 (7,4)	45 (6,6)	0,48 (0,15-1,5)
Megfelelő	182 (89,2)	628 (91,9)	0,41 (0,16-1,1)

EH: esély hányados; MT: megbízhatósági tartomány.

\* 10 év korkülönbségre vonatkoztatva.

A kategorikus adatok létszám (%) formában, az életkor átlag ± szórás formájában vannak feltüntetve.

A társadalmi-gazdasági tényezők közül a párkapcsolat hiánya a májbetegség kialakulásának szempontjából esélynövekedést jelentett (EH: 1,7; MT: 1,2-2,5), szemben a párkapcsolatban élőkkel. A magasabb iskolai végzettség (középiskola érettségivel, főiskola/egyetem) a betegség kialakulása szempontjából preventív volt, 40-70%-al csökkentette a májbetegség kialakulásának esélyét (középiskola érettségi nélkül: EH: 0,60; MT: 0,40-0,90; főiskola / egyetem: EH: 0,31; MT: 0,17-0,58), szemben az alacsony iskolai végzettségűekkel. Azok a személyek, akik az egyén anyagi helyzetére vonatkozó kérdésre a rossz/nagyon rossz (EH: 1,8; MT: 1,1-3,0) választ adták a májbetegség 80%-kal emelkedett kockázatának voltak kitéve, szemben azokkal, akik jónak, vagy nagyon jónak tartották anyagi helyzetüket (4. táblázat).

A társadalmi-gazdasági tényezők közül a családi állapot (EH: 1,9; MT: 1,2-3,1) és az iskolai végzettség (EH: 0,35; MT: 0,16-0,77) hatása az egészségmagatartási tényezőkre történő korrigálást követően sem változott, míg az anyagi helyzet hatása a korrigálást követően teljesen megszűnt (EH: 0,98; MT: 0,50-1,9) (4. táblázat).

**4. táblázat.** A társadalmi-gazdasági tényezők májbetegségre kifejtett nyers, illetve az egészségmagartási tényezőkre korrigált hatása.

Kockázati tényezők	Krónikus májbetegség/májzsugor			
	Esetek (N=287)	Kontrollok (N=892)	Nyers EH (95% MT)	Korrigált* EH (95% CI)
Családi állapot				
Házas, vagy élettárssal él	216 (75,5)	747 (84,3)	1,0 (referencia)	1,0 (referencia)
Egyedül álló, külön él, elvált	58 (20,3)	116 (13,1)	1,7 (1,2-2,5)	1,9 (1,2-3,1)
Özvegy	12 (4,2)	23 (2,6)	1,8 (0,88-3,7)	1,6 (0,67-3,7)
Iskolai végzettség				
Legfeljebb általános iskola	86 (30,2)	205 (23,3)	1,0 (referencia)	1,0 (referencia)
Középiskola érettségi nélkül	139 (48,8)	387 (43,9)	0,86 (0,62-1,2)	0,94 (0,61-1,5)
Középiskola érettségivel	46 (16,1)	183 (20,8)	0,60 (0,40-0,90)	0,64 (0,37-1,1)
Főiskolai/egyetemi diploma	14 (4,9)	106 (12,0)	0,31 (0,17-0,58)	0,35 (0,16-0,77)
Anyagi helyzet				
Jó / Nagyon jó	28 (9,8)	122 (13,8)	1,0 (referencia)	1,0 (referencia)
Megfelelő	194 (67,6)	606 (68,5)	1,4 (0,90-2,2)	0,94 (0,53-1,7)
Rossz / Nagyon rossz	65 (22,6)	157 (17,7)	1,8 (1,1-3,0)	0,98 (0,50-1,9)

EH: esély hányados; MT: megbízhatósági tartomány.

Az esetek, kontrollok oszlopokban létszám (%).

\*Korrigálva az életmódbeli tényezőkre, és az életkorra.

A HBV fertőzés prevalenciája 9,8%-nak, míg a HEV fertőzés prevalenciája 8,2%-nak adódott az esetek között. Hasonló megoszlás volt megfigyelhető a kontrollok körében is, 9,7% mindkét hepatitis vírushatás (HBV, HEV). A vizsgálatban résztvevők körében csak 5 fő (0,46%) volt HCV fertőzött, az esetek 1,04%-a (3 fő) és a kontrollok 0,25%-a (2 fő).

A májbetegség és a hepatitis vírushatás közötti nyers és korrigált összefüggés elemzés során sem a HBV (EH: 1,0; MT: 0,67-1,7) sem a HEV (EH: 0,89; MT: 0,55-1,5) nem mutatott összefüggést a betegséggel. Mivel a HEV fertőzés nem volt összefüggésben

a betegséggel, valamint az általunk vizsgált társadalmi-gazdaság tényezőik egyikével sem, ezért nem tudta megmagyarázni a társadalmi-gazdasági helyzet maradék hatását.

A HBV fertőzés statisztikailag összefüggött az oktatással. A vírusfertőzés prevalenciája 13,4 % volt az általános iskolát és 7,5 % a főiskolát, egyetemet végzettek körében. Ugyanakkor a teljes modellbe építve nem változtatta meg az iskolai végzettség és a családi állapot becsült hatását a krónikus májbetegségre.

## **4.2 A szérumszelén kapcsolata a májkárosodás mértékével**

Szelén mérési adatok 281 eset (287 főből) és 778 kontroll (792 főből) esetén álltak rendelkezésre. A vizsgálatban résztvevő szelén értékkel rendelkező személyek főbb jellemzői az 5. táblázatban láthatóak. A kontrollokhoz viszonyítva az esetek idősebbek (54,96 év vs. 53,76 év) voltak, több volt körükben az elhízott ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (36,06% vs. 33,55%), ugyanakkor a kontrollok körében szignifikánsan magasabb volt a túlsúlyosak (25-29,9  $\text{kg/m}^2$ ) aránya (31,97% vs. 42,50%) ( $P=0,009$ ). A kontrollokhoz viszonyítva az esetek még alacsonyabb iskolai végzettségűek ( $P<0,001$ ), nagyobb valószínűséggel ítélték anyagi helyzetüket rossznak vagy nagyon rossznak ( $P=0,02$ ), magasabb volt körükben a nagyivás ( $P<0,001$ ), és a rendszeresen dohányzás ( $P=0,009$ ) prevalenciája. A főzéshez használt zsiradék vonatkozásában nem tudtunk szignifikáns különbséget kimutatni az esetek és kontrollok körében ( $P<0,2$ ).

**5. táblázat.** A szelén mérési értékekkel rendelkezők demográfiai, társadalmi-gazdasági és életmódbeli jellemzői.

	Esetek (N = 281)	Kontrollok (N = 778)	P-érték
Életkor (év)	54,96 ± 5,46	53,76 ± 5,59	0,002
Anyagi helyzet			0,02
Jó/ Nagyon jó	28 (9,96 %)	112 (14,53 %)	
Megfelelő	190 (67,62 %)	533 (69,13 %)	
Rossz/Nagyon rossz	63 (22,42 %)	126 (16,34 %)	
Iskolai végzettség			<0,001
Legfeljebb általános iskola	85 (30,47 %)	174 (22,66 %)	
Középiskola érettségi nélkül	135 (48,39 %)	327 (42,58 %)	
Középiskola érettségivel	45 (16,13 %)	166 (21,61 %)	
Főiskolai/egyetemi diploma	14 (5,02 %)	101 (13,15 %)	
Alkoholfogyasztás			<0,001
Absztinens	34 (13,65 %)	141 (19,42 %)	
Alkoholt ritkán fogyasztó	12 (4,82 %)	82 (11,29 %)	
Mértékletes alkoholfogyasztó	48 (19,28 %)	190 (26,17 %)	
Nagyivó	155 (62,25 %)	313 (43,11 %)	
Dohányzás			0,009
Nem dohányzik	62 (22,46 %)	260 (34,03 %)	
Leszokott	98 (35,51 %)	237 (31,02 %)	
Alkalmi dohányos	10 (3,62 %)	25 (3,27 %)	
Rendszeres (<20 szál/nap)	31 (11,23 %)	81 (10,60 %)	
Erős dohányos (≥20 szál/nap)	75 (27,17 %)	161 (21,07 %)	
Főzéshez használt zsiradék			0,2
Nem használ	12 (4,27 %)	21 (2,70 %)	
Állati eredetű	20 (7,12 %)	36 (4,63 %)	
Növényi eredetű	138 (49,11 %)	421 (54,11 %)	
Mindkettő	111 (39,50 %)	300 (38,56 %)	
TTI – kg/m <sup>2</sup>			0,009
<18,5	7 (2,60 %)	10 (1,32 %)	
18,5-24,9	79 (29,37 %)	172 (22,63 %)	
25-29,9	86 (31,97 %)	323 (42,50 %)	
≥30	97 (36,06 %)	255 (33,55 %)	

A kategorikus adatok létszám (%) formában, az életkor átlag ± szórás formájában van feltüntetve.

A 6. táblázatban a szérumban a selen és a biokémiai markerek szintjei vannak feltüntetve az esetek és kontrollok körében a GOT/GPT arány terciliseknek megfelelően mediánjukkal és IKT-ukkal. A selen szignifikánsan alacsonyabb volt az eset csoportban, szemben a kontroll csoport valamennyi tercilisével. A legalacsonyabb selen szint a szérumban a GOT/GPT arány legmagasabb tercilisében volt megfigyelhető mind az eset (medián: 0,80  $\mu\text{mol/L}$  (IKT: 0,67 - 0,93  $\mu\text{mol/L}$ ), mind a kontrollok körében (medián: 1,03  $\mu\text{mol/L}$  (IKT: 0,93 - 1,15  $\mu\text{mol/L}$ )).

A kontroll csoportban a GOT / GPT arány terciliseiben a GOT értéke nem különbözött érdemben, az arány különbségei a GPT eltéréseiből adódtak. Az eset csoportban a GOT érték legmagasabb volt a GOT / GPT arány 3. tercilisében (medián: 63 U/L (IKT: 37-94 U/L), a GPT szint legmagasabb volt a GOT / GPT arány 1. tercilisében (medián: 42 U/L (IKT: 27-55 U/L)). A  $\gamma\text{GT}$  az esetcsoport valamennyi tercilisében emelkedett volt. Valamennyi biokémiai marker szignifikánsan eltért a vizsgált csoportokban ( $p < 10^{-3}$ ).

**6. táblázat.** A szérumban szelén és a biokémiai markerek (medián (interkvartilis tartomány)) az eset és kontroll csoportokban a GOT/GPT arány terciliseiben.

Biokémiai markerek	Esetek (N=281)*			Kontrollok (N=768)*		
	GOT / GPT arány 1. tercilis (<0,964)	GOT / GPT arány 2. tercilis (0,965-1,44)	GOT / GPT arány 3. tercilis (>1,44)	GOT / GPT arány 1. tercilis (<0,762)	GOT / GPT arány 2. tercilis (0,763-1,00)	GOT / GPT arány 3. tercilis (>1,00)
Szelén (µmol/L)	0,97 (0,86 - 1,12)	0,87 (0,74 - 0,98)	0,80 (0,67 - 0,93)	1,11 (1,02 - 1,23)	1,10 (0,98 - 1,19)	1,03 (0,93 - 1,15)
GOT (U/L)	30 (21 - 42)	40 (25 - 52)	63 (37 - 94)	23 (20 - 27)	22 (19 - 27)	24 (20 - 29)
GPT (U/L)	42 (27 - 55)	33 (21 - 47)	31 (20 - 44)	36 (30 - 46)	25 (20 - 32)	18 (14 - 25)
GOT / GPT arány	0,78 (0,67 - 0,87)	1,18 (1,08-1,28)	1,84 (1,6-2,31)	0,64 (0,58 - 0,71)	0,88 (0,81-0,95)	1,26 (1,13-1,50)
γGT (U/L)	101 (62 - 176)	128 (73 - 196)	168 (87 - 426)	50 (33 - 76)	39 (28 - 62)	32 (23 - 46)
AP (U/L)	181 (136 - 237)	198 (146 - 246)	225 (184 - 330)	183 (150 - 221)	177 (144 - 203)	176 (148 - 203)
ALB (g/L)	46 (44 - 48)	46 (42 - 47)	43 (38 - 46)	47 (45 - 49)	46 (43 - 48)	46 (43 - 48)
BIL (µmol/L)	14 (11 - 20)	17 (13 - 21)	21 (14 - 33)	12 (9 - 15)	12 (9 - 16)	11 (8 - 15)

IKT: Interkvartilis Tartomány; GOT: Glutamát -Oxalacetát Aminotranszferáz; γGT: Gamma-Glutamil Transzferáz; GPT Glutamát-Piruvát Aminotranszferáz; AP: Alkaline phosphatase; ALB: Albumin; BIL: Bilirubin

\*10 résztvevő esetében a szelén, vagy a GOT, vagy a GPT érték hiányzott, ezért nem kerültek bevonásra az elemzésbe.

A biokémiai markerek és a szelén szint közötti egyszerű lineáris regressziós vizsgálat eredményei a 7. táblázatban láthatóak. Az esetek körében a szelén szignifikáns összefüggést mutatott albumin és a bilirubin szintekkel. Ahogy emelkedett a GOT szint, úgy csökkent a szelén szint, bár ezt az összefüggést statisztikailag nem tudtuk szignifikánsan kimutatni. Emelkedett GOT / GPT, bilirubin arány csökkent szelén szinttel járt együtt.

A szérumban a kontroll csoportban szignifikánsan csökkent a bilirubin szint emelkedésével és a GOT, illetve a GOT / GPT arány növekedésével. Emelkedett GPT szinthez emelkedett szelén szint társult (7. táblázat).

**7. táblázat.** A szérumban a szelén szint és a vizsgált biokémiai markerek kapcsolata

Biokémiai markerek	Szérumban szelén átlag különbség ( $\mu\text{mol/L}$ ) a biokémiai markerekben 100 egység különbségre vonatkoztatva			
	Esetek		Kontrollok	
	(95% MT)	P-érték	(95% MT)	P-érték
GOT (U/L)	-0,0394 (-0,0825; 0,0039)	0,07	-0,1208 (-0,2346; -0,0071)	0,04
GPT (U/L)	0,0701 (-0,0380; 0,1780)	0,2	0,0071 (0,0387; 0,1951)	0,003
GOT / GPT arány	-0,0476 (-0,0733; -0,0220)*	<0,001	-0,0950 (-0,1233; -0,0685)*	<0,001
$\gamma$ GT (U/L)	-0,0053 (-0,0118; 0,0010)	0,1	0,0035 (-0,0194; 0,0263)	0,8
AP(U/L)	-0,1519 (-0,0347; 0,0043)	0,1	-0,0075 (-0,0281; 0,0133)	0,5
ALB (g/L)	0,5596 (0,2857; 0,8334)	<0,001	0,0589 (-0,0424; 0,1594)	0,3
BIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	-0,3409 (-0,5130; -0,1688)	<0,001	-0,2047 (-0,3931; -0,0163)	0,03

MT: megbízhatósági tartomány; GOT: Glutámát -Oxálacetát Aminotranszferáz;  $\gamma$ GT: Gamma-Glutamil Transzferáz; GPT Glutámát-Piruvát Aminotranszferáz; AP: Alkaline phosphatase; ALB: Albumin; BIL: Bilirubin

\*Az arányban megfigyelhető egység különbségre vonatkoztatva.

### **4.3 Az életkor, életmód és a társadalmi-gazdasági helyzet hatása a szérumban a szelén szintjére az általános populációban**

A szelén és az életkor, a társadalmi-gazdasági és az egészségmagatartási tényezők közötti kapcsolat egyszerű lineáris regressziós elemzésének eredményei a 8. táblázatban láthatók.

A szérumban a szelén szignifikánsan alacsonyabbnak adódott az idősebb (55-64 éves) korcsoportban szemben a 45-54 korcsoporttal. Az életkor szelén szintre kifejtett hatása a többi kockázati tényezőre történő korrigálást követően is megmaradt. A szelén koncentrációja az iskolai végzettség emelkedésével párhuzamosan nőtt, mind a nyers, mind pedig a korrigált elemzés során. A szelén szint szignifikánsan alacsonyabb volt a nagyivók és a rendszeresen dohányzók körében összevetve az alkoholt nem fogyasztókkal, illetve a nem dohányzókkal. Az életmódbeli tényezők hatása az egyén szelén szintjére a korrigálást követően is megmaradt.

A szérumban a szelén szignifikánsan magasabbnak adódott a növényi-, valamint a növényi és állati eredetű zsiradékot együttesen (mindkettőt) használók körében. Ez az összefüggés a korrigált elemzésben is megmaradt (8. táblázat).

**8. táblázat.** Az életkor, életmód, társadalmi-gazdasági helyzet, valamint a táplálkozás és a szérum szelén szint közötti összefüggés az általános populációban

	Szérum szelén átlag különbség (µmol/L) (95% MT)		P-érték
	Nyers	Korrigált*	
Életkor (év)			
45-54	referencia	referencia	
55-64	-0,0427 (-0,0665; -0,01886)	-0,0343 (-0,0603; -0,0085)	0,009
Anyagi helyzet			
Jó/ Nagyon jó	referencia	referencia	
Megfelelő	0,0025 (-0,0319; 0,0368)	0,0237 (-0,0119; 0,0592)	0,2
Rossz/Nagyon rossz	-0,0132 (-0,0562; 0,0298)	0,0184 (-0,0280; 0,0646)	0,4
Iskolai végzettség			
Legfeljebb általános iskola	referencia	referencia	
Középiskola érettségi nélkül	0,0537 (0,0228; 0,0844)	0,0458 (0,0120; 0,0795)	0,008
Középiskola érettségivel	0,0643 (0,0287; 0,0999)	0,0479 (0,0082; 0,0874)	0,02
Főiskolai/egyetemi diploma	0,0670 (0,0260; 0,1080)	0,0529 (0,0071; 0,0989)	0,02
Alkoholfogyasztás			
Absztinens	referencia	referencia	
Alkoholt ritkán fogyasztó	-0,0162 (-0,0623; 0,0300)	-0,0186 (-0,0649; 0,0279)	0,4
Mértékletes alkoholfogyasztó	-0,0044 (-0,0414; 0,0324)	-0,0087 (-0,0463; 0,0287)	0,6
Nagyivó	-0,0439 (-0,0776; -0,0103)	-0,0411 (-0,0756; -0,0067)	0,02
Dohányzás			
Nem dohányzik	referencia	referencia	
Leszokott	0,0170 (-0,0124; 0,0463)	0,0208 (-0,0095; 0,0510)	0,2
Alkalmi dohányos	-0,0470 (-0,1155; 0,0214)	-0,0420 (-0,1117; 0,0274)	0,2
Rendszeres (<20 szál/nap)	-0,0476 (-0,0891; -0,0060)	-0,0518 (-0,0957; -0,0078)	0,02
Erős dohányos (≥20 szál/nap)	-0,0443 (-0,0771; -0,0116)	-0,0396 (-0,0765; -0,0027)	0,04
Főzéshez használt zsiradék			
Egyiket sem / nem sütnek/ főznek otthon	referencia	referencia	
Állati eredetű	0,0295 (-0,0606; 0,1195)	0,0527 (-0,0553; 0,1608)	0,4
Növényi eredetű	0,1103 (0,0370; 0,1837)	0,1085 (0,0163; 0,2008)	0,02
Mindkettő	0,0899 (0,0158; 0,1639)	0,0986 (0,0057; 0,1914)	0,04
TTI (kg/m <sup>2</sup> )			
18,5-24,9	referencia	referencia	
<18,5	-0,0715 (-0,1789; 0,0357)	-0,0642 (-0,1838; 0,0555)	0,3
25-29,9	0,0282 (-0,0028; 0,0594)	0,0076 (-0,0254; 0,0406)	0,6
≥30	0,0129 (-0,0196; 0,0454)	-0,0156 (-0,0506; 0,0194)	0,4

MT: megbízhatósági tartomány, TTI: testtömeg index

\*Egymásra korrigálva.

## 5. MEGBESZÉLÉS

A krónikus májbetegség, májzsugor etiológiai hátterét feltáró vizsgálat a HMAP keretén belül jött létre, azzal a céllal, hogy a magyarországi magas krónikus májbetegség, májzsugor okozta korai halálozás hátterében álló etiológiai tényezőket feltárja.

Mivel a krónikus májbetegség, májzsugor okozta korai halálozás a férfiak körében a legmagasabb, valamint mivel a korai halálozás a 65 éves kor előtti halálozást vizsgálja, továbbá tekintettel arra, hogy a betegség gyakorisága a 45 éves kortól emelkedik, vizsgálatunk a 45-64 éves férfiak körében került kivitelezésre.

A vizsgálatba bevont megyék kiválasztásánál figyelembe vettük a betegség gyakoriságában megjelenő regionális különbségeket az ország keleti és nyugati megyéi között. Fontos szempont volt az is, hogy ezek a megyék voltak az elsők, melyek csatlakoztak a HMAP-hoz, tehát az adatszolgáltatás megbízhatóságát, pontosságát megnöveli a háziiorvosi praxisok több éves munkatapasztalata.

A kutatás tervezése során – a mintaelemszám meghatározásánál – figyelembe vettük a vizsgálat alapját képező HMAP korábbi tapasztalatait. A vizsgálati populáció meghatározásánál 25%-os visszautasítási aránnyal számoltunk, mind a májbetegség diagnózisával lejelentettek, mind pedig a kontrollok körében. A tervezett 1600 fős – 400 eset és 1200 kontroll – vizsgálati mintából, 1079 fő vett részt a vizsgálatba, a tervezett minta megközelítőleg 70%-a.

Egy korábbi a HMAP keretén belül végzett vizsgálat, rejtett morbiditás vizsgálat (RMV) eredményei alapján 3-10 %-os rejtett morbiditással is számoltunk a kontroll csoportban. Az esetverifikációt követően a 892 fő kontrollból 100 fő (11%) felelt meg májbetegség kritériumának.

A vizsgálat kezdetén a háziiorvosok 692 főt jelentettek le májbetegség diagnózisával, melyből 407 fő vett részt a vizsgálatba, tehát az esetek körében 41%-os, a kontrollok körében 25%-os volt a visszautasítási arány. A 407 vizsgálatba részt vett eset közül viszont csupán 187 fő (46%) felelt meg az általunk felállított diagnosztikai kritériumoknak. A vizsgálatba bevont esetek megközelítőleg fele tévesen lett májbetegként lejelentve, ez az arány jelentősen meghaladta a RMV tapasztalata alapján feltételezett 15%-ot. A túldiagnosztizálás-e magas szintje felhívja a figyelmet a magyarországi krónikus májbetegségekre vonatkozó egészségstatisztikai adatok esetleges hitelességi problémáira. Korábbi vizsgálatok tapasztalatai alapján a háziiorvosok pusztán az expozíció

(jelentős alkoholfogyasztás) tényének ismeretében hajlamosak a krónikus májbetegség diagnózisát vélelmezni a diagnosztikus tünetek és leletek hiányában. Ugyanakkor, a más problémával hozzájuk forduló, alkohol problémával nem küzdő (vagy erről nem ismert) betegek esetén rutinszerűen nem vizsgálják a krónikus májbetegség tüneteit. A HMAP korábbi tapasztalata is azt mutatja, hogy a háziorvosok nem feltétlenül alkalmazzák a májbetegség diagnosztikai kritériumait a mindennapi gyakorlatban. A kiválasztási hibát elkerülendő vizsgálatunk kezdetén igyekeztünk kizárni a vizsgálatból azokat a személyeket, akik a vizsgált expozícióval kapcsolatban kerültek a látóterünkbe (Alkoholbeteg Gondozó Intézetben kezeltek), ennek kivédésére azonban a háziorvosi gyakorlat ismeretében csak részben volt lehetőség. Továbbá, azokat a májbetegeket, akik nem feleltek meg a májbetegség diagnosztikai kritériumainak, kizártuk a vizsgálatból, ezáltal is csökkentve az esetlegesen felmerülő torzítások mértékét.

Vizsgálatunk további korlátját jelenti, hogy nem történtek olyan eszközös vizsgálatok, mint a hasi ultrahang, májbiopszia. E vizsgálatok hiányában a krónikus májbetegség típusának pontos diagnosztikus meghatározására nem kerülhetett sor. Ennek természetesen etikai akadályai is voltak.

A vizsgálatunk előnyét jelenti ugyanakkor, hogy mind a megbetegedés meglétét, mind az expozíciós tényezőket egységesen, standard módszereket alkalmazva határoztuk meg, a terepmunka minőségét ellenőriztük.

Az életmódbeli- és a társadalmi-gazdasági tényezők májbetegségre kifejtett hatásának vizsgálatakor erősen szignifikáns összefüggést találtunk a májbetegség és a problémás alkoholfogyasztás, a korábbi dohányzás, illetve az erős dohányzás, a párkapcsolat hiánya, illetve az egyén saját megítélése szerint rossz/nagyon rossz anyagi helyzete között, míg a magas iskolai végzettség kockázat csökkentő hatású volt.

Az életmódbeli tényezők (alkoholfogyasztás, dohányzás) májbetegségre kifejtett hatása vizsgálatunkban más tanulmányok eredményeihez hasonlóan alakult (Popova, 2007; Grant, 1988; Saunders, 1993; Gramenzi, 2006, Chen, 2003, Warren, 2009, Gershwin, 2005) (3. táblázat).

A társadalmi-gazdasági tényezőket egyszerű logisztikus regressziós elemzés során erős összefüggést mutattak a krónikus májbetegséggel. Amennyiben azt feltételezzük, hogy társadalmi-gazdasági tényezők hatását az életmódbeli tényezők mediálják, akkor ez a hatás az életmódbeli tényezőkre korrigálva megszűnt volna. A családi állapot és az iskolai végzettség hatása azonban az egészségmagatartási tényezőkre történő korrigálást követően is megmaradt, az anyagi helyzet hatása ugyanakkor eltűnt. Vagyis az anyagi helyzet

májbetegségekre kifejtett hatása teljes egészében az egészségmagatartási tényezőkön keresztül érvényesült. Ezen jelenség magyarázatára több elmélet is lehetséges. A társadalmi-gazdasági tényezők legalábbis részben az életmódbeli tényezőkön keresztül hatnak a betegségek kialakulására. Az alacsony társadalmi-gazdasági helyzetű egyéneknek (alacsony iskolai végzettségűek, rossz/nagyon rossz anyagi helyzetűek) általában az egészségre kedvezőtlenül ható életstílust / egészségmagatartást követik, melynek következtében gyakoribb körökben a betegségek gyakorisága (Stringhini, 2010; Stringhini, 2011). Tekintettel arra, hogy vizsgálatunkban az iskolai végzettség és a családi állapot kapcsolata májbetegséggel a vizsgált életmódbeli tényezőkre történő korrigálást követően is megmaradt, arra következtethetünk, hogy e tényezők nem kizárólagosan a vizsgált életmódbeli tényezőkön keresztül hatnak a májbetegség kockázatára (4. táblázat). Lenni kell a vizsgáltakon kívül egyéb más tényezőknek, melyek kapcsolatban állnak az egyén társadalmi-gazdasági helyzetével és a krónikus májbetegséggel, májzsugorral is. Népegészségügyi szempontból fontos lenne ezen kockázati tényezők (mediátorok) azonosítása.

Meglepő ugyanakkor, hogy az egyén anyagi helyzetének hatása a krónikus májbetegség kockázatára teljes egészében az életmódbeli tényezőknek volt tulajdonítható (4. táblázat). Az anyagi helyzet jellemzésére annak szubjektív megítélését alkalmaztuk. Egy a magyar felnőtt lakosság körében készült tanulmány, az egészség és az egyén társadalmi-gazdasági státuszának szubjektív és objektív mérőeszközei közötti összefüggést vizsgálta. A vizsgálat eredményeként, azt a következtetést vonták le, hogy a SES (Self-Assessment) bizonyítottan a felnőttkori pszichoszociális egészség és az egészségmagatartások szignifikáns előrejelzője. Azt az eredményt kapták, hogy serdülőkorban az objektív társadalmi helyzet-indikátorok (szülők foglalkozása, iskolai végzettsége) korlátozottan hatott a serdülők egészségi állapotára, addig a társadalmi helyzet szubjektív megítélése jelentősen befolyásolja a serdülők egészségi állapotát, önértékelését, mely a későbbiekben közvetett befolyást gyakorol a serdülő egészségi állapotára (Piko, 2007). Egy magyarázata lehet ennek a feltevésnek a kutatásunk eredményére, miszerint egy szubjektív társadalmi-gazdasági helyzet jellemző egyértelműbben kapcsolódott az életmódon keresztül a megbetegedéshez, mint az objektív jellemzők. Wilkinson már a 90-es években arra az eredményre jutott, mely szerint a társadalmi-gazdasági helyzetnek nem az abszolút szintje fontos az egyén egészségi állapota szempontjából, hanem a relatív állapotából adódó egyenlőtlenség (Wilkinson, 1999; Wilkinson, 2003). Vizsgálatunk egy empirikus bizonyítéka lehet ennek az elméletnek.

Másfelől nézve viszont kutatásunk eredménye támogatja azt a szemléletet is, mely szerint az alacsony társadalmi-gazdasági státuszú férfiak körében megfigyelhető krónikus májbetegség, májzsugor magas kockázatát nem lehet pusztán az egészségmagatartási tényezőknek tulajdonítani, ez csak a probléma leegyszerűsítése lenne. Továbbá, mivel a betegség státuszának meghatározása és a kockázati tényezők jelenlétének becslése egy azon időben történt, néhány esetben előfordulhatott, hogy az adott kockázati tényező nem a betegség oki tényezője, hanem pusztán annak következménye volt. Figyelembe véve a vizsgált kockázati tényezők jellegét, ez befolyásolhatja krónikus májbetegség, májzsugor és a családi állapot, valamint az anyagi helyzet közötti összefüggés vizsgálatkor kapott eredményeket. A részvételi arány további torzítást eredményezhetett, amely kihathat a társadalmi-gazdasági státusz és a májbetegség közötti összefüggésünk eredményére. Mindazonáltal, nem az volt a szándékunk, hogy megbecsüljük e kockázati tényezők populációs előfordulását, hanem hogy tanulmányozzuk a májbetegséggel való összefüggésük erősségét. Ha e tényezők összefüggésének erőssége az esetek és kontrollok körében hasonló, mint a nem válaszolók körében, akkor ezek a kiválasztási hibák alig torzították az összefüggés mértékét (Petrovski, 2011).

Az elfogyasztott alkohol mennyiségén túl, minősége is szerepet játszik a májkárosodásban (Szucs, 2005). Ennek ellenére nem tudtunk szignifikáns összefüggést kimutatni a májkárosodás és az elfogyasztott alkohol minősége (forrása) között. Az összefüggés hiánya valószínűleg annak tulajdonítható, hogy nagyon sok volt a hiányzó adatunk e kategóriákban.

A hepatitis vírusfertőzések és a májkárosodás közötti összefüggés közismert (Donato, 1997; Rantala, 2008). A hepatitis vírusfertőzés önállóan, vagy más kockázati tényezővel együttesen megnöveli a krónikus májbetegség, májzsugor kialakulását (Hassan, 2002). Vizsgálatunkban majdnem minden 10-dik résztvevő átesett HBV vagy HEV fertőzésen. Szignifikáns összefüggést viszont nem tudtunk kimutatni a vírusfertőzések és a májbetegség vonatkozásában, aminek egyik magyarázata lehet, hogy a vizsgálatunkba prevalens esetek kerültek beválasztásra, tehát azok az eset, akiknél a betegség gyors lefolyású volt kis valószínűséggel kerültek kiválasztásra. Ennek következtében a vírus hepatitis hatása, amely jellemzően rossz prognózissal jár, alulbecsült lett.

A GOT / GPT arány a májbetegség súlyosságának markere lehet, ezért az eset-, valamint a kezdődő májbetegség detektálására a kontroll csoportot is GOT / GPT arány alapján tercilisekre osztottuk.

A szelén szint csökkenés párhuzamot mutatott a májbetegség súlyosságával. A szelén szignifikánsan alacsonyabbnak adódott az eset csoportban, szemben a kontroll csoport valamennyi tercilisével. Szelén mérési eredményeinket összehasonlítva más tanulmány eredményeivel elmondható, hogy résztvevőink szelén szintje, (mediánjukat tekintve) függetlenül a májbetegség meglététől, vagy hiányától döntően közepes szintűnek mondható ( $0.76-1.27 \mu\text{mol/L}$ ). Ugyanakkor, a GOT / GPT arány növekedésével párhuzamosan csökkent a szérumban szelén szintje. Az esetek legmagasabb tercilisében a betegek egy része alacsony szelén szinttel rendelkezett ( $<0.76 \mu\text{mol/l}$ ) (Neve, 1991a) (6. táblázat). A szelén szint vizsgálati eredményeinkhez hasonló eredményeket kaptak Alfthan és mtsai. is 1992-es tanulmányukban, bár ők a szelén koncentrációt az egészséges lakosság körében vizsgálták. Eredményeik során a szérumban szelén koncentrációt  $0,70 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$ -nak, (terjedelme:  $0,41-1,18 \mu\text{mol/l}$ ) találták (Alfthan, 1992). Szelén mérési értékeinket összevetve az Egyesült Államokban (Sullivan, 1979) és Norvégiában (Aaseth, 1982) mért értékekkel, jelentősen alacsonyabbnak adódtak.

A biokémiai markerek szintjeit tanulmányozva a májbetegséggel összefüggésben, azok a májsérülés mértékének megfelelően viselkedtek, mind az esetek, mind a kontrollok körében. Egyedül a GPT szintnél figyelhető meg, hogy jelentősen lecsökkent a GOT / GPT arány harmadik tercilisében (6. táblázat). A GPT ezen tulajdonsága, akkor volt észlelhető, amikor a májbetegség még nem manifesztálódott, a klinikai tünetek megjelenése előtt. Ilyenkor a GOT / GPT arány jelentősen megemelkedik, ami GPT szint csökkenéséből eredt (Miyake, 1979). Manifesztálódott megbetegedés esetén mind a GOT, mind pedig a GPT érték megemelkedett volt. Feltehetően ennek köszönhető, hogy az összefüggés vizsgálatunkban a magasabb GPT szint magasabb szelén szinttel párosult a kontroll csoportban. Ez az eredményünk összhangban van az Egyesült Államok „National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III.)” (Ruhl, 2003.), valamint egy Lengyel tanulmány eredményeivel (Czuczejko, 2003).

A szérumban szelén szint erősen korrelál a májkárosodás szintjével, melyet a szérumban albumin, bilirubin és a GOT / GPT arány jellemez (7. táblázat). Ezek eredmények összhangban vannak a legtöbb eddigi tanulmánnyal (Valimaki, 1991; Thuluvath, 1992; Casaril, 1989; Nyblom, 2004; Sorbi, 1999; Nyblom, 2006; Nyblom, 2007), bár egy korábbi tanulmány azt mutatja, hogy a szelén csökkent cirrhotikus betegeknél, de a betegség súlyossága nem befolyásolja (Martínez-Peinado, 2010.). Csökkent szelén szint szignifikánsan összefüggött az emelkedett GOT, BIL és GOT / GPT aránnyal a kontroll csoportban is (7. táblázat). Tanulmányunk eredményei alapján azt feltételezzük, hogy a

szelén szorosan összefügg a májkárosodás mértékével, a máj biokémiai markereinek változásával. A szelén szint változás már a májbetegség korai szakaszában, még a klinikai tünetek megjelenése előtt kimutatható.

Korábbi tanulmány kimutatta, hogy a szelén koncentráció szignifikánsan csökkent az életkor emelkedésével (55 éves kor felett) (Lloyd, 1983). Mi is azt találtuk, hogy az átlag szelén szint alacsonyabb volt az idősebb korcsoportban. Whitfield és társai tanulmányunkkal ellentétes eredményt kaptak, esetükben az életkor növekedésével nőtt a szelén koncentráció, feltehetőleg ezen eredményük az 50 éves kor feletti vitaminpótlásának volt tulajdonítható (Whitfield, 2010) (8. táblázat).

A krónikus alkoholfogyasztás mikrotápanyag deficithez vezethet, illetve befolyásolhatja a tápanyag felvételét (Gueguen, 2003; Van Gossum, 1996). Tanulmányunkban a nagyivóknak szignifikánsan alacsonyabb volt a szelén szintje, mint az alkoholt nem fogyasztóknak, hasonlóan korábbi tanulmányokhoz (Lecomte, 1994; Filiberti, 1997; Ringstad, 1993) (8. táblázat).

A rendszeresen dohányzóknak is szignifikánsan alacsonyabb volt a szelén szintjük, szemben a nem dohányzókkal, ezek az eredmények összhangban vannak Whitfield és Galant korábbi tanulmányainak eredményeivel (Whitfield, 2010; Galan, 2005) (8. táblázat).

A vér szelén koncentrációja általában kapcsolatban áll bizonyos ételek fogyasztásával (Galan, 2005). A növényi, valamint a növényi és állati zsiradékot együttesen használók körében szignifikánsan magasabb volt a szelén szint, szemben ezen zsiradékokat nem használókkal (8. táblázat).

A társadalmi-gazdasági tényezők közül a szelén összefüggésben volt az résztvevők iskolai végzettségével. Más tanulmányokhoz hasonlóan a magasabb iskolai végzettségűeknek magasabb volt a szelén szintje, szemben a legfeljebb nyolc általános iskolát végzettekkel (Berr, 1998; Kilander, 2001). Az egyén anyagi helyzete nem befolyásolta a szelén szintjét a szérumban (8. táblázat).

A szelén és a krónikus májbetegség, májzsugor közötti összefüggés vizsgálatunk hátránya a vizsgálat típusa (keresztmetszeti vizsgálat). A szelén és a krónikus májbetegség, májzsugor közötti összefüggés vizsgálat eredményei nemcsak a betegség szelénre kifejtett hatását tükrözik, hanem a szelén hatását a betegség kockázatára és progressziójára. További vizsgálatok szükségesek annak megállapítására, hogy a szelén pótlás megelőzheti-e a krónikus májbetegség, májzsugor kialakulását, vagy lassíthatja-e annak progresszióját (Yu, 1989; Yu, 1991).

Bár a dohányzás és az alkohol fogyasztás bármely népegészségügyi program elsődleges prioritásai közé kell, hogy tartozzon, eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy az alacsonyabb társadalmi-gazdasági helyzetben lévők körében megfigyelhető magasabb krónikus májbetegség teher egyéb tényezőknek is tulajdonítható. Ezek megismerése mellett, hogy segítené a krónikus májbetegségek epidemiológiájának jobb megértését, esetlegesen további eredményes beavatkozásokat tenne lehetővé a krónikus májbetegségek megelőzése érdekében.

## 6. ÖSSZEFOGLALÁS

A magyar lakosság krónikus májbetegség, májzsugor okozta korai halálózása nemzetközi összehasonlításban igen kedvezőtlen. A magas krónikus májbetegség okozta halálózás mögött álló okok feltárására a háziorvosi alapellátásra épülő eset-referencia, valamint ebbe ágyazott keresztmetszeti vizsgálat került kivitelezésre 1079 45-64 éves, férfi bevonásával. Célunk az volt, hogy a krónikus májbetegség, májzsugor és az életmódbeli tényezők (alkoholfogyasztás, dohányzás, testmozgás, táplálkozás), hepatitis vírusfertőzés (B, C, E), valamint a társadalmi-gazdasági helyzet (iskolai végzettség, családi állapot, anyagi helyzet) közötti összefüggést megvizsgáljuk. További kutatási kérdés volt, hogy az életmódbeli tényezők, milyen mértékben magyarázzák a társadalmi-gazdasági helyzet májbetegséggel való kapcsolatát. Vizsgáltuk ezen kívül, hogy milyen kapcsolat van a szelén szelén szint és a krónikus májbetegség súlyossága, valamint az egyén életkora, életmódja, illetve társadalmi-gazdasági helyzete között.

A betegség és a kockázati tényezők közötti összefüggést egyszerű és többszörös logisztikus, illetve lineáris regressziós módszerrel, a laboratóriumi paraméterek csoportok közötti összehasonlítását Kruskal-Wallis ANOVA-val végeztük.

A krónikus májbetegség, májzsugor kockázatát jelentősen megnövelte a nagyivás, a rendszeres dohányzás, a párkapcsolat hiánya, illetve a rossz anyagi helyzet. A betegség kockázatát csökkentette a magas iskolai végzettség. A társadalmi-gazdasági tényezők összefüggése a májbetegséggel az életmódbeli tényezőkre történő korrigálást követően is megmaradt, kivételt képez az anyagi helyzet, melynek hatása a korrigálást követően megszűnt.

A szelén szignifikáns összefüggést mutatott a máj biokémiai markereivel, úgy mint a GOT, GPT, GOT / GPT, albumin, bilirubin szintekkel, változása már a májbetegség korai stádiumában kimutatható volt, még a tünetek megjelenése előtt.

Az átlag populációban a szelén koncentráció szignifikánsan alacsonyabb volt az idősebbek, nagyivók, rendszeresen dohányzók, illetve emelkedett a magasabb iskolai végzettségűek, és a főzéshez növényi zsiradékot (is) használók körében.

Az eredményeink alapján a krónikus májbetegség, májzsugor okozta rendkívül kedvezőtlen korai halálózás csökkentésében az alkoholfogyasztás és a dohányzás visszaszorítása elsődleges szerepet kell, hogy kapjon, ugyanakkor egyéb fontos kockázati tényezők azonosítása segíthet további preventív intervenciók azonosításában.

## 7. SUMMARY

Mortality of chronic liver disease (CLD) and cirrhosis in the Hungarian population has been high in international comparison. To explore the determinants of chronic liver diseases in the Hungarian population, we performed a case-reference, as well as an embedded cross-sectional study in general practices in 1079 men aged 45-64 years. Our goal was to examine the relationship between CLD and cirrhosis, and lifestyle factors (alcohol consumption, smoking, physical activity, nutrition), viral hepatitis (B, C, E), as well as socio-economic status (educational level, marital status, financial status). An additional research question was how much lifestyle factors explain the relationship between the socio-economic factors and liver disease. In addition, the relationship of serum selenium level with liver damage, and with age, lifestyle and socio-economic factors was also studied.

Simple and multiple logistic as well as linear regression methods were used to study the relationship between disease and risk factors; the comparison of laboratory parameters between groups was performed by the Kruskal-Wallis ANOVA method.

The risk of CLD and cirrhosis was doubled by heavy drinking, regular smoking, bad financial situation and if someone lived alone. This risk was reduced by high school education. The relationship between liver disease and socio-economic factors (education, marital status) remained after correction for lifestyle factors. Bad financial situation was not related to liver disease after correction for lifestyle factors.

The selenium was significantly associated with liver biochemical markers such as GOT, GPT, GOT / GPT, albumin, bilirubin levels, and the change could be detected at an early stage of liver disease, before symptoms appeared.

In persons without signs and symptoms of liver disease elderly persons, heavy drinkers and regular smokers had significantly lower concentration of selenium, while higher level of education and consumption of vegetable cooking oil increased it.

Based on the results, reduction of the alcohol consumption and smoking should have a priority among actions aiming to reduce the high premature mortality from CLD and cirrhosis, while identification of other important risk factors should help in developing other preventive interventions.

## 8. IRODALOMJEGYZÉK

Aaseth J, Alexander J, Thomassen Y, Blomhoff JP, Skrede S. Serum selenium levels in liver diseases. *Clin Biochem.* 1982;15(6):281-3.

Aertgeerts B, Buntinx F. Screening for alcohol abuse. *Br J Gen Pract.* 2001;51(467):492-3.

Aertgeerts B, Buntinx F, Ansoms S, Fevery J. Screening properties of questionnaires and laboratory tests for the detection of alcohol abuse or dependence in a general practice population. *Br J Gen Pract.* 2001;51(464):206-17.

Alfthan G, Bogye G, Aro A, Feher J. The human selenium status in Hungary. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1992;6(4):233-8.

Austin H, Hill HA, Flanders WD, Greenberg RS. Limitations in the application of case-control methodology. *Epidemiol Rev.* 1994;16(1):65-76.

Berr C, Coudray C, Bonithon-Kopp C, Roussel AM, Mainard F, Alperovitch A. Demographic and cardiovascular risk factors in relation to antioxidant status: the EVA Study. *Int J Vitam Nutr Res.* 1998;68(1):26-35.

Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J Hepatol.* 2007;46(5):827-39.

Burk RF, Early DS, Hill KE, Palmer IS, Boeglin ME. Plasma selenium in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27(3):794-8.

Burri J, Haldimann M, Dudler V. Selenium status of the Swiss population: assessment and change over a decade. *J Trace Elem Med Biol.* 2008;22(2):112-9.

Casaril M, Stanzial AM, Gabrielli GB, Capra F, Zenari L, Galassini S, et al. Serum selenium in liver cirrhosis: correlation with markers of fibrosis. *Clin Chim Acta.* 1989;182(2):221-7.

Chen ZM, Liu BQ, Boreham J, Wu YP, Chen JS, Peto R. Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs. 17,000 cirrhosis deaths. *Int J Cancer.* 2003;107(1):106-12.

Chinn DJ, White M, Harland J, Drinkwater C, Raybould S. Barriers to physical activity and socioeconomic position: implications for health promotion. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(3):191-2.

Czuczejko J, Zachara BA, Staubach-Topczewska E, Halota W, Kedziora J. Selenium, glutathione and glutathione peroxidases in blood of patients with chronic liver diseases. *Acta Biochim Pol*. 2003;50(4):1147-54.

Demográfiai Évkönyv, 2009. Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 2010.

Diplock AT. The role of antioxidants in clinical practice. *Br J Clin Pract*. 1990;44(7):257-8.

Diplock AT. Mineral insufficiency and cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1990;7(2-3):193-8.

DMDB. European Detailed Mortality Database, World Health Organization, <http://data.euro.who.int/dmdb/>. 2011.

Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero ML, Tomasoni V, Fasola M, et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. Brescia HCC Study. *Hepatology*. 1997;26(3):579-84.

Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA*. 1984;252(14):1905-7.

Filiberti R, Giacosa A, Brignoli O. High-risk subjects for vitamin deficiency. *Eur J Cancer Prev*. 1997;6 Suppl 1:S37-42.

Galan P, Viteri FE, Bertrais S, Czernichow S, Faure H, Arnaud J, et al. Serum concentrations of beta-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(10):1181-90.

Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology*. 2005;42(5):1194-202.

Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, Kuria F, Loggi E, Andreone P, et al. Review article: alcoholic liver disease--pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(8):1151-61.

Grant BF, Dufour MC, Harford TC. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 1988;8(1):12-25.

Guarini P, Stanzial AM, Olivieri O, Casaril M, Galvani S, Pantalena M, et al. Erythrocyte membrane lipids and serum selenium in post-viral and alcoholic cirrhosis. *Clin Chim Acta.* 1998;270(2):139-50.

Gueguen S, Pirollet P, Leroy P, Guillard JC, Arnaud J, Paille F, et al. Changes in serum retinol, alpha-tocopherol, vitamin C, carotenoids, zinc and selenium after micronutrient supplementation during alcohol rehabilitation. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(4):303-10.

Haldimann M, Venner TY, Zimmerli B. Determination of selenium in the serum of healthy Swiss adults and correlation to dietary intake. *J Trace Elem Med Biol.* 1996;10(1):31-45.

Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology.* 2002;36(5):1206-13.

Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.* 2006;74(5):756-62.

Hughes K, Choo M, Kuperan P, Ong CN, Aw TC. Cardiovascular risk factors in relation to cigarette smoking: a population-based survey among Asians in Singapore. *Atherosclerosis.* 1998;137(2):253-8.

Hulshof KF, Lowik MR, Kok FJ, Wedel M, Brants HA, Hermus RJ, et al. Diet and other life-style factors in high and low socio-economic groups (Dutch Nutrition Surveillance System). *Eur J Clin Nutr.* 1991;45(9):441-50.

IPAQ. International Physical Activity Questionnaire.  
<http://www.ipaq.ki.se/questionnaires/IQLoTELrev111402.pdf>. 2002.

Jablonska-Kaszewska I, Swiatkowska-Stodulska R, Lukasiak J, Dejneka W, Dorosz A, Dabrowska E, et al. Serum selenium levels in alcoholic liver disease. *Med Sci Monit.* 2003;9 Suppl 3:15-8.

Kafai MR, Ganji V. Sex, age, geographical location, smoking, and alcohol consumption influence serum selenium concentrations in the USA: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Trace Elem Med Biol.* 2003;17(1):13-8.

Kardos L, Széles Gy, V Hajdú P, Bordás I, Ádány R Az emésztőrendszeri betegségek morbiditása és az általuk okozott halálozás alakulása hazánkban. In: Adány R. (szerk.): A magyar lakosság egészségi állapota az ezredfordulón. *Medicina*, Budapest, 2003.

Kilander L, Berglund L, Boberg M, Vessby B, Lithell H. Education, lifestyle factors and mortality from cardiovascular disease and cancer. A 25-year follow-up of Swedish 50-year-old men. *Int J Epidemiol.* 2001;30(5):1119-26.

Korpela H, Kumpulainen J, Luoma PV, Arranto AJ, Sotaniemi EA. Decreased serum selenium in alcoholics as related to liver structure and function. *Am J Clin Nutr.* 1985;42(1):147-51.

Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:1.

Kumar M, Sharma BC, Sarin SK. Hepatitis E virus as an etiology of acute exacerbation of previously unrecognized asymptomatic patients with hepatitis B virus-related chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(6):883-7.

La Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Franceschi S, Negri E. Worldwide patterns and trends in mortality from liver cirrhosis, 1955 to 1990. *Ann Epidemiol.* 1994;4(6):480-6.

Laaksonen M, Prattala R, Helasoja V, Uutela A, Lahelma E. Income and health behaviours. Evidence from monitoring surveys among Finnish adults. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(9):711-7.

Lecomte E, Herbeth B, Pirollet P, Chancerelle Y, Arnaud J, Musse N, et al. Effect of alcohol consumption on blood antioxidant nutrients and oxidative stress indicators. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(2):255-61.

Levander OA. A global view of human selenium nutrition. *Annu Rev Nutr.* 1987;7:227-50.

Lloyd B, Lloyd RS, Clayton BE. Effect of smoking, alcohol, and other factors on the selenium status of a healthy population. *J Epidemiol Community Health*. 1983;37(3):213-7.

Loguercio C, De Girolamo V, Federico A, Feng SL, Crafa E, Cataldi V, Gialanella G, Moro R, Del Vecchio Blanco C. Relationship of blood trace elements to liver damage, nutritional status, and oxidative stress in chronic nonalcoholic liver disease. *Biol Trace Elem Res*. 2001;81(3):245-54.

Martinez-Peinado M, Nogueras-Lopez F, Arcos-Cebrian A, Agil A, Navarro-Alarcon M. Serum selenium levels in cirrhotic patients are not influenced by the disease severity index. *Nutr Res*. 2010;30(8):574-8.

Miettinen OS. The "case-control" study: valid selection of subjects. *J Chronic Dis*. 1985;38(7):543-48.

Miyake S. The mechanism of release of hepatic enzymes in various liver diseases. II. Altered activity ratios of GOT to GPT in serum and liver of patients with liver diseases. *Acta Med Okayama*. 1979;33(5):343-58.

Navarro-Alarcon M, Lopez-Ga de la Serrana H, Perez-Valero V, Lopez-Martinez MC. Selenium concentrations in serum of individuals with liver diseases (cirrhosis or hepatitis): relationship with some nutritional and biochemical markers. *Sci Total Environ*. 2002;291(1-3):135-41.

Navarro-Alarcon M, Lopez-Martinez MC. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. *Sci Total Environ*. 2000;249(1-3):347-71.

Neve J. Methods in determination of selenium states. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*. 1991;5(1):1-17.

Neve J. Physiological and nutritional importance of selenium. *Experientia*. 1991;47(2):187-93.

Niskar AS, Paschal DC, Kieszak SM, Flegal KM, Bowman B, Gunter EW, et al. Serum selenium levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Biol Trace Elem Res.* 2003;91(1):1-10.

Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcohol.* 2004;39(4):336-9.

Nyblom H, Björnsson E, Simrén M, Aldenborg F, Almer S, Olsson R. The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. *Liver Int.* 2006;26(7):840-5.

Nyblom H, Nordlinder H, Olsson R. High aspartate to alanine aminotransferase ratio is an indicator of cirrhosis and poor outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int.* 2007;27(5):694-9.

OLEF. Országos Lakossági Egészség Felmérés.  
<http://www.egeszsegmonitor.hu/dok/GyorsjelentesOLEF2003.pdf>. 2003.

Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45(4):529-38.

Petrovski BE, Szeles G, Melles M, Pataki V, Kardos L, Jenei T, et al. Behaviour does not fully explain the high risk of chronic liver disease in less educated men in Hungary. *Eur J Public Health.* 2011;21(5):662-6.

Piko BF, Fitzpatrick KM. Socioeconomic status, psychosocial health and health behaviours among Hungarian adolescents. *Eur J Public Health.* 2007;17(4):353-60.

Popova S, Rehm J, Patra J, Zatonski W. Comparing alcohol consumption in central and eastern Europe to other European countries. *Alcohol Alcohol.* 2007;42(5):465-73.

Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill.* 2008;13(21).

Ringstad J, Knutsen SF, Nilssen OR, Thomassen Y. A comparative study of serum selenium and vitamin E levels in a population of male risk drinkers and abstainers. A population-based matched-pair study. *Biol Trace Elem Res.* 1993;36(1):65-71.

- Rothman KJ. Induction and latent periods. *Am J Epidemiol.* 1981;114(2):253-9.
- Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science.* 1973;179(4073):588-90.
- Ruhl CE, Everhart JE. Relation of elevated serum alanine aminotransferase activity with iron and antioxidant levels in the United States. *Gastroenterology.* 2003;124(7):1821-9.
- Saunders JB, Latt N. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1993;7(3):555-79.
- Sobhonslidsuk A, Silpakit C, Kongsakon R, Satitpornkul P, Sripetch C, Khanthavit A. Factors influencing health-related quality of life in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(48):7786-91.
- Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):1018-22.
- Stringhini S, Dugravot A, Shipley M, Goldberg M, Zins M, Kivimaki M, et al. Health behaviours, socioeconomic status, and mortality: further analyses of the British Whitehall II and the French GAZEL prospective cohorts. *PLoS Med.* 2011;8(2):e1000419.
- Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA.* 2010;303(12):1159-66.
- Sullivan JF, Blotcky AJ, Jetton MM, Hahn HK, Burch RE. Serum levels of selenium, calcium, copper magnesium, manganese and zinc in various human diseases. *J Nutr.* 1979;109(8):1432-7.
- Swanson CA, Longnecker MP, Veillon C, Howe M, Levander OA, Taylor PR, et al. Selenium intake, age, gender, and smoking in relation to indices of selenium status of adults residing in a seleniferous area. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(5):858-62.
- Szeles G, Voko Z, Jenei T, Kardos L, Pocsai Z, Bajtay A, et al. A preliminary evaluation of a health monitoring programme in Hungary. *Eur J Public Health.* 2005;15(1):26-32.

Szucs S, Sarvary A, McKee M, Adany R. Could the high level of cirrhosis in central and eastern Europe be due partly to the quality of alcohol consumed? An exploratory investigation. *Addiction*. 2005;100(4):536-42.

Thuluvath PJ, Triger DR. Selenium in chronic liver disease. *J Hepatol*. 1992;14(2-3):176-82.

Valimaki MJ, Harju KJ, Ylikahri RH. Decreased serum selenium in alcoholics--a consequence of liver dysfunction. *Clin Chim Acta*. 1983;130(3):291-6.

Välimäki M, Alfthan G, Vuoristo M, Ylikahri R. Effects of selenium supplementation on blood and urine selenium levels and liver function in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Chim Acta*. 1991;196(1):7-15.

Van Gossum A, Closset P, Noel E, Cremer M, Neve J. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1996;41(6):1225-31.

Warren CW, Sinha DN, Lee J, Lea V, Jones NR. Tobacco use, exposure to secondhand smoke, and training on cessation counseling among nursing students: cross-country data from the Global Health Professions Student Survey (GHPSS), 2005-2009. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(10):2534-49.

Whitfield JB, Dy V, McQuilty R, Zhu G, Heath AC, Montgomery GW, et al. Genetic effects on toxic and essential elements in humans: arsenic, cadmium, copper, lead, mercury, selenium, and zinc in erythrocytes. *Environ Health Perspect*. 2010;118(6):776-82.

WHO. *Social Determinants of Health: The Solid Facts*. Wilkinson R, Marmot M (eds). WHO, Copenhagen, [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/98438/e81384.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/98438/e81384.pdf). 2003

WHO. *The Global Burden of Disease*, World Health Organization, [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf). 2004.

WHO. *Global Health Risks, Mortality and burden of disease attributable to selected major risks*, World Health Organization,

[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf). 2009.

WHO. European Status Report on Alcohol and Health, World Health Organization, [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/128065/e94533.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/128065/e94533.pdf). 2010.

WHO. Health For All Mortality Database, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/databases/european-detailed-mortality-database-dmdb2>. 2011.

Wilkinson RG. et al. Health, hierarchy, and social anxiety. In Adler NE, Marmot M, McEwen B, Stewart J, editors. *Annals of the New York Academy of Sciences: Vol. 896. Socioeconomic status and health in industrial nations: Social, psychological, and biological pathways* (pp. 48-63). New York: New York Academy of Sciences. 1999;48-63.

Wilkinson R, Marmot M (eds). *Social Determinants of Health: The Solid Facts*. WHO, Copenhagen, 2003.

Yu SY, Li WG, Zhu YJ, Yu WP, Hou C. Chemoprevention trial of human hepatitis with selenium supplementation in China. *Biol Trace Elem Res*. 1989;20(1-2):15-22.

Yu SY, Zhu YJ, Li WG, Huang QS, Huang CZ, Zhang QN, et al. A preliminary report on the intervention trials of primary liver cancer in high-risk populations with nutritional supplementation of selenium in China. *Biol Trace Elem Res*. 1991;29(3):289-94.

Zein CO, Beatty K, Post AB, Logan L, Debanne S, McCullough AJ. Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: A cross validated retrospective assessment. *Hepatology*. 2006;44(6):1564-71.

Iktatószám: DEENKÉTK /70/2012.  
Tételszám:  
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Petrovski Beáta Éva

Neptun kód: JECKCY

Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Petrovski, B.É.,** Pataki, V., Jenei, T., Ádány, R., Vokó, Z.: Selenium levels in men with liver disease in Hungary.  
*J. Trace Elem. Med. Biol. Epub ahead of print (2012)*  
DOI: <http://dx.doi.org/0.1016/j.jtemb.2012.01.001>  
IF:2.176 (2010)
2. **Petrovski, B.É.,** Széles, G., Melles, M., Pataki, V., Kardos, L., Jenei, T., Ádány, R., Vokó, Z.: Behaviour does not fully explain the high risk of chronic liver disease in less educated men in Hungary.  
*Eur. J. Public Health. 21 (5), 662-666, 2011.*  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckq079>  
IF:2.267 (2010)



### További Közlemények

3. Tóth, R., Fiala, S., **Petrovski, B.**, McKee, M., Ádány, R.: Combined effect of ADH1B rs1229984, rs2066702 and ADH1C rs1693482/rs698 alleles on alcoholism and chronic liver diseases. *Dis. Markers*. 31 (5), 267-277, 2011.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/DMA-2011-0828>  
IF:1.723 (2010)
4. Tóth, R., Pocsai, Z., Fiala, S., Széles, G., Kardos, L., **Petrovski, B.É.**, McKee, M., Ádány, R.: ADH1B\*2 allele is protective against alcoholism but not chronic liver disease in the Hungarian population. *Addiction*. 105 (5), 891-896, 2010.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02876.x>  
IF:4.145

Összesített impakt faktor: 10.311

Összesített impakt faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 4.443

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2012.02.28



## **9. TÁRGYSZAVAK**

Tárgyszavak: krónikus májbetegség, májzsugor, Magyarország, életmódbeli tényezők, alkoholfogyasztás, dohányzás, társadalmi-gazdasági tényezők, szérumbelülék, biokémiai markerek, vírus hepatitis

Keywords: chronic liver disease, cirrhosis, Hungary, lifestyle determinants, alcohol consumption, smoking, socioeconomic factors, serum selenium, biochemical markers, viral hepatitis

## 10. KÖSZÖNET NYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Vokó Zoltánnak szakmai támogatását, hogy tudásával, tapasztalatával, végtelen türelmével segítette munkámat.

Továbbá szeretném megköszönni a kar dékánjának Prof. Dr. Ádány Rózának, hogy biztosította számomra mindazokat a szellemi és tárgyi feltételeket, melyek fontosak voltak-e kutatói munka kivitelezéséhez.

Köszönetet szeretnék mondani Dr. Széles Györgynek, Dr. Kardos Lászlónak a vizsgálat elején a vizsgálat tervezésében, szervezésében, lobonyolításában nyújtott segítségükért. Jenei Tibornak a vizsgálat informatikai háttérének biztosításáért. Tóth Rékának és a DE-OEC, NK munkatársainak segítségét.

Köszönet illeti még meg a vizsgálatban résztvett Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala megyei ÁNTSZ Intézeteket és házi orvosokat, konzorciumi tagokat.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm férjemnek (Dr. Petrovski Gorannak), gyerekeimnek (Dávidnak és Petrának), hogy az élet minden területén szeretetükkel, odaadásukkal önzetlenül támogatnak, hogy türelmesek voltak akkor, amikor nem voltam velük kutatói elfoglaltságaim miatt.

## **11. FÜGGELÉK**

# Behaviour does not fully explain the high risk of chronic liver disease in less educated men in Hungary

Beáta É. Petrovski<sup>1</sup>, György Széles<sup>1</sup>, Márta Melles<sup>2</sup>, Vera Pataki<sup>3</sup>, László Kardos<sup>1</sup>, Tibor Jenei<sup>1</sup>, Róza Ádány<sup>1,4</sup>, Zoltán Vokó<sup>1</sup>

1 Department of Preventive Medicine, Faculty of Public Health, Medical & Health Science Centre, University of Debrecen, Kassai út 26/b, Debrecen, Hungary, H-4012

2 National Center for Epidemiology, Gyáli út 2-6, Budapest, Hungary, H-1097

3 GlaxoSmithKline Ltd., Csörsz u. 43, Budapest, H-1124

4 Public Health Research Group of the Hungarian Academy of Sciences, at the Medical & Health Science Centre, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

**Correspondence:** Zoltán Vokó, MD MSc PhD, Department of Health Policy & Health Economics, Institute of Economics, Faculty of Social Sciences, Eötvös Loránd University, H-1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/a, tel: +36 1 209 0555/6865, fax: +36 1 372 2997, e-mail: voko@caesar.elte.hu

Received 18 December 2009, accepted 26 May 2010

**Background:** Hungary has among the highest mortality rates from chronic liver disease (CLD) and cirrhosis in Europe. Usually, conventional behavioural factors are hypothesized as the cause of the high risk of CLD. **Methods:** A case-control study was performed with 287 cases and 892 controls to study the relationship between socio-economic and behavioural factors and the risk of CLD. Liver disease was verified by physical examination and blood tests. Blood samples were collected for detecting hepatitis B, C and E virus infection. Information on exposure factors was recorded by the participating physicians and by self-administered questionnaire. Simple regression analysis was used to study the relationship between CLD/cirrhosis and potential risk factors as alcohol intake (amount and source), problem drinking, cigarette smoking, physical activity, viral hepatitis infections, socio-economic factors (education, financial and marital status). Multiple regression analysis was used to identify whether the effect of socio-economic factors is fully mediated by health behaviour (smoking, alcohol consumption, physical activity). **Results:** The univariate analysis showed that heavy alcohol consumption, problem drinking, former and heavy cigarette smoking, single, separated or divorced marital status, bad or very bad perceived financial status and lower education significantly increased the risk of CLD/cirrhosis. The effect of marital status and of education did not change after adjustment for behavioural factors, but the effect of perceived financial status disappeared. **Conclusions:** The effect of low socio-economic status on the risk of CLD/cirrhosis is only partially explained by conventional behavioural risk factors in Hungary.

**Keywords:** alcohol consumption, chronic liver disease, cirrhosis, Hungary, socio-economic status

## Introduction

Chronic liver disease (CLD) and cirrhosis are among the leading causes of death in Hungary.<sup>1</sup> Unlike in Western societies where mortality from cirrhosis was traditionally low in the 1990s, the Central and Eastern European (CEE) countries experienced an increasing occurrence of deaths due to this disease.<sup>2,3</sup> Mortality of CLD increased in Hungary between the 1970s and the mid-1990s, since then it decreased considerably, but even in 2005 the standardized death rate of CLD was still 4.3 higher in Hungarian men and 3.5 higher in Hungarian women than the average rate of the 15 member states of the European Union which joined before May 2004.<sup>1,4</sup>

Several research groups have studied the behavioural risk factors of CLD focusing mainly on the role of alcohol consumption.<sup>5-7</sup> One recent study has shown that alcohol accounts for a high proportion of premature mortality in CEE countries.<sup>8</sup> Besides the quantity of the alcohol consumed, its quality was also put forward as a potential cause of the excess mortality.<sup>8,9</sup> Other risk factors play a role in the aetiology of CLD independently or together with alcohol intake. Viral hepatitis alone or synergistically with alcohol

may accelerate the development and progression of liver disease.<sup>10</sup> Furthermore, cigarette smoking has also been shown to be a risk factor for CLD.<sup>11</sup> Besides behavioural factors CLD has repeatedly been reported to be associated with low socio-economic status (SES).<sup>12,13</sup>

We investigated whether behavioural risk factors including alcohol consumption, cigarette smoking, physical activity and hepatitis infection could explain the increased risk of CLD in men with low SES in Hungary.

## Methods

A case-control study was conducted involving 287 cases and 892 controls. Participants were recruited from the source population of the General Practitioners' Morbidity Sentinel Station Program (GPMSSP) in four counties (Hajdú-Bihar, Győr-Moson-Sopron, Szabolcs-Szatmár-Bereg, Zala). Details of the GPMSSP have already been published.<sup>14</sup> Briefly, in the sentinel station programme general practitioners report the occurrence of non-communicable diseases with major public health importance in a quality-managed system. Besides

continuous monitoring, the programme provides a research framework for epidemiological and health services research.

The four counties involved in the study represent well-recognized differences in health as well as economic development in Hungary.<sup>14</sup> The source population of the study consisted of men who were 45–64 years old on 31 December 2004 and were registered at one of the participating 55 district general practitioners' (GP) practices as of 1 May 2005. Written informed consent was obtained from all participants. The study was approved by the local ethical committee of the University of Debrecen.

Potential cases were patients who had been reported to have CLD or liver cirrhosis in the regular monitoring programme. In the framework of this study, these people were examined by their family physicians and blood samples were taken for laboratory tests. Only those people were included as case in the study who fulfilled the following diagnostic criteria: had at least two symptoms of spider nevus, ascites, palmar or plantar erythema, jaundice, enlarged, firm liver with rounded or nodular edge and had at least one positive laboratory test result of increased level of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT),  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidase ( $\gamma$ GT), alkaline phosphatase, bilirubin or decreased serum albumin.<sup>14</sup> Controls were randomly selected from the source population. Case verification was performed among controls as well. Those who met the case criteria (100 people) were included in the study both as case and as control.<sup>15</sup>

Blood samples were tested for the presence of antibodies to hepatitis C and E antigen (anti-HCV and anti-HEV), hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibodies to hepatitis B core antigen (anti-HBc) (ELISA method, Biomerieux, France and DiaPro, Italy). A person was considered hepatitis B virus infected if the HBsAg or the anti-HBc was found positive. Similarly, people positive for anti-HCV and anti-HEV were considered hepatitis C and E virus infected, respectively.

Participants were asked to fill in a self-administered questionnaire about their SES including marital status, education and financial status, on health behaviours including physical activity, alcohol consumption (both the amount and the source of alcohol) and smoking. Marital status was categorized as married or lives with a partner; single, separated or divorced; and widowed. Financial status was categorized based upon the subjects' own assessment into very good or good; satisfactory; and bad or very bad. Educational level was categorized as elementary school or less; high school without certificate of final examination; high school with certificate of final examination; and college or university degree. According to the frequency and quantity of alcohol consumed, alcohol consumption was classified into four categories. Those participants were considered heavy drinkers who had consumed >14U of alcohol in the week before being asked or their daily alcohol consumption exceeded 5U on any day of the week (1U equals 15g of alcohol); moderate drinkers were those who had consumed alcohol in the week before being asked, but did not qualify as heavy drinkers; occasional drinkers had not consumed alcohol in the week before being asked but before that period had consumed an alcoholic drink; men who never consumed alcoholic beverages were considered abstinent.<sup>16</sup> The CAGE (Cut-Annoyed-Guilty-Eye) questionnaire on problem drinking was also part of the self-administered questionnaire. The CAGE questionnaire consists of four questions. A person who answered at least two questions positively was identified as a problem drinker. Non-problem drinkers were those who gave less than two positive answers.<sup>17,18</sup> Besides the quantity and the form of alcohol consumed, questions were asked about the source of wine and spirit consumed. The source was categorized as controlled or uncontrolled (black market, house- or self-made).

Smoking was categorized as never smoker, former smoker, occasional smoker (smokes but not every day), daily smoker (everyday but <20 cigarettes per day) and heavy smoker (at least 20 cigarettes per day).<sup>16</sup> Based upon the type and frequency of the activity, physical activity was classified as sufficient physical activity (at least 150 min week<sup>-1</sup> spent on walking/moderate/intensive activity in the previous 7 days), insufficient physical activity (less than sufficient but more than inactive) and inactive (no time spent on walking/moderate/intensive activity in the past 7 days).<sup>16,19</sup>

The chi-square ( $\chi^2$ ) test was used to test differences of the distributions of categorical variables. To study the relationship between the CLD/cirrhosis and the potential risk factors, we first fitted simple logistic regression models with each risk factor. We are reporting crude odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs) from these models. Next, to study whether the effect of socio-economic factors is fully mediated by health behaviour, we fitted a multiple regression model with the socio-economic factors (education, financial status, marital status), behavioural factors (smoking, alcohol consumption, physical activity) and age as explanatory variables. We did not adjust for the source of wine and the source of spirit consumed because none of these were associated with education, financial status or marital status, and we had a lot of missing values on these two variables. The multiple logistic regression model was fitted on the data of 638 controls and 181 cases who did not have missing values on any variable.

Finally, we studied whether the remaining effect of socio-economic factors could be explained by hepatitis B or E virus infection.

We used the statistical software package Stata (Intercooled Stata 8.0, Stata Corporation, College Station, TX, USA) for the analysis.

## Results

We selected 692 persons as potential cases, who were reported to have CLD/cirrhosis in the regular monitoring programme. Of them, 407 agreed to participate, but only 187 fulfilled the diagnostic criteria. From the source population 1181 persons were randomly selected as potential controls. Of them 892 persons agreed to participate in the study. Hundred selected controls fulfilled the diagnostic criteria for being a case, therefore they were included as cases and controls as well according to the planned case-reference study design.

Heavy alcohol consumption was associated with >2-fold increased risk, and former/heavy smokers had significantly increased risk of CLD/cirrhosis. Problem drinking increased the risk of CLD/cirrhosis four times in the univariate analysis (table 1). Half of the participants, both cases and controls, obtained their wine from uncontrolled sources, and one-fifth of the cases and one-quarter of the controls got their spirit consumed from uncontrolled sources (table 1). Single, separated or divorced marital status statistically significantly increased the risk of CLD/cirrhosis compared with being married or living with a partner. Participants with higher education (high school with certificate, college or university degree) had CLD/cirrhosis risks reduced by 40 and 70% compared with participants with only elementary education. Persons who thought that their financial status was bad or very bad had an 80% increased risk of the disease compared with persons with good or very good perceived financial status (table 1).

Table 2 shows that the effect of marital status and the effect of education basically did not change after adjustment for

**Table 1** The relationship between socio-economic factors, health behaviour and the risk of CLD/cirrhosis

Risk factors	CLD/cirrhosis		
	Cases (N=287)	Controls (N=892)	Crude OR (95% CI)
Age, mean (SD)	55.0 (0.3)	53.8 (0.2)	1.5 (1.2–1.9) <sup>a</sup>
Alcohol consumption			
Abstinent	34 (13.5)	152 (18.3)	1.0 (reference)
Occasional drinker	12 (4.8)	84 (10.1)	0.64 (0.31–1.3)
Moderate drinker	39 (15.5)	184 (22.2)	0.95 (0.57–1.6)
Heavy drinker	167 (66.3)	410 (49.4)	1.8 (1.2–2.8)
Problem drinking			
Non-problem drinker	82 (34.2)	499 (68.6)	1.0 (reference)
Problem drinker	158 (65.8)	228 (31.4)	4.2 (3.1–5.7)
Source of wine			
Controlled	112 (50.2)	331 (51.0)	1.0 (reference)
Uncontrolled	111 (49.8)	318 (49.0)	1.0 (0.76–1.4)
Source of spirit			
Controlled	135 (79.9)	417 (74.6)	1.0 (reference)
Uncontrolled	34 (20.1)	142 (25.4)	0.74 (0.49–1.1)
Cigarette smoking			
Never smoker	62 (22.0)	288 (32.8)	1.0 (reference)
Former smoker	100 (35.5)	270 (30.8)	1.7 (1.2–2.5)
Occasional smoker	10 (3.5)	28 (3.2)	1.7 (0.77–3.6)
Daily smoker	33 (11.7)	95 (10.8)	1.6 (1.0–2.6)
Heavy smoker	77 (27.3)	197 (22.4)	1.8 (1.2–2.7)
Physical Activity			
Inactive	7 (3.4)	10 (1.5)	1.0 (reference)
Insufficient	15 (7.4)	45 (6.6)	0.48 (0.15–1.5)
Sufficient	182 (89.2)	628 (91.9)	0.41 (0.16–1.1)
Marital status			
Married or lives with a partner	216 (75.5)	747 (84.3)	1.0 (reference)
Single, separated or divorced	58 (20.3)	116 (13.1)	1.7 (1.2–2.5)
Widowed	12 (4.2)	23 (2.6)	1.8 (0.88–3.7)
Education			
Elementary school or less	86 (30.2)	205 (23.3)	1.0 (reference)
High school without certificate	139 (48.8)	387 (43.9)	0.86 (0.62–1.2)
High school with certificate	46 (16.1)	183 (20.8)	0.60 (0.40–0.90)
College or university degree	14 (4.9)	106 (12.0)	0.31 (0.17–0.58)
Perceived financial status			
Good/very good	28 (9.8)	122 (13.8)	1.0 (reference)
Satisfactory	194 (67.6)	606 (68.5)	1.4 (0.90–2.2)
Bad/very bad	65 (22.6)	157 (17.7)	1.8 (1.1–3.0)

Data in the columns of cases and controls are counts (%) for categorical or means (SD) for continuous variables.

a: Corresponding to 10 years difference in age.

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

behavioural factors, whereas the effect of perceived financial status disappeared.

The prevalence of HBV infection was 9.8% and the prevalence of HEV infection was 8.2% among cases. The corresponding figures among controls were 9.7 and 9.7%, respectively. Only five persons had HCV infection. Neither hepatitis B (OR 1.0, 95% CI 0.67–1.7) nor hepatitis E (OR 0.89, 95% CI 0.55–1.5) infection was associated with the risk of CLD/cirrhosis. Since hepatitis E infection was not associated either with CLD or with marital status, or with education, it could not explain the remaining effects of the socio-economic factors. On the other hand HBV infection was statistically significantly associated with education. The prevalence of the infection was 13.4% among persons with only elementary education and 7.5% among those who had college or university degree. Nevertheless, adding hepatitis B to the multivariate model did not change the effect estimates of education and marital status.

**Table 2** The association between socio-economic status and the risk of CLD/cirrhosis after adjustment for health behaviour factors

Risk factors	Adjusted OR (95% CI)
Marital status	
Married or lives with a partner	1.0 (reference)
Single, separated or divorced	1.9 (1.2–3.1)
Widowed	1.6 (0.67–3.7)
Education	
Elementary school or less	1.0 (reference)
High school without certificate	0.94 (0.61–1.5)
High school with certificate	0.64 (0.37–1.1)
College or university degree	0.35 (0.16–0.77)
Perceived financial status	
Good/very good	1.0 (reference)
Satisfactory	0.94 (0.53–1.7)
Bad/very bad	0.98 (0.50–1.9)

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

## Discussion

We found that Hungarian men aged 45–64 years had an increased risk of developing CLD/cirrhosis if they were heavy or problem drinkers, former or heavy smokers, single, separated or divorced or had bad or very bad perceived financial status. Higher education was associated with a decreased risk.

Our results regarding the behavioural factors are in line with previous findings. It has been shown that not only the amount of the alcohol consumed should be considered in the development of liver disease, but also the quality of the alcohol.<sup>9</sup> However, our proxy measure of the quality of alcohol consumed—the source of obtaining it—was not related to the risk of CLD/cirrhosis in our study. The relationship between former smoking, regular smoking and the risk of liver disease has been shown previously.<sup>11</sup> Cigarette smoking itself has been suggested to play a crucial role in the late stage of liver disease development and CLD patients may benefit from earlier smoking cessation.<sup>20</sup>

The association between HBV and liver disease development is well established.<sup>21,22</sup> It is widely accepted that viral hepatitis and alcohol, independently or combined, can have a liver damaging effect.<sup>10</sup> Furthermore, HEV infection can cause acute exacerbations in both recognized and unrecognized asymptomatic HBV-related CLD.<sup>23</sup> Almost every 10th person was HBV or HEV infected in our study population; however, we did not find a significant association between hepatitis infection and CLD/cirrhosis.

A limitation of this study is the use of prevalent cases of CLD/cirrhosis, thus cases with rapid progression were less likely to be included in it. This may result in an underestimation of the effect of risk factors that are also related to the poor prognosis of the disease. Therefore this bias may explain why we did not find an association between hepatitis B infection, source of alcohol consumed and the risk of CLD/cirrhosis. Since the disease status and the potential risk factors were assessed at the same time, it is possible that in some instances the presence of a risk factor was the consequence of CLD/cirrhosis. Taking into account the nature of the studied risk factors, this may bias the association of marital status, financial status and CLD/cirrhosis. Since we did not have 100% response rate either among the cases or among the controls, selection bias could occur in our study. The distribution of the social and behaviour factors among the participants probably did not entirely represent the distributions in the source population. Nevertheless, we did not want to

estimate the occurrence of these factors in the population but studied the strength of association between them. If the associations between these factors and the non-response were similar among cases and controls, then this selection bias could hardly bias the association measures.

Marital status and education were strongly related to the risk of CLD/cirrhosis even after adjustment for the studied behavioural factors. This means that there must be other important behavioural or environmental factors, which are related to low socio-economic and are important risk factors of CLD/cirrhosis. Diet, obesity and diabetes are known to be associated with the risk of CLD.<sup>24,25</sup> In our study, we had no information about these risk factors prior to the occurrence of CLD/cirrhosis.

Interestingly, the effect of bad perceived financial status was entirely explained by the behavioural factors. In the Hungarian National Health Interview Survey 2003, the association between financial status and smoking was much stronger and unambiguous as compared with the association between smoking and education.<sup>26</sup> Financial status was categorized in five categories in that survey by the combination of the household income and property. The odds of heavy drinking were approximately half in every category of the financial status compared with the poorest. Heavy drinking was not related to education. Physical activity was strongly related to financial status but not to education. In a recently published paper, the association between health and subjective and objective measures of the SES among Hungarian adolescents was reported. The authors concluded that 'SES self-assessment proved to be a significant predictor of adolescents' psychosocial health and health behaviours;... parents' employment status and schooling had a limited influence on their children's health outcomes'.<sup>27</sup> One explanation for these and our findings can be that perceived financial status is a subjective and education, parents' employment status and schooling are objective measures of the SES. Wilkinson put forward the theory that it is not the absolute levels of SES that are important for health but rather inequality resulting from relative standing.<sup>28</sup> Our findings might be an empirical evidence supporting this theory. Our results on the other hand also support the view that explaining the high risk of CLD in men with low SES only by behavioural factors is probably an oversimplification.

Although reducing smoking and heavy alcohol consumption should be among the top priorities of any public health programmes in Hungary, better understanding of the risk factors of CLD/cirrhosis that are related to low SES would give new clues to find other means to reduce the high level of premature mortality due to this disease.

## Acknowledgements

The authors would like to thank the general practitioners and their personnel involved in the study for their contribution. Also, we are indebted to all study participants for their kind cooperation in the examinations and interviews. The authors would like to thank the staff at the National Public Health and Medical Officer Service for organizing the field work.

## Funding

National Research and Development Program (NKFP-1/0003/2005); Hungarian Academy of Sciences (MTA 11003, 2006TKI227).

*Conflicts of interest:* None declared.

## Key points

- Behavioural risk factors do not fully explain the increased risk of CLD/cirrhosis in men with low SES in Hungary.
- Better understanding of the risk factors of CLD/cirrhosis that are related to low SES would give new clues for reducing the high level of premature mortality due to this disease in Hungary.
- Reducing smoking and heavy alcohol consumption should remain being among the top priorities of any public health programmes in Hungary.

## References

- 1 Kardos L, Szeles G, Hajdu P, et al. Trends in gastrointestinal disease morbidity and mortality in Hungary. In: Adany R, editor. *The health status of the Hungarian population at the turn of the millennium*. [in Hungarian] Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2003, 141–59.
- 2 Bosetti C, Levi F, Lucchini F, et al. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J Hepatol* 2007;46:827–39.
- 3 La VC, Levi F, Lucchini F, et al. Worldwide patterns and trends in mortality from liver cirrhosis, 1955 to 1990. *Ann Epidemiol* 1994;4:480–86.
- 4 Health For All Database, version January 2009. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2009. Available at: <http://www.euro.who.int/hfad> (5 March 2009, date last accessed).
- 5 Grant BF, Dufour MC, Harford TC. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1988;8:12–25.
- 6 Saunders JB, Latt N. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1993;7:555–79.
- 7 Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, et al. Review article: alcoholic liver disease—pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1151–61.
- 8 Popova S, Rehm J, Patra J, Zatonski W. Comparing alcohol consumption in Central and Eastern Europe to other European countries. *Alcohol Alcohol* 2007;42:465–73.
- 9 Szucs S, Sarvary A, McKee M, Adany R. Could the high level of cirrhosis in Central and Eastern Europe be due partly to the quality of alcohol consumed? An Exploratory Investigation. *Addiction* 2005;100:536–42.
- 10 Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002;36:1206–13.
- 11 Chen ZM, Liu BQ, Boreham J, et al. Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs. 17,000 cirrhosis deaths. *Int J Cancer* 2003;107:106–12.
- 12 Singh GK, Hoyert DL. Social epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis mortality in the United States, 1935–1997: trends and differentials by ethnicity, socioeconomic status, and alcohol consumption. *Hum Biol* 2000;72:801–20.
- 13 Sobhonslidsuk A, Silpakit C, Kongsakon R, et al. Factors influencing health-related quality of life in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:7786–91.
- 14 Szeles G, Voko Z, Jenei T, et al. A preliminary evaluation of a health monitoring programme in Hungary. *Eur J Public Health* 2005;15:26–32.
- 15 Miettinen OS. The “case-control” study: valid selection of subjects. *J Chronic Dis* 1985;38:543–8.
- 16 National Health Survey 2000. Preliminary report. Available at: <http://www.gallup.hu/olef/en/3e.htm>. (2 February 2009, date last accessed).
- 17 Ewing JA. Detecting Alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA* 1984;252:1905–7.
- 18 Aertgeerts B, Buntinx F, Ansoms S, Fevery J. Screening properties of questionnaires and laboratory tests for the detection of alcohol abuse or dependence in a general practice population. *Br J Gen Pract* 2001;51:206–17.

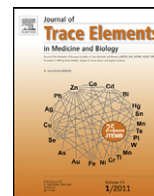
- 19 The International Physical Activity Questionnaire 2002. Available at: <http://www.ipaq.ki.se/> (10 September 2004, date last accessed).
- 20 Hara M, Tanaka K, Sakamoto T, et al. Case-control study on cigarette smoking and the risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *Cancer Sci* 2008;99:93–7.
- 21 Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of Hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill* 2008;13:pii:18880.
- 22 Donato F, Tagger A, Chiesa R, et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. Brescia HCC Study. *Hepatology* 1997;26:579–84.
- 23 Kumar M, Sharma BC, Sarin SK. Hepatitis E virus as an etiology of acute exacerbation of previously unrecognized asymptomatic patients with hepatitis B virus-related chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:883–7.
- 24 Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S72–8.
- 25 Fan JG, Farrell GC. Asia-Pacific working party for prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:712–9.
- 26 Boros J. Egészségmagatartás (Health Behaviour). In: *Országos Egészségfelmérés 2003 (National Health Survey 2003): Kutatási jelentés (Research report)*. Budapest: National Center for Epidemiology, 2005. Available at: [http://193.225.50.35/dokumentum/OLEF\\_2003/2\\_fejezet\\_egeszségmagatartas\\_olef2003.pdf](http://193.225.50.35/dokumentum/OLEF_2003/2_fejezet_egeszségmagatartas_olef2003.pdf) (20 April 2010, date last accessed).
- 27 Piko BF, Fitzpatrick KM. Socioeconomic status, psychosocial health and health behaviours among Hungarian adolescents. *Eur J Public Health* 2007;17:353–60.
- 28 Wilkinson RG. Health, hierarchy, and social anxiety. In: Adler NE, Marmot M, McEwen B, Stewart J, editors. *Annals of the New York Academy of Sciences Vol. 896. Socioeconomic status and health in industrial nations: Social, psychological, and biological pathways*. New York: New York Academy of Sciences, 1999, 48–63.



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.ScienceDirect.com)

# Journal of Trace Elements in Medicine and Biology

journal homepage: [www.elsevier.de/jtemb](http://www.elsevier.de/jtemb)



## Epidemiology

# Selenium levels in men with liver disease in Hungary

Beáta Éva Petrovski<sup>a,b</sup>, Vera Pataki<sup>c</sup>, Tibor Jenei<sup>a</sup>, Róza Ádány<sup>a,b</sup>, Zoltán Vokó<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Preventive Medicine, Faculty of Public Health, Medical & Health Science Centre, University of Debrecen, Kassai út 26/b, Debrecen H-4012, Hungary

<sup>b</sup> Public Health Research Group of the Hungarian Academy of Sciences, at the Medical & Health Science Centre, University of Debrecen, Debrecen, Kassai út 26/b, Debrecen H-4012, Hungary

<sup>c</sup> GlaxoSmithKline Ltd., Csörsz u. 43, Budapest H-1124, Hungary

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 9 June 2011

Accepted 10 January 2012

### Keywords:

Selenium  
Chronic liver disease  
Hungary

## ABSTRACT

**Project:** We studied the relationship between selenium (Se) levels and chronic liver disease (CLD) severity and the association between socioeconomic and lifestyle factors and serum Se levels.

**Procedure:** We performed a case–control study in Hungarian men, examining 281 patients with CLD and 778 controls. Liver function was evaluated using biochemical markers, and liver disease was verified with physical examination and blood tests. Linear regression analysis was performed to study the association of serum Se level with biochemical markers in cases and controls. In control participants we examined the relationship between Se levels and age, financial status, education, alcohol consumption, cigarette smoking, type of fat used for cooking and body mass index.

**Results:** Serum Se levels were lower in cases (median 0.87  $\mu\text{mol/L}$  (IQR: 0.77–1.03)) than in controls (median 1.08  $\mu\text{mol/L}$  (IQR: 0.97–1.19)). In controls, increases in bilirubin and glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT) were associated with decreases in Se levels. In patients with CLD, a statistically significant relationship was found between serum Se and the GOT/GPT ratio, albumin and bilirubin. Younger, better-educated controls had significantly higher, and regular smokers and heavy drinkers had significantly lower Se levels. The use of vegetable oil/fat was also associated with higher Se levels. Se level was associated with the severity of liver injury in people even in patients who did not exhibit signs and symptoms of CLD.

**Conclusions:** Serum Se level is strongly associated with the severity of liver damage in people with CLD from the early stage on.

© 2012 Elsevier GmbH. All rights reserved.

## Introduction

Chronic liver disease (CLD) and cirrhosis are still among the leading causes of death in Hungary, men being affected at higher rate compared to women [1]. The relationship between selenium (Se) and CLD has not been determined in the Hungarian population yet. The role of Se in human physiology and pathogenesis has gained attention over the last two and a half decades [2]. The effect of Se on the enzyme glutathione peroxidase (GSHPx), an antioxidant

catalyst, was first illustrated in 1973 [3]. Most of the liver-related effects of Se deficiency have been reported in alcoholics with liver disease [4,5] and cirrhosis [6–8]. In patients with non-alcoholic liver disease and cirrhosis the Se status has been inconsistent between most studies [7–9]. Many studies have found significantly lower Se levels in patients with hepatocellular injury than in healthy individuals [10–14]. Serum Se levels vary widely from one part of the world to another. This variation is partly explained by the difference in Se intake [15]; serum Se level is correlated with the Se content of both food and soil in different regions [16].

The purpose of this study was to examine the relationship between serum Se levels and the severity of liver injury in patients with and without CLD. In addition, we evaluated the association of Se levels with socioeconomic (education and financial status) and lifestyle (cigarette smoking, alcohol consumption, diet and body mass index (BMI)) factors.

## Materials and methods

This cross-sectional study was performed using the framework of a previously published case–control study in Hungary [1]. Data were obtained from 187 cases of chronic liver disease and 892

**Abbreviations:** ALB, albumin; AP, alkaline phosphatase; BIL, total bilirubin; BMI, body-mass index; CLD, chronic liver disease; GGT, gamma-glutamyl transferase; GPT, glutamic-pyruvate transaminase; GOT, glutamic-oxaloacetic transaminase; GSHPx, glutathione peroxidase; ICP-MS, inductively coupled plasma-mass spectrometry; IQR, interquartile range; LOQ, limit of quantification; Se, selenium; SST, serum separator tube.

\* Corresponding author at: Department of Health Policy and Health Economics, Institute of Economics, Faculty of Social Sciences, Eötvös Loránd University, H-1117 Budapest, Pázmány Péter Sétány 1/a, Hungary. Tel.: +36 1 209 0555x6865; fax: +36 1 372 2997.

E-mail addresses: [b.balazs@sph.dote.hu](mailto:b.balazs@sph.dote.hu) (B.É. Petrovski), [vera.z.pataki@gsk.com](mailto:vera.z.pataki@gsk.com) (V. Pataki), [t.jenei@sph.dote.hu](mailto:t.jenei@sph.dote.hu) (T. Jenei), [adany@jaguar.dote.hu](mailto:adany@jaguar.dote.hu) (R. Ádány), [voko@elte.hu](mailto:voko@elte.hu), [vokoz@t-online.hu](mailto:vokoz@t-online.hu) (Z. Vokó).

population-based controls. Men, aged 45–64, were recruited in 2004 from four Hungarian counties (Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Szabolcs-Szatmár-Bereg and Zala) involved in the General Practitioners' Morbidity Sentinel Station Program. Cases of CLD or cirrhosis were identified through a regular monitoring program. According to the study protocol, these men were examined by their family physicians and blood tests were obtained.

Only those men who fulfilled the diagnostic criteria based on physical examination and laboratory test results were included as cases in the study [17]. To meet the diagnostic criteria, the patient must have had at least two symptoms of liver disease (spider nevus; ascites; palmar or plantar erythema; jaundice; or an enlarged, firm liver with a round or nodular edge) and at least one positive laboratory test result (increased glutamic-pyruvate transaminase (GPT), glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT), gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (AP), bilirubin or a decreased serum albumin). The GPs sent the donated blood in one of the previously designated accredited laboratories. Each person donated blood for one EDTA anticoagulated serum separator tube (SST) for serum, as well as five tubes of native venous blood. The tubes had to be legibly marked with an identification code of the study subjects and of the GPs. All the blood samples were sent within 3–4 h to the county office of the National Public Health Service, where they were pre-processed and stored temporarily. The EDTA anticoagulated blood samples were stored without centrifugation and frozen (temperature at least  $-20^{\circ}\text{C}$ , but preferably  $-86^{\circ}\text{C}$ ). Native blood samples were centrifuged and the serum was separated for storage at  $-20^{\circ}\text{C}$ . The samples in the SST tubes were initially inverted and allowed to clot for 20 min in upright position, then centrifuged and transferred to properly labeled plastic pour-off tubes.

Controls in the same age group were randomly selected from the registries of the participating GPs, and these controls were also examined for CLD. Of these controls, 100 met the diagnostic criteria and were included in the case group, resulting in 287 cases in total.

Serum Se concentration was measured using inductively coupled plasma-mass spectrometry at an accredited laboratory in the Fodor József National Center for Public Health, in Budapest, Hungary. The performance parameters of the measurement were the following: measurement uncertainty ( $k=2$ ): max 15%, measuring range: 5–500  $\mu\text{g/L}$ , LOQ: 5  $\mu\text{g/L}$ , intra-assay imprecision: 3%, inter-assay: 8%, proficiency testing/interlaboratory control: G-EQUAS. The reference material was a standardized Seronorm Trace Elements Serum (Ref 201405/203105) which is used on a daily basis in this laboratory.

Participants were asked to complete a self-administered questionnaire about their socioeconomic status and health behaviors.

In this study, participants were divided into two age groups: 45–54 years and 55–64 years. Participants were also divided into three marital status groups: married or living with a partner; single, separated or divorced; and widowed. Participants assessed their own financial status, choosing between good or very good, satisfactory, and bad or very bad. Participants also selected their highest level of education: elementary school or less, high school without certificate of final examination, high school with certificate of final examination, and college or university degree.

Patients were divided into four categories based on their alcohol consumption: heavy drinkers, moderate drinkers, occasional drinkers, and abstinent. Participants who consumed more than 14 units (1 unit = 15 g) of alcohol in the previous week or consumed more than 5 units on any day of the previous week were considered heavy drinkers. Those who consumed alcohol in the previous week but did not qualify as heavy drinkers were considered moderate drinkers. Occasional drinkers were those who had consumed alcohol before but not during the previous week. Men who never consumed alcoholic beverages were considered

abstinent. Participants were also categorized based on their smoking status: never a smoker, a former smoker, an occasional smoker (smokes, but not every day), a daily smoker (smokes every day, but less than 20 cigarettes per day), and a heavy smoker (smokes at least 20 cigarettes per day). There were four BMI categories:  $<18.5$ , 18.5–24.99, 25–29.99, and  $\geq 30$   $\text{kg/m}^2$ . The fat used for cooking was categorized as neither animal nor vegetable fat; animal fat; vegetable fat; and both of them.

Written informed consent was obtained from all participants. The protocol was approved by the Regional and Institutional Ethics Committee, Medical and Health Science Centre, University of Debrecen in accordance with the Helsinki Declaration.

Stata statistical software (Intercooled Stata 8.0, Stata Corporation, College Station, TX, USA) was used for the analysis. The Chi-square ( $\chi^2$ ) test was used to analyze differences in the distributions of categorical variables. The Kruskal–Wallis ANOVA test was used to compare the levels of the biochemical markers between cases and controls. To differentiate the control group by liver function, we categorized the control participants by tertiles of the GOT/GPT ratio. Simple linear regression analysis was performed to examine the relationship between serum Se and biochemical markers (such as GOT, GPT, GOT/GPT ratio, GGT, albumin, and total bilirubin) in the control and in the CLD group separately. Linear regression analysis was also used to examine the relationship between Se and other risk factors (age, BMI, alcohol consumption, smoking, diet, education and financial status) in the control group.

Multivariate linear regression analysis was performed to study the independent relationship between age, education, perceived financial status, BMI, alcohol consumption, cigarette smoking, use of animal/vegetable fat for cooking and serum Se level in the control group. Age, Se and biochemical markers were fitted in the model as continuous variables, and the remaining variables were treated as categorical.

## Results

Serum Se measurements were available for 281 of the 287 cases and 778 of the 792 controls. Characteristics of the study participants are shown in Table 1. Compared to controls, cases were older, had higher BMIs ( $\geq 30$   $\text{kg/m}^2$ ) ( $P=0.009$ ), had lower levels of education ( $P<0.001$ ), were more likely to consider their financial status as bad or very bad ( $P=0.02$ ), were heavier drinkers ( $P<0.001$ ) and heavier smokers ( $P=0.009$ ).

Table 2 shows levels of serum Se and biochemical markers in cases and controls. The Se level was lower in cases (median  $0.87$   $\mu\text{mol/L}$  (IQR:  $0.77$ – $1.03$ )) than in each of the control tertiles. The lowest GOT/GPT tertile had the highest measured Se level. The high GOT/GPT ratio in the upper tertiles of the control group was due to decreased GPT level, whereas both GOT and GPT levels were increased among the cases. Levels of biochemical markers differed significantly between the four groups ( $p<10^{-3}$ ) (Table 2).

Among cases of CLD, there was a statistically significant relationship between the Se level and albumin; in addition, there was an association between the Se level and bilirubin (Table 3), and the serum Se level decreased with an increase in serum GOT levels, although the result was not statistically significant. However, an increase in the GOT/GPT ratio was significantly related to a decrease in the Se level.

In the control group the Se level significantly decreased with increases in bilirubin, GOT and the GOT/GPT ratio; in contrast, Se levels increased with increases in GPT (Table 3). In the control group, younger, better-educated men had significantly higher levels of Se and regular smokers and heavy drinkers had significantly lower levels of Se. The use of vegetable oil/fat for cooking was associated with an increased Se level (Table 4). The relationships

**Table 1**  
Characteristics of the study population.

	Cases (N=281)	Controls (N=778)	p-Value
<b>Age (years)</b>	54.96 ± 5.46	53.76 ± 5.59	0.002
<b>Financial status</b>			0.02
Good/very good	28 (9.96%)	112 (14.53%)	
Convenient	190 (67.62%)	533 (69.13%)	
Bad/very bad	63 (22.42%)	126 (16.34%)	
<b>Education</b>			<0.001
Elementary school or less	85 (30.47%)	174 (22.66%)	
High school without certificate	135 (48.39%)	327 (42.58%)	
High school with certificate	45 (16.13%)	166 (21.61%)	
College or university degree	14 (5.02%)	101 (13.15%)	
<b>Alcohol consumption</b>			<0.001
Abstinent	34 (13.65%)	141 (19.42%)	
Occasional drinker	12 (4.82%)	82 (11.29%)	
Moderate drinker	48 (19.28%)	190 (26.17%)	
Heavy drinker	155 (62.25%)	313 (43.11%)	
<b>Cigarette smoking</b>			0.009
Never smoker	62 (22.46%)	260 (34.03%)	
Former smoker	98 (35.51%)	237 (31.02%)	
Occasional smoker	10 (3.62%)	25 (3.27%)	
Daily smoker	31 (11.23%)	81 (10.60%)	
Heavy smoker	75 (27.17%)	161 (21.07%)	
<b>Type of fat used for cooking</b>			0.2
Neither animal nor vegetable fat	12 (4.27%)	21 (2.70%)	
Animal fat	20 (7.12%)	36 (4.63%)	
Vegetable fat	138 (49.11%)	421 (54.11%)	
Both of them	111 (39.50%)	300 (38.56%)	
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>			0.009
<18.5	7 (2.60%)	10 (1.32%)	
18.5–24.9	79 (29.37%)	172 (22.63%)	
25–29.9	86 (31.97%)	323 (42.50%)	
≥30	97 (36.06%)	255 (33.55%)	

Data in the columns of cases and controls are counts (%) for categorical or means ± S.D. for continuous variables.

**Table 2**  
Median level (interquartile range) of serum selenium and biochemical markers in cases and in controls.

Biochemical markers	Cases (N = 281)	Controls (N = 768 <sup>a</sup> )		
		GOT/GPT ratio1st tertile (<0.762)	GOT/GPT ratio2nd tertile (0.763–1.00)	GOT/GPT ratio3rd tertile (>1.00)
Se (μmol/L)	0.88 (0.78–1.03)	1.11 (1.02–1.23)	1.10 (0.98–1.19)	1.03 (0.93–1.15)
GOT (U/L)	40 (25–63)	23 (20–27)	22 (19–27)	24 (20–29)
GPT (U/L)	35 (23–48)	36 (30–46)	25 (20–32)	18 (14–25)
GOT/GPT ratio	1.17 (0.88–1.60)	0.64 (0.58–0.71)	0.88 (0.81–0.95)	1.26 (1.13–1.50)
GGT (U/L)	128 (71–223)	50 (33–76)	39 (28–62)	32 (23–46)
AP (U/L)	200 (150–262)	183 (150–221)	177 (144–203)	176 (148–203)
ALB (g/L)	45 (40–47)	47 (45–49)	46 (43–48)	46 (43–48)
BIL (μmol/L)	16 (12–23)	12 (9–15)	12 (9–16)	11 (8–15)

IQR, interquartile range; Se, selenium; GOT, glutamic-oxaloacetic transaminase; GGT, gamma glutamyltranspeptidase; GPT, glutamic-pyruvate transaminase; AP, alkaline phosphatase; ALB, albumin; BIL, total bilirubin.

<sup>a</sup> Ten participants in the control group did not have data either on serum GOT or GPT level, therefore they were not involved in the analysis presented in table.

**Table 3**  
Association between biochemical markers and serum selenium in patients with and without chronic liver disease.

Biochemical markers	Mean difference in serum selenium level (μmol/L) corresponding to 100 unit difference in the biochemical marker			
	Cases		Controls	
	(95% CI)	p-Value	(95% CI)	p-Value
GOT (U/L)	–0.0394 (–0.0825; 0.0039)	0.07	–0.1208 (–0.2346; –0.0071)	0.04
GPT (U/L)	0.0701 (–0.0380; 0.1780)	0.2	0.0071 (0.0387; 0.1951)	0.003
GOT/GPT ratio	–0.0476 (–0.0733; –0.0220) <sup>a</sup>	<0.001	–0.0950 (–0.1233; –0.0685) <sup>a</sup>	<0.001
GGT (U/L)	–0.0053 (–0.0118; 0.0010)	0.1	0.0035 (–0.0194; 0.0263)	0.8
AP (U/L)	–0.1519 (–0.0347; 0.0043)	0.1	–0.0075 (–0.0281; 0.0133)	0.5
ALB (g/L)	0.5596 (0.2857; 0.8334)	<0.001	0.0589 (–0.0424; 0.1594)	0.3
BIL (μmol/L)	–0.3409 (–0.5130; –0.1688)	<0.001	–0.2047 (–0.3931; –0.0163)	0.03

CI, confidence interval; GOT, glutamic-oxaloacetic transaminase; GGT, gamma glutamyltranspeptidase; GPT, glutamic-pyruvate transaminase; AP, alkaline phosphatase; ALB, albumin; BIL, total bilirubin.

<sup>a</sup> Corresponding to unit difference in the ratio.

**Table 4**  
Association between socioeconomic status, health behavior and serum selenium level in the control group.

	Mean difference in serum selenium ( $\mu\text{mol/L}$ ) level (95% CI)		p-Value
	Crude	Adjusted <sup>a</sup>	
<b>Age (years)</b>			
45–54	Reference	Reference	
55–64	–0.0427 (–0.0665; –0.01886)	–0.0343 (–0.0603; –0.0085)	0.009
<b>Financial status</b>			
Good/very good	Reference	Reference	
Satisfactory	0.0025 (–0.0319; 0.0368)	0.0237 (–0.0119; 0.0592)	0.2
Bad/very bad	–0.0132 (–0.0562; 0.0298)	0.0184 (–0.0280; 0.0646)	0.4
<b>Education</b>			
Elementary school or less	Reference	Reference	
High school without certificate	0.0537 (0.0228; 0.0844)	0.0458 (0.0120; 0.0795)	0.008
High school with certificate	0.0643 (0.0287; 0.0999)	0.0479 (0.0082; 0.0874)	0.02
College or university degree	0.0670 (0.0260; 0.1080)	0.0529 (0.0071; 0.0989)	0.02
<b>Alcohol consumption</b>			
Abstinent	Reference	Reference	
Occasional drinker	–0.0162 (–0.0623; 0.0300)	–0.0186 (–0.0649; 0.0279)	0.4
Moderate drinker	–0.0044 (–0.0414; 0.0324)	–0.0087 (–0.0463; 0.0287)	0.6
Heavy drinker	–0.0439 (–0.0776; –0.0103)	–0.0411 (–0.0756; –0.0067)	0.02
<b>Cigarette smoking</b>			
Never smoker	Reference	Reference	
Former smoker	0.0170 (–0.0124; 0.0463)	0.0208 (–0.0095; 0.0510)	0.2
Occasional smoker	–0.0470 (–0.1155; 0.0214)	–0.0420 (–0.1117; 0.0274)	0.2
Daily smoker	–0.0476 (–0.0891; –0.0060)	–0.0518 (–0.0957; –0.0078)	0.02
Heavy smoker	–0.0443 (–0.0771; –0.0116)	–0.0396 (–0.0765; –0.0027)	0.04
<b>Type of fat used for cooking</b>			
Neither animal nor vegetable fat	Reference	Reference	
Animal fat	0.0295 (–0.0606; 0.1195)	0.0527 (–0.0553; 0.1608)	0.4
Vegetable fat	0.1103 (0.0370; 0.1837)	0.1085 (0.0163; 0.2008)	0.02
Both of them	0.0899 (0.0158; 0.1639)	0.0986 (0.0057; 0.1914)	0.04
<b>BMI (<math>\text{kg/m}^2</math>)</b>			
18.5–24.9	Reference	Reference	
<18.5	–0.0715 (–0.1789; 0.0357)	–0.0642 (–0.1838; 0.0555)	0.3
25–29.9	0.0282 (–0.0028; 0.0594)	0.0076 (–0.0254; 0.0406)	0.6
$\geq 30$	0.0129 (–0.0196; 0.0454)	–0.0156 (–0.0506; 0.0194)	0.4

CI, confidence interval; BMI, body mass index.

<sup>a</sup> Adjusted for each other.

remained essentially the same after adjusting all studied factors for each other (Table 4). Self-reported financial status and BMI did not have association with the serum Se level.

## Discussion and conclusion

In this study, Se levels were lower in the case group than in the control group. Additionally, Se levels were lower in this study than in previously published studies in other countries, such as the U.S. [6] and Norway [7]. Using the classification of Neve, our results correlate to the intermediate level of serum Se (0.76–1.27  $\mu\text{mol/L}$ ) [18].

Serum Se levels were correlated with the level of liver injury, which is characterized by serum albumin, bilirubin and the GOT/GPT ratio. These findings are consistent with most of the studies performed to date [19–21], although a recent study indicated that serum selenium levels are decreased in cirrhotic patients but not influenced by the disease severity [22]. Lower Se levels were associated with increased GOT, bilirubin and GOT/GPT ratios in people without clinical liver disease, suggesting that serum Se level is affected in early stages of the disease. Higher GOT/GPT levels were due to lower GPT levels among controls, and higher GPT levels were associated with higher Se levels. In the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), increased GPT levels were related to increased Se levels [23]. Similar findings were reported in a Polish study [24]. The serum GOT/GPT ratio is considered a marker of the severity of CLD [25–28] and has been reported to reflect the diminished activity of liver GPT in advanced CLD [29]. Our results suggest that a decrease in GPT can be an early sign of liver damage, even before clinical signs and symptoms appear.

When the disease first manifests, both GOT and GPT increase, and in advanced disease, GPT activity diminishes. The strong inverse relationship between serum Se level and the GOT/GPT ratio indicates the strong correlation of serum Se level with the severity of CLD.

A previous study has reported a significant decrease in Se concentration after age 55 [30]. We also found that in the elder age group the mean serum Se was lower. Whitfield et al., however, reported an increase with age that was probably attributed to the intake of mineral supplements in people older than 50 years [31].

Chronic alcoholism is associated with a higher risk of micronutrient deficiency and can affect nutrient uptake [32,33]. Heavy drinkers had significantly lower (0.041  $\mu\text{mol/L}$  less) Se levels compared to the non-drinkers in our study, similar to previous findings [11,34,35]. In addition, our finding that daily and heavy smokers had significantly lower Se levels compared to non-smokers is consistent with the results of Whitfield et al. and Galan et al. [31,36].

Blood Se concentration is generally related to diet [36]. Our results show that the use of vegetable fat was significantly associated with higher Se levels. Higher educational status was also significantly associated with higher Se levels, consistent with other studies [37,38]. However, financial status did not show any association with Se level in our study.

In summary, higher Se levels were associated with higher education and healthier lifestyle. Decreased serum Se levels were strongly related to the degree of liver injury, and decreased levels could already be detected in the early stages of disease.

A limitation of our study is its cross-sectional design. The relationship between serum Se and CLD in our results reflects both the effect of the disease on Se levels and the effect of Se on the risk

and progression of disease. Se supplementation may prevent liver diseases, or delay its progression, but the evidence about it is very limited [39,40].

### Acknowledgements

We would like to thank the general practitioners and their personnel involved in the study for their contribution. Also, we are indebted to all study participants for their kind cooperation in the examinations and interviews. We would like to thank the staff at the National Public Health and Medical Officer Service for organizing the field work. We thank the Fodor József National Center for Public Health for measuring the serum Se levels. We are grateful to László Kardos and György Széles for their contribution to the design and organization of the study. The study was supported by grants from the National Research and Development Program (NKFP-1/0003/2005) and from the Hungarian Academy of Sciences (MTA 11003, 2006TKI227).

### References

- [1] Petrovski BE, Szeles G, Melles M, Pataki V, Kardos L, Jenei T, et al. Behaviour does not fully explain the high risk of chronic liver disease in less educated men in Hungary. *Eur J Public Health* 2011;21:662–6.
- [2] Levander OA. A global view of human selenium nutrition. *Annu Rev Nutr* 1987;7:227–50.
- [3] Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973;179:588–90.
- [4] Korpela H, Kumpulainen J, Luoma PV, Arranto AJ, Sotaniemi EA. Decreased serum selenium in alcoholics as related to liver structure and function. *Am J Clin Nutr* 1985;42:147–51.
- [5] Jabłońska-Kaszewska I, Swiatkowska-Stodulska R, Łukasiak J, Dejnek W, Dorosz A, Dabrowska E, et al. Serum selenium levels in alcoholic liver disease. *Med Sci Monit* 2003;9(Suppl. 3):15–8.
- [6] Sullivan JF, Blotcky AJ, Jettton MM, Hahn HK, Burch RE. Serum levels of selenium, calcium, copper magnesium, manganese and zinc in various human diseases. *J Nutr* 1979;109:1432–7.
- [7] Aaseth J, Alexander J, Thomassen Y, Blomhoff JP, Skrede S. Serum selenium levels in liver diseases. *Clin Biochem* 1982;15:281–3.
- [8] Burk RF, Early DS, Hill KE, Palmer IS, Boeglin ME. Plasma selenium in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:794–8.
- [9] Valimaki MJ, Harju KJ, Ylikahri RH. Decreased serum selenium in alcoholics – a consequence of liver dysfunction. *Clin Chim Acta* 1983;130:291–6.
- [10] Guarini P, Stanzial AM, Olivieri O, Casaril M, Galvani S, Pantalena M, et al. Erythrocyte membrane lipids and serum selenium in post-viral and alcoholic cirrhosis. *Clin Chim Acta* 1998;270:139–50.
- [11] Lecomte E, Herbeth B, Pirolet P, Chancerelle Y, Arnaud J, Musse N, et al. Effect of alcohol consumption on blood antioxidant nutrients and oxidative stress indicators. *Am J Clin Nutr* 1994;60:255–61.
- [12] Loguercio C, De Girolamo V, Federico A, Feng SL, Crafa E, Cataldi V, et al. Relationship of blood trace elements to liver damage, nutritional status, and oxidative stress in chronic nonalcoholic liver disease. *Biol Trace Elem Res* 2001;81:245–54.
- [13] Navarro-Alarcon M, Lopez-Ga de la Serrana H, Perez-Valero V, Lopez-Martinez MC. Selenium concentrations in serum of individuals with liver diseases (cirrhosis or hepatitis): relationship with some nutritional and biochemical markers. *Sci Total Environ* 2002;291:135–41.
- [14] Navarro-Alarcon M, Lopez-Martinez MC. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. *Sci Total Environ* 2000;249:347–71.
- [15] Haldimann M, Venner TY, Zimmerli B. Determination of selenium in the serum of healthy Swiss adults and correlation to dietary intake. *J Trace Elem Med Biol* 1996;10:31–45.
- [16] Zhang X, Shi B, Spallholz JE. The selenium content of selected meats, seafoods, and vegetables from Lubbock, Texas. *Biol Trace Elem Res* 1993;39:161–9.
- [17] Szeles G, Voko Z, Jenei T, Kardos L, Pocsai Z, Bajtay A, et al. A preliminary evaluation of a health monitoring programme in Hungary. *Eur J Public Health* 2005;15:26–32.
- [18] Neve J. Methods in determination of selenium states. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1991;5:1–17.
- [19] Valimaki M, Alfthan G, Vuoristo M, Ylikahri R. Effects of selenium supplementation on blood and urine selenium levels and liver function in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Chim Acta* 1991;196:7–15.
- [20] Thuluvath PJ, Triger DR. Selenium in chronic liver disease. *J Hepatol* 1992;14:176–82.
- [21] Casaril M, Stanzial AM, Gabrielli GB, Capra F, Zenari L, Galassini S, et al. Serum selenium in liver cirrhosis: correlation with markers of fibrosis. *Clin Chim Acta* 1989;182:221–7.
- [22] Martínez-Peinado M, Nogueras-López F, Arcos-Cebrián A, Agil A, Navarro-Alarcón M. Serum selenium levels in cirrhotic patients are not influenced by the disease severity index. *Nutr Res* 2010;30:574–8.
- [23] Ruhl CE, Everhart JE. Relation of elevated serum alanine aminotransferase activity with iron and antioxidant levels in the United States. *Gastroenterology* 2003;124:1821–9.
- [24] Czuczajko J, Zachara BA, Staubach-Topczewska E, Halota W, Kedziora J. Selenium, glutathione and glutathione peroxidases in blood of patients with chronic liver diseases. *Acta Biochim Pol* 2003;50:1147–54.
- [25] Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcohol* 2004;39:336–9.
- [26] Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1018–22.
- [27] Nyblom H, Björnsson E, Simrén M, Aldenborg F, Almer S, Olsson R. The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. *Liver Int* 2006;26:840–5.
- [28] Nyblom H, Nordlinder H, Olsson R. High aspartate to alanine aminotransferase ratio is an indicator of cirrhosis and poor outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2007;27:694–9.
- [29] Miyake S. The mechanism of release of hepatic enzymes in various liver diseases. II. Altered activity ratios of GOT to GPT in serum and liver of patients with liver diseases. *Acta Med Okayama* 1979;33:343–58.
- [30] Lloyd B, Lloyd RS, Clayton BE. Effect of smoking, alcohol, and other factors on the selenium status of a healthy population. *J Epidemiol Community Health* 1983;37:213–7.
- [31] Whitfield JB, Dy V, McQuilty R, Zhu G, Heath AC, Montgomery GW, Martin NG. Genetic effects on toxic and essential elements in humans: arsenic, cadmium, copper, lead, mercury, selenium, and zinc in erythrocytes. *Environ Health Perspect* 2010;118:776–82.
- [32] Gueguen S, Pirollet P, Leroy P, Guillard JC, Arnaud J, Paille F, et al. Changes in serum retinol, alpha-tocopherol, vitamin C, carotenoids, zinc and selenium after micronutrient supplementation during alcohol rehabilitation. *J Am Coll Nutr* 2003;22:303–10.
- [33] Van Gossum A, Closset P, Noel E, Cremer M, Neve J. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:1225–31.
- [34] Filiberti R, Giacosa A, Brignoli O. High-risk subjects for vitamin deficiency. *Eur J Cancer Prev* 1997;6(Suppl. 1):S37–42.
- [35] Ringstad J, Knutsen SF, Nilssen OR, Thomassen Y. A comparative study of serum selenium and vitamin E levels in a population of male risk drinkers and abstainers. A population-based matched-pair study. Serum selenium concentration associated with risk of cancer. *Biol Trace Elem Res* 1993;36:65–71.
- [36] Galan P, Viteri FE, Bertrais S, Czernichow S, Faure H, Arnaud J, et al. Serum concentrations of beta-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1181–90.
- [37] Berr C, Coudray C, Bonithon-Kopp C, Rousset AM, Mainard F, Alperovitch A. Demographic and cardiovascular risk factors in relation to antioxidant status: the EVA Study. *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68:26–35.
- [38] Kilander L, Berglund L, Boberg M, Vessby B, Lithell H. Education, lifestyle factors and mortality from cardiovascular disease and cancer. A 25-year follow-up of Swedish 50-year-old men. *Int J Epidemiol* 2001;30:1119–26.
- [39] Yu SY, Li WG, Zhu YJ, Yu WP, Hou C. Chemoprevention trial of human hepatitis with selenium supplementation in China. *Biol Trace Elem Res* 1989;20:15–22.
- [40] Yu SY, Zhu YJ, Li WG, Huang QS, Huang CZ, Zhang QN, et al. A preliminary report on the intervention trials of primary liver cancer in high-risk populations with nutritional supplementation of selenium in China. *Biol Trace Elem Res* 1991;29:289–94.