

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**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.

A KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉG, MÁJZUGOR ETIOLÓGIAI HÁTTÉRÉNEK VIZSGÁLATA A MAGYAR FÉRFIAK KÖRÉBEN

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
Az "egészségtudományok" tudományágban

Írta: Petrovski Beáta Éva, okleveles szociológus, szociálpolitikus

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok doktori iskolája
(Megelőző orvostan és népegészségtan programja) keretében

Témavezető: Dr. Vokó Zoltán, Ph.D.

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Balázs Margit, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Molnár Péter, kandidátus
Prof. Dr. Józán Péter, az MTA doktora

A doktori szigorlat időpontja: 2012. június 13. 11 óra

Az értekezés bírálói:

Dr. Paulik Edit, Ph.D.
Dr. Tornai István, Ph.D.

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balázs Margit, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Molnár Péter, kandidátus
Prof. Dr. Józán Péter, az MTA doktora
Dr. Paulik Edit, Ph.D.
Dr. Tornai István, Ph.D.

Az értekezés védésének időpontja: 2012. június 13. 13 óra

BEVEZETÉS

A krónikus májbetegség és májsugor okozta halálozások alakulása világviszonylatban és Európában

A WHO 2004 évi jelentése alapján az emésztőrendszeri betegségek okozta halálesetek száma világviszonylatban az összes halálesetek közel 3,5%-át (férfiaknál 3,8%-át, nőknél 3,2%-át) okozzák. Az emésztőrendszeri betegségeken közül a májsugor a halálloki sorrendben a 18-dik helyet foglalja el, az össz-halálozás 1,3%-át okozva.

Ellentétben Nyugat-Európával, ahol 1970-től az 1990-es évek közepéig viszonylag alacsony volt a krónikus májbetegség, májsugor okozta korai halálozás relatív kockázata, Közép- és Kelet-Európában, azon belül Magyarországon egy növekvő tendencia látható, mely csúcspontját 1995-ben érte el, amikor a halálozás relatív kockázata férfiaknál 7,4-szerese, nőknél 6,2-szerese volt az Európai Unió (EU) átlagának. Bár 1995-től a krónikus májbetegség, májsugor okozta korai halálozás csökkenő tendenciát mutatott hazánkban, de ez a csökkenés az EU más tagállamában is megfigyelhető. Halálozási helyzetünk azonban nemcsak EU₁₅¹, hanem az EU₁₂² tagállamok átlagához viszonyítva is nagyon kedvezőtlen.

A krónikus májbetegség és májsugor okozta megbetegedések alakulása hazánkban

A Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program³ (HMAP) 1998 évi prevalencia adatai alapján a májsugor prevalenciája kiugróan magas volt (1,5-2,5-szer magasabb) a Zala megyei férfiaknál (35-64 éves korosztály) (5-6%) a másik három megyéhez viszonyítva. A legidősebb (65-X éves) korosztálynál az eltérés még ennél is jelentősebbnek adódott. A májsugor gyakoriságában megfigyelhető különbségek a nőknél leginkább az 55-64 éves korosztályt érintették, ahol a legnagyobb prevalencia Hajdú-Bihar (1,5%), legalacsonyabb Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében volt megfigyelhető (0,5%). A keleti és nyugati országrészt képviselő megyék között jelentős regionális különbség volt megfigyelhető. A programhoz később csatlakozó Bács-Kiskun és Heves megyék a keleti, míg Baranya és Komárom-Esztergom a nyugati országrészt reprezentáló megyék lakossága körében mért prevalenciához hasonló értékeket mutattak.

¹ 2004 előtt csatlakozó tagállamok

² 2004-2007-ben csatlakozott tagállamok

³ A program 1997-ben jött létre, 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 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 kohorszhatás 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 megyében 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.

A krónikus májbetegség, májzsugor kialakulásában szerepet játszó kockázati tényezők

Alkoholfogyasztás. Az alkoholfogyasztás mértéke a WHO Európai Régióban a legjelentősebb a világon. Az elfogyasztott alkohol mennyiségével párhuzamosan nő a krónikus májbetegség, májzsugor okozta megbetegedés, halálozás kockázata. Májzsugor okozta halálozás tekintetében Magyarország a harmadik helyen helyezkedik, míg az alkohol okozta májbetegség szempontjából az első helyen áll az Eur-C országokban⁴.

A magyar férfiak krónikus májbetegség, májzsugor okozta halálozásában megfigyelhető rendkívül kedvezőtlen tendenciák nem tulajdoníthatóak pusztán az elfogyasztott alkohol mennyiségének, hiszen az egy főre jutó tiszta 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. A nem nyilvántartott alkoholos termékek fogyasztása szintén jelentős Kelet-Európában.

⁴ Európai országok alacsony gyermek, de magas felnőtt halálozással: Fehéroroszország, Észtország, Magyarország, Kazahsztán, Lettország, Litvánia, Moldovai Köztársaság, Az Orosz Föderáció és Ukrajna.

Dohányzás. A májbetegség etiológiai hátterében a dohányzást is kimutatták, mint a májkárosodás lehetséges kockázati tényezőjét.

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 vizsgálat kimutatta, hogy a halálozás szignifikánsan eltérő a családi állapot, anyagi helyzet és az iskolai végzettség egyes kategóriáiban. Az egyén társadalmi-gazdasági státusza összefüggésbe hozható bizonyos magatartási formákkal. Az alacsony társadalmi-gazdasági státuszú egyének általában az egészség szempontjából kedvezőtlenebb magatartásformákat követik. Az egészségmagatartás mellett a társadalmi-gazdasági helyzet egyéb tényezőkön keresztül is jelentős befolyással bír az egészségi állapotra.

Hepatitis vírusfertőzések. A májbetegség kialakulása szempontjából a hepatitis B (HBV), hepatitis C vírussal (HCV) való fertőzöttség magas kockázatot jelent, más kockázati tényezővel (pl.: alkoholfogyasztás) viszont megnövelik a betegség kialakulásának kockázatát, progresszióját.

Szelén. A szelén szerepét több betegség kialakulásában, vagy súlyosbodásában is kimutatták. Tanulmányok szignifikánsan alacsonyabb szérum és plazma szelén szintet mutattak ki a különböző fokú hepatocelluláris károsodásban szenvedő páciensekben, az egészséges egyénekhez viszonyítva. A szelén nem alkoholos májbetegségben betöltött szerepéről készült tanulmányok eredményei nagyon ellentmondásosak.

Egyéb kockázati tényezők. A krónikus májbetegség, májzsugor kialakulásában szerepet játszhatnak még egyéb más általunk jelen tanulmányban nem vizsgálat kockázati tényezők: vírusok (pl.: Cytomegalovírus, Epstein Barr vírus); kémiai vegyszerek és gyógyszerek (amiodarone, methotrexate); genetikai rendellenességek (Wilson kór, hemochromatosis); és egyéb megbetegedések (2-es típusú diabétesz, magas koleszterin szint); autoimmun betegségek (autoimmun krónikus hepatitis, primer biliaris cirrhosis).

Célkitűzések

1. Hogyan függ a krónikus májbetegség, májzsugor prevalenciája az életmódbeli tényezőktől (alkoholfogyasztás (mennyiség, minőség), alkoholfogyasztásból származó problémák), dohányzás, testmozgás), a hepatitis vírushatározásoktól (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?
3. Milyen összefüggés van a szérumban a szelén szintje 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 szintjét?

ANYAG ÉS MÓDSZER

A vizsgálat forráspopulációja. A krónikus májbetegség, májzsugor etiológiáját feltáró vizsgálat 2005.12.01-én (a Jedlik Ányos Program, NKFP1-00003/2005 projekt), a HMAP (nyitott kohorsz) keretében jött létre. A vizsgálatban négy megye – Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Szabolcs-Szatmár-Bereg, Zala – 55 háziorvosi praxisához tartozó 45-64 éves (2004.12.31-én) férfi vett részt.

Esetek és kontrollok kiválasztása, esetverifikáció. Az eset csoportba, azok a 45-64 éves férfiak kerültek, akik a HMAP-ban résztvevő négy megye 55 háziorvosi praxisához tartoztak (2005.05.01-én) és krónikus májbetegség, májzsugor diagnózisával lettek lejelentve a háziorvosuk által. A négy megyéből összesen 692 fő került lejelentésre.

A májbetegség diagnosztikai kritériumának megfelelően „esetnek” tekintettük, ha a résztvevők a fizikális vizsgálat eredményei alapján 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 lelettel bírtak: emelkedett glutamát-oxálacetát aminotranszferáz (GOT), glutamát-piruvát aminotranszferáz (GPT), gamma-glutamil transzferáz (γ GT), alkalikus foszfatáz, bilirubin, csökkent albumin szint.

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

A vizsgálati típusok. Eset-referencia vizsgálatot használtunk az életmód, hepatitis vírusfertőzés, valamint a társadalmi-gazdasági tényezők májbetegségre kifejtett hatásának vizsgálatára, valamint keresztmetszeti vizsgálatot a szérumbilirubin és a májkárosodás közötti összefüggés, valamint a bilirubin és az életmódbeli, társadalmi-gazdasági tényezők közötti összefüggés vizsgálatára.

A vizsgálat során gyűjtött adatok, feladatok. Mivel a vizsgálatban csak férfiak vettek részt, demográfiai adatok közül csak a születési év került lejelentésre.

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

szereplő laboratóriumi paraméterek meghatározására. A levett vért akkreditált laboratóriumokba küldték, ahol a szérumból GOT, GPT, γ GT, alkalikus foszfatáz, albumin és bilirubin szintek, illetve egyéb laboratóriumi paraméterek szelén, hepatitis B, C és E vírus fertőzések kerültek kimutatására a szérumból.

A hepatitis vírus szerológia az Országos Epidemiológiai Központban (OEK) történt, ahol hepatitis B felszíni (surface) antigén (HBsAg), hepatitis B mag (core) antigén (anti-HBc), valamint hepatitis C és E (anti-HCV és anti-HEV) antitestek kerültek meghatározásra (ELISA módszerrel, Biomerieux, France and DiaPro, Italy). HBV fertőzöttnek tekintettük az egyént, ha a HbsAg, vagy az anti-HBc teszt eredménye pozitív volt, illetve HCV vagy hepatitis E vírus fertőzött (HEV), ha az anti-HCV és az anti-HEV eredménye pozitív volt. A szelén meghatározása szérumban, induktív csatolású plazma-tömegspektrometria (ICP-MS) módszerrel történt.

Az alkoholfogyasztás mennyiségének mérése a következő kategóriákkal történt: nagyivó: több mint 14 egységnyi alkoholt fogyasztott a lekérdezést megelőző héten; nagyivó továbbá 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).

Az egyén alkoholfogyasztásából származó problémáinak mérésére a CAGE (Cut-Annoyed-Guilty-Eye) kérdéssor került felhasználásra. A kérdőív négy kérdésre adott válasza alapján problémás alkoholfogyasztó, aki 2, vagy több kérdésre igennel válaszolt; nem problémás, ha a kérdésekre adott igenek száma kevesebb, mint kettő.

Az elfogyasztott alkohol minőségének (bort, vagy röviditalt) meghatározása a beszerzés forrása alapján történt: ellenőrzött (kereskedelmi forgalomból (boltból, üzletből); nem ellenőrzött forrásból (piacon vásárolom, eredetét nem ismerem; háztól (házi készítésű); saját magam készítem).

A dohányzás kategorizálása: nem dohányzik; dohányzásról leszokott (életük során valamikor dohányoztak, de a kérdezés időpontjában nem vallották magukat dohányzónak); alkalomszerűen dohányzik (dohányzik, de nem minden nap); rendszeres dohányos (naponta, de kevesebb, mint 20 szál cigarettát szív); erős dohányos: (naponta legalább 20 szál cigarettát szív).

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.

A társadalmi-gazdasági tényezők közül a családi állapot kategorizálása három kategóriával történt: házas, vagy élettárral él; egyedülálló; különél vagy elvált. Az egyén anyagi helyzetének megítélése (szubjektív): jó/nagyon jó; megfelelő; rossz/nagyon rossz. Az iskolai végzettség kategorizálása: legfeljebb általános iskolai végzettség, középiskola érettségi nélkül, középiskolai érettségivel, felsőfokú iskolai végzettség (főiskola, egyetem). A táplálkozási szokások jellemzése a főzéshez használt zsiradék alkalmazásával történt: egyiket sem / nem sütnék/ főznek otthon; állati eredetű zsiradékot; növényi eredetű zsiradékot; mind a kétfajta zsiradék használta.

Az egyén testtömegének meghatározására a testtömeg-index (TTI) alapján: túlzott soványság: $< 18,5$; normál testsúly (referencia kategória): $18,5 - 24,9$; túlsúlyos: $25 - 29,9$; elhízott: ≥ 30 . Az életkor májbetegségre kifejtett hatását 10 éves korcsoportos bontásban vizsgáltuk: 45-54, 55-64 év.

A vizsgálatban résztvevő személyek a vizsgálatot megelőzően tájékoztató levelet kaptak a vizsgálatról, valamint beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A vizsgálat biztosította a résztvevők anonimitását. A kutatás a DE-OEC Tudományos Tanács Kutatásetikai Bizottságának engedélyével került lebonyolításra.

Statisztikai analízis

Két kategorikus változó közötti összefüggés vizsgálatára khi-négyzet (χ^2) próbát alkalmaztunk. Egyszerű logisztikus regressziós módszerrel a krónikus májbetegség, májsugor és az életmódbeli - (alkoholfogyasztás, dohányzás, testmozgás), társadalmi-gazdasági tényezők közötti összefüggést vizsgáltuk. A kapott eredmények esélyhányadosok (EH) és 95%-os megbízhatósági tartományuk (MT) formájában kerültek bemutatásra. Annak elemzésére, hogy a társadalmi-gazdasági tényezők hatása teljes egészében az életmódbeli tényezőknek tulajdonítható, többszörös logisztikus regressziós elemzést használtunk. Megvizsgáltuk továbbá, hogy a HBV vagy HEV vírusfertőzés, milyen szerepet játszik a társadalmi-gazdasági tényezők maradék hatásában.

A szérumszelén és a májenzimek eloszlását mediánjukkal és interkvartilis tartományukkal (IKT) jellemeztük az elnyúló eloszlások miatt. Kruskal-Wallis varianciaanalízist (ANOVA) használtunk a szérumszelén és a májbiokémiai markerek összehasonlítására az esetek és a kontrollok körében. Az eset és a kontroll csoportot a májsérülés súlyosságának detektálására GOT/GPT arányuknak megfelelően tercilisekre osztottuk. Egyszerű regressziós elemzést végeztünk a szelén és a biokémiai markerek közötti összefüggés vizsgálatára mindkét csoportban. A szelén és az életmód, társadalmi-gazdasági helyzet, életkor, táplálkozás közötti összefüggés vizsgálatára a kontroll csoportban egyszerű és többszörös lineáris regressziós módszert alkalmaztunk.

Az adatok statisztikai elemzése a Stata program csomaggal történt.

EREDMÉNYEK

A háziorvosok által lejelentett 692 eset közül 407 fő (58,8%) egyezett a vizsgálatban való részvételbe. A 407 főből 187 fő (45,9%) felelt meg a diagnosztikus kritériumoknak. 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 vizsgálatban az eset és a kontroll csoportba is bekerültek. A keresztmetszeti vizsgálatban, a kontroll csoportba csak az egészséges kontrollok kerültek bevonásra.

Az eset-referencia vizsgálat eredményeként a nagyivás megközelítőleg kétszeresére (EH: 1,8; MT: 1,2-2,8) növelte a májbetegség kialakulásának esélyét az alkoholt nem fogyasztókhoz viszonyítva. Hasonló kockázat növelő szerepe volt a dohányzásnak is. Míg a korábbi dohányzás 1,7-szeresére (EH: 1,7; MT: 1,2-2,5), addig az erős napi dohányzás 1,8-szorosára növelte a májbetegség kialakulásának esélyét (EH: 1,8; MT: 1,2-2,7), a nem dohányzókhoz viszonyítva. A problémás alkoholfogyasztás több mint 4-szeresére növelte (EH: 4,2; MT: 3,1-5,7) a májbetegség, májsugor kialakulásának esélyét, szemben a nem problémás alkoholfogyasztással.

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, kontrollok 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.

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), szemben az alacsony iskolai végzettségűekkel. Akik rossznak/nagyon rossznak tartották anyagi helyzetüket 80%-kal volt nagyobb a kockázatuk a májbetegség kialakulására, szemben azokkal, akik jónak, vagy nagyon jónak tartották anyagi helyzetüket.

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).

A HBV fertőzés prevalenciája 9,8%-nak, míg a HEV fertőzés prevalenciája 8,2%-nak adódott az esetek körében. Hasonló megoszlás volt megfigyelhető a kontrollok körében is, 9,7% mindkét hepatitis vírushatás (HBV, HEV) esetében. HCV fertőzés 5 főnél volt kimutatható - az esetek 1,04%-ánál (3 fő) és a kontrollok 0,25%-ánál (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 tényezők egyikével sem, ezért nem tudta megmagyarázni a társadalmi-gazdasági tényezők maradék hatását.

A HBV fertőzés statisztikailag összefüggött az oktatással. A vírushatás 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.

A keresztmetszeti vizsgálat eredményeként szelén mérési adatok 281 esetről (287 főből) és 778 kontrollról (792 főből) álltak rendelkezésre. A kontrollokhoz viszonyítva az esetek idősebbek, több volt köztük az elhízott, ugyanakkor a kontrollok körében szignifikánsan magasabb volt a túlsúlyosak aránya ($P=0,009$). 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 köztük a nagyívás ($P<0,001$), és a rendszeresen dohányzás ($P=0,009$) prevalenciája. A főzéshez használt zsiradék vonatkozásában nem tudtunk szignifikáns különbséget kimutatni az esetek és kontrollok körében ($P=0,2$).

A legalacsonyabb szelén 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 eltérésből adódtak. Az eset csoportban a GOT érték legmagasabb volt a GOT / GPT arány 3. tercilisében (medián: 63 U/L , IKT: $37-94 \text{ U/L}$), a GPT szint legmagasabb volt a GOT / GPT arány 1. tercilisében (medián: 42 U/L ,

IKT: 27-55 U/L). A γ GT az esetcsoport valamennyi tercilisében emelkedett volt. A biokémiai markerek szignifikánsan eltértek a vizsgált csoportokban ($P < 0,001$).

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 szérum szelén 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.

A szérum szelén szignifikánsan alacsonyabbnak adódott az idősebb (55-64 éves) korcsoportban szemben a 45-54 évesekkel; az iskolai végzettség emelkedésével párhuzamosan nőtt; szignifikánsan alacsonyabb volt a nagyivók és a rendszeresen dohányzók körében az alkoholt nem fogyasztók, illetve a nem dohányzókhoz viszonyítva; magasabbnak adódott a növényi eredetű zsiradékot (is) együttesen használók körében, szemben ezen zsiradékokat nem használókkal.

MEGBESZÉLÉS

A vizsgálat a magyarországi magas krónikus májbetegség, májsugor okozta korai halálozás háttérében álló etiológiai tényezők feltárására jött létre.

Tekintettel arra, hogy a krónikus májbetegség, májsugor okozta korai halálozás a férfiak körében lényegesen magasabb, mint a nők körében, valamint arra, hogy a korai halálozás a 65 éves kor előtti halálozást elemzi, továbbá a betegség gyakorisága a 45 éves kortól emelkedik, vizsgálatunk a 45-64 éves férfiak körében került kivitelezésre.

A vizsgálatban résztvevő megyék kiválasztásánál figyelembe vettük a betegség gyakoriságában megjelenő regionális különbségeket az ország keleti és nyugati megyéi között. Fontos szempont volt továbbá a HMAP-ban résztvevő háziorvosi praxisok több éves munkatapasztalata is.

A kutatás tervezése során figyelembe vettük a HMAP korábbi tapasztalatait. A vizsgálati populáció meghatározásánál 25%-os visszautasítási aránnyal, valamint a kontroll csoportban 3-10%-os rejtett morbiditással számoltunk. A tervezett vizsgálati minta megközelítőleg 70%-a vett részt a vizsgálatban.

A kontroll csoportban az esetverifikációt követően 11%-os volt a rejtett morbiditás mértéke.

A vizsgálatba részt vett esetek 46%-a felelt meg májbetegnek, több mint fele tévesen lett májbetegként lejelentve. A túldiagnosztizálás e magas szintje felhívja a figyelmet a magyarországi krónikus májbetegségekre vonatkozó egészségstatisztikai adatok esetleges hitelességi problémáira, valamint arra, hogy a háziorvosok nem feltétlenül alkalmazzák a májbetegség diagnosztikai kritériumait a mindennapi gyakorlatban. A résztvevő háziorvosoknál továbbá fennáll annak a lehetősége, hogy az ismerten nagyívó pácienseik esetében májbetegséget vélelmeztek a diagnosztikus tünetek és leletek hiányában is. Ezeket a torzításokat, úgy korrigáltuk, hogy a vizsgálat kezdetén kizártuk a vizsgálatból azokat a személyeket, akik a vizsgált expozícióval kapcsolatban kerültek a látóterünkbe (pl.: Alkoholbeteg Gondozó Intézetben kezelték). Azokat az orvos által a vizsgálat elején lejelentett májbetegeket, akik nem feleltek meg a májbetegség diagnosztikai kritériumainak, szintén kizártuk a vizsgálatból.

Vizsgálatunk korlátjaként említendő, hogy egyéb eszközös vizsgálatok (pl.: hasi ultrahang, májbiopszia) hiányában a krónikus májbetegség típusának pontos diagnosztikus meghatározására nem került sor. Ennek nyilvánvaló etikai akadályai is voltak. Ugyanakkor

vizsgálatunk előnyét jelenti, 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 erősen szignifikáns összefüggést mutattak a krónikus májbetegséggel. A nagymennyiségű 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 megnövelte, míg a magas iskolai végzettség csökkentette a májbetegség kockázatát. Az életmódbeli tényezők (alkoholfogyasztás, dohányzás) májbetegségre kifejtett hatásának eredményei más tanulmányok eredményeihez hasonlóan alakultak.

A társadalmi-gazdasági tényezők az 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 májbetegségre 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 egyének (alacsony iskolai végzettségűek, rossz/nagyon rossz anyagi helyzetűek) általában az egészségre kedvezőtlenül ható életmódot élnek. Tekintettel arra, hogy vizsgálatunkban az iskolai végzettség és a családi állapot kapcsolata a májbetegséggel a vizsgált életmódbeli tényezőkre történő korrigálást követően is megmaradtak, arra következtethetünk, hogy e tényezők nem kizárólagosan a vizsgált életmódbeli tényezőkön keresztül hatnak a májbetegség kockázatára. Lenni kell tehát egyéb más tényezőknek, melyek kapcsolatban állnak az egyén társadalmi-gazdasági helyzetével és a májbetegséggel, amelyek közvetítik a kedvezőtlen társadalmi-gazdasági helyzet hatását.

Meglepő ugyanakkor, hogy az egyén anyagi helyzetének hatása a krónikus májbetegség kockázatára teljes egészében az életmódbeli tényezőknek volt tulajdonítható. Az anyagi helyzet jellemzésére annak szubjektív megítélését alkalmaztuk. A társadalmi-gazdasági helyzet szubjektív megítélése több tanulmány szerint egyértelműbben kapcsolódik a megbetegedéshez, mint az objektívabb jellemzők. Ez lehet az egyik magyarázata az eredményeinknek. Ugyanakkor az alacsony társadalmi-gazdasági státuszú férfiak körében

megfigyelhető magas halálozást nem lehet pusztán az egészségmagatartási tényezőknek tulajdonítani. Mivel a betegség státuszának meghatározása és a kockázati tényezők jelenlétének becslése egyazon időpontban történt, előfordulhatott, hogy az adott kockázati tényező nem a betegség oki tényezője, hanem annak következménye. Ez befolyásolhatta a betegség és a családi állapot, valamint az anyagi helyzet közötti összefüggés vizsgálatakor kapott eredményeket. A részvételi arány további torzítást eredményezhetett, bár nem az volt a szándékunk, hogy megbecsüljük e kockázati tényezők populációs előfordulását, hanem, hogy tanulmányozzuk a májbetegséggel való összefüggésük erősségét.

Az elfogyasztott alkohol mennyiségén túl, minősége is szerepet játszik a májkárosodásban. Ennek ellenére nem tudtunk szignifikáns összefüggést kimutatni a májkárosodás és az elfogyasztott alkohol minősége (forrása) között. Az összefüggés hiánya valószínűleg az elfogyasztott alkohol beszerzésére vonatkozó adatok körében előforduló hiányzó adatok arányának tulajdonítható.

A hepatitis vírusfertőzések és a májkárosodás közötti összefüggés közismert. A hepatitis vírusfertőzés önállóan, vagy más kockázati tényezővel együttesen megnöveli a krónikus májbetegség, májzsugor kialakulását. Vizsgálatunkban majdnem minden 10-dik résztvevő HBV vagy HEV fertőzésen átesett. Szignifikáns összefüggést viszont nem tudtunk kimutatni a vírusfertőzések és a májbetegség kapcsolatában, 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 vélhetően alulbecsült.

A GOT/GPT arány a májbetegség súlyosságának markere, éppen ezért az eset, valamint a kezdődő májbetegség detektálására, a kontroll csoportot 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 $\mu\text{mol/L}$). A GOT / GPT arány növekedésével párhuzamosan csökkent a szérum szelén szintje. Az esetek legmagasabb tercilisében a betegek egy része alacsony szelén szinttel rendelkezett (<0,76 $\mu\text{mol/l}$).

A biokémiai markerek szintjeit tanulmányozva, azok a májsérülés mértékének megfelelően viselkedtek, mind az esetek, mind a kontrollok körében. A szérum szelén szint erősen korrelált a májkárosodás szintjével, –melyet a szérum albimin, bilirubin, GOT / GPT arány

jellemzett az eset csoportban. Csökkent szelén szint szignifikánsan összefüggött az emelkedett GOT, GOT/GPT aránnyal, bilirubin szinttel a kontroll csoportban is. Ezek az eredmények összhangban vannak a legtöbb eddigi tanulmánnyal. Egy korábbi kutatás azt mutatta, hogy bár a szelén csökkent a cirrhotikus betegeknél, de ezt a betegség súlyossága nem befolyásolta. Tanulmányunk eredményei alapján azt feltételezzük, hogy a szelén szint 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.

A szelén nem alkoholos májbetegségben betöltött szerepének tanulmányozásakor azt találtuk, hogy a szelén koncentráció szignifikánsan csökkent az életkor emelkedésével, a nagyivóknak, rendszeresen dohányzóknak szignifikánsan alacsonyabb volt a szelén szintje, szemben az absztinensekkel. Összefüggést találtunk továbbá a szérumban lévő szelén koncentrációja, valamint a résztvevők által használt étrend között is, akik növényi, illetve növényi és állati zsíradékot együttesen használtak magasabb volt a szelén szintjük, szemben azokkal, akik ezeket nem használták. Ezen eredményeink is összhangban voltak más hasonló elrendezésű kutatások eredményeivel.

A társadalmi-gazdasági tényezőket tekintve, a szelén összefüggést mutatott a résztvevők iskolai végzettségével, az iskolai végzettséggel párhuzamosan nőtt a szelén koncentrációja a szérumban, szemben a legfeljebb nyolc általánost végzettekkel. Az egyén anyagi helyzete viszont nem befolyásolta a szelén szintjét a szérumban.

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 a krónikus májbetegség, májzsugor kialakulását, vagy lassíthatja-e annak progresszióját.

Bár a dohányzás és az alkohol fogyasztás bármely népegészségügyi program elsődleges prioritásai közé kell, hogy tartozzon, eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy a kedvezőtlen társadalmi-gazdasági helyzetben lévők körében észlelt 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.

Főbb megállapítások és eredmények

1. Magyarországon nem készült átfogó epidemiológia vizsgálat, mely több kockázati tényező önálló, valamint együttes kapcsolatát vizsgálta a krónikus májbetegséggel, májzsugorral.
2. Vizsgálatunk jelentős nem várt eredményeként említendő, hogy a társadalmi-gazdasági tényezők közül az iskolai végzettség és a családi állapot nem a tőlük várt módon fejtették ki hatásukat a májbetegségre, tehát nem kizárólagosan a vizsgált egészségmagatartási tényezőkön keresztül hatottak arra.
3. A vizsgálat eredményei újabb adatokat szolgáltathatnak a magyar lakosság szelén szintjével kapcsolatban.
4. A szérum szelén szint együtt változott a májkárosodás mértékét jelző biokémiai markerekkel. Ez a jelenség a tünetmentes kontroll csoportban is megfigyelhető volt.
5. A májbetegség tüneteitől mentes lakosság körében a szérum szelén szintje összefüggést mutatott a társadalmi-gazdasági tényezőkkel és az egészségmagatartással.

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/10.1016/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., Fialat, 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., Fialat, 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 tudásmetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2012.02.28



Előadások és poszterek

Katona C., Antal D., Puskás É., **Petrovski B.**: Az emlőrák és méhnyakrák szűrés igénybevételében megjelenő társadalmi-gazdasági egyenlőtlenségek a magyarországi nők körében. DE OEC TDK Konferencia, Debrecen, 2012. február 15-17. (hallgatói előadás/témavezetés)

Krakkó Á., Bertalan B. V., Orosz A., **Petrovski B.**: Az egészségügyi szolgáltatás igénybevételében megjelenő nemi különbségek Magyarországon. DE OEC TDK Konferencia, Debrecen, 2012. február 15-17. (hallgatói előadás/témavezetés)

B.L. Kolozsvári, M. Fodor, G. Petrovski, B. Kettesy, **B. Petrovski**, É. Rajnavölgyi, P. Gogolák, A. Berta, G. Szima, A. Facskó: Effect Of Contact Lens Wear On Soluble Tear Mediators In Patients With Keratoconus. ARVO Conference, Ft. Lauderdale, Florida, USA, 2011 (poszter).

Petrovski B., Széles Gy., Melles M., Patak V., Kardos L., Jenei T., Ádány R., Vokó Z.: A krónikus májbetegség determinánsai Magyarországon. A Népegészségügyi Képző- és Kutatóhelyek Országos Egyesületének V. Konferenciája, Szeged, 2011 (előadás).

Tóth R., Pocsai Zs., Fiatal Sz., Széles Gy., Kardos L., **Petrovski B.**, McKee M., Ádány R.: A krónikus májbetegségek és az alkoholfogyasztás genetikai háttérének vizsgálata magyar férfiak körében; NKE IV. Konferenciája, 2010. szeptember 2-4. Szombathely, Magyarország.

Petrovski B., Széles Gy., Melles M., Pataki V., Kardos L., Jenei T., Ádány R., Vokó Z.: Eset-kontrol vizsgálat a krónikus májbetegségek etiológiájának feltárására. Debreceni Egyetem OEC, Egészségtudományok Doktori Iskola, Ph.D. hallgatóinak 2009. szimpóziuma, 2009. április 27. Debrecen.

Petrovski B., Széles Gy., Vokó Z., Kardos L., Jenei T., Ádány R.: A krónikus májbetegség és májzsugor etiológiája (esetkontroll tanulmány eredményei), V. Debreceni Belgyógyászati Napok, Debrecen, 2008 (előadás).

Petrovski B., Széles Gy., Vokó Z., Kardos L., Jenei T., Ádány R.: Case-control study to investigate the etiology of chronic liver disease and cirrhosis. A Debreceni Egyetem Orvos

és Egészségtudományi Centrum és az MTA DAB Orvostudományi és Biológiai Szakbizottságának tudományos ülése 2008 február 25., Debrecen, poszter.

Tóth R., Pocsai Zs., Széles Gy., Kardos L., **Petrovski B.**, Ádány R.: Analysis of the ADH1B Arg47His and ALDH2 Glu487Lys mutations revealed association between ADH1B*2 allele and alcoholism but not with chronic liver disease in Hungarian males. A Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum és az MTA DAB Orvostudományi és Biológiai Szakbizottságának tudományos ülése 2008 február 25., Debrecen.

Petrovski B., Széles Gy., Vokó Z., Kardos L., Jenei T., Ádány R.: Eset-kontrol vizsgálat a krónikus májbetegségek etiológiájának feltárására. Népegészségügyi Képző- és Kutatóhelyek Első Országos Találkozója. Hajdúszoboszló, 2007. november 15-17.

Pocsai Zs., Tóth R., Széles Gy., Kardos L., **Petrovski B.**, Ádány R.: Alkoholos májbetegségek háttérében álló alkohol-dehidrogenáz génpolimorfizmusok vizsgálata. Népegészségügyi Képző- és Kutatóhelyek Első Országos Találkozója. Hajdúszoboszló, 2007. november 15-17.