

2-es típusú diabetes mellitus, inzulinrezisztencia és májrák idült hepatitis C-fertőzésben

Északkelet-magyarországi adatok

Lombay Béla dr.¹ ■ Szilágyi Roland dr.² ■ Szalay Ferenc dr.³

¹Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Szent Ferenc Tagkórház, Gasztroenterológia, Miskolc

²Miskolci Egyetem, Gazdaságméleti és Módszertani Intézet, Üzleti Statisztika és Előrejelzési Intézet Tanszék, Miskolc

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: Az idült hepatitis C-vírus (HCV)-fertőzés gyakori szövődményei a májsugor (20–25%) és a májrák (1,5–3%), valamint az inzulinrezisztencia (30–40%) és a 2-es típusú diabetes mellitus (25–30%); az utóbbiakról kevés magyar adat érhető el.

Célkitűzés: A kórképek gyakoriságát, az interferon alapú terápiával kapcsolatos metabolikus változásokat és a virológiai válaszképességet értékeltük magyar betegekben, akiket tartósan követtünk a májrák korai felismerésére.

Módszer: Vizsgálatunkban 150 HCV-beteg (átlagéletkor: 48,55 ± 8,55 év, férfi/nő: 45/55%) kezelés előtti, alatti és utáni adatait elemeztük, majd 5 éves követést végeztünk (2012–2017).

Eredmények: A vizsgálatba bevont betegek 35,3%-a inzulinrezisztensnek, míg 27,3%-a diabetesesnek bizonyult; e két vizsgálati alcsoportban a vérminták levételének napján a kiinduláshoz képest szignifikánsan csökkent éhgyomri vércukorértékek mutatkoztak a kezelést követően fél évvel (5,47 ± 0,66 vs. 5,08 ± 0,60, p < 0,001; 7,90 ± 2,67 vs. 7,04 ± 2,75, p = 0,006). Észlelésünk független volt az antivirális kezelés sikerétől, mely a cukorbetegségben jelentősen kisebbnek bizonyult az inzulinszenzitív és az inzulinrezisztens csoporttól (17% vs. 46% és 40%). A tartós vírusmentesség elérésében nem volt előny az inzulinszenzitivitás. Az 5 éves követés alatt három cukorbetegben jelent meg májrák, amelyek felismerése rendszeres ultrahang-szűrővizsgálat révén történt.

Következtetés: Az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabetes az irodalmi adatokkal egyezően gyakori volt idült HCV-fertőzött betegekben. Az antivirális kezelés kedvező szénhidrátanyagcsere-változásokat eredményezett. Adataink megerősítik, hogy a korai májrák felfedezésére a májsugorban és cukorbetegségben szenvedő HCV-betegekben is félévenként hasi ultrahangvizsgálat végzése szükséges.

Orv Hetil. 2019; 160(40): 1591–1602.

Kulcsszavak: hepatitis C-vírus, diabetes mellitus, inzulinrezisztencia, májrák

Type 2 diabetes mellitus, insulin resistance and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients

Data from Northeastern Hungary

Introduction: Liver cirrhosis (20–25%), hepatocellular carcinoma (1.5–3%), insulin resistance (30–40%) and type 2 diabetes (25–30%) are common complications in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection; however, data are missing from Hungary.

Aim: To determine the prevalence of diabetes and insulin resistance in Hungarian HCV patients; to evaluate treatment-induced metabolic changes in relation to diabetes/insulin resistance and virological response and to perform a sustained follow-up for hepatocellular carcinoma detection.

Method: We enrolled 150 Hungarian HCV genotype 1 patients (mean age: 48.55 ± 8.55 years, male/female ratio: 45/55%) from 2007–2012. We analysed their baseline, week 12, and end of therapeutic follow-up (24 weeks after interferon-based therapy completion) laboratory data. We performed a 5-year follow-up (2012–2017).

Results: The prevalence of insulin sensitivity, insulin resistance and diabetes was 37.4%, 35.3% and 27.3%, respectively. Insulin resistant and diabetic patients showed a decrease in fasting glucose from baseline to end of follow-up (5.47 ± 0.66 vs. 5.08 ± 0.60 , $p < 0.001$; 7.90 ± 2.67 vs. 7.04 ± 2.75 , $p = 0.006$), as did both the sustained responder and non-responder groups. Treatment efficacy rate was poor in diabetic vs. insulin sensitive and insulin resistant groups (17% vs. 46% and 40%); insulin sensitivity was not a predictor of virological response. Three participants with diabetes were diagnosed with hepatocellular carcinoma during follow-up by regular ultrasound examinations.

Conclusion: Hungarian HCV patients showed high prevalence of diabetes and insulin resistance, though antiviral therapy caused favourable changes in their carbohydrate metabolism. Antiviral therapy was less effective in diabetic patients. Follow-up ultrasound examinations are required for hepatocellular carcinoma in HCV patients, especially those with diabetes.

Keywords: hepatitis C virus, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, hepatocellular carcinoma

Lombay B, Szilágyi R, Szalay F. [Type 2 diabetes mellitus, insulin resistance and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. Data from Northeastern Hungary]. *Orv Hetil.* 2019; 160(40): 1591–1602.

(Beérkezett: 2019. május 3.; elfogadva: 2019. május 29.)

Rövidítések

AFP = alfa-fetoprotein; ALT (GPT) = alanin-aminotranszferáz (glutamát-piruvát-transzamináz); BMI = (body mass index) testtömegindex; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; DAA = (direct antiviral agents) közvetlenül ható antivirális gyógyszerek; γ GT = gamma-glutamil-transzferáz; Hb = hemoglobin; HbA_{1c} = hemoglobin-A-1c; HCC = (hepatocellular carcinoma) májrák; HCV = hepatitis C-vírus; HCV-RNS = hepatitis C-vírus-ribonukleinsav; HDL = (high-density lipoprotein) magas sűrűségű lipoprotein; HGHS = (high-grade hepatic steatosis) jelentős májzsírosodás; HOMA-IR = (homeostasis model assessment index of insulin resistance) az inzulinrezisztencia megítélését szolgáló index; IFG = (impaired fasting glucose) emelkedett éhomi vércukor; IFN = interferon; IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent cukortolerancia; IR = inzulinrezisztens; IS = inzulinszenzitív; LDL = (low-density lipoprotein) alacsony sűrűségű lipoprotein; LGHS = (low-grade hepatic steatosis) enyhe májzsírosodás; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képzés; MS = metabolikus szindróma; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; PEG-IFN = pegilált interferon; PNPLA3 = (patatin-like phospholipase domain-containing protein-3) patatinszerű foszfolipáz enzim, mely protein-3-at tartalmaz; RBV = ribavirin; ROC = (receiver operator characteristics) az optimális küszöbérték meghatározására alkalmas statisztikai módszer; SD = standard deviáció; SVR24 = (sustained virological response) tartós virológiai válasz, a kezelés befejezését követő 24. héten észlelt (negatív) virológiai eredmény; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus (cukorbetegség); UH = ultrahangvizsgálat

A hepatitis C-vírus (HCV)-fertőzés diagnosztikájában használt anti-HCV-ellenanyag-pozitívak aránya globálisan mintegy 1,6% (1,3–2,1%), ami 115 (92–149) millió embert jelent; a HCV-viraemiások aránya 1,0% (0,8–1,14%), ami 71 (62–79) millió HCV-RNS (ribonukleinsav)-hordozónak felel meg [1–3]. Magyarországon a betegség prevalenciája 0,5–0,7%-ra, a fertőzöttek száma 50–70 ezer főre tehető [4]. A HCV-fertő-

zöttékben gyakori szövődmény a májcirrhosis és a májrák (hepatocellularis carcinoma, HCC); az előbbi mintegy 20%-ban, az utóbbi 1,5–3%-ban lehet a betegség idült formájában [5]. Szintén gyakori szövődmény a metabolikus, elsősorban a szénhidrát-anyagcserét érintő kórképek, mint az inzulinrezisztencia (IR) és a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) megjelenése [6]. Bár a lipidanyagcsere zavara sem ritka, a „klasszikus” metabolikus szindróma (MS) meghatározó elemei hiányozhatnak [7].

Számos kutatás foglalkozott az IR kialakulásának mechanizmusával, melynek meghatározó részjelenségeiként az intracelluláris inzulin jelátviteli útvonalának HCV okozta kompetitív gátlása, valamint a proinflammatoricus citokinek tartós gyulladásához társuló, jelentős mérvű produkciója és a következményes hyperinsulinaemia említhető [8]. Ezen patogenetikai folyamatok következményeként a hasnyálmirigy béta-sejtjei „túlhasználódnak”, ezáltal növelik a T2DM kockázatát [9]. A zsírmáj különböző eredettel, de szintén gyakori jelenség idült C-hepatitisben: míg non-3-as genotípusú HCV-betegekben zömmel az ún. metabolikus steatosis dominál, a HCV 3-as genotípusában a steatosis mértéke elsősorban a vírusszámmal függ össze [10]. A steatosis fennállása elősegíti a májfibrosis progresszióját, a metabolikus kórképek jelenléte növeli a májelégtelenség és a májbetegséghez köthető halálozás gyakoriságát [11–13].

Az idült májgyulladás egyik szövődménye, a májrák a 3–6. helyen áll a leggyakoribb rosszindulatú daganatok között, eltérő prevalenciával az egyes földrajzi régiókban [14]. Az éves magyar HCC-incidencia és -halálozás egyenként mintegy 6–7/100 000-re tehető [15]. A HCV-cirrhosis talaján kialakuló májrák legfontosabb jellemzőit a későbbiekben tárgyaljuk: a relatíve gyakori megjelenés miatt a cirrhoticus betegek gondozásában, követésében az egyik legfontosabb feladat a korai HCC-felismerés, melynek céljából szükséges félévente hasi ultrahang (UH)-vizsgálat elvégzése [16]; saját gyakorlatainkban is ezt alkalmazzuk.

A HCV eradikációja részben preventív, részben népegészségügyi jellegű: a fentiekén túl fontos a cardiovascularis típusú szövődmények megelőzése, valamint az intravénás droghasználat útján átvitt fertőzések kiküszöbölése [17–19]. A sikeres gyógyításnak a gyógyszerek terápiás effektusa már nem szabhat határt: óriási áttörést hozott a modern, direkt ható antivirális szerek (direct antiviral agents, DAA) megjelenése, melyek rövid kezelési periódussal, kevés mellékhatással és kiváló eredményességgel alkalmazhatók 2012-től [20]. 2002 és 2012 között a HCV valamennyi genotípusában a pegilált interferon (PEG-IFN) és ribavirin (RBV) kombinációja volt a jóváhagyott terápia: alkalmazásukat számos mellékhatás és mérsékelt antivirális effektus jellemezte [21]. Az IFN-kezelés eredményességét számos ún. prediktív tényező befolyásolta, amelyeket virális (genotípus, kiindulási vírusszám), gazdai (májfibrosis/cirrhosis/steatosis jelenléte, interleukin-28B genotípus), kezeléssel kapcsolatos (gyógyszerdózisok, beteg-együttműködés) és metabolikus – mint fennálló diabetes, kiindulási HOMA-IR- (homeostasis model assessment index of insulin resistance) index és γ GT (gamma-glutamil-transzferáz)-érték – csoportba soroltunk [22–24]. Mára az interferonalapú terápia kiszorult a hepatitis C kezeléséből, amit a DAA-készítmények korábban rendkívül magas árának kedvező változása is elősegített. Az új készítmények által átírt HCV-terápia sem feleltetheti azonban a korábbi érában szerzett kezelési tapasztalatot; a fentebb részletezett prediktív faktorok a DAA-korszakban elsősorban a sikeres kezeléseket utáni betegkövetésre hívják fel a figyelmet, beleértve a májrák kockázati tényezőit is [25–27].

Magyarországon nem állnak rendelkezésre összehasonlítható epidemiológiai adatok a HCV-asszociált metabolikus kórképekről. A jelen tanulmány ezen prevalencia-adatok meghatározását tűzte ki egyik céljaként; továbbá vizsgáltuk az IFN-kezelés indukálta metabolikus változásokat is T2DM és non-T2DM (inzulinszenzitív vagy inzulinrezisztens) idült HCV-fertőzött betegekben. Összehasonlítható értékelésünket kiterjesztettük a kezelésre reagáló és nem reagáló egyénekre is, valamint végeztünk egy 5 éves követést valamennyi betegcsoportban a korai májrák felismerésére.

Módszer

Prospektív, obszervációs kohorszvizsgálatunkba 150, HCV1-es genotípusú beteget vontunk be a miskolci Szent Ferenc Kórház, valamint jogutódjai gasztroenterológiai-hepatológiai centrumában 2007 és 2012 között. A vizsgálatba vont betegek bevonásukat megelőzően írásbeli tájékoztatásban részesültek. A vizsgálat tervezésekor a valós életnek megfelelő összehasonlítható modellt állítottunk fel, randomizáció vagy vakképzés nélkül. A betegek anonimitását egyedi azonosítóval biztosítottuk, valamennyi résztvevő a bevonás előtt írásbeli beleegyezést tett. Vizsgálatunkat a helyi intézeti kutatás-

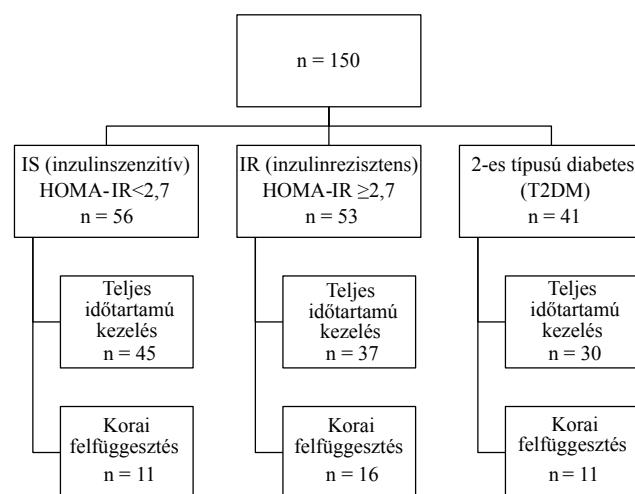
etikai bizottság 5/2007/IKEB számon engedélyezte, és lefolytatásában az 1995-ös helsinki deklaráció alapelveit követtük.

Beválasztási kritériumként a 18–65 év közötti életkor, a PCR- (polymerase chain reaction) technikával igazolt HCV-RNS-pozitivitás, a HCV 1-es genotípusa, az IFN-terápiára való kizáró ok hiánya, valamint az aláírt beleegyező nyilatkozat szerepelt. A fő kizárási kritériumok az alábbiak voltak: dekompenzált májcirrhosis, súlyos leukopenia ($<3,0$ G/l), alacsony thrombocytaszám (<50 G/l), terhesség vagy szoptatási periódus, ismert rosszindulatú kórkép, különböző típusú neuropszichiátriai kórképek (epilepszia, mentális rendellenességek), szubkután adagolt inzulin adása, valamint a beleegyező nyilatkozat aláírásának visszautasítása.

Valamennyi beteg kaukázusi típusú volt, és negatív hepatitis B-vírus és humán immundeficienciavírus szerológiai lelettel rendelkezett. 125 beteg nem részesült korábbi kezelésben, míg 25 beteg korábbi IFN-kezelésre nem reagáló (non-responder) vagy visszaeső (relapser) volt. Az IFN-kezelés tekintetében a mindenkori hatályos, évente átdolgozott kezelési protokollt vettük figyelembe [28].

A vizsgálat tervezése, betegbesorolás

A betegek a vizsgálat kezdetén 3 karba kerültek (1. ábra). 41 beteget kórosan emelkedett éhgyomri és étkezést követő vércukorértékekkel T2DM-ként azonosítottunk. A nem cukorbeteg HOMA-IR-eredményei alapján a 2,7 cut-off (határérték) lett megállapítva az IR kritériumaként. Az IR-csoportban 8 beteg emelkedett éhgyomri, míg 4 beteg étkezés utáni emelkedett vércukorértékkel bírt. Valamennyi vizsgálati alany nemlegesén nyilatkozott a vércukorértéket befolyásoló diéta vagy életmódbeli változtatás bevezetéséről a vizsgálat megkezdését követően.



1. ábra | A kezelésbe vont páciensek folyamatábrája

Demográfiai és laboratóriumi adatok

A betegek demográfiai adatait (kor, nem és antropometriai [testmagasság, testsúly, testtömegindex, derékkörfogát]) a kezelés megkezdését megelőzően rögzítettük. BMI (body mass [testtömeg]index) numerikus érték: testsúly (kg)/testmagasság (m²). Túlsúlyt BMI \geq 25, elhízást BMI \geq 30 értéknél állapítottunk meg. A derékkörfogát normális értékét férfiaknál <94 cm-ben, nőknél <80 cm-ben határoztuk meg.

A metabolikus paramétereket a megfelelő vizsgálati időpont napján levett éhgyomri szérummintákból határoztuk meg, a 0., 12. és a terápiás periódust követő 24. héten (SVR24). Normális értékek: vércukor (glükóz): 3,5–6,0 mmol/l; koleszterin: 0–5,2 mmol/l; LDL (low-density lipoprotein, alacsony sűrűségű lipoprotein): 0–3,9 mmol/l; HDL (high-density lipoprotein, magas sűrűségű lipoprotein): 1,2–2,5 mmol/l; triglicerid: 0–1,7 mmol/l; ALT (GPT): <31 U/l (nők), <41 U/l (férfiak); γ GT: 0–32 U/l (nők), 0–49 U/l (férfiak); inzulin: 3–17 μ U/ml.

Definíciók: HOMA-IR (numerikus érték): vércukor (mmol/l) \times éhgyomri inzulin (μ U/ml) / 22,5. IFG (impaired fasting glucose) = éhgyomri vércukor \geq 6,0 mmol/l és <7,8 mmol/l; IGT (impaired glucose tolerance) = éhgyomri vércukor <6,0 mmol/l és étkezés után 1,5 órával mért vércukor 7,8 és 11,1 mmol/l között. IR: HOMA-IR \geq 2,7; IS: HOMA-IR<2,7; T2DM: éhomi vércukor \geq 6,0 mmol/l és étkezés után 1,5 órával mért vércukor 11,1 mmol/l felett.

Szövettan

A kezelés előtt perkután májbiopsziára (Menghini) 96 beteg esetében került sor. A szövettani mintákban értékeltük a steatosis és a fibrosis mértékét, valamint a cirrhosis jelenlétét. Statisztikai elemzésünkben nem vettük figyelembe az ún. necroinflammációs aktivitást, de csak olyan betegek kerültek bevonásra a vizsgálatba, akiknek a szövettani mintájában gyulladáshoz eltérések kimutathatók voltak. A steatosis értékelésében a hepatocyták >30%-át meghaladó zsírlakódás esetén jelentős elzsírosodást (high-grade hepatic steatosis, HGHS), ez alatt enyhe elzsírosodást (low-grade hepatic steatosis, LGHS) vettünk figyelembe. A módosított Knodell-score az alábbiak szerint értékelte a fibrosis mértékét: F0–F2, hiányzó vagy enyhe-közepesúlyos portális fibrosis; F3–F4, 'bridging' fibrosis cirrhosis nélkül vagy cirrhosisal. A betegek összehasonlító besorolása a 'bridging' fibrosis megléte alapján történt, de a kiindulási adatoknál a cirrhosisal bírót külön is értékeltük.

Virológiai tesztek

Obligát vírusrészecske-meghatározási időpontok: 0. és 12. hét, valamint SVR24. Tartós vírusmentességgel és egyben eredményes kezeléssel azok bírtak, akikben

SVR24-időpontban nem lehetett a HCV-t kimutatni. A 12. héten még nem vírusmentes, de a kiindulásihoz viszonyított >2 log₁₀ mértékű csökkenést mutató egyéneknek a kezelés 24. hetében újabb PCR-vizsgálat történt (nem negatív eredmény esetén a terápia felfüggesztésre került). Valamennyi vírusrészecske-meghatározás HCV Real-Time PCR (Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan[®], Roche[™], Rotkreuz, Svájc) módszerrel történt. Negatív-nak a <15 IU/ml alatti vírusrészecske-tartalmat tekintettük.

UH-ellenőrzés

A követéses vizsgálat időtartamában valamennyi nagy rizikójú (cirrhosis, előrehaladott fibrosis és/vagy diabetes) betegnél félévente, míg az alacsony rizikójú alanyoknál évente egy alkalommal történt hasi UH-vizsgálat. A fibrosis mértéke vagy májbiopszia, vagy Fibroscan (noninvazív UH-alapú tranziens elasztográfia) által lett megállapítva. Rendszeres AFP (alfa-fetoprotein)-szűrés nem történt.

Statisztikai módszerek

A kapott adatok átlag \pm SD (standard deviáció) formájában, egyes változók számszerűen vagy százalékban vannak megadva. A HOMA-IR 'cut-off' értéke ROC- (receiver operator characteristics) módszerrel lett megállapítva. A kiindulási adatok elemzéséhez khi-négyzet- és Mann-Whitney-féle U-teszt-próbákat használtunk. Az egyes változók normális eloszlását Kolmogorov-Szmirnov-féle nemparaméteres teszttel értékeltük. A nem normális eloszlást mutató laboratóriumi értékek időpontokban történő összehasonlítása a 'Wilcoxon signed-rank test' (Wilcoxon-féle előjeles rangpróba) módszerrel történt. A HbA_{1c}-értékek elemzése Welch-próbával történt. Valamennyi szignifikanciaszint p-értéke 0,05 volt. A terápiás sikert befolyásoló ismert paraméterekkel logisztikus regressziót és esélyhányados-meghatározást végeztünk. A használt statisztikai program: IBM SPSS Statistics 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, Amerikai Egyesült Államok).

Eredmények

A kiindulási paramétereket az 1. táblázat tartalmazza: a vizsgálatban részt vevők 37,4%-a inzulinszenzitív (IS), 35,3%-a inzulinrezisztens (IR), míg 27,3%-a 2-es típusú cukorbeteg (T2DM) volt. Az IS- és az IR-csoport női túlsúlyt mutatott, az átlagéletkorok érdemben nem különböztek. A testsúly-, a derékkörfogát- és a BMI-értékek szignifikáns különbséget mutattak IS/IR és IS/T2DM relációban. Az IR- és a T2DM-csoport jellemzően túlsúlyos volt. Az éhgyomri vércukorértékek valamennyi összehasonlításban releváns különbséget mutattak. A kiindulási ALT (GPT)-érték kórosan emelkedett volt a betegek 94%-ában. A T2DM- és IR-egyének inzulin- és HOMA-IR-szintjei szignifikánsan magasabbak

1. táblázat | A kezelésbe vont betegek kiindulási adatai (Mann-Whitney-féle U-teszt, n = 150)

Változó	Teljes (n = 150)	IS-kar (n = 56)	IR-kar (n = 53)	T2DM-kar (n = 41)	p-érték		
					IS-IR	IS-T2DM	IR-T2DM
Kor (év)	48,55 ± 8,55	47,57 ± 9,546	47,91 ± 8,24	50,73 ± 7,19	n.s.	n.s.	n.s.
Férfi (F)	44,7% (67)	41,4% (23)	41,5% (22)	53,7% (22)	n.s.	n.s.	n.s.
Nő (N)	55,3% (83)	58,9% (33)	58,5% (31)	46,3% (19)			
Testsúly (kg)	74,33 ± 15,63	65,45 ± 11,440	77,47 ± 15,23	82,41 ± 15,43	<0,001	<0,001	n.s.
Derékkörfogát, F (cm)	96,67 ± 11,35	90,35 ± 9,38	99,45 ± 11,07	100,50 ± 11,08	0,005	0,002	n.s.
Derékkörfogát, N (cm)	87,53 ± 12,44	80,33 ± 9,44	89,74 ± 11,22	96,42 ± 12,23	0,001	<0,001	n.s.
BMI (kg/m ²)	26,34 ± 4,42	23,70 ± 2,9003	27,57 ± 4,10	28,34 ± 4,85	<0,001	<0,001	n.s.
Glükóz (mmol/l)	5,95 ± 1,92	4,97 ± 0,58	5,47 ± 0,66	7,90 ± 2,67	<0,001	<0,001	<0,001
Koleszterin (mmol/l)	4,20 ± 1,01	4,22 ± 1,15	4,38 ± 0,78	3,94 ± 1,03	n.s.	n.s.	0,021
LDL (mmol/l)	2,33 ± 0,91	2,35 ± 1,04	2,46 ± 0,76	2,12 ± 0,88	n.s.	n.s.	n.s.
HDL (mmol/l)	1,21 ± 0,35	1,27 ± 0,32	1,21 ± 0,36	1,11 ± 0,38	n.s.	0,032	n.s.
Triglicerid (mmol/l)	1,18 ± 0,67	0,95 ± 0,52	1,21 ± 0,56	1,44 ± 0,87	0,017	0,002	n.s.
ALT (U/l)	89,81 ± 74,70	83,05 ± 92,81	88,91 ± 54,15	100,20 ± 70,38	n.s.	n.s.	n.s.
γGT (U/l)	105,60 ± 127,56	90,79 ± 149,80	110,00 ± 129,05	120,15 ± 86,96	n.s.	n.s.	n.s.
Inzulin (μU/ml)	18,30 ± 21,03	7,42 ± 2,45	22,51 ± 20,71	27,71 ± 28,31	<0,001	<0,001	n.s.
HOMA-IR	5,09 ± 7,36	1,63 ± 0,52	5,53 ± 5,24	9,23 ± 11,45	<0,001	<0,001	n.s.
Vírusszám (IU/ml)	4,62·10 ⁶ ± 8,02·10 ⁶	6,39·10 ⁶ ± 10,97·10 ⁶	4,05·10 ⁶ ± 5,84·10 ⁶	2,95·10 ⁶ ± 4,70·10 ⁶	n.s.	0,039	n.s.
Steatosis (enyhe)	54,2% (52)	80,6% (25)	50,0% (18)	31,0% (9)			
Steatosis (jelentős)	45,8% (44)	19,4% (6)	50,0% (18)	69,0% (20)	0,011	<0,001	n.s.
Fibrosis F0–2 (n = 59)	61,5% (59)	77,4% (24)	61,1% (22)	44,8% (13)			
Fibrosis F3–4 (n = 37)	38,5% (37)	22,6% (7)	38,9% (14)	55,2% (16)	n.s.	0,016	n.s.
Cirrhosis (n = 15)	15,6% (15)	3,2% (1)	13,9% (5)	31,0% (9)	n.s.	0,005	n.s.

ALT = alanin-aminotranszferáz; BMI = testtömegindex; γGT = gamma-glutamil-transzferáz; HDL = magas sűrűségű lipoprotein; HOMA-IR = az inzulinrezisztencia megítélését szolgáló index; IR = inzulinrezisztens; IS = inzulinszenzitív; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; n.s. = nem szignifikáns; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus

voltak az IS-csoportéinál. A legnagyobb kiindulási vírusszám az IS-betegekben volt észlelhető. A szövettani vizsgálatra került betegekben jellemző volt a súlyosabb steatosis (HGHS); emellett a cukorbetegség jelentős része 'bridging' fibrosissal és/vagy cirrhosisal is bírt.

Az IFN-kezelés alatti és utáni változások az egyes csoportokban

A vizsgálatba vont betegek laboratóriumi paramétereiben bekövetkezett változásokat a 2–4. táblázat tartalmazza.

Az antivirális kezelés eredményessége

A teljes, kezelésbe bevont beteganyagban 36%-os SVR-arány mutatkozott. Szignifikánsan magasabb SVR-arányt értek el az IS- és IR-karok (IS 46,4% vs. T2DM 17,1%, $p = 0,003$; IR 39,6% vs. T2DM 17,1%, $p = 0,023$) és az IS/IR nőbetegek (IS 48,5% vs. T2DM 10,8%, $p = 0,007$; IR 41,9% vs. T2DM 10,8%, $p = 0,026$). A 12. héten vírusmentes betegek 32,5-szeres SVR-'odds'-szal bírtak (95%-os konfidenciaintervallum 10,0–105,8, $p < 0,001$). A korábbi kezelésre nem reagáló és kezelésben felfüggesztett 38 beteg egyike sem ért el SVR-t.

2. táblázat | Laboratóriumi paraméterek összehasonlítása a kezelésbe vont IS-betegekben (0., 12. hét és SVR24; 'Wilcoxon signed-rank' teszt, n = 56)

Változó	A 0. hét	B 12. hét	C SVR24	p-érték		
				A-B	B-C	A-C
Glükóz (mmol/l)	4,97 ± 0,58	4,45 ± 0,57	4,85 ± 0,60	<0,001	<0,001	n.s.
Koleszterin (mmol/l)	4,22 ± 1,15	3,78 ± 1,04	4,35 ± 0,92	<0,001	<0,001	n.s.
LDL (mmol/l)	2,35 ± 1,04	2,02 ± 0,92	2,31 ± 0,77	<0,001	<0,001	n.s.
HDL (mmol/l)	1,27 ± 0,32	1,05 ± 0,26	1,24 ± 0,32	<0,001	<0,001	n.s.
Triglicerid (mmol/l)	0,95 ± 0,52	1,18 ± 0,060	0,99 ± 0,44	<0,001	0,007	n.s.
ALT (U/l)	83,05 ± 92,81	39,52 ± 42,25	43,36 ± 38,86	<0,001	n.s.	<0,001
γGT (U/l)	90,79 ± 149,80	59,86 ± 155,28	41,68 ± 36,48	<0,001	n.s.	<0,001
Inzulin (μU/ml)	7,42 ± 2,45	10,39 ± 5,53	11,14 ± 7,47	<0,001	n.s.	<0,001
HOMA-IR	1,63 ± 0,52	2,07 ± 1,12	2,53 ± 2,01	0,005	n.s.	0,002

ALT = alanin-aminotranszferáz; γGT = gamma-glutamil-transzferáz; HDL = magas sűrűségű lipoprotein; HOMA-IR = az inzulinrezisztencia megítélését szolgáló index; IS = inzulinszenzitív; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; n.s. = nem szignifikáns; SVR24 = tartós virológiai válasz: a meghatározás időpontja 24 héttel a kezelés befejezése után

3. táblázat | Laboratóriumi paraméterek összehasonlítása a kezelésbe vont IR-betegekben (0., 12. hét és SVR24; 'Wilcoxon signed-rank' teszt, n = 53)

Változó	A 0. hét	B 12. hét	C SVR24	p-érték		
				A-B	B-C	A-C
Glükóz (mmol/l)	5,47 ± 0,66	5,03 ± 0,63	5,08 ± 0,60	<0,001	n.s.	<0,001
Koleszterin (mmol/l)	4,38 ± 0,78	3,78 ± 0,79	4,56 ± 1,15	<0,001	<0,001	n.s.
LDL (mmol/l)	2,46 ± 0,76	2,06 ± 0,61	2,56 ± 0,93	<0,001	<0,001	n.s.
HDL (mmol/l)	1,21 ± 0,36	1,00 ± 0,25	1,23 ± 0,36	<0,001	<0,001	n.s.
Triglicerid (mmol/l)	1,21 ± 0,56	1,33 ± 0,75	1,23 ± 0,74	n.s.	0,045	n.s.
ALT (U/l)	88,91 ± 54,15	45,06 ± 39,89	54,11 ± 47,62	<0,001	0,018	<0,001
γGT (U/l)	110,00 ± 129,05	61,45 ± 80,52	83,36 ± 128,86	<0,001	n.s.	<0,001
Inzulin (μU/ml)	22,51 ± 20,71	18,67 ± 15,35	17,23 ± 13,06	0,020	n.s.	0,006
HOMA-IR	5,53 ± 5,24	4,19 ± 3,67	3,83 ± 2,71	<0,001	n.s.	<0,001

ALT = alanin-aminotranszferáz; γGT = gamma-glutamil-transzferáz; HDL = magas sűrűségű lipoprotein; HOMA-IR = az inzulinrezisztencia megítélését szolgáló index; IS = inzulinszenzitív; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; n.s. = nem szignifikáns; SVR24 = tartós virológiai válasz: a meghatározás időpontja 24 héttel a kezelés befejezése után

4. táblázat | Laboratóriumi paraméterek összehasonlítása a kezelésbe vont T2DM-betegekben (0., 12. hét és SVR24; 'Wilcoxon signed-rank' teszt, n = 41)

Változó	A 0. hét	B 12. hét	C SVR24	p-érték		
				A-B	B-C	A-C
Glükóz (mmol/l)	7,90 ± 2,67	6,54 ± 2,27	7,04 ± 2,75	<0,001	n.s.	0,006
Koleszterin (mmol/l)	3,94 ± 1,03	3,68 ± 1,04	4,16 ± 1,11	0,020	<0,001	n.s.
LDL (mmol/l)	2,12 ± 0,88	1,97 ± 0,69	2,21 ± 0,79	n.s.	n.s.	n.s.
HDL (mmol/l)	1,11 ± 0,38	0,93 ± 0,37	1,10 ± 0,35	<0,001	0,001	n.s.
Triglicerid (mmol/l)	1,44 ± 0,87	1,67 ± 1,22	1,36 ± 0,86	n.s.	0,002	n.s.
ALT (U/l)	100,20 ± 70,38	51,77 ± 49,60	79,37 ± 72,32	<0,001	0,022	0,031
γGT (U/l)	120,15 ± 86,96	99,80 ± 105,57	111,66 ± 105,65	0,002	n.s.	n.s.
Inzulin (μU/ml)	27,71 ± 28,31	22,35 ± 19,13	19,22 ± 10,49	0,008	n.s.	n.s.
HOMA-IR	9,23 ± 11,45	5,96 ± 4,31	5,83 ± 3,90	<0,001	n.s.	0,016
HbA _{1c} (%)*	7,05 ± 3,11	6,50 ± 2,83	6,74 ± 3,82	n.s.	n.s.	n.s.

*hemoglobin-A-1c, Welch-próbával vizsgálva

ALT = alanin-aminotranszferáz; γGT = gamma-glutamil-transzferáz; HDL = magas sűrűségű lipoprotein; HOMA-IR = az inzulinrezisztencia megítélését szolgáló index; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; n.s. = nem szignifikáns; SVR24 = tartós virológiai válasz: a meghatározás időpontja 24 héttel a kezelés befejezése után; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus

Az IFN-kezelés alatti és utáni változások a terápiás válasz szerint

A laboratóriumi paraméterek változása a kezelésre adott válasz szerinti csoportosításban az 5. és 6. táblázatban látható.

Antivirális kezelés és biztonság

Az alkalmazott IFN-terápia 66 alalnynál heti 180 µg PEG-IFN-α2a, míg 84 betegnél testsúly alapján heti 80–150 µg PEG-IFN-α2b volt; valamennyien testsúlytól függően napi 800–1200 mg RBV-t kaptak. A teljes kezelési periódus 48 vagy 72 hét volt, a 12. heti PCR-eredmény függvényében. 48 hetes kezelést 89 beteg kapott (IS: n = 36, IR: n = 29, T2DM: n = 24). 72 hetes keze-

lésben a 24. héten vírusnegatív 21 beteg részesült (IS: n = 7, IR: n = 8, T2DM: n = 6). A nem kellő válaszkészség miatt 36 betegnél az aktuális protokoll szerinti STOP-szabályt alkalmaztunk; további 2 IS-egyén kérte a kezelés elhagyását a 48 hét előtt (1. ábra). Neutropenia (<0,75 G/l) miatt 24 beteg PEG-IFN-dózisát redukáltuk, terápiafelfüggesztés nem történt. Hemogloblin (Hb)-esés (<100 g/l) miatt 52 beteg RBV-adagját csökkentettük; 16 esetben a Hb-csökkenés mértéke (<85 g/l) a terápia teljes felfüggesztését indokolta. A leggyakoribb szubjektív mellékhatások gyakoriság szerint: gyengeség, fáradékonyság, étvágytalanság, ingerlékenység, rossz kedélyállapot. A kezelési periódusban fellépő mellékhatásokat (hypo- és hyperthyreosis, depresszió stb.) a megfelelő szakmai útmutatók alapján kezeltük.

5. táblázat | Laboratóriumi paraméterek összehasonlítása SVR-betegekben (0., 12. hét és SVR24; *Wilcoxon signed-rank' teszt, n = 54)

Változó	A 0. hét	B 12. hét	C SVR24	p-érték		
				A-B	B-C	A-C
Glükóz (mmol/l)	5,65 ± 1,77	5,06 ± 1,15	5,23 ± 0,79	<0,001	0,015	0,031
Koleszterin (mmol/l)	4,37 ± 0,96	3,75 ± 0,83	4,67 ± 1,11	<0,001	<0,001	0,012
LDL (mmol/l)	2,51 ± 0,89	2,01 ± 0,70	2,68 ± 0,88	<0,001	<0,001	n.s.
HDL (mmol/l)	1,24 ± 0,37	1,04 ± 0,33	1,21 ± 0,31	<0,001	<0,001	n.s.
Triglicerid (mmol/l)	1,12 ± 0,61	1,28 ± 0,64	1,21 ± 0,62	0,014	n.s.	n.s.
ALT (U/l)	84,19 ± 97,15	28,13 ± 23,98	19,35 ± 7,22	<0,001	<0,001	<0,001
γGT (U/l)	71,22 ± 112,22	32,52 ± 21,00	25,26 ± 17,77	<0,001	<0,001	<0,001
Inzulin (µU/ml)	15,31 ± 14,26	14,63 ± 9,63	12,41 ± 7,63	n.s.	n.s.	n.s.
HOMA-IR	4,32 ± 5,97	3,49 ± 2,97	3,00 ± 1,91	n.s.	n.s.	n.s.

ALT = alanin-aminotranszferáz; γGT = gamma-glutamil-transzferáz; HDL = magas sűrűségű lipoprotein; HOMA-IR = az inzulinrezisztencia megítélését szolgáló index; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; n.s. = nem szignifikáns; SVR = tartós virológiai válasz; SVR24 = tartós virológiai válasz: a meghatározás időpontja 24 héttel a kezelés befejezése után

6. táblázat | Laboratóriumi paraméterek összehasonlítása non-SVR-betegekben (0., 12. hét és SVR24; *Wilcoxon signed-rank' teszt, n = 96)

Változó	A 0. hét	B 12. hét	C SVR24	p-érték		
				A-B	B-C	A-C
Glükóz (mmol/l)	6,12 ± 1,98	5,32 ± 1,71	5,70 ± 2,13	<0,001	0,036	<0,001
Koleszterin (mmol/l)	4,10 ± 1,02	3,73 ± 1,02	4,20 ± 1,00	<0,001	<0,001	n.s.
LDL (mmol/l)	2,22 ± 0,90	2,02 ± 0,79	2,19 ± 0,77	0,002	0,010	n.s.
HDL (mmol/l)	1,19 ± 0,34	0,97 ± 0,27	1,19 ± 0,37	<0,001	<0,001	n.s.
Triglicerid (mmol/l)	1,20 ± 0,70	1,41 ± 0,98	1,21 ± 0,62	0,002	<0,001	n.s.
ALT (U/l)	92,97 ± 58,80	54,22 ± 49,09	78,18 ± 57,97	<0,001	<0,001	0,002
γGT (U/l)	124,94 ± 132,08	93,18 ± 145,25	103,81 ± 115,81	<0,001	0,016	0,002
Inzulin (µU/ml)	19,98 ± 23,92	17,68 ± 16,88	17,24 ± 12,25	n.s.	n.s.	n.s.
HOMA-IR	5,52 ± 8,03	4,10 ± 3,83	4,39 ± 3,57	0,002	n.s.	n.s.

ALT = alanin-aminotranszferáz; γGT = gamma-glutamil-transzferáz; HDL = magas sűrűségű lipoprotein; HOMA-IR = az inzulinrezisztencia megítélését szolgáló index; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; non-SVR = tartós virológiai válasz hiánya; n.s. = nem szignifikáns; SVR24 = tartós virológiai válasz: a meghatározás időpontja 24 héttel a kezelés befejezése után

Antidiabetikumkezelés

Valamennyi cukorbeteg napi 160–200 g szénhidrátot tartalmazó diétát tartott, emellett 22 beteg metformin- (1500–2550 mg/nap), 4 beteg pioglitazon- (30 mg/nap), míg 2 beteg napi 2 mg glimepiridkezelést kapott. Tizenhárman nem kaptak orális antidiabetikumkezelést, és kombinált kezelésben sem részesült senki. A metformin dózisa 4 egyénben, míg a glimepirid dózisa mindkét betegben csökkentésre került a kezelés első 6 hetében fellépő hypoglykaemia miatt.

HCC-irányú követés 2012 és 2017 között

A HCC gyakorisága a teljes bevont beteganyagot illetően 2%-nak, a T2DM-kart illetően közel 5%-nak adódott. A két férfi és egy női HCC-beteg főbb jellemzői a 7. táblázatban láthatók. A rendszeres UH által felfedezett rosszindulatú elváltozás gyanúja valamennyi esetben egyéb képalkotó vizsgálattal is (CT, MRI) meg lett erősítve, és szövettanilag igazolódott.

Megbeszélés

Jelentős számú irodalmi adat áll rendelkezésre a HCV-fertőzéshez társuló diabetes és inzulinrezisztencia vonatkozásában, ugyanakkor Magyarországon először vizsgáltuk ezen összefüggéseket részletesen. A metabolikus kórképek prevalenciameghatározásának módszerei különbözőek: míg a diabetes diagnosztikájához egyszerű, jól definiált és szűk határok közt mozgó referencia-vércukorértékeket használunk, ugyanez nem mondható el az IR mérésében. Az utóbbiban szofisztikált módszernek a direkt, 'clamp' technikát és 'steady-state' plazmaglükóz-értékeket használó IR-meghatározásokat tekintjük, melyek a kórházi-klinikai gyakorlat számára nem vagy nehezen érhetőek el [29]. Emiatt tanulmányunkban is a széles körben elfogadott, helyettesítő HOMA-IR-indexet használtuk az IR kórismézésére; a diagnózis felállításában további óvatosságra int az a tény, hogy nem áll rendelkezésre standardizált HOMA-IR-referenciartomány, az egyes tanulmányokban a 'cut-off' értékek széles skálán változtak [30].

Bár számos szerző foglalt állást az idült C-hepatitiszes betegek magasabb T2DM-rizikója mellett [6, 9, 17], egy nagy betegszámú egyesült államokbeli vizsgálatban ezt vitatták [31]. Az inzulinrezisztencia és a diabetes megjelenése a HCV-fertőzés idült formájában az extrahepaticus manifesztációk közé sorolható: a lehetséges patomechanizmusokat magyar szerzők is tárgyalták és értékelték [32]. A magyar T2DM-gyakoriság becslésére azonban csak olyan tanulmányok állnak rendelkezésre, melyek nem tartalmaznak anti-HCV-relációt. A hazai társadalombiztosítás (Nemzeti Egészségbiztosítás Kezelő Alap, korábban Országos Egészségbiztosítási Pénztár) adatain alapuló, rendszeresen támogatott gyógyszerrel kiváltó T2DM-betegek aránya egy 2016-ban publikált tanulmányban 7,27%-nak adódott [33]. A csak diétával kezelt betegek számáról magyar adatbázis nem áll rendelkezésre, saját becslésünk alapján 3–4% prevalencia véleményezhető. Szintén magyar szerzők felnőttekben nagyjából 3% nem diagnosztizált T2DM-gyakoriságot feltételeznek [34]. Összegezve, a magyarországi anti-HCV-független T2DM-gyakoriság 12–15% lehet: vizsgált HCV-betegeinkben azonban ennek legalább a kétszeresét állapítottuk meg (1. táblázat). Az epidemiológiai adatok értékelését azonban korlátozza, hogy vizsgálatunkban csak IFN-kezelésre alkalmas beteganyag szerepelt, nem vettek benne részt dekompenzált májcirrhosisban szenvedők vagy egyéb okból az IFN-kezelésből kizártak sem.

Európában az anti-HCV-prevalencia általában lényegesen alacsonyabb a T2DM-énél, emiatt érdekesnek gondoltuk összehasonlítást tenni hasonló anti-HCV-gyakoriságot mutató országok T2DM-adataival [35, 36]. A magyar T2DM-gyakoriság jelentősen magasabb volt a svéd (6,8%) vagy az egyesült királyságbeli (5,32%) adatnál [37, 38]. Mindez azt támaszthatja alá, hogy Magyarországon a HCV-n kívül magas arányban van jelen egyéb diabetes-rizikófaktor, mint például az elhízás [39]. A tanulmányunkban szereplő északkelet-magyarországi régióra általánosan kedvezőtlen gazdasági viszonyok és alacsony életszínvonal jellemző, ugyanakkor a vizsgálatba bevont HCV-fertőzött egyének többsége túlsúlyllyal bírt, és a metabolikus szindróma (MS) számos tünetét mutatta (1. táblázat). A túlsúlyos és elhízott betegek ki-

7. táblázat | A HCC-betegek jellemzői (n = 3)

Beteg	Kor (év)	Nem	A HCV-fertőzés dátuma	A kezelés hossza (hét)	Cirrhosis fennállása	Diabetes fennállása	SVR	Első képalkotó vizsgálat	A HCC jellege	A HCC stádiuma (BCLC)	A HCC kezelése
1	57	Férfi	Nem ismert	48	Igen	Igen	Nem	Ultrahang (tervezett)	Egygócú	A	TACE
2	67	Férfi	1982	72	Igen	Igen	Nem	Ultrahang (tervezett)	Többgócú	A	TACE
3	61	Nő	1974	48	Igen	Igen	Nem	Ultrahang (tervezett)	Többgócú	A	TACE

BCLC = a Barcelona Clinic Liver Cancer beosztás szerint; HCC = májrák; HCV = hepatitis C-vírus; SVR = tartós virológiai válasz; TACE = transzarteriális chemoembolisatio

fejzetten nagy hányadot képeztek, elsősorban a T2DM-csoportban (1. táblázat). A T2DM aránya 35,5% volt ≥ 25 BMI-alanyainkban; ez szintén meghaladja a spanyol szerzők által leírt 23,6%-os T2DM-arányt túlsúlyos és kövér betegekben, az anti-HCV-status ismerete nélkül [40]. Tanulmányunkban a HCV-kapcsolt praediabetes-arány (8%) hasonló volt a HCV-független magyar adatokhoz [34]; ez alapján feltételezhető, hogy az idült C-hepatitishez társuló kóros szénhidrát-metabolizmus viszonylag gyorsan progrediálhat manifeszt diabetesbe.

Saját túlsúlyos és kövér, nem cukorbeteg HCV-fertőzött betegek 37%-ban és 88%-ban bírtak 2,7 feletti HOMA-IR-értékkel; az összehasonlító HOMA-IR-elemző hazai tanulmányok szintén hiányoznak. Elemzésünkben megpróbáltuk az antropometriai és laboratóriumi adatok felhasználásával azonosítani azokat a betegeket, akiknél a metabolikus és/vagy virális eredetű IR fennállása elkülöníthető. A kiindulási paraméterek elemzésével azonban nem találtunk olyan módszert, mely egyértelmű elhatárolást tehetett volna a két etiológia között, valamint számos esetben az együttes eredet is felmerült. Kellően érzékeny kritériumrendszer kidolgozásával a metabolikus és a virális IR-klasszifikáció érénye lehetne olyan korai stádiumú T2DM-altípus azonosítása, mely sikeresen gyógyítható sikeres víruseradikációval.

Található viszont magyar adat a metabolikus szindróma gyakoriságára, mely 30–38%-nak adódott [41]; HCV-fertőzött betegekben a prevalenciameghatározás objektivitása kérdéses, mivel az MS-kritériumok egy része gyakran hiányzik. A magas T2DM- és emelkedett HOMA-IR-arányszámok viszont indokoltá teszik a HCV-fertőzött egyének szénhidrát-anyagcseréjének korai és intenzív jellegű követését; feltételezhető, hogy a mintegy 1–1,2 millió magyar T2DM-érintett között akár 25–30 000 HCV-fertőzött, jelenleg nem ismert beteg is lehet. Emiatt indokoltnak gondoljuk a HCV-rizikófaktorral bíró diabeteses vagy praediabeteses betegek anti-HCV-szűrését (elsősorban háziiorvosi hatáskörben).

Szoros összefüggés látható az idült májgyulladás fennállásának ideje és súlyossága, valamint a diabetes kockázata között. A tanulmányunkba vont, normál-ALT-vel bíró betegek (6%) egyike sem volt diabeteses. Különböző etnikumú egyénekben az anti-HCV-statustól függetlenül magasabb praediabetesrizikót jelentett az emelkedett ALT-érték [42, 43]; a magas ALT-vel rendelkező HCV-betegek jelentős arányban szenvedtek T2DM-ben egy követéses vizsgálatban [44]. Anti-HCV-statustól függetlenül a magas γ GT-érték emelkedett diabeteskockázatát is megállapították [45]. A magas γ GT-enzimérték társulása súlyosabb májkárosodást feltételez [24]; ezt vizsgálatunkban elsősorban a T2DM-csoportban láttuk (1. táblázat). Saját betegekben nem volt lehetőség a PNPLA3- (patatin-like phospholipase domain-containing protein-3) gén meghatározására, melynek GG genotípusa releváns fibrogenetikus faktorként szerepelt idült HCV-betegekben is [46]. A legsúlyosabb szövettani el-

változás ugyancsak a T2DM-karban mutatkozott (1. táblázat), az irodalmi adatokkal összehangban [11, 12].

Fontos része volt tanulmányunknak az antivirális kezelésnek a kiindulási paraméterekre gyakorolt hatása, valamint a terápiás eredményesség vizsgálata. A PEG-IFN-és RBV-kezelés számos mellékhatással bír: gyakori az étvágytalanság és a következményes fogyás. A kezelés bevezetését követő 12 hétben valamennyi betegcsoportban néhány kg fogyás mellett a vércukor- és inzulin-, valamint a HOMA-IR- és koleszterinértékek szignifikáns csökkenése volt jellemző (2–4. táblázat); hasonló észlelésekről mások is beszámoltak [47]. Mindezzel párhuzamosan valamennyi vizsgálati karban a májgyulladás aktivitásának mérséklődésére utaló szignifikáns ALT- és γ GT-csökkenés volt látható (2–4. táblázat). Saját álláspontunk az, hogy a csökkent kalóriabevitel rendkívül hasznos a magas BMI- és/vagy HOMA-IR-értékű idült HCV-betegek számára, mivel egyértelműen javítja metabolikus körképeiket, és mérsékelheti a májgyulladás mértékét is (az antivirális hatékonyság a DAA-korszakban már függetlennek tekinthető a fentebbi paraméterektől).

IS- és IR-betegekben az SVR-arány a tárgykörben elérhető legnagyobb betegszámú, egyesült államokbeli vizsgálathoz hasonló arányt mutatott [21]. Az a tény, hogy betegekben a T2DM jelenléte rontotta az SVR-arányt, feltehetően arra utal, hogy a T2DM a májbetegség előrehaladottabb stádiumában, időben régebbi fennállását követően alakul ki. Korábbi tanulmányok megosztottak abban a kérdésben, hogy a kiindulási HOMA-IR-érték független SVR-prediktornak tekinthető-e [30]; saját anyagunkban nem befolyásolta a terápiás sikert. A HOMA-IR értéke a virológiai eredménytől függetlenül csökkent az SVR24-időpontban (5. és 6. táblázat), ami az IR javulása mellett szól; mindezt DAA-val történt sikeres antivirális kezelést követően is megerősítették [48].

A terápiás siker alapján képzett csoportokban a májenzimek csökkenése és az alacsonyabb éhgyomri vércukorértékek a májgyulladás és a szénhidrát-anyagcsere javulása mellett szóltak, a vírusmentességtől függetlenül; szintén a májműködés tartós javulására utalt a virológiailag gyógyultak koleszterinszintjének emelkedése (5. és 6. táblázat). A tartós vírusmentesség csökkentette a diabetes kockázatát egy nagy betegszámú amerikai vizsgálatban [49]; saját, SVR-rel bíró IS- és IR-alanyainkban sem alakult ki *novum* diabetes az 5 éves követés során.

Sajnálatos módon tanulmányunk több korlátozó tényezővel is küzdött. Direkt inzulinrezisztencia-meghatározási módszerek nem álltak rendelkezésünkre, és limitáló faktor volt az egy centrum nem túl magas elemszáma (ez utóbbi a magyarországi alacsony anti-HCV-prevalencia mellett árnyaltabban értékelhető). Az utóbbi ok magyarázza, hogy az elemzésekbe csak 'intent-to-treat', vagyis az összes kezelésbe vont alanyt tartalmazó betegcsoportok kerültek. Megjegyzendő azonban, hogy a kezelések leállítására a diagnosztika nehézségei miatt gyakran csak több hónappal az időszakos vírusvizsgálatokat

követően került sor. Ugyancsak limitáló tényezőként említhető még az életmódbeli változtatások által is befolyásolható vizsgálati paraméterek jelenléte.

A HCC kialakulása HCV-fertőzöttekben komplex mechanizmussal magyarázható: a HCV saját fehérjéinek jelenléte direkt módon beavatkozik a májsejtek életciklusába és metabolikus jelátviteli útvonalába, indirekt módon pedig a tartós gyulladás, oxidatív stressz okozhat hasonló károsodásokat [50]. Mindez egy jelentős regenerációs és szabályozottsági potenciállal bíró szervben megteremti a genetikai instabilitás lehetőségét, amit alátámaszt a HCC heterogén genetikai profilja is [51]. A 2-es típusú diabetes HCV-től független jelenléte is súlyosabb májbetegség és HCC kialakulására predisponáló tényezőként tekinthető [52]. A fentebbiek következtében tehát HCV-fertőzött betegekben a HCC megjelenése egyáltalán nem ritka: a legfontosabb rizikófaktorokként a magas fibrosisindexet és γ GT-szintet, a PNPLA3-gén GG genotípusát, valamint praediabetes/diabetes jelenlétét tekintik [53]. Egy magyar vizsgálatban a betegek mintegy felében véleményezték a HCC vírusos (elsősorban HCV-) vagy metabolikus (zsírmáj-) eredetét [54]. Jelen tanulmányunk a folyamatos (jelenleg is tartó) UH-alapú betegkövetés első 5 éves periódusát dolgozta fel, melynek során betegeinkben 3, szövettanilag igazolt, korai stádiumú HCC jelent meg. A betegek jellemző adatait a 7. táblázatban dolgoztuk fel (a 2. beteg 2017-ben májelégtelenségben elhunyt, a másik kettő jó általános állapotban van, és 2016-ban vírusmentessé vált). Bár valamennyi kiszűrt egyén májbetegsége kompenzált cirrhoticus stádiumban volt, és interferonalapú terápiájukra tartós vírusmentesség nem következett be, nem hangsúlyozható eléggé, hogy a HCC vírusmentesített és nem cirrhoticus betegekben is kialakulhat [26, 27, 53, 55]; ezért a HCC-rizikófaktorokkal bíró betegek követése képalkotó vizsgálatokkal (UH) legalább félévente, rizikófaktor hiányában évente indokolt; az AFP-meghatározás korai HCC-felismerésre alkalmas módszerként nem használható [16].

Következtetés

Tanulmányunkban magyar, HCV 1-es genotípusú betegeinkben magas arányban találtunk 2-es típusú diabetest és magas HOMA-IR-értékeket. A túlsúlyosak és elhízottak magas aránya a hazai HCV-fertőzöttek között is jelen van, a populációs átlagot legalább kétszeresen meghaladó T2DM-gyakoriságot okozva. A kiindulási betegparaméterek korreláltak a májbetegség súlyosságával, a T2DM-betegek körében gyakoribb volt a súlyosabb stádium. Az antivirális kezelés bevezetését követő csökkent étvágyal és kalóriabevittel összefüggően T2DM- és IR-betegeinkben javultak a szénhidrát-anyagcsere mutatói; a javulás tartós maradt a kezeléssel összefüggő mellékhatások megszűnése után is. A májenzimértékek szignifikáns csökkenése valamennyi kiindulási csoportban látható volt a terápia elindítását követően, normalizáló-

dás a tartós vírusmentességgel következett be, melynek elérését kizárólag a kezelés alatti víruskinetika befolyásolta. A HCV eradikációja mind a májbetegségek, mind a T2DM rizikóját csökkenti, ezért elsődleges fontosságú. A T2DM mint szövődmény megjelenése rontotta a virológiai válaszkészséget, és növelte a HCC-kockázatot. A fokozott HCC-kockázatot csökkentheti sikeres antivirális kezelést követően az elhízás mérséklése és megszüntetése, a diabetes optimális kezelése. A HCC szempontjából veszélyeztetett egyéneknél félévenként hasi UH-vizsgálat ajánlott. Az interferonalapú kezelés eredményességét befolyásoló korábbi prediktív faktorok a továbbiakban már a követésben játszhatnak szerepet, a DAA-korszakban elért kiváló gyógyulási arányoktól függetlenül.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A közlemény elkészítésében valamennyi szerző közreműködött. L. B. és Sz. F. vett részt a szakmai részek és az irodalomjegyzék összeállításában, L. B. írta a kéziratot. A statisztikai rész megalkotása Sz. R. munkája, az elemzésben valamennyi szerző részt vett. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki *dr. Minik Károlynak* a szövettani minták értékeléséért, valamint *dr. Gilányi Ibolyának* és *Szabó Tamásnak* a laboratóriumi vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségért.

Irodalom

- [1] Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 61(Suppl): S45–S57.
- [2] Manns MP, Buti M, Gane E, et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17006.
- [3] The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015 modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2: 161–176.
- [4] Gervain J. Analysis of hepatitis C virus type and subtype distribution in Hungary. [Magyarországi C-vírus-hepatitises betegek vírustípus- és szubtypusmegoszlásának elemzése.] *Orv Hetil.* 2018; 159 (Suppl 2): 2–8. [Hungarian]
- [5] Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014; 61(Suppl): S58–S68.
- [6] Naing C, Mak JW, Ahmed SI, et al. Relationship between hepatitis C infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 1642–1651.
- [7] Dai CY, Yeh ML, Huang CF, et al. Chronic hepatitis C infection is associated with insulin resistance and lipid profiles. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30: 879–884.
- [8] Arrese M, Riquelme A, Soza A. Insulin resistance, hepatic steatosis and hepatitis C: a complex relationship with relevant clinical implications. *Ann Hepatol.* 2010; 9(Suppl): 112–118.

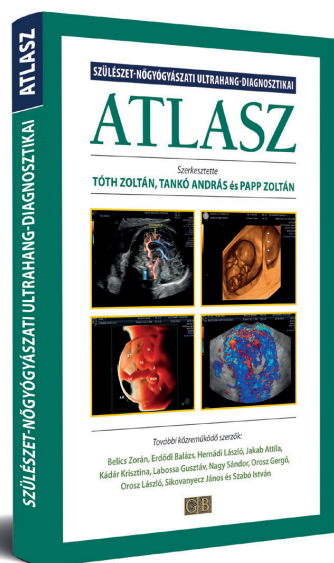
- [9] Lin YJ, Shaw TG, Yang HI, et al. Chronic hepatitis C virus infection and the risk for diabetes: a community-based prospective study. *Liver Int.* 2017; 37: 179–186.
- [10] Mihm S. Hepatitis C virus, diabetes and steatosis: clinical evidence in favor of linkage and role of genotypes. *Dig Dis.* 2010; 28: 280–284.
- [11] Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, et al. Concurrent obesity, diabetes and steatosis increase risk of advanced fibrosis among HCV patients: a systematic review. *Dig Dis Sci.* 2015; 60: 2813–2824.
- [12] Patel S, Jinjuvadia R, Patel R, et al. Insulin resistance is associated with significant liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50: 80–84.
- [13] Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Torres-Gonzales A, et al. Impaired glucose metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2016; 48: 283–290.
- [14] Ascione A, Fontanella L, Imparato M, et al. Mortality from cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Western Europe over the last 40 years. *Liver Int.* 2017; 37: 1193–1201.
- [15] Pár A. Prophylaxis and treatment of chronic viral hepatitis as the prevention of hepatocellular carcinoma. [A vírushepatitis megelőzése és antivirális kezelése, mint a hepatocellularis carcinoma (HCC) prevenciója.] *Orv Hetil.* 2009; 150: 19–26. [Hungarian]
- [16] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018; 69: 182–236.
- [17] Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *J Hepatol.* 2014; 61(Suppl): S69–S78.
- [18] Shiffman ML, Gunn NT. Impact of hepatitis C virus therapy on metabolism and public health. *Liver Int.* 2017; 37 (Suppl 1): 13–18.
- [19] Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, et al. Hepatitis C treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs. *Hepatology* 2016; 63: 1090–1101.
- [20] Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, et al. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol.* 2015; 62(Suppl): S87–S99.
- [21] McHutchinson JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009; 361: 580–593.
- [22] Negro F. Steatosis and insulin resistance in response to treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2012; 19 (Suppl 1): 42–47.
- [23] Pár A, Pár G, Tornai I, et al. IL28B and IL10R-1087 polymorphisms are protective for chronic genotype 1 HCV infection and predictors of response to interferon-based therapy in an East-Central European cohort. *BMC Res Notes* 2014; 7: 12.
- [24] Everhart JE, Wright EC. Association of γ -glutamyl transferase (GGT) activity with treatment and clinical outcomes in chronic hepatitis C (HCV). *Hepatology* 2013; 57: 1725–1733.
- [25] Beinhardt S, Rutter K, Stättermayer AF, et al. Revisiting the predictors of a sustained virologic response in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 118–122.
- [26] Dyal HK, Aguilar M, Bartos G, et al. Diabetes mellitus increases risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus patients: a systematic review. *Dig Dis Sci.* 2016; 61: 636–645.
- [27] Hedenstierna M, Nangarhari A, Weiland O, et al. Diabetes and cirrhosis are risk factors for hepatocellular carcinoma after successful treatment of chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis.* 2016; 63: 723–729.
- [28] Hunyady B, Gerlei Zs, Gervain J, et al. Screening, diagnosis, treatment and follow up of hepatitis C virus related liver disease. National consensus guideline in Hungary from 22 September 2017. [A hepatitis C-vírus-fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiája, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás. Érvényes: 2017. szeptember 22-től.] *Orv Hetil.* 2018; 159(Suppl 1): 3–23. [Hungarian]
- [29] Brandman D, Bacchetti P, Ayala CE, et al. Impact of insulin resistance on HCV treatment response and impact of HCV treatment on insulin sensitivity using direct measurements of insulin action. *Diabetes Care* 2012; 35: 1090–1094.
- [30] Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T, et al. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34: 297–305.
- [31] Ruhl CE, Menke A, Cowie CC, et al. Relationship of hepatitis C virus infection with diabetes in the U.S. population. *Hepatology* 2014; 60: 1139–1149.
- [32] Hagymási K, Egresi A, Lengyel G. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C infected patients. [Extrahepaticus manifesztációk idült hepatitis C-vírus-fertőzöttekben.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 603–612. [Hungarian]
- [33] Jermendy G, Kempler P, Abonyi-Tóth Zs, et al. Changes in features of diabetes care in Hungary in the period of years 2001–2014. Aims and methods of the database analysis of the National Health Insurance Fund. [A cukorbeteg-ellátás mutatóinak alakulása Magyarországon 2001–2014 között. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének célja és módszertana.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1259–1265. [Hungarian]
- [34] Winkler G, Hidvégi T, Vándorfi Gy, et al. Risk-stratified screening for diabetes in adults: results of the first investigation in Hungary. [Kockázatalapú diabetesszűrés felnőttek körében: az első magyarországi vizsgálat eredményei.] *Orv Hetil.* 2010; 151: 691–696. [Hungarian]
- [35] Duberg A, Janzon R, Bäck E, et al. The epidemiology of hepatitis C virus infection in Sweden. *Euro Surveill.* 2008; 13: pii:18882.
- [36] Harris RJ, Ramsay M, Hope VD, et al. Hepatitis C prevalence in England remains low and varies by ethnicity: an updated evidence synthesis. *Eur J Public Health* 2012; 22: 187–192.
- [37] Andersson T, Ahlbom A, Carlsson S. Diabetes prevalence in Sweden at present and projections for year 2050. *PLoS ONE* 2015; 10: e0143084.
- [38] Sharma M, Nazareth I, Petersen I. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2016; 6: e010210.
- [39] Rurik I, Ungvári T, Szidor J, et al. Obese Hungary. Trend and prevalence of overweight and obesity in Hungary, 2015. [Elhízó Magyarország. A túlsúly és az elhízás trendje és prevalenciája Magyarországon, 2015.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1248–1255. [Hungarian]
- [40] Gomis R, Artola S, Conthe P, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in overweight or obese outpatients in Spain. *OBEDIA study. Med Clin (Barc).* 2014; 142: 485–492.
- [41] Szigethy E, Széles G, Horváth A, et al. Epidemiology of the metabolic syndrome in Hungary. *Public Health* 2012; 126: 143–149.
- [42] Burman BE, Bacchetti P, Ayala CE, et al. Liver inflammation is a risk factor for prediabetes in at-risk latinos with and without hepatitis C infection. *Liver Int.* 2015; 35: 101–107.
- [43] Qin G, Lu L, Xiao Y, et al. A cross-sectional study of the relationship between serum liver enzymes level and the incidence of impaired fasting glucose in males and females. *Med Sci Monit.* 2014; 20: 1319–1325.
- [44] Montenegro L, De Michina A, Misciagna G, et al. Virus C hepatitis and type 2 diabetes: a cohort study in Southern Italy. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 1108–1111.
- [45] Kunutsor SK, Abbasi A, Adler AI. Gamma-glutamyl transferase and risk of type II diabetes: an updated systematic review and dose-response meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2014; 24: 809–816.
- [46] Huang CF, Dai CY, Yeh ML, et al. Association of diabetes and PNPLA3 genetic variants with disease severity of patients with

- chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2015; 62: 512–518.
- [47] Conjeevaram HS, Wahed AS, Afdhal N, et al. Changes in insulin sensitivity and body weight during and after peginterferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 469–477.
- [48] Gualerzi A, Bellan M, Smirne C, et al. Improvement in insulin sensitivity in diabetic and non diabetic patients with chronic hepatitis C treated with direct antiviral agents. *PLoS ONE* 2018; 13: e209216.
- [49] Li J, Zhang T, Gordon SC, et al. Impact of sustained virologic response on risk of type 2 diabetes among hepatitis C patients in the United States. *J Viral Hepat.* 2018; 25: 952–958.
- [50] Irshad M, Gupta P, Irshad K. Molecular basis of hepatocellular carcinoma induced by hepatitis C virus infection. *World J Hepatol.* 2017; 9: 1305–1314.
- [51] Virzi A, Roca Suarez AA, Baumert TF, et al. Oncogenic signaling induced by HCV infection. *Viruses* 2018; 10: 538.
- [52] Björkstöm K, Franzen S, Eliasson B, et al. Risk factors for severe liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr 19. pii: S1542-3565(19)30428-8. [Epub ahead of print]
- [53] Sato M, Kato N, Tateishi R, et al. Impact of PNPLA3 polymorphisms on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res.* 2014; 44: E137–E144.
- [54] Papp R, Papp M, Tornai I, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and consequent lessons for its management in North-eastern Hungary. [A hepatocellular carcinoma előfordulása és kezelésének tanulságai az északkelet-magyarországi régióban.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1793–1801. [Hungarian]
- [55] Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with sustained virologic response for chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30: 1183–1189.

(Lombay Béla dr.,
Miskolc, Csabai kapu 42., 3529
e-mail: lombayb@gmail.com)

Könyvajánlat

MEGJELENT!



■ Örömmel tudatjuk, hogy a Golden Book Kiadó gondozásában megjelent **Tóth Zoltán–Tankó András–Papp Zoltán szerkesztésében a Szülészet-nőgyógyászati ultrahang-diagnosztikai atlasz** című hiánypótló szakkönyv.

A nagy (A/4) formátumú, dekoratív, több mint 500 oldalas könyv a szerkesztőkön kívül az ország különböző klinikáiról, kórházaiból felkért további 11 kitűnő közreműködő szerző gazdag képanyagát tartalmazza. A több mint 2500, nagyrészt színes fénykép a hozzátartozó ábramagyarázatokkal nemcsak a mindennapi gyakorlatot szolgálja, hanem sok ritka kórképet is bemutat, amellyel a gyakorló szülész-nőgyógyász orvos praxisa során csak ritkán találkozhat.

A korlátozott példányszámban megjelent szakkönyv bolti ára 29.500,- Ft. Kedvezményes beszerzési árról bővebben a Kiadó alábbi honlapján olvashat:

www.whitegoldenbook.hu

A kötet nem hiányozhat a szülész-nőgyógyászok könyvespolcáról és a napi ultrahangvizsgálatokat végző orvosok és szonográfusok ultrahang-készülékei mellől. A gazdag képanyag és magyarázó szöveg nagy segítségükre lehet az orvostanhallgatóknak is a klinikai embriológia és a klinikai anatómia tanulmányozása során.