

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I LËNDËVE BIOMJEKËSORE DHE EKSPERIMENTALE

DISERTACION

I

PARAQITUR NGA

Znj. Mirlinda LIKMETA

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

**TEMA: MODIFIKIMET METABOLIKE DHE ENDOKRINE GJATË TRAJTIMIT
ME INTERFERON TË PEGILUAR TEK TË SËMURËT ME HEPATIT KRONIK TË
TIPIT B OSE C**

Udhëheqës shkencor:

Prof. Dr. Bledar Kraja

Tiranë 2020

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I LËNDËVE BIOMJEKËSORE DHE EKSPERIMENTALE

DISERTACION

I
PARAQITUR NGA

Znj. Mirlinda LIKMETA

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: FARMAKOLOGJI KLINIKE

**TEMA: MODIFIKIMET METABOLIKE DHE ENDOKRINE GJATË TRAJTIMIT
ME INTERFERON TË PEGILUAR TEK TË SËMURËT ME HEPATIT KRONIK TË
TIPIT B OSE C**

MBROHET MË DATË __ / __ / 2020 PARA JURISË

- | | |
|----------------------------|------------------|
| 1. Prof. Xheladin ÇEKA | KRYETAR |
| 2. Prof. Adriana BABAMETO | ANËTAR (OPONENT) |
| 3. Prof. Gentian VYSHKA | ANËTAR (OPONENT) |
| 4. Prof. Asc. Leonard DEDA | ANËTAR |
| 5. Prof. Asc. Albana FICO | ANËTAR |

Parathënie

Hepatiti kronik B (HKB) dhe hepatiti kronik C (HKC) janë sëmundje me prevalencë të lartë në të gjithë botën. Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH) ka raportuar se rreth 170 milionë personan në të gjithë botën janë të infektuar nga virusi i hepatitit C, kurse 3.9 % e popullsisë botërore rezultoi pozitive për antigjenin sipërfaqësor të hepatitit B (rreth 290 milionë infeksione, shumica e të cilave shërohen nga vetë organizmi i bujtësit).

Shumica e studimeve, ndonëse jo të gjitha, kanë treguar se të sëmurët me HKC, më shumë sesa të sëmurët e prekur nga HKB, kanë prirje për të alteruar parametra të ndryshëm metabolikë, dhe se, nga ana tjetër, vetë trajtimi i hepatitit kronik mund të bëhet shkak për alterime të ngjashme.

Infeksioni kronik me virusin e hepatitit C (VHC) çrregullon homeostazën metabolike të bujtësit nëpërmjet ndërveprimeve të ndërlikuara, ku rol të rëndësishëm luan gjendja metabolike paraekzistuese e bujtësit dhe sfondi i tij gjenetik. Këtu përfshihen faktorë metabolikë të tillë si: rezistenca ndaj insulinës (RI), diabeti tip 2 (DT2), steatoza, obeziteti visceral, ateroskleroza, hiperuricemia, etj., duke sugjeruar kësaj për një ndikim të këtyre faktorëve metabolikë në përparimin e sëmundjeve të mëlçisë dhe, anasjelltas, ndikimin e mundshëm që kanë infeksioni kronik me VCH dhe trajtimi i tij në alterimet e parametrave metabolike të bujtësit.

Trajtimi i hepatitit kronik përfshin një sërë opsionesh, duke përmendur këtu, midis të tjerave interferonin e pegiluar apo kombinimin e tij me ribavirinë. Pavarësisht përdorimit të gjerë të tyre në lloje të ndryshme të hepatiteve kronike, barnat në fjalë mund të çojnë në alterimin e parametrave të rëndësishëm metabolikë dhe endokrinë të cilët, më pas, mund të bëhen shkas për uljen e efektivitetit të trajtimit. Synimi përfundimtar mbetet gjithmonë përmirësimi i cilësisë dhe efektivitetit të trajtimit të ofruar dhe përfitimi sa më i madh shëndetësor i kësaj popullate të sëmurësh.

Mirënjohje dhe falënderime!

Duke qenë falënderuese që mbërrita të përfundoj shëndetplotë dhe e gëzuar këtë projekt që për arsye të pavarura nga unë zgjati plot 8 vite, dëshiroj fort t'u shpreh mirënjohjen time të thellë prindërve të mi dhe tim vëllai: sime mëje e cila më ka frymëzuar ngahera dashurinë për arsimin duke më këshilluar se të arsimuarit është rehati për individin; tim eti nga i cili kam trashëguar genet për të patur kimi me shkencën duke më këshilluar vazhdimisht që njeriu duhet të mos lodhet së përpjekuri dhe se pavarësisht vlerësimit, shpërblimi do merret njëherë. Tim vëllai Prof. Asoc. në shkencat e së drejtës për të gjithë mbështetjen ligjore, jo vetëm në këtë proces, por sa herë përballim me dukuri të tilla. I jam mirënjohëse pafund që nuk kanë rendur së dashuri fort e së sakrifikuari për mua dhe për familjen time të vogël duke dëshiruar që ajo të rritet plot gonxhe gëzimi. Ndjem krenare për të tre!!!

I jam gjithashtu mirënjohëse gjyshes time që ka ditur të më falë aq bukur dashuri, e cila ka një rol fort të rëndësishëm në formimin tim.

Falënderime të singerta dhe të ndiera ua blatoj me përzemërsi të gjithë edukatorëve, mësuesve dhe pedagogëve që kanë përcjellë plot përkushtim e dashuri dije në faza të ndryshme të edukimit e arsimimit tim. Kam patur fatin e madh të më kenë ushqyer me dije njerëz, jo vetëm të formuar profesionalisht, por plot vlera e virtyte.

Falënderoj përzemërsisht udhëheqësin tim shkencor Prof. Dr. Bledar Kraja i cili pa hezitur pranoi të më drejtojë me gatishmëri në këtë rrugëtim të gjatë shkencor duke mos kursyer ndihmën e vyer sa here më është nevojitur.

Gjithashtu, dëshiroj që një mirënjohje të veçantë t'ia përcjell Prof. Dr. Luljeta Çakërrit si ish Shefe e Departamentit, e cila e pranoi duke më inkurajuar hulumtimin tim në këtë departament edhe pse farmacistë.

Falënderime të veçanta u shpreh personelit të Shërbimit të Gastrohepatologjisë dhe Departamentit të Statistikës pranë QSUT për ndihmën që më kanë ofruar gjatë grumbullimit të të dhënave duke ma lehtësuar punën dhe, përkatësisht drejtuesve Prof. Dr. Adriana Babameto, MSc. Marvina Mehja (Kryeinfermiere e Shërbimit) dhe Prof. Dr. Elizana Petrela.

Nderime të thella shkojnë për të gjithë anëtarët e komisionit të cilët kam patur fatin e privilegjin t'i kem patur pedagogë dhe kolegë bashkëpunues gjatë përvojës time në QSUT "Nënë Tereza".

Falënderime zemre i kushtoj të Artës mikes time, e cila gëzon për çdo arritje timen.

Dhe, së fundmi, por të parin për nga rëndësia Artanin tim që nuk lodhet së më rrituri profesionalisht dhe shpirtërisht. Falënderime dhe mirënjohje të thellë që më plotëson!

Ky punim shkencor i kushtohet shpirtit dhe zemrës time Keltis dhe Jugi Shkozës me dëshirën për t'i motivuar që njeriu nuk duhet ndalur së nxëni dhe se dritë e diturisë ka "nur" të veçantë!

Abstrakt

Hepatitet kronike B dhe C, sikurse dhe kombinimet e tyre, përbëjnë barrë të konsiderushme për sistemin shëndetësor në mbarë botën, duke qenë se tashmë, me qindra milionë persona janë të infektuar nga këta agjentë viralë. Vetë hepatiti kronik dhe/ose trajtimi i tij mund të shkaktojë modifikime të një numri të madh parametrash metabolikë dhe endokrinë të cilët, nga ana e tyre, mund të bëhen shkak për uljen e efektivitetit të trajtimit, përkeqësimin e gjendjes shëndetësore të të sëmurëve apo edhe për ndërprerjen e trajtimit. Në vendin tonë, të dhënat lidhur me këto çështje janë disi të mangëta. Në këtë sfond, qëllimi i këtij studimi ishte vlerësimi i modifikimeve metabolike dhe endokrine që mund të zhvillohen tek të sëmurët me hepatite kronike, gjatë trajtimit me interferon të peguiluar apo skema të tjera mjekimi. Në këtë mënyrë shpresojmë të hidhet sadopak dritë mbi këto dukuri. Në studim u përfshinë 106 të sëmurë të diagnostikuar rishtas me hepatit kronik pranë shërbimit të Gastroenterologjisë në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza”, gjatë periudhës 2011 - 2016. Pas verifikimit të diagnozës filloi mjekimi i hepatiti kronik dhe të sëmurët e përfshirë u monitoruan 1, 3, 6 dhe 12 muaj pas fillimit të trajtimit për një sërë parametrash. Rezultatet e studimit sugjerojnë që hepatiti kronik C prek rreth 59 % të të gjithë sëmurëve me hepatit kronik, kurse hepatiti B është i pranishëm në 32 % të tyre. Skema mbizotëruese e mjekimit rezultoi skema peginterferon + ribavirinë. Terapia rezultoi e suksesshme në rreth 40 % të rasteve, normale në rreth 30 % të rasteve dhe e dështuar në 5 % të rasteve. Prevalenca e mbipeshës dhe obezitetit tek të sëmurët me hepatit kronik është e lartë. Gjatë trajtimit, kontrolli i glicemisë tek të sëmurët me hepatit kronik rezultoi i përshtatshëm. Vlerat mesatare të azotemisë dhe kreatinemisë pësuan rënie përgjatë kohës 48-javore (12 mujore) të trajtimit, sikurse pësuan rënie vlerat mesatare të fosfatazës alkaline, aspartat aminotransferazës, alaninë aminotransferazës, gama-glutamyl transpeptidazës dhe bilirubinës. Nga ana tjetër, u konstatua stabilizimi i nivelit të proteinave, i kohës së protrombinës dhe numrit të trombociteve, të dhëna këto që shkojnë në favor të efektivitetit të trajtimit. Gjatë trajtimit u vu re rritje e nivelit mesatar të kolesterolit dhe triglicerideve, sikundër u vu re ulje e numrit të rruazave të kuqe dhe të bardha të gjakut e hemoglobinës. Ndër të sëmurët me hepatiti kronik, prevalenca e lodhjes/këputjes rezultoi rreth 90 %, prevalenca e sindromit gripal 48 %, prevalenca e dhembjes së kokës 37 %, simptomat gastrointestinale 7 %, dhembjet muskulore 60 %, acarimi nervor 16 %, anoreksia 11 %, çrregullimet endokrine 8 %, rashi/pruriti dhe çrregullimet e gjumit 2 % dhe prevalenca e sëmundjeve autoimune rreth 1 %. Si përfundim, mund të pohojmë që 48 javë pas terapisë, të sëmurët me hepatit kronik që patën ecuri pozitive ose normale të mjekimit, sikurse edhe të sëmurët e trajtuar me skema të tjera terapeutike, shfaqën përgjigje premtuese ndaj trajtimit. Kjo nënkupton se ndryshimet metabolike shkojnë përgjithësisht në favor të të sëmurëve. Monitorimi i vazhdueshëm i këtyre parametrave përgjatë gjithë kohës së trajtimit mundëson ndryshimin apo përshtatjen e trajtimit në varësi të problematikave që mund të shfaqen për secilin rast.

Fjalët kyç: Hepatit kronik B dhe C, trajtimi me peginterferon, modifikime metabolike dhe endokrine.

Abstract

Chronic hepatitis B and C and their combinations pose a significant burden to the healthcare system around the world as hundreds of millions of people are already infected with these viral agents. Chronic hepatitis itself and/or its treatment may cause changes to a large number of metabolic and endocrine parameters that may be a cause for reducing treatment effectiveness, deteriorating health status of affected patients and terminating treatment. Data on these issues in our country are very scarce. In this context, the purpose of this study was to evaluate metabolic and endocrine modifications during the treatment of chronic hepatitis with pegylated interferon and other treatment regimes among patients with chronic hepatitis in Albania in order to shed light on these phenomena. The present study included 106 patients recently diagnosed with chronic hepatitis at the Service of Gastroenterology in the premises of “Mother Teresa” University Hospital Center during the period 2011 - 2016. Following the verification of the diagnosis, the treatment of chronic hepatitis began and the included patients were monitored at baseline, 3, 6 and 12 months during treatment for a number of parameters. The study findings suggest that hepatitis C accounts for about 59 % of all patients with chronic hepatitis while hepatitis B is present in 32 % of cases. The prevailing treatment regime included peginterferon + ribavirin. The therapy was successful in about 40 % of cases, normal in about 30 % of cases and failed in 5 % of cases. Prevalence of overweight and obesity in patients with chronic hepatitis is high. Glycemic control of patients with chronic hepatitis during treatment is appropriate. Likewise, mean values of creatinine and blood urea nitrogen decreased during the 48-weeks (12 months) treatment time and also there were noted decreases of mean levels of alkaline phosphatase, aminotransferase aspartate, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, bilirubin and stabilization of mean levels of protein, prothrombin time and platelet counts, which go in favor of the effectiveness of the treatment. During treatment, were observed increases of the mean level of total cholesterol and triglycerides, and reduction of the number of red and white blood cells and haemoglobin level. Among patients with chronic hepatitis, the prevalence of fatigue was about 90 %, the prevalence of influenza syndrome was 48 %, the prevalence of headache 37 %, gastrointestinal symptoms 7 %, muscular pain 60 %, nervousness 16 %, anorexia 11 %, endocrine disorders 8 %, rash/pruritis and sleep disorders 2 % and the prevalence of autoimmune disease was 2 %. In conclusion, we can state that 48 weeks after therapy, patients with chronic hepatitis and with positive or normal course of treatment, as well as patients experiencing other treatment schemes, exhibit promising and hopeful responses to the treatment in terms of generally favorable metabolic changes. It is necessary to monitor the above mentioned parameters so that the medication is changed/adapted in accordance with the patient situation.

Key words: Chronic hepatitis B and C, treatment with pegylated interferon, metabolic and endocrine modification

Tabela e përmbajtjes

Mirënjohje dhe falënderime!	iv
Abstrakt	v
Abstract	vi
KAPITULLI 1. HYRJE	xiv
1.1 Faktorët metabolikë dhe hepatiti kronik B dhe C	xiv
1.1.1 Rezistenca ndaj insulinës	xv
1.1.2 Steatoza	xvii
1.1.3 Obeziteti visceral	xviii
1.1.4 Ateroskleroza	xix
1.1.5 Lipoproteinat dhe hiperuricemia	xx
1.2 Diabeti dhe hepatiti kronik C	xxi
1.2.1 HKC, rezistenca ndaj insulinës dhe diabeti tip 2	xxii
1.2.2 Epidemiologjia.....	xxii
1.2.3 Faktorët e rrezikut për zhvillimin e DT2 në të sëmurët me HKC.....	xxiii
1.2.3.1 Mosha dhe gjinia.....	xxiii
1.2.3.2 Historia familjare	xxiv
1.2.3.3 Gjenotipi i VHC	xxiv
1.2.3.4 Cirroza e mëlçisë.....	xxiv
1.2.3.5 Regjimi terapeutik dhe përgjigjja virologjike	xxv
1.2.4 Mekanizmat.....	xxv
1.2.4.1 Rritja e radikaleve të lira të oksigjenit	xxvi
1.2.4.2 Faktori i nekrozës tumorale dhe citokinat e tjera inflamatore	xxvi
1.2.4.3 Çrregullimet e drejtpërdrejta që shkakton VHC në rrugën e sinjalizimit të insulinës	xxvii
1.2.4.4 Çrregullimi i funksionit të qelizave beta të pankreasit	xxviii
1.2.5 Terapia me INF α : Rezistenca ndaj Insulinës dhe Diabeti Tip 2	xxviii
1.2.6 Autoimuniteti në Ishujt e Pankreasit – Diabeti Tip 1 dhe Infeksioni i Ishujve të Pankreasit nga VHC.....	xxix

1.2.7 Roli i Infeksionit me VHC dhe Diabeti Tip 1	xxix
1.2.8 Terapia e HKC me INF α dhe Diabeti Tip 1	xxx
1.2.8.1 Epidemiologjia.....	xxx
1.2.8.2 Faktorët e Rrezikut për Zhvillimin e DT 1 të Shkaktuar nga INF α	xxxii
1.2.8.2.1 Mosha dhe gjinia	xxxii
1.2.8.2.2 Roli i antitropave të paraformuar	xxxii
1.2.8.2.3 Roli i historisë familjare	xxxiii
1.2.8.2.4 Roli i gjenotipit të virusit	xxxiii
1.2.8.2.5 Regjimi Terapeutik dhe Përgjigjja Virologjike ndaj Terapisë	xxxiii
1.2.8.2.6 Faktorët gjenetikë	xxxiii
1.2.9 Mekanizmat që Mund të Shkaktojnë DT1	xxxiii
1.2.10 Efekti i RI dhe DT2 në Ecurinë e HKC	xxxiv
1.2.11 Lidhja e Diabetit dhe Rezistencës Insulinike me Ecurine Negative të Hepatitit Kronik C.....	xxxiv
1.2.11.1 Fibroza dhe Cirroza e Mëlçisë	xxxiv
1.2.11.2 Përgjigjja Virologjike ndaj Terapisë Antivirale.....	xxxv
1.2.11.3 Karcinoma Hepatoqelizore	xxxv
1.2.12 Mekanizmat e Përshejtimit të Sëmurdjes në Prani të Diabet dhe RI	xxxvi
1.2.12.1 Fibroza Hepatike dhe Cirroza	xxxvi
1.2.12.2 Përgjigjja Virologjike ndaj Terapisë Antivirale.....	xxxvi
1.2.12.3 Karcinoma Hepatoqelizore	xxxvii
1.2.13 Depistimi për Diabetin në të Sëmurdët me HKC dhe Disa Konsiderata Terapeutike	xxxix
1.2.13.1 Kush?	xxxix
1.2.13.2 Si?	xxxix
1.2.13.3 Sa shpesh?.....	xl
1.2.14 Konsiderata terapeutike	xl
1.2.14.1 Rezistenca ndaj Insulinës dhe Diabeti Tip 2	xli
1.2.15 Konkluzione.....	xlii
1.3 Modifikimet metabolike dhe hepatiti kronik C.....	xlii
1.3.1 Gjenomi, proteinat dhe cikli jetësor i VHC	xliii

1.3.2 Modifikimet metabolike dhe VHC: studimet <i>in vitro</i>	xliv
1.3.2.1 Metabolizmi i yndyrave	xliv
1.3.2.2 Metabolizmi i glukozës	xlvii
1.3.3 Modifikimet metabolike dhe VHC: studimet në kafshë	xlviii
1.3.4 Modifikimet metabolike dhe VHC: studimet në njerëz.....	xlviii
1.3.4.1 Studimet longitudinale	l
1.3.4.2 Infeksioni me VHC dhe alteracionet e adipocitokinave	lii
1.3.5 Përmbledhje dhe nevoja për studime prospektive	liii
1.4 Hepatiti B dhe metabolizmi i glukozës.....	liii
1.5 Efektet anësore të mjekimit me Peginterferon α -2a.....	liv
1.5.1 Çfarë është peginterferon α -2a.....	liv
1.5.2 Efektet anësore të Peginterferon α -2a.....	lv
1.5.2.1 Efektet anësore madhore	lv
1.5.2.2 Efektet anësore minore	lvi
1.5.4 Efektet anësore të peginterferon α -2a sipas sistemeve	lvii
1.5.4.1 Efektet anësore të përgjithshme	lvii
1.5.4.2 Efektet anësore në sistemin nervor	lviii
1.5.4.3 Efekte të tjera anësore	lviii
1.5.4.4 Efektet anësore muskuloskeletike.....	lix
1.5.4.5 Efektet anësore hematologjike.....	lix
1.5.4.6 Efektet anësore gastrointestinale.....	lx
1.5.4.7 Efektet anësore psikiatrike.....	lx
1.5.4.8 Efektet anësore dermatologjike.....	lxi
1.5.4.9 Efektet anësore lokale	lxii
1.5.4.10 Efektet anësore hepatike	lxii
1.5.4.11 Efektet anësore metabolike	lxii
1.5.4.12 Efektet anësore respiratore.....	lxiii
1.5.4.13 Efektet anësore imunologjike	lxiii
1.5.4.14 Efektet anësore kardiovaskulare	lxiv
1.5.4.15 Efektet anësore okulare.....	lxiv

1.5.4.16	Efektet anësore endokrine.....	lxiv
1.5.4.17	Efektet anësore urogjenitale.....	lxiv
1.5.4.18	Efektet anësore onkologjike.....	lxv
1.5.4.19	Hipersensitiviteti.....	lxv
1.5.4.20	Efektet anësore renale.....	lxv
1.6	Situata lidhur me alterimet metabolike pas trajtimit të të sëmurëve me HKC dhe HKB në Shqipëri.....	lxv
KAPITULLI 2. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT		1
2.1	Qëllimi i studimit.....	1
2.2	Objektivat e përgjithshëm të studimit.....	1
2.3	Objektivat specifike të studimit.....	2
KAPITULLI 3. METODOLOGJIA.....		3
3.1	Tipi i studimit.....	3
3.2	Popullata dhe kampionimi.....	3
3.3	Mbledhja e të dhënave.....	4
3.3.1	Instrumentet për mbledhjen e të dhënave.....	4
3.4	Përkufizimi i ndryshoreve.....	5
3.4.1	Faktorët e pavarur.....	5
3.4.2	Faktorët e varur.....	7
3.5	Analiza statistikore e të dhënave.....	11
KAPITULLI 4. REZULTATET.....		13
4.1	Të dhëna të përgjithshme lidhur me subjektet në studim.....	13
4.2	Të dhëna lidhur me stilin e jetesës të të sëmurëve në studim.....	16
4.3	Të dhëna lidhur me peshën dhe gjatësinë e të sëmurëve në studim.....	17
4.4	Të dhëna lidhur me sëmundjet shoqëruese të të sëmurëve në studim.....	18
4.5	Të dhëna lidhur me llojin dhe statusin e hepatitit kronik tek të sëmurët në studim.....	19
4.6	Të dhëna lidhur me skemën e mjekimit të hepatitit tek të sëmurët në studim.....	21
4.7	Të dhëna lidhur me parametrat laboratorikë përgjatë kohës.....	23

4.7.1 Të dhëna lidhur me gliceminë esëll përgjatë kohës	23
4.7.1.1 Glicemia esëll përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit.....	24
4.7.1.2 Glicemia esëll përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	25
4.7.2 Të dhëna lidhur me azoteminë përgjatë kohës.....	26
4.7.2.1 Azotemia përgjatë kohës në bazë të llojit të mjekimit.....	27
4.7.2.2 Azotemia përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit.....	28
4.7.3 Të dhëna lidhur me kreatininën përgjatë kohës	29
4.7.3.1 Kreatinina përgjatë kohës në bazë të llojit të mjekimit.....	30
4.7.3.2 Kreatinina përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	31
4.7.4 Të dhëna lidhur me fosfatazën alkaline përgjatë kohës	32
4.7.4.1 Fosfataza alkaline (ALP) përgjatë kohës në bazë të llojit të mjekimit	33
4.7.4.2 Fosfataza alkaline (ALP) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit 34	
4.7.5 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me aspartat aminotransferazën (AST).....	35
4.7.5.1 Aspartat aminotransferaza (AST) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit	36
4.7.5.2 Aspartat aminotransferaza (AST) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	37
4.7.6 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me alaninë aminotransferazën (ALT).....	38
4.7.6.1 Alaninë aminotransferaza (ALT) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit	39
4.7.6.2 Alaninë aminotransferaza (ALT) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	40
4.7.7 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me gama-glutamil transpeptidazën (GGT).....	41
4.7.7.1 Gama-glutamil transpeptidaza përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit	42
4.7.7.2 Gama-glutamil transpeptidaza përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	43
4.7.8 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me bilirubinën totale.....	44
4.7.8.1 Bilirubina totale përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit.....	45
4.7.8.2 Bilirubina totale përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	46
4.7.9 Të dhëna lidhur me kolesterolin total përgjatë kohës	47
4.7.9.1 Kolesterolin total përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit.....	48

4.7.9.2 Kolesterol total përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	49
4.7.10 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me trigliceridet	50
4.7.10.1 Trigliceridet përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit.....	50
4.7.10.2 Trigliceridet përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	51
4.7.11 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me proteinat totale	52
4.7.11.1 Proteina përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit	53
4.7.11.2 Proteinat totale përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	54
4.7.12 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me raportin e normalizuar ndërkombëtar (INR).55	
4.7.12.1 INR përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit.....	56
4.7.12.2 INR përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	57
4.7.13 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me numrin e rruazave të bardha të gjakut	58
4.7.13.1 Rruazat e bardha përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit.....	59
4.7.13.2 Leukocitet përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	60
4.7.14 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me numrin e rruazave të kuqe të gjakut	61
4.7.14.1 Eritrocitet përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit	62
4.7.14.2 Eritrocitet përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	63
4.7.15 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me hemoglobinën	64
4.7.15.1 Hb përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit.....	65
4.7.15.2 Hb përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	66
4.7.16 Të dhëna lidhur me hematokritin përgjatë kohës.....	67
4.7.16.1 Hematokrit përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit	68
4.7.16.2 HCT përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	69
4.7.17 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me numrin e trombociteve.....	70
4.7.17.1 Trombocitet përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit.....	71
4.7.17.2 Trombocitet përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	72
4.7.18 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me numrin e limfociteve.....	73
4.7.18.1 Limfocitet përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit.....	74
4.7.18.2 Limfocitet përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	75
4.7.1.9 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me numrin e granulociteve	76

4.7.19.1 Granulocitet përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit.....	77
4.7.19.2 Granulocitet përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit	78
4.8 Të dhëna lidhur me praninë e shenjave, simptomave dhe sëmundjeve të tjera në bazë të skemës së mjekimit të hepatitit kronik.....	79
4.8.1 Sindromi gripal	79
4.8.2 Dhembjet e kokës.....	80
4.8.3 Simptomat gastrointestinale.....	80
4.8.4 Dhembjet e muskujve	81
4.8.5 Acarimi nervor	81
4.8.6 Lodhja/këputja	82
4.8.7 Rash/pruriti	82
4.8.8 Anoreksia	83
4.8.9 Çrregullimet e gjumit.....	83
4.8.10 Çrregullimet endokrine	84
4.8.11 Sëmundjet autoimune.....	84
KAPITULLI 5. DISKUTIMI.....	85
5.1 Përmbledhje e gjetjeve të studimit.....	85
5.2.1 Përmbledhje e të dhënave të përgjithshme për subjektet në studim	85
5.2.2 Përmbledhje e rezultateve lidhur me parametrat laboratorikë përgjatë kohës	85
5.2.3 Përmbledhje e rezultateve lidhur me praninë e shenjave, simptomave dhe sëmundjeve të tjera në bazë të skemës së trajtimit të hepatitit	88
5.2 Krahasimi i rezultateve të studimit tonë kundrejt studimeve në arenën ndërkombëtare	89
KAPITULLI 6. KONKLUSIONE	977
KAPITULLI 7. REKOMANDIME	98
REFERENCAT	100

KAPITULLI 1. HYRJE

1.1 Faktorët metabolikë dhe hepatiti kronik B dhe C

Infeksioni kronik me virusin e hepatitit C (VHC) çrregullon homeostazën metabolike të bujtësit nëpërmjet ndërveprimeve të ndërlikuara, ku rol të rëndësishëm luan gjendja metabolike paraekzistuese e bujtësit dhe sfondi i tij gjenetik. Kjo situatë të çon në përfundimin se infeksioni me VHC është sëmundje sistemike.

Në vijim do të paraqesim një panoramë të përgjithshme mbi të dhënat e fundit lidhur me faktorët metabolikë kryesorë që dihet se kanë lidhje me hepatitin kronik C (HKC), ku përfshihen: rezistenca ndaj insulinës, diabeti tip 2, steatoza, obeziteti visceral, ateroskleroza, hiperuricemia, etj. Ne jemi përqendruar kryesisht në mekanizmat patofiziologjikë që qendrojnë në themel të korrelacionit ndërmjet infeksionit me VHC dhe çrregullimeve metabolike të bujtësit. Lidhur me këtë korrelacion, duam të tregojmë ndikimin që kanë faktorët metabolikë në përparimin e sëmundjeve të mëlçisë dhe, anasjelltas, ndikimin e mundshëm që ka infeksioni kronik me VHC në veçoritë metabolike të bujtësit. Në këtë sfond është e domosdoshme të theksohet se sa i rëndësishëm bëhet vlerësimi shumëdimensional i të sëmurëve me HKC, ashtu sikundër edhe korrigjimi i mundshëm i faktorëve metabolikë të riskut.

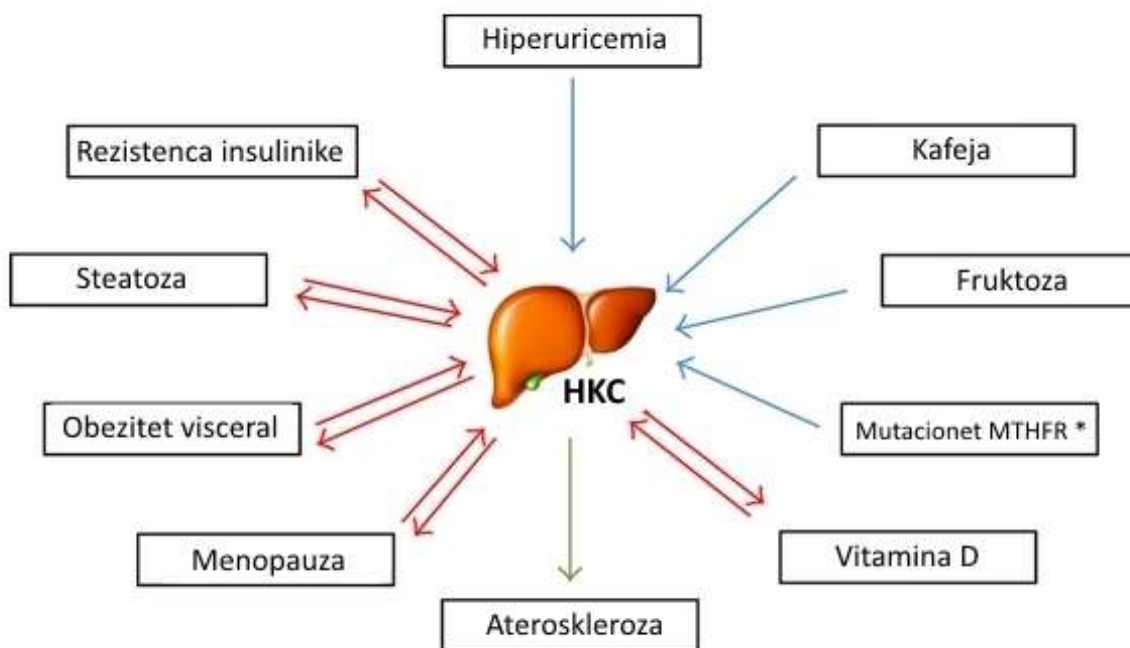


Figura 1. Ndërveprimi midis faktorëve metabolikë dhe infeksionit kronik nga VHC.

*** Mutacioni pikësor C677T i hiperhomocisteinemisë dhe metilentetrahidrofolat reduktazës (MTHFR)**

Infeksioni nga virusi i hepatitit C është një nga shkaqet kryesore të sëmundjes kronike të mëlçisë, tashmë me shpërhapje pandemike (1). Rreziku i shndërrimit të HKC në cirrozë dhe ecuria klinike e kësaj të fundit, varen nga shumë faktorë. Opinioni i deritanishëm është se, pas

trajtimit me interferon të pegiluar (PEG interferon), disa prej këtyre faktorëve përshpejtojnë përparimin e sëmundjes dhe ndikojnë në shanset e përgjigjes virale të qendrueshme (*ang.* SVR) ndaj terapisë. Lidhur me këtë, ka të dhëna të konsiderueshme që tregojnë se faktorët metabolikë mund të ndikojnë në historinë natyrale të hepatitit kronik C (HKC) dhe në rezultatin e terapisë antivirale me peginterferon dhe ribavirinë, sikurse në zhvillimin e rezistencës ndaj insulinës dhe steatozës së mëlçisë (2). Korrelacioni në fjalë nuk është njëdrejtimor (3), pasi infeksioni viral kronik, nga ana e tij, ndikon në metabolizmin e glukozës dhe lipideve të bujtësit, çka manifestohet me pasoja ekstrahepatike (Figura 1).

Rezultati i këtij ndërveprimi është shndërrimi i HKC, që është sëmundje e lokalizuar e mëlçisë, në sëmundje sistemike. Ky shndërrim e detyron mjekun klinikist të përqendrohet jo vetëm në sëmundjen e mëlçisë, por edhe në ndryshimet metabolike shoqëruese të saj.

Në vijim do të paraqesim fakte shkencore lidhur me: (A) faktorët metabolikë më të njohur që kanë lidhje me HKC; (B) mekanizmat fiziopatologjikë që përbëjnë bazën e korrelacionit ndërmjet infeksionit viral C dhe çrregullimeve metabolike; (C) ndikimin e faktorëve metabolikë në përparimin e sëmundjes së mëlçisë apo të organeve që lidhen me të; dhe, anasjelltas, (D) ndikimin e mundshëm të HKC në karakteristikat e metabolizmit.

1.1.1 Rezistenca ndaj insulinës

Rezistenca ndaj insulinës (RI) përcaktohet si një gjendje ku, për të ruajtur nivelin normal të glukozës, kërkohet nivel më i lartë insuline se zakonisht. Ky çrregullim lidhet kryesisht me mekanizmat postreceptorialë të transduksionit të sinjalit (4). RI konsiderohet si mekanizmi bazë patofiziologjik i sindromës metabolike (SM). Sindroma metabolike përbën një nga shkaqet kryesore të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë, prevalenca e të cilave vjen duke u rritur në të gjithë botën (5).

Shpërhapja e konsiderueshme e SM dhe HKC i rrit shanset që këto dy sëmundje të bashkëekzistojnë tek i njëjti i sëmurë. Kjo mbivendosje nuk është thjesht e rastësishme, sepse në të sëmurët me HKC, prania dhe ashpërsia e RI lidhen me faktorët e bujtësit e kryesisht me obezitetin visceral (6). Mirëpo, nga ana tjetër, shumë studime eksperimentale (7) dhe klinike (8) sugjerojnë se vetë infeksioni me VHC është në gjendje të çrregullojë homeostazën glucidike, duke shkaktuar kështu rezistencë hepatike dhe ekstrahepatike ndaj insulinës.

Studimet kros-seksionale (transversale) po tregojnë se prevalenca e diabetit në të sëmurët me HKC është më e lartë se ajo e raportuar në kohorte të tjera, ku përfshihen individë me sëmundje të tjera kronike të mëlçisë, individë me SIDA apo subjekte që abuzojnë me barna [9]. Rezistenca ndaj insulinës haset më shpesh në të sëmurët e infektuar nga VHC me gjenotip 1 dhe 4 dhe me ngarkesë virale, se sa në të sëmurët me hepatit kronik B (HKB) (8). Madje RI theksohet në stadet e hershme të fibrozës së mëlçisë (10) dhe, nga ana tjetër, mund të reduktohet pas përgjigjes së qendrueshme virale (11).

Tek të sëmurët me HKC, mekanizmat e RI mund të gjenden jo vetëm në mëlçi, ku shprehen si prodhimi i rritur endogjen i glukozës, por edhe në indin muskolor, ku vihet re reduktimi i kapjes së glukozës nga ky ind (12). Përkundrazi, ndryshe nga çfarë mendohej për rastet “e pastra” me RI, në të sëmurët me HKC dhe RI, funksioni glucidik i indit adipoz mbetet i pa prekur. Ky konstatim ka çuar në spekulimin se VHC mund të ndikojë në efektin sinjalizues të insulinës, si në hepar, ashtu edhe në periferi, me mekanizma të drejtpërdrejtë dhe jo të drejtpërdrejtë. Në këto mekanizma përfshihen: reduktimi i frenuesve të citokinave sinjalizuese (*ang.* SOCS), rritja

e faktorit të nekrozës tumorale- α (TNF α) dhe prodhimi i citokinave proinflamatore. Këto mekanizma molekularë, nëpërmjet të cilëve VHC shkakton rezistencë insulinike, janë përshkruar në mënyrë të shkëlqyer në disa rishikime të literaturës (13,14).

Lidhja e rëndësishme ndërmjet RI dhe HKC është me interes po të marrim parasysh ndikimin potencial që mund të ketë RI në përparimin dhe ashpërsinë e sëmundjes kronike të mëlçisë, veçanërisht të steatozës hepatike. Një studim i gjerë (15) tek individë ku sëmundja kronike e mëlçisë kishte etiologji të ndryshme, tregoi se RI dhe diabeti i tipit 2 ishin parashikues të pavarur të vdekshmërisë së përgjithshme, përjashtuar të sëmurët me HKC. Megjithatë, në të sëmurët me HKC, si diabeti melitus tip 2 dhe RI shoqëroheshin në mënyrë të pavarur me vdekshmërinë. Në këtë linjë, studimet kros-seksionale edhe ato prospektive theksuan se, si RI dhe/ose steatoza shoqëroheshin me ashpërsinë dhe përparimin e fibrozës hepatike e, rrjedhimisht, me përparimin klinik të sëmundjes hepatike (16,17). Sipas këtyre studimeve, steatoza vepron nëpërmjet depozitimit të kolagjenit, gjenerimit të peroksideve dhe, në fund, nëpërmjet aktivizimit të qelizave stelate (18). Nga na tjetër, RI, duke stimuluar qelizat stelate dhe duke rritur prodhimin e faktorit të nekrozës tumorale – alfa, prodhonte fibrogjenezë dhe reaksione duktulare (19). Përveç sa thamë, shumë studime sugjeruan se DT2 i stabilizuar mund ta theksojë fibrinogjenezën e, rrjedhimisht, rrezikun e fibrozës së shprehur në terren të RI (6). Konstatimi i fundit është vënë në pikëpyetje nga një studim retrospektiv i Giordanino dhe kolegëve (20), sipas të cilëve edhe pse diabetikët kishin mortalitet më të lartë se jodiabetikët, diabeti vetë nuk ishte faktor i pavarur për ngjarje negative në mëlçi. Mirëpo, meqenëse tek të sëmurët me HKC dhe diabet, prevalenca e cirrozës dhe e mospërgjigjes ndaj terapisë antivirale është e lartë, duket se roli i diabetit në përparimin e sëmundjes së mëlçisë dhe mospërgjigjen ndaj trajtimit mund të jetë jo i drejtpërdrejtë (2). Nuk duhet neglizhuar fakti se, në të sëmurët me HKC dhe cirrozë të kompensuar, RI shoqërohej edhe me praninë e variceve të ezofagut (21). Kjo sugjeron se insulina ka aftësi të modulojë komponentët e hipertensionit portal, siç janë për shembull sinteza e oksidit nitrik, dhe endotelinës nga endoteli (22,23), apo të prodhojë çrregullime arkitekturore nëpërmjet fibrogjenezës.

Meqenëse obeziteti dhe DT2 janë faktorë të mirënjohur risku për zhvillimin e formave të ndryshme të kancerit, shumë studime eksperimentale dhe observacionale kanë kërkuar në mënyrë shkencore të thelluar lidhjen ndërmjet rritjes potenciale të karcinomës hepatoqelizore (KHQ) në të sëmurët me HKC dhe RI. Një studim i bazuar në popullatë (24) zbuloi se prania e DT2 shoqërohej me rritjen trefishe të rrezikut për KHQ dhe, se ky rrezik ishte edhe më i lartë në të sëmurët me HKC dhe DT2, dhe madje më i lartë në prani të obezitetit. Një tjetër studim i kohëve të fundit, i realizuar nga Nkontchou dhe bashkëpuntorët e tij, zbuloi se RI ishte faktor i pavarur risku për zhvillimin e KHQ në të sëmurët me HKC dhe cirrozë (25). Megjithë nevojën për të dhëna të mëtejshme, literatura e bollshme aktuale propozon disa mekanizma molekularë që qëndrojnë në themel të karcinogjenezës hepatike, ku përfshihen: RI dhe hiperinsulinemia, stresi oksidativ dhe disbalanca ndërmjet citokinave pro-inflamatore dhe anti-inflamatore (26).

Të dhënat që mbështesin shoqërimin ndërmjet RI dhe përparimit të HKC janë tashmë të qëndrueshme, kurse të dhënat mbi rolin e RI si parashikues për përgjigjen e shpejtë dhe të qëndrueshme virologjike gjatë dhe pas trajtimit të HKC me interferon dhe ribavirinë, janë kontradiktore. Studimet e kohëve të fundit, me të sëmurë europianë (27), amerikanë–kaukazianë dhe amerikanë–afrikanë (28) të infektuar me VHC gjenotip 1 treguan se RI shoqërohet me reduktim të përgjigjes së qëndrueshme virologjike pas trajtimit me peg-interferon-ribavirinë. Të njëjtat rezultate u raportuan edhe për gjenotipin 2, 3 (29) dhe 4 (30).

Këto të dhëna janë theksuar nga një meta-analizë (31) që kuantifikoi se diferenca e shanseve për SVR ndërmjet të sëmurëve me RI dhe atyre pa RI është 20 %. Përveç kësaj, nivelet e RI të lidhura me vlerësimet e modelit të homeostazës (HOMA-RI) rezultojnë të lidhura me arritjen e përgjigjes së shpejtë virologjike tek të sëmurët jodiabetikë, të sëmurët me VHC jocirotikë me gjenotip 1, duke sugjeruar kështu rolin e rëndësishëm të RI në fazat e para të kinetikës virale (32). Rrënjët e këtyre dukurive mund të gjenden në interferencën e dyanshme midis insulinës dhe sinjalizimit të interferonit nëpërmjet shprehjes së SOCS-3 të mëlçisë (33). Disa autorë të tjerë (34-36) nuk gjetën lidhje shoqëruese midis RI dhe SVR, çka tregon se vetëm steatoza mesatare ose e rëndë kishte shoqërim negativ me SVR, kurse RI jo. Rezultantja e këtyre zbulimeve, mund të çojë në hipotezën se, si RI, edhe steatoza, mund të ndikojnë në gjasat e suksesit të trajtimit dhe se, rezultatet e ndryshme të studimeve mund të lidhen me diferencat paraekzistuese metabolike dhe sfondin gjenetik të individëve të marrë në studim. Në këtë linjë, analiza e ndërverpimit midis gjenotipit interleukinë-B28 (IL-B28) dhe RI prodhoi gjetje interesante. Për shembull, gjatë analizës multivariate (37) të një studimi me individë të bardhë që vuanin nga HKC gjenotip 1, gjenotipi IL-B28 shoqërohej me RI të ulët dhe SVR.

Më në fund, lidhur me ndikimin që ka RI në trajtimet e reja antivirale, po dalin gjithmonë e më tepër të dhëna të reja. P. sh., në të sëmurët me HKC dhe gjenotipi 1, HOMA-IR bazë nuk lidhej me përgjigjen virologjike ndaj terapisë me telepravir, edhe nëse HOMA-IR përmirësohej (38), lidhje kjo që nuk u evidentua në analizat multivariate (39). Edhe pse këto rezultate mund të sugjerojnë se HOMA-RI mund të mos ketë marrëdhënie të drejtpërdrejtë shkakësore me përgjigjen virologjike ndaj telepravirit, interpretimi duhet të jetë i kujdesshëm, sepse analiza e të dhënave nuk merr parasysh rolin e polimorfizimit të IL-28B dhe steatozës.

1.1.2 Steatoza

Steatoza është një gjetje histologjike shumë e zakonshme në të sëmurët me HKC, aq sa prevalenca e saj luhet nga 40 deri në 80 % (40). Kjo tregon se steatoza haset më shpesh në HKC, se sa në sëmundjet kronike të mëlçisë me etiologji tjetër (41). Kjo ndryshueshmëri e lartë në kohortet e ekzaminuara lidhet ndoshta me shpërndarjen e ndryshme të faktorëve të njohur të rrezikut për steatozën, sikurse mund të jenë p. sh.: obeziteti, DT2, alkooli dhe dislipidemia. Gjithsesi, edhe kur këto të dhëna të prevalencës janë axhustuar (kontrolluar) për faktorët metabolikë të rrezikut, raporti i të sëmurëve me HKC dhe grumbullim intrahepatik të yndyrnave, mbetet sërish i lartë (30 - 40%) (42). Rrjedhimisht, edhe pse sëmundja jo alkoolike e dhjamosjes së mëlçisë, (*ang.* NAFLD) dhe HKC janë gjendje të zakonshme në popullatën e përgjithshme, niveli i steatozës i vëzhguar në të sëmurët me HKC është 2.5 herë më i lartë se vlera e pritur mbi bazën e një bashkëekzistence të rastësishme (42).

Këto të dhëna sugjerojnë se, tek të sëmurët me HKC, faktorët që mund të marrin pjesë në stimulimin e steatozës nuk lidhen vetëm me bujtësin, por edhe me virusin. Efekti i drejtpërdrejtë i HKC në steatogjenezë është veçanërisht i qartë në të sëmurët me gjenotip 3 (43), për shkak se gjenoma specifike e VHC gjenotip 3 favorizon grumbullimin e yndyrnave në mëlçi. Proteina “core” mund të njaftojë për stimulimin e steatozës, sidomos në gjenotipin 3a (44), por duket se rol konkurues kanë edhe sekuencat jashtë proteinës qendrore (core) (45). VHC është i aftë të stimulojë grumbullimin citoplazmatik të yndyrnave, duke rritur sintezën hepatike të acideve yndyrore dhe duke reduktuar mekanizmat që bëjnë të mundur sekretimin dhe shkatërrimin e tyre (46). Detajet molekulare, lidhur me sa po deklarohet, gjenden në disa rishikime të mirënjohura të literaturës (3,13,14). Në këtë sfond, kohët e fundit mbrohet ideja e lidhjes së VHC me steatogjenezën, pasi virusi në fjalë stimulon shprehjen e tepruar të një

adipocitokine, që është proteina-4 lidhëse e retinolit (*ang.* RBP4) (47), në pjesën më të madhe të rasteve e palidhur me RI (48,49).

Është interesante të theksohet se steatoza mund të reduktohet pas përgjigjes së qendrueshme virologjike (36) dhe ka rezultuar e lidhur me ngarkesën virale të VHC (40). Të gjitha të dhënat janë më të dukshme në të sëmurët e infektuar nga VHC gjenotip 3, tek të cilët steatoza referohet si steatozë “virale”. Përkundrazi, tek të sëmurët që nuk janë të gjenotipit 3, steatoza referohet si steatozë “metabolike”, meqenëse në këto gjenotipe ajo duket se korrelohet më ngushtë me moshën dhe variablat metabolikë (50). Duhet theksuar se, mekanizmat që luajnë rol në zhvillimin e steatozës “virale” mund të stimulojnë edhe RI. Nga ana tjetër, të sëmurët me shkallë të lartë të steatozës virale nuk shfaqin në mënyrë të qendrueshme nivel të lartë të RI dhe, anasjelltas: studimet raportojnë se pikësimi HOMA është më i lartë në të sëmurët me VHC gjenotip 1 dhe se sa në gjenotipin 3 (10). Sidoqoftë, këto gjetje varen edhe nga veçoritë metabolike të kohortëve të analizuara.

Rëndësia klinike e steatozës që zhvillohet tek të sëmurët me HKC, lidhet me faktin se studime të shumta kanë treguar se grumbullimi i yndyrave në mëlçi përbën një faktor potencial rreziku për përparimin e fibrozës, zhvillimin e KHQ, sikurse shanse të zvogëluara për përgjigje të qendrueshme virologjike (SVR) pas trajtimit. Si studimet transversale, edhe ato prospektive, e kanë identifikuar steatozën si faktor parashikues të fibrozës së mëlçisë (51-53), ku rolin kryesor e luan më shumë steatoza “metabolike”, sa sa steatoza “virale”, edhe pse të dhënat janë jo rrallë kontradiktore. Një studim longitudinal francez tregoi se përkeqësimi i steatozës ishte i vetmi faktor i pavarur që lidhej me përparimin e fibrozës hepatike në të sëmurët me HKC të pa trajtuar (54). Sipas kësaj linje mendimi, prania e steatozës lidhet me rritjen e stresit oksidativ dhe me dukurinë e peroksidimit të lipideve (55,56), çka mund të shërbejë si “kontribut” për procesin e fibrogjenezës. Punime të tjera nënvizuan faktin se steatoza korrelohet me nivelet e larta të citokinave proinflamatore të cilat, nga ana e tyre, aktivizojnë qelizat stelate (57,58).

Edhe RI është parë si një lidhje ndërmjet steatozës dhe fibrozës, pasi insulina, glukoza dhe leptina, duke u lidhur me receptorët e tyre të mbishprehur në qelizat stelate, nxisin në këto qeliza prodhimin e faktorit rritës të indit lidhor (59,60). Një tjetër mekanizëm i mundshëm që shpjegon se steatoza është faktor stimulues për fibrogjenezën, lidhet me faktin se grumbullimi i yndyrave në mëlçi shoqërohet me dukurinë e apoptozës dhe, rrjedhimisht, me aktivizimin e qelizave stelate (61,62).

1.1.3 Obeziteti visceral

Indi dhjamos visceral, që dikur konsiderohej si depo pasive kalorish, tashmë trajtohet si zonë endokrine. Në këtë ind prodhohen disa lëndë kimike që janë të afta të rregullojnë metabolizmin energjetik, imunitetin dhe përgjigjen inflamatorë, duke ndikuar kështu në patogjenezën e sëmundjeve kardiovaskulare, RI dhe diabetit (63,64).

Për më tepër, adipoziteti visceral, që vlerësohet nëpërmjet rezonancës magnetike, shoqërohet me grumbullimin e yndyrave në mëlçi, edhe tek subjektet e shëndetshëm (65,66), sikundër shoqërohet gjithashtu me ashpërsinë e nekroinflamacionit dhe fibrozës kur bëhet fjalë për të sëmurët me steatohepatit jo-alkoolik (*ang.* NASH) (67). Në terren të HKC, lidhja ndërmjet obezitetit visceral, steatozës dhe fibrozës, u gjet fillimisht duke shfrytëzuar të dhënat lidhur me perimetrin e belit dhe indeksin e masës trupore (*ang.* BMI) (68-70). Treguesi më i saktë i adipozitetit visceral është indeksi i adipozitetit visceral (IAV) që, në vetvete, është tregues i shpërndarjes dhe disfunktionit të indit dhjamos. Ky disfunktion pasqyron alteracione në

prodhimin e adipocitokinave dhe në rritjen e lipolizës e të acidee të lira yndyrore (ALY) në plazmë, të cilat, në të sëmurët me HKC, shoqërohen në mënyrë të pavarur jo vetëm me steatozën, por edhe me veprimtarinë nekroinflamatore (35). Ky tregues lidhet edhe me ngarkesën virale, sepse studime të ndryshme sugjerojnë lidhjen e drejtpërdrejtë ndërmjet ngarkesës virale dhe IMT (71), dhe midis ARN-së virale dhe obezitetit (72).

Këto të dhëna, mund të shtyjnë drejt spekulimit se nëpërmjet efektit të drejtpërdrejtë: (1) indi dhjamor ofron substrate yndyrore dhe një gjendje proinflamaore që stimulon replikimin e VHC dhe se (2) VHC mbështet gjendjen inflamatore, duke kolonizuar adipocitet ose qelizat imunitare që infiltrojnë indin dhjamor. Nga ana tjetër, VHC mund të ndërhyjë jo drejtpërdrejt në funksionin e adipociteve, duke mbajtur gjallë procesin inflamator. Në këtë linjë, gjetje interesante ishin edhe ato të një eksperimenti kohort “Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C)” që mori në studim të sëmurët me HKC dhe cirrozë pas trajtimit antiviral afatgjatë (73). Autorët gjetën lidhje ndërmjet ndryshimeve në peshë, RI, steatozës dhe përparimit të sëmundjes së mëlçisë.

Së fundmi, po dalin të dhëna të reja mbi rolin potencial të obezitetit në nivelin e përgjigjes së qëndrueshme virale pas trajtimit me frenuesit e proteazës. Një artikull i Poodard dhe bashkpunëtorëve të tij u zbulua se, përveç parashikuesve bazë të përgjigjes pozitive ndaj trajtimit me Peg-INF/RBV, që njihen se janë IL-B28, ngarkesa e ulët virale dhe mungesa e cirrozës, një parashikues tjetër ishte edhe BMI e ulët (74). Lidhur me sa u tha, ndihmesë të madhe do të japin të dhënat e reja në të ardhmen.

1.1.4 Ateroskleroza

Në kuadër të mbivendosjes së ndërlikuar midis HKC dhe sindromës metabolike (SM), disa studime të kohëve të fundit kanë synuar të vlerësojnë nëse ekziston rreziku i shtuar për zhvillimin e aterosklerozës, ngjarjeve kardiovaskulare dhe vdekshmërisë, tek të sëmurët me HKC. Prania e një lidhjeje të tillë nuk është aq e qartë, së paku teorikisht, po të kemi parasysh se shumica e të sëmurëve me HKC kanë profil yndyror të ulët. Gjatë një studimi në popullatë, zhvilluar në Europën Veriore, infeksionet me VHC dhe VHB nuk shoqëroheshin me rrezik të rritur për aterosklerozë të arterive karotis, infarkt miokardi apo aksidente cerebro-vaskulare (75). Nga ana tjetër, një studim tjetër prospektiv afatgjatë, zbuloi se subjektet me infeksion kronik nga VHC kanë vdekshmëri më të lartë nga sëmundjet hepatike dhe ekstrahepatike, me një raport rreziku prej 1.50 për sëmundje kardiovaskulare (76).

Në këtë linjë, studime të tjera (77-81) treguan se ateroskleroza, e vlerësuar nëpërmjet pllakave në arteriet karotide dhe/ose trashjes intima-media, ishte më e shprehur tek të sëmurët me HKC, se sa tek subjektet e shëndetshëm të kontrollit.

Në një studim prospektiv të gjatë, grupi italian nga Palermo zbuloi se prevalenca e aterosklerozës asimptomatike është e rritur tek të sëmurët me HKC, krahasuar me kontrollet e përputhshme; grupi i studiuesve theksoi lidhjen midis dëmtimit të arterieve karotis me ashpërsinë e fibrozës (82). Këto gjetje janë qartësisht në linjë me vëzhgime të tjera që tregojnë se diagnoza klinike e infeksionit me VHC është në vetvete një faktor i pavarur rreziku për trashje të intimes në arteriet karotide (81) dhe për vdekje cerebrovaskulare (83). Mekanizmat patofiziologjikë që mund të shpjegojnë këtë korrelacion nuk janë të qartë, por mund të spekulohet se, mekanizmat proinflamatorë që mbajnë “gjallë” fibrogjenezën, mund të jenë shkak edhe për aterosklerozën (82). Lidhur me këtë, disa studime eksperimentale kanë zbuluar

praninë e materialit gjenetik të VHC në pllakat karotide, çka merr përsipër rolin e drejtpërdrejtë të virusit në këtë drejtim (84). Në të njëjtën linjë, Adinolfi dhe kolegët e tij vëzhguan kohët e fundit se, në të sëmurët me HKC, ngarkesa virale dhe steatoza hepatohepatike shoqërohen gjithashtu me praninë e aterosklerozës karotide. Kjo të çon në konsideratën se infeksioni nga VHC mund të jetë një faktor rreziku për aterosklerozën karotide, në terren të ngarkesës virale dhe steatozës (85).

Në ndryshim nga këto gjetje, Mostafa dhe kolegët e tij, treguan se trashja e intimës arteriale shoqërohej me faktorët klasikë të rrezikut kardiovaskular, siç janë për shembull presioni sistolik dhe LDL-kolesteroli, kurse infeksioni nga VHC nuk kishte lidhje me këtë situatë (86). Një studim japonez tregoi se rreziku i aterosklerozës në të sëmurët me HKC është më i ulët se në kontrollet e shëndetshme, edhe pse vërtetoi prevalencë të rritur të RI në këta të sëmurë (87). Younossi dhe kolegët e tij gjetën se HKC lidhet në mënyrë të pavarur me praninë e çrregullimeve metabolike (RI, DT2 dhe hipertension) dhe, në mënyrë interesante, me praninë e insuficiencës kardiace kongjestive, por jo me rritje në numrin e sëmundjeve ishemike të zemrës dhe të aksidenteve cerebrovaskulare (88). Rezultatet e studimeve të cituara nënvizojnë faktin se, të dhënat e deritanishme mbi lidhjen e mundshme ndërmjet HKC dhe rrezikut kardiovaskular, janë ende të paqarta, duke theksuar kështu nevojën e studimeve të mëtejshme në këtë drejtim.

1.1.5 Lipoproteinat dhe hiperuricemia

Dëshmi të shumta nga studimet e fundit sugjerojnë se ka një lidhje ndërmjet lipoproteinave dhe ciklit qelizor të VHC (89). Në veçanti bie në sy fakti se të sëmurët me HKC kanë vlera të ulura të LDL-ve (90) që, nga ana e tyre krijojnë lidhje të zhdrejtë me ashpërsinë e fibrozës së mëlçisë (91) dhe lidhje të drejtë me gjasat për të patur përgjigje të qëndrueshme virologjike (*ang.* SVR) dhe përgjigje të shpejtë virale (*ang.* RVR) (89, 91-94) pas trajtimit me pegINF/ribavirinë. Lidhur me këto konstatime, mendohet se ka konkurrencë për receptorët e LDL-ve, çka parandalon hyrjen e virusit në hepatocite dhe e ekspozon atë ndaj përgjigjes imunte të bujtësit; nga ana tjetër vihen re nivele të larta të LDL-ve dhe kolesterolit total në polimorfizmin IL-28B (95).

Disa studime të kohëve të fundit shqyrtuan nivelet serike të acidit urik në të sëmurët me HKC dhe gjetën një marrëdhënie të pavarur ndërmjet acidit urik, diagnozës ekografike të NAFLD (96-102), ashpërsisë histologjike të sëmundjes jo-alkoolike të mëlçisë së dhjamosur (103), zhvillimit të cirrozës (104) dhe vdekjes për shkak të cirrozës. Pellicano dhe bashkëpuntorët e tij e lidhën nivelin e lartë të acidit urik me përgjigjen e dobët ndaj terapisë me pegINF/ribavirinë (105), kurse një artikull i ri (106) pohonte se hiperuricemia mund të stimulojë RI dhe ngjarje të tjera që përfshihen në steatogjenezë, të tilla si inflamacioni sistemik, disfunksioni endotelial dhe stresi oksidativ (107,108). Gjithsesi këto të dhëna pritet të vërtetohen nga studime të tjera prospektive.

Në përmbledhje, faktorët metabolikë që shoqërohen me HKC lejojnë të pohohet se infeksioni me VHC është një sëmundje sistemike që çon në pasoja metabolike për shkak të ndërveprimit të VHC me homeostazën e glukozës dhe yndyrnave. Ky ndërveprim ka si rezultat përfundimtar zhvillimin e RI, DT2 dhe steatozës hepatohepatike. Në përgjithësi, mund të pohohet se faktorët metabolikë ndikojnë fuqishëm në historinë natyrale të sëmundjeve kronike të mëlçisë, por edhe në sëmundjet që nuk kanë lidhje me të. Ky ndikim zhvillohet në terren ndërveprimesh të ndërlikuara, ku rol domethënës luajnë çrregullimet metabolike paraekzistuese dhe profili

gjenetik i të sëmurëve. Në të ardhmen, studimet duhet të përqendrohen te roli që ka RI në frekuencën e ngjarjeve karidovaskulare, duke përjashtuar faktorët konfundues (ngatërrues), si bashkëekzistenca e NAFLD, etj. Domethënia klinike e faktorëve “të vegjël” metabolikë, si statusi i vitaminës D apo obeziteti visceral, duhet të vlerësohen më tutje nëpërmjet studimeve prospektive, aq më tepër kur bëhet fjalë për rolin e tyre në ndjeshmërinë ngaj trajtimit me peginterferon/ribavirinë. Shqyrtimi i mëtejshëm i gjeneve IL-28B duhet të vazhdojë, sepse këto studime përbëjnë çelësin për të kuptuar rolin gjenetik në mekanizmat patofiziologjikë që ndërlidhin çrregullimet metabolike, infeksionin nga VHC dhe pastrimin nga virusi në fjalë (109). Meqenëse të sëmurët me HKC kanë rrezik të lartë për përparimin e shpejtë të sëmundjes dhe për ngjarje kardiovaskulare shoqëruese, disa ndryshime në mënyrën e jetesës, ku rol të veçantë kanë dieta e shëndetshme dhe veprimtaria fizike, duken të këshillueshme e madje të detyrueshme.

1.2 Diabeti dhe hepatiti kronik C

Diabeti dhe HKC janë sëmundje me prevalencë të lartë në të gjithë botën. Shumica e studimeve, ndonëse jo të gjitha, kanë treguar se të sëmurët me HKC kanë prirje për të zhvilluar diabet melitus të tipit 2, më tepër se subjektet e kontrollit, madje edhe kur krahasohen me individë që kanë sëmundje të tjera të mëlçisë, ku përfshihet edhe hepatiti B. Përveç kësaj, studimet epidemiologjike kanë zbuluar se, në të sëmurët me HKC dhe DT2, edhe ecuria e sëmundjes parësore nuk është e mirë. Lidhur me këtë, në të sëmurët me HKC dhe DT2, vihet re nivel më i ulët i përgjigjes së qendrueshme virologjike, përparim më i shpejtë i sëmundjes drejt fibrozës ose cirrozës dhe rrezik më i lartë për zhvillimin e karcinomës hepatoqelizore. Nga ana tjetër, vihet re se trajtimi i HKC me interfereon alfa (INF α) mund të nxisë zhvillimin e diabetit të tipit 1 (DT1).

Në vijim, do të diskutojmë të dhënat e deritanishme të këtij shoqërimi dy drejtimor pra, ndërmjet diabetit dhe HKC, ku theksohen në veçanti mekanizmat e mundshëm fiziopatologjikë të këtij shoqërimi. Ajo që mbetet për t’u përcaktuar është se, cili do të jetë efekti i barnave të reja në shërimin e HKC dhe në përmirësimin e ecurisë së diabetit dhe, nga ana tjetër, cili do të jetë roli i trajtimit të diabetit me metforminë, në reduktimin ose jo të komplikacioneve të HKC. Autorët propozojnë gjithashtu një algoritëm që shërben për zbulimin e hershëm (depistimin) të diabetit dhe ndjekjen e tij në terren të HKC.

Diabeti tip 2 dhe hepatiti kronik C janë sëmundje me prevalencë të lartë në nivel botëror. Organizata Botërore e Shëndetësisë ka raportuar se rreth 170 milionë persona në të gjithë botën janë të infektuar nga virusi i hepatitit C, kurse rreth 350 milionë njerëz janë të prekur nga diabeti melitus (110). Në SHBA, megjithë rënien e prevalencës së HKC, barra e sëmundjes mbetet ende e lartë, për shkak të sëmundjeve të tjera që shoqërojnë HKC (111). Studimet tregojnë se, më tepër se një e treta e të sëmurëve me HKC do të zhvillojnë së paku një manifestim ekstrahepatik (112, 113) të tij, ndër të cilët më i zakonshmi është zhvillimi i DT2.

Shumica e studimeve, ndonëse jo të gjitha, mbështesin lidhjen ndërmjet HKC dhe diabetit, edhe kur të sëmurët me HKC krahasohen me individë të tjerë që kanë sëmundje progresive të mëlçisë, pavarësisht nga shkak (114-117). Disa studime gjithashtu raportojnë se DT2 është faktor predispozues për infeksionin me VHC (118-120).

Përveç komplikacioneve, ku përfshihen rezistenca ndaj insulinës (RI) dhe DT2, HKC mund të shoqërohet edhe me manifestime autoimune, ku përfshihet edhe zhvillimi i DT1 (121,122). Nga ana tjetër, rreziku për zhvillimin e DT1 rritet nga terapia që përdoret për trajtimin e HKC

dhe tipikisht nga intereferoni α (INF α). Efektet imunomodulatore të INF α mund të shkaktojnë ose përkeqsojnë sëmundjet autoimune. Ndër to, komplikacioni më shpesh i raportuar është tiroiditi autoimun (123, 124), por nuk mungojnë rastet me DT1 (125), lupus sistemik eritematoz (126), artritis reumatoid (127), anemi pernicioze (128), neurit optik (129), vitiligo (130), etj.

Shumë studime tregojnë se rezistenca ndaj insulinës dhe DT2 kanë ndikim negativ në ecurinë klinike të HKC, dhe se terapia me metforminë mund të reduktojë komplikacionet e HKC.

1.2.1 HKC, rezistenca ndaj insulinës dhe diabeti tip 2

Tashmë ka kohë që njihet lidhja ndërmjet cirrozës dhe intolerancës ndaj glukozës (131-133). Qysh nga viti 1994 (132) me grupin Allison, studimet epidemiologjike kanë gjetur lidhje specifike ndërmjet HKC, cirrozës nga VHC dhe DT2, madje prevalenca e DT2 ka rezultuar më e lartë te cirrozat në terren të HKC, se sa te cirrozat me shkaqe të tjera. Infeksioni me VHC paraprin diagnozën e DT2 në rreth 73 % të rasteve, duke sugjeruar kështu rolin patogjenik të VHC në zhvillimin e DT2 (134-136).

Vlerësimet tregojnë se 33 % e të sëmurëve me HKC kanë DT2 (137). Një meta-analizë e 34 studimeve tregoi se rreziku për zhvillimin e DT2 është në mënyrë domethënëse shumë më i lartë tek të sëmurët me HKC, se tek të sëmurët me HKB [raporti i gjasave (odds ratio - OR) 1.8], subjektet e kontrollit apo individë me sëmundje të tjera kronike të mëlçisë (114).

Nga ana tjetër, edhe pse në numër më të vogël, disa studime të tjera nuk e kanë gjetur një lidhje të tillë, çka mund të lidhet me variacionet e gjenotipit të VHC, etninë, ashpërsinë e sëmundjes së mëlçisë apo variabla të tjerë (138-140). Mangia dhe kolegët e tij, ndoqën në mënyrë prospektive 385 të sëmurë jo cirrotikë të shtruar në spital dhe arritën në përfundimin se, prevalenca e DM nuk ishte shumë më e ndryshme se ajo e popullatës italiane në përgjithësi (138). Një studim i kohëve të fundit mbi gjendjen shëndetësore dhe nutricionale të fëmijëve dhe të rriturve, ku kombinohet ekzaminimi fizik me intervistën (NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey), pati gjithashtu rezultate kontradiktore. Studimi tregoi se infeksioni me VHC nuk shoqërohej me diabet, por vetëm me rritje të alaninë transferazës (ALT) dhe gamaglutamilpeptidazës (GGT).

Pavarësisht kësaj, shumica e studimeve kanë vënë re se, në të sëmurët me HKC ka rritje 2 - 10 fish të diabetit, krahasuar me individët që kanë sëmundje të tjera të mëlçisë (141-143). Të dhënat e grumbulluara sugjerojnë se DT2 është 2 deri 3 herë më prevalent tek të sëmurët me HKC, se sa tek të sëmurët me HKB. Ideja e deritanishme mbetet ajo se, ndër të sëmurët me HKC, rreziku i DT2 është domethënës dhe më tepër se i rastësishëm apo i lidhur me cirrozën. (144, 145).

1.2.2 Epidemiologjia

Shoqërimi pozitiv ndërmjet HKC dhe DT2 është demonstruar vazhdimisht në mënyrë shkencore midis etnive dhe zonave gjeografike të ndryshme, si në vendet e zhvilluara, ashtu edhe në vendet që janë në zhvillim e sipër. Në Amerikën e Veriut, Europë, Lindjen e Mesme dhe Azi, prevalenca e përgjithshme e DM ndër popullatën seropozitive për VHC, luhetet nga 13 % deri në 20 % (146, 147). Vlerësimet tregojnë se 20 % e të sëmurëve me HKC do të zhvillojnë cirrozë dhe se rreth 50 % e këtyre të fundit do të zhvillojnë DT2 (132, 145). E

përkthyer në shifra, kjo do të thotë se 47 milion njerëz në botë dhe 750 000 të tillë në SHBA pritet të zhvillojnë DT2 në terren të HKC (137).

Studimi referencë kros-seksional NHANES III, që mbikëqyri 9 841 amerikanë të rritur, arriti në përfundimin se të sëmurët seropozitivë për VHC dhe më të vjetër se 40 vjeç patën rrezik tre herë më të madh për DT2, krahasuar me ata që nuk vuajnë nga HKC (OR 3.77) (148).

Edhe studime të tjera në vende të tjera e kanë vërtetuar lidhjen ndërmjet HKC dhe DM. Në Egjipt prevalenca e DM, ndër të sëmurët me HKC, është 25.4 %. Në Itali, frekuenca e infeksionit me VHC ndryshon në varësi të zonës gjeografike por, në popullatën e përgjithshme, luhatet midis 3 % dhe 15 % (149). Një studim retrospektiv tregoi se, në të sëmurët me HKC jo cirrotikë, rreziku relativ për DT2 ishte 2.71 më i lartë se në të sëmurët jo cirrotikë që vuanin nga HKB dhe 1.81 herë më i lartë se në subjektet e kontrollit që nuk vuanin nga hepatiti (150). Në mënyrë të ngjashme, në Korenë e Jugut prevalenca e DM (ku shumica janë DT2) rritej në mënyrë domethënëse tek të sëmurët me HKC (23.5 %), krahasuar me të sëmurët që kishin HKB (8.2 %) (151).

Në një studim retrospektiv në Japoni, prevalenca e DM (ku sërish shumica janë DT2) ishte 20.9 % tek të sëmurët jo cirrotikë me HKC dhe 11.9 % tek të sëmurët jo cirrotikë me HKB (152). Ndër popullatën cirrotike, nivelet e prevalencës për diabetin treguan rezultate të ngjashme; diabeti melitus u gjet në 30.8 % të cirrotikëve me HKC dhe vetëm në 11.9 % cirrotikëve me HKB (152). Pavarësisht vendit të origjinës, prirja e përgjithshme tregon se DT2 është afërsisht 2-3 herë më prevalent në të sëmurët me HKC, se sa në të sëmurët që vuajnë nga HKB.

Shoqërimi i HKC me DT2 vihet re edhe në drejtimin e kundërt, domethënë diabetikët janë më të prirur për t'u prekur nga VHC. Shumica e studimeve raportojnë këtë lidhje, ndonëse dy kohorte të vogla nga Turqia dhe Nigeria nuk arritën të tregojnë rritje të prevalencës së hepatitit C ndër të sëmurët me DT2. P.s h., një studim i zhvilluar në SHBA tregoi se prevalenca e hepatitit C ishte 4 % midis diabetikëve dhe vetëm 1.2 % midis kontrolleve jo diabetikë (116). Përkundrazi, prevalenca e HKB tek diabetikët (0.3 %) nuk ishte aq e rritur, krahasuar me jo diabetikët. Një studim në Taivan, ku u përfshinë 820 të sëmurë me DT2, tregoi se seropozitiviteti për VHC ishte 2.8 herë më i lartë ndër të sëmurët me DT2, se sa te kontrollet që nuk vuanin nga diabeti (153). Në mënyrë të ngjashme, një studim nga Italia tregoi se prevalenca e infeksionit me VHC ishte 7.6 % tek të sëmurët me DT2 dhe vetëm 2.3 % tek kontrollet jo diabetikë (154). Prirje të krahasueshme u vëzhguan edhe në Pakistan, ku raporti i gjasave për infeksionin me VHC ndër të sëmurët me DT2, rezultoi 0.33 (OR) (155).

1.2.3 Faktorët e rrezikut për zhvillimin e DT2 në të sëmurët me HKC

1.2.3.1 Mosha dhe gjinia

Ndonëse jo të gjithë, shumica e autorëve bien dakord se mosha është një faktor rreziku dhe parashikues i pavarur për zhvillimin e diabetit në të sëmurët me HKC. Një studim ka vënë re se frekuenca e diabetit është e lartë në të gjithë të sëmurët me HKC, me përjashtim të individëve me moshë më të re, ku përfshiheshin ata me moshë më të vogël se 38 vjeç (116). Në studimin kohort NHANES III, ku u përfshinë afërsisht 10 000 amerikanë adultë, shanset për DT2 ndër të sëmurët me HKC, ishin 2 herë më të lartë tek ata me moshë më të madhe se 40 vjeç, krahasuar me të sëmurët nën 40 vjeç (148). Kur vlerësimi përfshiu edhe faktorët konfondues, siç janë për shembull etnia, gjinia, indeksi i masës trupore dhe gjendja socioekonomike, raporti i gjasave

(OR) për DT2 u rrit deri në 3.77. Për më tepër, në Egjipt u vu re gjithashtu se të sëmurët me diabet në terren të HKC, ishin më të vjetër se të sëmurët jo diabetikë (mosha mesatare 48.1 kundrejt 40.7 vjeç) (146). Rreziku për zhvillimin e diabetit rritej gjithashtu në mënyrë përpjestimore me kohëzgjatjen e sëmundjes.

Hepatiti C është më i zakonshëm ndër meshkuj, se sa ndër femra (156). Po ashtu, përparimi i sëmundjes drejt fibrozës dhe cirrozës është më i shprehur në meshkuj, se sa në femra. Gjithsesi është e vështirë të ndash me saktësi rolin relativ që ka gjinia në vetvete, nga roli i faktorëve konfondues ku përfshihen fibroza e steatoza, që janë në vetvete tregues të sëmundjes së rëndë të mëlçisë dhe që shoqërohen me BMI më të lartë, cirkumferencë më të lartë të belit dhe indeks më të lartë HOMA (140).

1.2.3.2 Historia familjare

Historia familjare për diabet përbën një faktor rreziku për zhvillimin e diabetit në të sëmurët me HKC, siç përbën edhe në popullatën e përgjithshme (157). Një studim rast-kontroll tregoi se, ndër 45 të sëmurë jo cirrotikë dhe seropozitiv për VHC, 67 % e atyre me DT2 kishin histori familjare për diabet, kundrejt vetëm 7 % të atyre që nuk kishin DT2. Një studim tjetër zbuloi se, në një grup diabetikësh me HKC, 29 % kishin histori familjare pozitive për diabet, ndërsa në grupin e jo diabetikëve, vetëm 1.8 % kishin histori familjare pozitive. Ndër grupe të ndryshme etnike (indianët Pima në SHBA, norvegjezët, afrikanojugorët dhe anglezët), rreziku për zhvillimin e diabetit rritej në mënyrë të qenësishme ndër individët që kishin histori familjare pozitive dhe arrinte deri në 4.4 herë më shumë tek individët që kishin vetëm një prind diabetik (157).

1.2.3.3 Gjenotipi i VHC

Tek të sëmurët me HKC, DT2 ka korrelacion edhe me gjenotipin specifik të VHC. Në Amerikën e Veriut, rreth 70 % e individëve janë të infektuar nga gjenotipi 1a dhe 1b dhe rreth 4 % nga gjenotipi 2a (158). Popullatat e infektuara nga gjenotipi 1(G1) zhvillojnë me pak DM se popullatat e tjera. Për shembull, një analizë rast-kontroll e zhvilluar në SHBA tregoi se VHC gjenotipi 2 ishte i pranishëm në 29 % të 594 individëve me diabet dhe VHC-pozitiv, dhe vetëm 3 % në të sëmurët e kontrollit me VHC (116). Në Japoni të sëmurët me VHC gjenotipi 2 zhvillojnë më shumë DT2, se sa të sëmurët me gjenotip 1 (152).

Gjenotipi 2 shoqërohet gjithashtu në mënyrë preferenciale me manifestime ekstrahepatike të VHC. Në gjenotipin 3 vërehen më pak raste me RI, edhe pas kontrollit të faktorëve konfondues si BMI dhe fibroza (157,159). Duhet theksuar se këto të dhëna nuk janë të ngjashme në të gjitha studimet. Mospërputhje të tilla mund të lidhen me diferencat në numrin e të sëmurëve dhe të dhënave disponibël për gjenotipin e virusit.

1.2.3.4 Cirroza e mëlçisë

HKC shoqërohet me DT2 edhe në mungesë të cirrozës apo terapisë antivirale (116,137,145,160). Kjo tregon se në zhvillimin e DM, nuk ndikon vetëm stadi i sëmundjes së mëlçisë. Megjithatë, disa studime kanë treguar se prania e fibrozës dhe cirrozës kanë qenë faktorë të pavarur rreziku që kanë luajtur rol kontribues në përparimin e DT2 (137, 139, 145,147). Studime të ndryshme kanë treguar se frekuenca e DT2 është më e lartë te cirrotikët me HKC, se sa te cirrotikët me HKB, sëmundje alkoolike të mëlçisë apo kolestazë (114,145).

Intoleranca ndaj glukozës (IG) është raportuar në 70–80 % të të sëmurëve cirrotikë me HKC; 50 % e këtyre të sëmurëve kanë zhvilluar në vijim DT2, krahasuar me 9 % të cirrotikëve që nuk kishin HKC (132). Kjo e dhënë sugjeron për rolin e drejtpërdrejtë diabetogjen që ka VHC, pavarësisht shkallës së dëmtimit të mëlçisë.

Por nga ana tjetër, shpeshtësia e DM vjen duke u rritur përpjestimisht me shkallën e dëmtimit të mëlçisë nga fibroza hepatike, steatoza ose cirroza (137, 139, 140, 147, 161). Për shembull, është vënë re se, tek të sëmurët me HKC, prevalenca e DT2 rritet për çdo rritje të pikësimit të fibrozës, me një raport gjasash (OR) prej 3.83 (156). Një studim prospektiv rast-seri, me 361 të sëmurë nga Pakistani, zbuloi se raporti i gjasave për DM ishte 2.0 të cirrotikët me HKC, krahasuar me jocirrotikët me HKC (162). Nga ana tjetër, studimet e kohëve të fundit theksojnë se vetë DM përshpejton përparimin e fibrozës dhe cirrozës, çka nënvizon se shoqërimi ndërmjet HKC dhe RI është dy drejtimor.

1.2.3.5 Regjimi terapeutik dhe përgjigjja virologjike

Studimet kanë treguar se të sëmurët që nuk i përgjigjen terapisë ndaj VHC kanë incidencë të lartë të DM dhe RI (134,163). Në një studim me 234 të sëmurë të ndjekur për 3 vjet, që vuanin nga HKC e që ishin trajtuar me $IFN\alpha$ ± Ribavirinë (RBV) u panë këto rezultate: në ata pa përgjigje të qëndrueshme ndaj terapisë, glicemia e lartë esëll u gjet në 34.1 % të rasteve, kurse në ata me përgjigje të qëndrueshme, glicema e lartë esëll u gjet në 14.6 % të të sëmurëve (134). Përgjigjja e qëndrueshme virologjike përkufizohet si ngarkesë virale e pa diktueshme 24 javë pas trajtimit. Për më tepër, asnjë nga të sëmurët me përgjigje të qëndrueshme nuk zhvilloi DM; ndërkohë, 9 të sëmurë nga ata që nuk patën përgjigje të qëndrueshme, zhvilluan DT2. Në një studim tjetër, dështimi i trajtimit të HKC u shoqërua me një raport gjasash 2.81 për zhvillimin e rasteve të reja me RI (164), kurse grupet e tjera shfaqën përmirësim të RI pas pastrimit nga virusi. Kjo situatë sugjeron me forcë shkakësinë, pra që HKC është përgjegjës për RI (134,165).

Sidoqoftë është e paqartë nëse RI është thjesht pasojë e përgjigjes jo normale ndaj terapisë me $IFN\alpha$ -RBV apo, në të kundërt, RI kontribuon mekanikisht në rezistencën ndaj trajtimit. Nga ana tjetër, ka dëshmi të qarta se përparimi i sëmundjes hepatike dhe përgjigjja ndaj terapisë antivirale përkeqësohen në praini të DM (134,159,166). Ky shoqërim dy drejtimor midis HKC dhe diabetitit mbështet rolin e drejtpërdrejtë potencial të VHC në shfaqjen e RI dhe DM.

1.2.4 Mekanizmat

Në të sëmurët me HKC, intoleranca ndaj glukozës dhe DM nuk justifikohen vetëm me zhvillimin e fibrozës hepatike dhe cirrozës (133,167). Mund të supozohet se infeksioni me VHC krijon predispozitë për shfaqjen e DT2, duke stimuluar steatozën hepatike; dihet se në të sëmurët me HKC, prevalenca e steatozës është më e lartë (50 %) se në sëmundjet e tjera të mëlçisë, ku përfshihen HKB (18 %) dhe sëmundjet autoimmune të mëlçisë (16 – 21%) (168). Sidoqoftë, steatoza “virale” është shumë më tepër e pranishme në të sëmurët me HKC gjenotip 3 dhe, nga ana tjetër, vetë gjenotipi 3 ka shoqërim të ulët me RI. Studimet sugjerojnë gjithashtu se steatoza “virale” mund të “sillet” ndryshe nga steatoza “metabolike” dhe se, steatoza e vënë re në gjenotipet e tjera është me tepër markues dhe pasojë e RI (133). Të dhënat në rritje po tregojnë se efekti i VHC në zhvillimin e DT2 është specifik dhe i drejtpërdrejtë.

1.2.4.1 Rritja e radikaleve të lira të oksigjenit

Gjenoma e VHC përbëhet nga 10 proteina mature, ku përfshihen proteinat strukturore (core, E1, E2, p7) dhe proteinat jo strukturore (NS2-NS5). Studimet in vitro kanë treguar se në prani të infeksionit nga VHC vihet re një gjendje inflamatore kronike dhe rritje e radikaleve të lira të oksigjenit (*ang.* ROS). Stimulues të fuqishëm të kësaj përgjigjeje oksidative janë në veçanti NS3 dhe NS5. Monocitet e njeriut të inkubuara me proteina të ndryshme të VHC treguan se NS3, duke aktivizuar NADPH oksidazën dhe Nox2 (169) gjeneronte në mënyrë selektive radikale të lira të oksigjenit. Qelizat e hepatomës së njeriut (qelizat Huh-7) të transfektuara me një vektor të NS5A kanë shfaqur rritje të radikaleve të lira të oksigjenit dhe aktivizimin pasues të rrugës së STAT-3 dhe faktorit nuklear –KB (170). Ky aktivizim çon më pas në çlirimin e një grupi citokinash, ku përfshihen: faktori i nekrozës tumorale (TNF α), faktori i rritjes së tumorit (TGF β), IL-6 dhe IL-8. Edhe proteina strukturore bazë ndikon në formimin radikaleve të lira, disfunkcionin mitokondrial dhe stresin e rrjetës endoplazmike (RE), efekte këto që ndoshta lidhen me shkatërrimin e depove të glutacionit ose të shaperoneve të RE që ndeshen gjatë replikimit viral (171, 172).

1.2.4.2 Faktori i nekrozës tumorale dhe citokinat e tjera inflamatore

Përgjigja e fuqishme inflamatore ndaj VHC konsiderohet thelbësore për zhvillimin e RI periferike dhe hepatiche, çka lidhet kryesisht me ndërhyrjet në shtigjet sinjalizuese të insulinës. Shumë studime kanë raportuar se, tek të sëmurët që vuajnë nga HKC, faktori i nekrozës tumorale (TNF α) mund të ndërhyjë drejtpërdrejt në shtegun sinjalizues të insulinës (173-175). Knobler dhe kolegët vunë re shumë më tepër TNF α serike (të matur si TNFR1 dhe 2 të tretshëm) në diabetikët VHC +, se sa në jo diabetikët VHC + (74 % kundrejt 64 %, $p < 0.0001$). Kjo gjetje ishte e pavarur nga trajtimi i mëparshëm me INF α ose nga prania e cirrozës (176). Proteina C reaktive (PCR) ishte e lartë në të dy grupet e diabetikëve pavarësisht seropozitivitetit për VHC, kurse nivelet e IL-6 dhe IL-8 qëndronin vazhdimisht të ulura.

Të njëjtat rezultate që dëshmonin për “up-regulation” të TNF α dhe “down-regulation” të IL-6 u vunë re edhe në indet hepatiche të të sëmurëve me HKC (177). Studime të shumta në kafshë dhe njerëz me DT2 kanë treguar se ka korrelacion pozitiv ndërmjet TNF α dhe obezitetit e RI (178-181). Kjo ka lënë të nënkuptohet se TNF α ka rol në patogjenezën e RI, kryesisht nëpërmjet efekteve të tij “postreceptor” (176,182). Studimet në pankreasin e kafshëve e kanë lidhur TNF α me rritjen e RI dhe rënien e kapjes së glukozës nga qelizat (180). Edhe studimet in vitro, duke përdorur adipocite në kulturë të stimuluar me insulinë, treguan se ekspozimi kronik ndaj TNF α reduktonte: (a) veprimtarinë e tirozinës kinazës, (b) autofosforilimin e receptorëve të insulinës dhe (c) fosforilimin e substratit të receptorit të insulinës (*ang.* IRS-1) (176, 182, 183). Për më tepër, inkubimi i hepatociteve të hepatomës humane Huh-7 me TNF α rrisnin fosforilimin e serinës së IRS-1 (184) çka, nga ana e saj, prodhonte frenim të kaskadës sinjalizuese të insulinës. TNF α ulte gjithashtu shprehejn e ARNm për receptorët GLUT-4 në muskuj dhe indin dhjamor, sikundër mendohet se redukton shprehjen e IRS-1 dhe PPARs (Peroxisome proliferator-activated receptors) (185, 186). PPAR janë familje e receptorëve të bërthamës që luajnë rol të rëndësishëm rregullues në homeostazën energjetike dhe funksionet metabolike të qelizave. Disa studime të tjera e kanë vënë në pikëpyetje rolin e TNF α në RI dhe kanë treguar se, në muskulin skeletik të ekspozuar ndaj TNF α , nuk vihen re ndryshime domethënëse lidhur me efektin sinjalizues të insulinës (187).

1.2.4.3 Çrregullimet e drejtpërdrejta që shkakton VHC në rrugën e sinjalizimit të insulinës

Ka të dhëna në rritje e sipër që tregojnë se VHC ka efekte të drejtpërdrejta në rrugën e sinjalizimit të insulinës (Figura 2). Një studim gjeti se krahasuar me subjektet e kontrollit, mëlçia e të sëmurëve jo obezë me VHC kishte reduktim dyfish në fosforilimin e IRS-1 dhe aktivizim “të përgjumur” të dy shenjestrave që janë kritike për shumicën e efekteve metabolike të insulinës e që janë: fosfoinozimid 3-kinaza (ang. PI3-kinaza) dhe Akt (Proteinë Kinaza B, që është shenjester e PI3 kinazës) (142). Çbalancimet në nivelet e aktivizuesve të IRS-1 që fosforilojnë tirozinën, frenuesve të IRS-1 që fosforilojnë serinën dhe Akt që fosforilohet te treonina, duket se luajnë rol integral në zhvillimin e RI gjatë hepatitit (184, 188, 189).

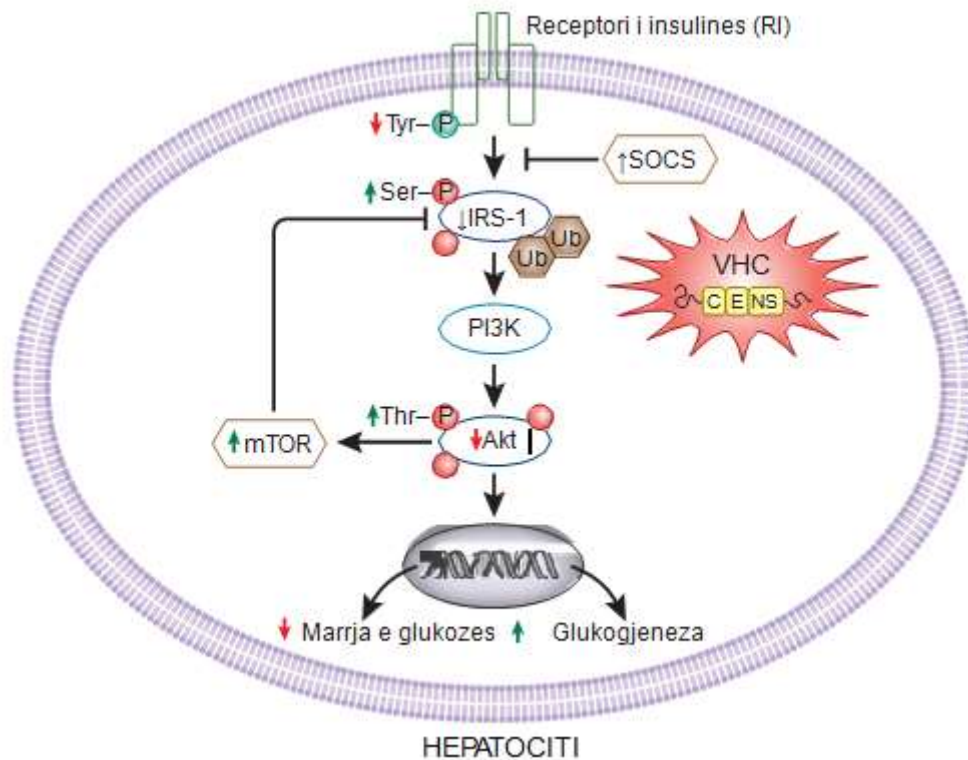


Figura 2. Mekanizmat potencialë nëpërmjet të cilave VHC mund të ndikojë kaskadën e sinjalizimit të insulinës. Infektimi i qelizave hepatike me VHC mund të shkaktojë: (1) reduktim të autofosforilimit të receptorëve të insulinës, (2) reduktim të aktivizimit të IRS-1 si rezultat i rritjes së fosforilimit të serinës së IRS-1, (3) reduktim të nivelit të IRS-1si rezultat i i shkatërrimit proteozomal të ndërmjetësuar nga ubiquitinat dhe të stimuluar nga supresori i sinjaleve të citokinave (suppressor of cytokine signaling - SOCS3/7) dhe up rregullimi i mTOR (mammalian target of rapamycin), (4) reduktimi i veprimtarisë së Akt si rezultat i fosforilimit të tepruar të treoninës së Akt, (5) reduktim të shprehjes së receptorëve GLUT4 dhe (6) rritje të numrit të enzimeve të glukoneogjenezës GC6P (glucose- 6 phosfatase) dhe PCK2 (phosphoenolpiruvat carboxykinase 2).

Një grup tjetër studiuesish tregoi se minjtë transgjenikë për proteinën bazë të VHC shfaqën reduktim të IRS-1 dhe IRS-2 (190). Ky grup tregoi më tutje se, në qelizat hepatike humane të transfektuara me protetinën bazë (core) të VHC, kishte grumbullim të IRS-1 dhe IRS-2 të konjuguara me ubiquitina. Degradimi i ndërmjetësuar nga proteozomat u sugjerua më tutje pasi u vu re rritje e shprehejes së IRS-1 dhe IRS-2 pas trajtimit me MG 132 që sillet si frenues i

proteozomeve (189, 190). Frenimi i IRS-1 mund të shkaktohet si rezultat i aktivizimit të mTOR nga proteina core e VHC gjenotip 2a, që përfundon më pas me shkatërrimin e IRS-1.

Këto gjetje u përsëritën në një studim tjetër in vitro duke përdorur qeliza të hepatomës humane të transfektuara me proteinën bazë të VHC 1b ose 3a [191]. Degradimi proteozomik i ndërmjetësuar nga ubikuitinat, nëpërmjet SOCS-7, që sillet si rregullator negativ i shprehejs së IRS, u gjet vetëm në qelizat e transfektuara me proteinën bazë të VHC gjenotip 3a. Këto qeliza shfaqën nivele të ulura të ARNm së PPAR γ (që është receptor i insulinës në bërthamë) dhe frenim të fosforilimit të Akt prej insulinës. Kur këto qeliza u trajtuarn me agonistë të PPAR γ , jo vetëm që u anuluan efektet e mësipërme por, nga ana tjetër, u rritën edhe nivelet e IRS-1 (191). Këto rezultate sugjerojnë se mekanizmat mund të jenë gjenotip-specifike, ndonëse grupe të tjerë studiuesish kanë treguar se VHC 1b shkakton “down-regulation” të IRS-1 të ndërmjetësuar nga SOCS1 dhe 3.

1.2.4.4 Çrregullimi i funksionit të qelizave beta të pankreasit

Vlerësimi histologjik i pankreasit të të sëmurëve seropozitiv për VHC ka treguar defekte morfologjike dhe funksionale të qelizave beta (β), ku përfshihet edhe përgjigjja e topitur në prodhimin e insulinës pas dhënies së glukozës (167). Grupi Narita ekzaminoi 131 të sëmurë me VHC që kishin nivel normal të glicemisë esëll e, që më vonë, pas testit me 75 g glukozë orale (*ang.* OGTT) u diagnostikuan si: (a) tolerant ndaj glukozës, (b) intolerant ndaj glukozës ose (c) diabetikë. Këta të sëmurë u vlerësuan më tutje për parametra të ndryshëm të RI dhe të funksionit të qelizave beta (nivelet e C-peptidit, insulinës, HOMA- β , peptidit ΔC 30, indeksi insulinogjenik). Në grupin e diabetikëve u gjet në mënyrë të vazhdueshme, reduktimi domethënës i peptidit ΔC 30 dhe indeksi insulinogjenik (që janë që të dy markues të fazës së hershme të sekretimit të insulinës), çka sugjeron efektin e drejtpërdrejtë të VHC në qelizat beta të pankreasit (192).

Të tjerë autorë kanë sugjeruar se citokinat proinflamatore që sekretohen në të sëmurët kronikë të infektuar nga VHC, si përshembull TNF α , mund të shkaktojnë disfunkcion të qelizave beta duke ndërprerë kaskadën sinjalizuese ose sekretimin e insulinës, falë sensibilizimit të qelizave beta ndaj efektit toksik të radikaleve të lira (193). Këto gjetje mbështesin idenë se infeksioni me VHC provokon disfunkcion të qelizave beta ose drejtpërdrejt, ose nëpërmjet çlirimit të citokinave.

1.2.5 Terapia me INF α : Rezistenca ndaj Insulinës dhe Diabeti Tip 2

Lidhur me efektet që ka INF α në zhvillimin e rezistencës ndaj insulinës, literatura është e shumëllojshme dhe jo konkluzive, por disa studime kanë vënë re se, gjatë trajtimit të infeksionit nga VHC, ka përmirësim të nivelit të glukozës. Huang dhe bashkëpuntorët e tij vëzhguan se nga 180 të sëmurë me hepatit C, 63 pre-diabetikë (34.8 %) rezultuan normoglicemikë pas trajtimit me PegINF α -RBV, kurse 10 prej tyre (5.5 %) zhvilluan DM (194). Nga ana tjetër, është dokumentuar se përgjigjja e qëndrueshme virologjike mund të jetë faktor i rëndësishëm në reduktimin e RI pas trajtimit me INF α (194,195). Rezultatet e një kohorti që përfshiu të sëmurë pa diabet e që u trajtuan me INF α për hepatit C, treguan se nga 2. 842 të sëmurë, 143 prej tyre zhvilluan DT2 përgjatë një vëzhgimi që zgjati mesatarisht 6.4 vjet. Në këtë studim, faktorët parashikues për zhvillimin e diabetit qenë: moshë e vjetër, ndryshimet histologjike (cirroza) dhe mungesa e përgjigjes virologjike të qëndrueshme (165).

Gjithashtu, injektimi i INF α tek njerëzit e shëndetshëm e dëmtoi tolerancën ndaj glukozës dhe ndjeshmërinë ndaj insulinës, sikundër stimuloi prodhimin e hormoneve kundër rregullatore dhe klirensin e insulinës (196). Përkundrazi, 3 muaj pas ndjekjes së të sëmurëve me hepatit C që ishin trajtuar me INF α , Ito dhe bashkëpunorët nuk arritën të zbulojnë ndonjë efekt lidhur me ndjeshmërinë ndaj insulinës dhe tolerancën ndaj glukozës (197).

Administrimi oral i INF α me dozë të ulët (5.000 U), tek të sëmurë me DT1, ka treguar se ndikon për mirë në funksionin e qelizave beta, krahasuar me grupet që përdorin doza të larta (30.000 U) (198, 199). Megjithatë këto studime patën kufizime metodologjike dhe, midis 2 grupeve, (198, 199) nuk u gjetën diferenca statistikisht domethënëse lidhur me nivelin e HbA1c ose dozës së insulinës.

1.2.6 Autoimuniteti në Ishujt e Pankreasit – Diabeti Tip 1 dhe Infeksioni i Ishujve të Pankreasit nga VHC

Ndonëse VHC ka tropizëm për mëlçinë, antigjeni dhe sekuencat e tij virale janë diktuar edhe në organe të tjera, si p. sh., në tiroide dhe pankreas. Yane dhe bashkëpunorët e tij, kanë zbuluar ARN-në e VHC në pankreas pas autopsisë, por ngarkesa virale ishte më e ulët se në mëlçi. Autorët sugjerojnë se pankreasi i infektuar mund të shërbejë si rezervuar i VHC dhe mund të luajë rol në persistencën e infeksionit. Nga ana tjetër, mendohet se infeksioni mund të shkaktojë disfunktion të qelizave të pankreasit dhe/ose të shpërthejë autoimunitetin e tyre. Interesant është fakti se, studimet epidemiologjike kanë vlerësuar një marrëdhënie të mundshme ndërmjet hepatitit C dhe karcinomës pankreatike (200), çka sugjeron infeksionin e drejtpërdrejtë të pankreasit nga VHC dhe stimulimin e imflamacionit lokal (201). Nëse vërtetohet infeksioni i drejtpërdrejtë i ishujve të pankreasit nga VHC, atëherë ka mundësi që, nëpërmjet inflamacionit lokal dhe çlirimit të citokinave dhe kimiokinave, ky infeksion të stimulojë një përgjigje autoimune në individë të ndjeshmëm.

1.2.7 Roli i Infeksionit me VHC dhe Diabeti Tip 1

Studimet epidemiologjike kanë sugjeruar, por nuk kanë vërtetuar, lidhjen ndërmjet infeksionit me VHC dhe përgjigjes autoimune të ishujve të pankreasit. Në disa studime, frekuenca e auto-antitropave nuk ishte shumë më e lartë në të sëmurët me HKC të zgjedhur për trajtim me INF α , se sa në subjektet e kontrollit. Hieronimus dhe bashkëpunorët raportuan praninë e antitropave ndaj dekarboksilazës së acidit glutamik (GAD-antibodies) në 1 nga 47 të sëmurët e patrajtuar për HKC, por që vuanin nga DT1 (202). Piquer dhe kolegët treguan praninë e antitropave GAD në 4 nga 277 të sëmurë jo diabetikë me HKC dhe në 1 nga 273 subjekte kontrolli. Mirëpo këto diferenca nuk patën domethënie statistikore (203). Pavarësisht kësaj, në literaturë ka disa raste të raportuara me DT 1 në terren të infeksionit akut me virusin e hepatitit C. Chen raportoi rastin e një mashkulli që zhvilloi hepatit akut C pas transfuzionit të gjakut dhe që pas 4 javësh shfaqti antitropa GAD dhe antitropa kundër ishujve të pankreasit (*ang.* ICA Abs); 1 vit më vonë zhvilloi DT1 (121). I sëmuri pati HLA DR3 dhe DR7 që, në Kinë, nuk shoqërohen me DT1. Një rast tjetër u raportua nga Masuda; femër 22 vjeçe me DT1 dhe hepatit C akut (122). Megjithatë, duket se pjesa më e madhe e rrezikut për zhvillimin e DT1 në të sëmurët me hepatit C i dedikohet terapisë me INF α (shiko më poshtë). Gjithsesi, në këtë shoqërim, roli i i VHC mund të jetë sinergjist, vetëm nëse prania e virusit në ishujt e pankreasit çon në prodhimin lokal të INF α (Figura 3).

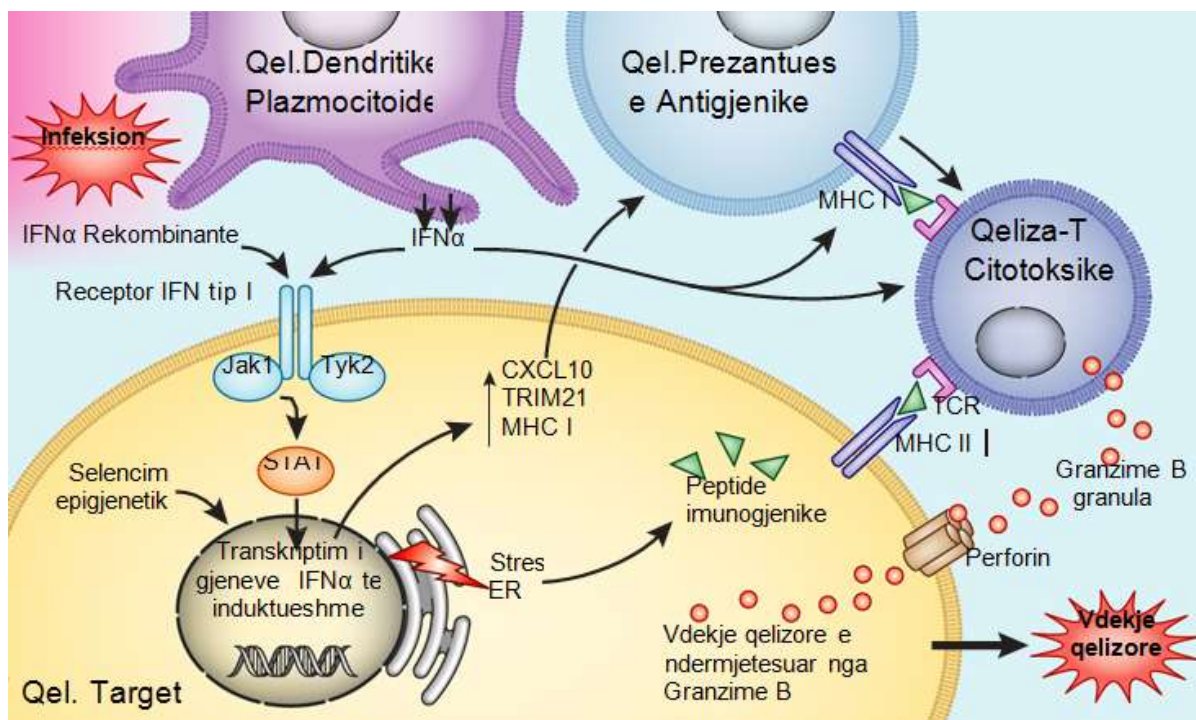


Figura 3. Mekanizmat nëpërmjet të cilave IFN α ndikon në qelizat beta për të nxitur autoimunitetin e ishujve. Qelizat dendritike plazmocitoide (*ang.* PDCs) prodhojnë IFN α në përgjigje të infeksionit. IFN α ose IFN α terapeutike, duke u lidhur tek receptori IFN i tipit I, aktivizon shtigjet Jak/STAT – duke nxitur transkriptimin e gjeneve të induktueshme IFN, duke çuar kështu në (1) prodhimin e citokineve proinflamatorë, (2) rritjen e shprehjes së HLA të klasës I dhe (3) stimulimin e qelizave T citotoksike. IFN α gjithashtu nxit stresin e RE dhe modifikimin epigenetik të gjeneve që përfshihen në patogjenezën e diabetit tip 1.

1.2.8 Terapia e HKC me IFN α dhe Diabeti Tip 1

Interferoni alfa është zbuluar më tepër se 50 vjet më parë (204) dhe sot njihet si përbërës kyç i përgjigjes imune të lindur dhe si linja e parë mbrojtëse kundër infeksioneve virale. Terapia me IFN α ka treguar efektivitet të lartë, veçanërisht tek të sëmurët e infektuar nga VHC, pavarësisht se kohët e fundit po përdoren me sukses barnat jo me bazë interferonësh. Trajtimi me IFN α ka përmirësuar ndjeshëm ecurinë e të sëmurëve me HKC, por nga ana tjetër, efektet e fuqishme imunomodulatore të tij mund të kontribuojnë në zhvillimin e dukurive autoimmune.

1.2.8.1 Epidemiologjia

Rasti i parë i DT1 të shkaktuar nga IFN α është raportuar nga Fabris dhe bashkëpunorët e tij (205). Ndonëse incidensa e saktë e DT1 në terren të trajtimit me IFN α nuk dihet, studimet e gjera retrospektive, që kanë shqyrtuar efektet e dëmshme të IFN α në të sëmurë me hepatit kronik viral dhe, kryesisht me hepatit C, kanë raportuar një incidensë 0.08 % (10/11.241) (206) në Itali dhe 0.7 % (5/667) – 0.96 % (12/1.250) në Japoni (207, 208). Në një studim kombëtar në Japoni, Nakamura dhe bashkëpunorët e tij identifikuan 91 të sëmurë me DT 1 të shkaktuar nga IFN α (209). Një studim në Hollandë raportoi zhvillimin e DT1 në 5 të sëmurë nga 198 (2.6 %) që u trajtuan me Peg-IFN + RBV (210). Një studim në Spanjë, ku u përfshinë 46 të sëmurë, nuk gjeti rritje të prevalencës së dëmtimit autoimun të qelizave beta të pankreasit edhe 6 – 12 muaj pas trajtimit me IFN α (203).

Në shumicën e rasteve të raportuara, shpërthimi i DT1 ndodhi gjatë ose fill pas trajtimit me INF α (211). Deri më sot, DT1 me klinikë tipike akute, në terren të trajtimit me INF α , është raportuar në më shumë se 45 raste (209). Nivelet e antitropave GAD janë gjetur shumë më të larta në DT1 të shkaktuar nga përdorimi i INF α , se sa në DT1 klasik (207). Në të sëmurët me HKC që trajtohen me INF α , është e rëndësishme të dyshohet DT1 kur i sëmuri paraqet poliuri, polidipsi apo simptoma të tjera të DM, të tilla si simptoma të ngjashme me gripin, simptoma gastrointestinale apo dhembje koke (212), të cilat jo rrallë maskojnë simptomat e qarta të diabetit dhe rezultojnë në diagnostikim të vonuar apo komplikacione.

1.2.8.2 Faktorët e Rrezikut për Zhvillimin e DT 1 të Shkaktuar nga INF α

1.2.8.2.1 Mosha dhe gjinia

Është e vështirë të thuash se mosha përbën faktor rreziku për zhvillimin e DT1 gjatë trajtimit me INF α , pasi mosha e shfaqjes së DT1 tek të sëmurët me HKC pasqyron moshën e fillimit të trajtimit. Në një studim vëzhgues kombëtar që u zhvillua në Japoni e ku u përfshinë 91 individë me DT1 nga trajtimit me INF α , mosha mesatare ishte 56 vjeç (207).

Në të njëjtin vëzhgim, raporti femër/mashkull (F/M) u gjet të ishte 0.90, çka është më i ulët se raporti 1.4 – 1.5 i DT1 në popullatën Japoneze; me gjasa, kjo situatë pasqyron prirjen e meshkujve për t'u prekur më tepër se femrat nga VHC. Një studim tjetër nuk gjeti diferencë domethënëse në frekuencën mashkull/femër të fëmijët apo tek të rriturit që zhvilluan DT1 gjatë trajtimit me INF α (213). Raporti F/M për DT1 të shkaktuar nga INF α është i ngjashëm edhe për Europën (afërsisht 0.5 %). Ky raport mund të pasqyrojë shpërndarjen gjinore të hepatitit C, pasi kohorte të mëdha kanë raportuar se 2/3 e rasteve të raportuara për HKC ishin meshkuj (214).

1.2.8.2.2 Roli i antitropave të paraformuar

Prania e antitropave kundër ishujve të pankreasit është raportuar nga shumë autorë. Wesche dhe bashkëpuntorët e tij, raportuan se, pas fillimit të trajtimit me INF α (215), 9.7 % (6/62) e të sëmurëve formuan autoantitropa. Në një kohort tjetër, 2.5 % (5/186) e të sëmurëve jo diabetikë që morën Peg-INF α + RBV zhvilluan DT1, kurse 1.6 % (2/186) zhvilluan DT2 (210). Në të njëjtin studim, 2 nga 5 të sëmurët që zhvilluan DT1 pas trajtimit me INF α , rezultuan pozitiv për antitropa ndaj ishujve të pankreasit ende pa filluar trajtimi.

Rezultatet e një kohorti të kohëve të fundit, raportuan zhvillimin e DT1 në 1 nga 114 fëmijë që vuanin nga HKC dhe që u trajtuan me Peg-INF α , ndërsa 9.3 % kishin antitropa në nivel bazik (4 % antitropa GAD) (213). Ndonëse autoantitropat nuk janë matur para dhe pas trajtimit me INF α , në shumë raste ka rezultuar se ky trajtim shoqërohet me serokonversion.

Fabris raportoi veçoritë klinike të 21 rasteve me DT1 të shkaktuar nga INF α , prej të cilëve 213 ishin trajtuar për HKC (125). Në 50 % të rasteve, antitropat kundër ishujve të pankreasit ishin të pranishëm përpara fillimit të terapisë me INF α . Këto të dhëna përputhen me faktin e mirënjohur se autoantitropat kundër ishujve të pankreasit janë markuesit më të mirë të faktorëve gjenetik të rrezikut për zhvillimin e DT1. Këto gjetje janë gjithashtu të ngjashme me ato të vëzhguara në tiroiditin e shkaktuar nga INF α , pasi dihet se antitropat ndaj gjendrës tiroide janë faktori më i fortë i rrezikut për zhvillimin e tiroiditit nga INF α (216).

1.2.8.2.3 Roli i historisë familjare

Një studim që kërkoi histori familjare tek të sëmurët që zhvilluan DT1 gjatë ose pas trajtimit me INF α , nuk gjeti një të tillë tek kushërirët e parë. Por ishte interesant fakti që 15 % e të sëmurëve me HKC kishin DT2 dhe 23 % kishin histori familjare në brezin e parë të kushërinjve për DT2 (209). Nga 31 rastet me DT1 të shkaktuar nga INF α e të raportuara nga Fabris, 3/31 (9 %) raportuan histori familjare për DT, kurse 6/13 (19 %) raportuan histori familjare për DT2 (125). Koivisto postuloi se rënia e ndjeshmërisë ndaj insulinës (196) dhe, për rrjedhojë, stimulimi i qelizave beta, mund t'i bëjë ishujt e pankreasit më të prekshëm ndaj veprimit shkatërrues të terapisë me INF α (217).

1.2.8.2.4 Roli i gjenotipit të virusit

Gjenoma e HKC u përcaktua nga Choo dhe bashkëpunorët e tij (218). Në bazë të diferencave të gjenomës, HKC klasifikohet në disa nënloje. Gjenotipi 1 (1a dhe 1 b) është forma më e zakonshme që haset në SHBA dhe Europë, kurse gjenotipi 1b është i zakonshëm në Japoni. Gjenotipi 2 është shtami i dytë më i zakonshëm në Amerikën e Veriut, Europë dhe Japoni (219,220). Heterogjeniteti i VHC mund të shpjegojë diferencat e vëna re në ecurinë e sëmundjes dhe përgjigjen ndaj trajtimit (221).

Në një vëzhgim kombëtar të zhvilluar në Japoni, gjenotipi më i shpeshtë në të sëmurët që zhvilluan DT1 gjatë trajtimit me INF α , ishte gjenotipi 1b, edhe pse ka gjasa që kjo gjetje pasqyron faktin se ky gjenotip është më prevalent në popullatën japoneze dhe kineze (222). Meqenëse gjenotipi 1 është më rezistent ndaj trajtimit, të sëmurët me këtë gjenotip marrin doza më të larta INF α dhe për një kohë më të gjatë, kështu që edhe efektet e dëmshme janë më të shprehura tek këta të sëmurë (214). Në një studim të kohëvë të fundit, Nakanishi dhe bashkëpunorët e tij nuk arritën të gjejnë shoqërim ndërmjet gjenotipit 1b dhe zhvillimit të DT1. Gjithsesi, studimi ishte i kufizuar pasi grupi i kontrollit përmbante shumë pak të sëmurë (207). Hasdham dhe bashkëpunorët, raportuan se 74 % e të sëmurëve që zhvilluan tiroidit gjatë trajtimit me INF α , ishin të infektuar nga gjenotipi 1, por edhe 76 % e subjekteve të kontrollit me hepatit C kishin gjithashtu gjenotipin 1 (223). Të dhënat e grumbulluara krijojnë idenë se, në të sëmurët e infektuar me VHC, gjenotipi i virusit nuk kontribuon në shoqërimin terapi me INF α - DT1.

1.2.8.2.5 Regjimi Terapeutik dhe Përgjigjja Virologjike ndaj Terapisë

Të dhënat në lidhje me ndikimin që ka terapia antivirale me INF α dhe përgjigjja e qëndrueshme virologjike në zhvillimin e diabetit, janë të vështira për t'u krahasuar. Kjo, sepse në studime të ndryshme janë përdorur doza, forma dhe kohëzgjatje të ndryshme të kësaj terapie. Deri vonë, terapia standarde e trajtimit të HKC përfshinte INF α (Peg-INF α) 2a kombinuar me RBV, ku doza dhe kohëzgjatja e trajtimit varej nga gjenotipi i virusit. Krahasuar me gjenotipin 2 dhe 3, përgjigjen më të pafavorshme ndaj terapisë e ka gjenotipi 1, arsye për të cilën ky gjenotip kërkon doza më të larta. Por, nga ana tjetër, të tilla doza mund të prodhojnë më shumë efekte anësore (214, 224). Edhe ribavirina ka efekte modulatore, por ajo përdoret shumë rallë si monoterapi. Gjithsesi, një raportim rasti përshkroi një të sëmurë që zhvilloi DT1 kur Peg- INF α iu shtua ribavirinë (225).

Në një kohort japonez, koha mesatare që nga çasti i fillimit të terapisë me INF α , deri në shfaqjen e DT1, ishte 8 muaj. Kjo kohë ishte shumë më e shkurtër tek ata të sëmurë që u trajtuan me kombinimin Peg-INF α + RBV, krahasuar me ata që morën vetëm ribavirinë (209). Për çudi, rreth 60 % e të sëmurëve që zhvilluan DT1 ishin negativ për ARN-n e VHC në periudhën e shfaqjes së DT1. Në përgjithësi, periudha mesatare latente në rastet e raportuara me DT1 të

shkaktuar nga INF α është 5 muaj dhe luhetat nga 10 ditë deri në 4 vjet (125). Sidoqoftë, nuk u gjet ndonjë korrelacion ndërmjet shpejtësisë së përgjigjes virologjike dhe latencës së zhvillimit të DT1. Këtë vëzhgim e mbështet një kohort Italian, që nuk tregoi diferencë domethënëse në çrregullimet e glukozës ndërmjet atyre që iu përgjigjën mirë mjekimit dhe atyre që nuk iu përgjigjën mirë atij (163).

Udhëzuesit aktualë për trajtimin e HKC rekomandojnë përdorimin e inhibitorëve të proteazës të kombinuar me Peg-INF α \pm RBV (226). Por edhe frenuesit e proteazës kanë efekte anësore; kohët e fundit është raportuar një rast me DT1 fare pak kohë pas fillimit të terapisë së trefishtë (227). Studimet e mëtejshme do të mund të përcaktojnë ndikimin që kanë frenuesit e proteazës të kombinuar me INF α , ose si monoterapi, në zhvillimin e autoimitetit. Përveç kësaj, meqenëse terapia për HKC po zhvendoset drejt barnave që nuk kanë në bazë të tyre interferonet, mund të ndodhë që, gjatë trajtimit të hepatitit C të mos shfaqen më raste të DT1.

1.2.8.2.6 Faktorët gjenetikë

Prirja gjenetike luan rol të rëndësishëm në etiologjinë e DT1 (228). Kjo prirje mund të luajë rol edhe në etiologjinë e DT1 në terren të trajtimit me INF α . Në një kohort japonez, HLA-A24, që lidhet shumë me DT1 në Japoni (229), u shoqërua edhe me shfaqjen e DT1 tek të sëmurët e trajtuar me INF α . Jo pa rëndësi është fakti se në Japoni, HLA-A24 shoqërohet edhe me tiroiditin e shkaktuar nga INF α (230), çka sugjeron se HLA-A24 ka rol të përgjithshëm në autoimitetin që shkakton INF α . Frekuenca e HLA-DR4 dhe DR9 (që njihen si gjene të ndjeshëm të DT1 në Japoni), si edhe e DR13, rezultoi shumë e lartë në të sëmurët me DT1 të shkaktuar nga INF α , krahasuar me kontrollet e shëndetshëm (209). Për më tepër, HLA-DR13 ishte gjithashtu shumë më e shpeshtë në të sëmurët me DT1 të shkaktuar nga INF α , se sa në të sëmurët me DT1 klasik, çka sugjeron rolin e drejtpërdrejtë që ka ndërveprimi mjedis - gjenomë në shfaqjen e dukurive autoimmune (INF α - HLAD13). Studimet dhe rezultatet nga rastet e raportuara, ku përfshihen të sëmurët me etni të ndryshme, zbuluan lidhje midis DT1 të shkaktuar nga INF α dhe DT1 me haplotipe klasike të HLA (DR3, DR4, DQ 8) (125, 210, 211).

Interferoni- α mund të shpërthejë ose përshpejtojë zhvillimin e sëmundjes në individë gjenetiksht të predispozuar. Injektimi i INF α tek minjtë e predispozuar gjenetiksht për të zhvilluar tiroidit autoimun, shkaktoi rritje të frekuencës së tiroiditit autoimun. Këto gjetje mbështesin idenë se INF α shpërthen ose përshpejton përgjigjen autoimmune në individë gjenetiksht të predispozuar (231). Gjithsesi, studime të tilla në minj të predispozuar gjenetiksht për zhvillimin e diabetit, nuk janë realizuar ende deri tani.

Të dhënat e mësipërme, të marra së bashku, sugjerojnë 2 mekanizma potencialë nëpërmjet të cilëve prirja gjenetike mund të kontribuojë në zhvillimin e DT1 të shkaktuar nga INF α , që janë: (1) disa individë trashëgojnë gjene klasike të prirura për DT1, kurse INF α vetëm se stimulon ose përshpejton zhvillimin e DTI dhe (2) individë të tjerë trashëgojnë variante gjenetike që i predispozojnë veçanërisht për dukuri autoimmune ndaj INF α .

1.2.9 Mekanizmat që Mund të Shkaktojnë DT1

Mekanizmat nëpërmjet të cilëve INF α mund të shkaktojë DT1 nuk janë studiuar deri në detaje (Figura 3). INF α ka efekte të shumfishta nëpërmjet të cilëve mund të prodhojë dukuri autoimmune. Pas lidhjes me receptorin e tij, INF α aktivizon shtegun JAK-STAT (232-234), duke çuar kështu në shprehjen e gjeneve që stimulohen nga interferoni, ku përfshihen gjenet e citokinave dhe ato të molekulave të adezionit. Këto citokina proinflamatore mund të provokojnë dukuri autoimmune në individë të ndjeshëm gjenetiksht (Figura 3).

Nuk përjashtohet mundësia që $INF\alpha$ të ketë efekt të drejtpërdrejtë në pankreas. Lidhur me këtë, disa studime kanë zbuluar nivele të larta të $INF\alpha$ në pankreasin e të sëmurëve me DT1 të freskët (235-237). Minjtë transgjenikë me mbishprehje të $INF\alpha$ në qelizat e tyre beta zhvilluan diabet hipoinsulimemik që shoqërohej nga inflamacioni i ishujve të pankreasit, duke treguar kështu se $INF\alpha$ mund të shkaktojë DT1 duke vepruar lokalisht në qelizat e pankreasit. Procesi inflamator frenohej menjëherë kur përdorshin antitropa neutralizues ndaj $INF\alpha$ (238).

Të njëtat rezultate janë marrë edhe në minjtë transgjenikë që kishin mbiprodhim të $INF\alpha$ në tiroide e që në vijim zhvilluan tiroidit inflamator (239). Në modelin e tiroides, $INF\alpha$ stimulonte rekrutimin e qelizave inflamatore, falë prodhimit të shumë citokinave dhe, nga ana tjetër, aktivizonte limfocitet T citotoksike; i gjithë procesi përfundonte me nekrozën e qelizave të tiroides. Studiuesit qenë në gjendje të tregojnë edhe efektin e drejtpërdrejtë toksik të $INF\alpha$ mbi qelizat e tiroides (239). Nëse në ishujt e pankreasit ndodh e njëjta dukuri, atëherë mbetet të vërtetohet se $INF\alpha$ ka efekt të drejtpërdrejtë edhe në qelizat e pankreasit. Li dhe bashkëpunorët e tij, treguan se bllokimi i shtegut sinjalizues të $INF\alpha$ te minjtë, e vonoi shfaqjen e diabetit dhe reduktoi incidencën e tij (240).

Interferoni alfa modulon aftësinë e qelizave imune efektore për të ndërvepruar me qelizat e infektuara, pjesërisht duke stimuluar “up-regulation” të molekulave të klasës së I të KMPI-së në qelizat shenjë të infektuara (241). Nga ana tjetër, mbiprodhimi i antigjenëve të klasës së I të KMPI-së shoqërohet me aktivizimin e limfociteve T citotoksike. “Up rregullimi” i molekulave të klasës së I të KMPI-së në qelizat e pankreasit, është dukuri e hershme në zhvillimin e DT1 (240) dhe ka mundësi që kjo dukuri të ndërmjetësohet nga $INF\alpha$. Një studim i zhvilluar në pankrease të të sëmurëve me DT1 e të hequra në nekropsi, zbuloi se qelizat beta ishin pozitive për $INF\alpha$, imunoreaktive dhe me nivele të larta të antigjenëve të klasës së I të KMPI-së (235). Nga ana tjetër, intereferonet e tipit I reduktojnë aktivizimin rregullator të limfociteve T, çka përbën një efekt tjetër që mund të luajë rol në zhvillimin e dukurive autoimune (241, 242). Në kundërshtim me këto të dhëna, një studim i kohëve të fundit tregoi rritje të numrit të limfociteve T rregullatore dhe rënie të numrit të limfociteve CD8+ në mëlçitë e minjve të trajtuar me $INF\alpha$ (243).

1.2.10 Efekti i RI dhe DT2 në Ecurinë e HKC

HKC jo vetëm që përbën faktor rreziku për zhvillimin e DT2, por ndikon edhe në ecurinë klinike negative të sëmundjes. Kjo lidhje dy drejtimore shpjegon rolin integral të RI në infeksionin nga VHC. RI shoqërohet me zhvillim më të shpejtë të fibrozës hepatike, me reduktim të përgjigjes ndaj terapisë antivirale dhe me rritje të rasteve që përfundojnë me karcinomë hepatike. Ka gjithashtu të dhëna se RI rrit rrezikun e vdekjeve për shkak të mëlçisë dhe shoqërohet me kohëzgjatje më të shkurtër të transplantit (244).

1.2.11 Lidhja e Diabetit dhe Rezistencës Insulinike me Ecurine Negative të Hepatitit Kronik C

1.2.11.1 Fibroza dhe Cirroza e Mëlçisë

Rreziku i zhvillimit të fibrozës dhe cirrozës së mëlçisë lidhet me një sërë faktorësh. Në këta faktorë përfshihen: kohëzgjatja e infeksionit, mosha e madhe në kohën e ekspozimit, gjinia mashkullore, infeksioni me të tjerë viruse dhe konsumi i alkoolit (245, 246). Përveç këtyre

faktorëve, RI mendohet të jetë një faktor i veçuar rreziku për përparimin e fibrozës dhe zhvillimin e cirrozës.

Dy studime nga Hui dhe bashkëpunorët treguan se, në të sëmurët me HKC, RI është parashikues i pavarur i fibrozës hepatike (247). Në mënyrë të ngjashme, Hsu dhe bashkëpunorët gjetën lidhje të fortë ndërmjet diabetit dhe ashpërsisë së fibrozës (248). Një tjetër studim kohort i zhvilluar në Taivan, arriti gjithashtu në përfundimin se të sëmurët me HKC që zhvilluan diabet patën rrezik 2 deri 3 herë më të lartë për zhvillimin e cirrozës dhe dekompensimin hepatic. Sidoqoftë, këto gjetje nuk janë uniforme dhe disa të tilla nuk arritën të tregojnë këtë korrelacion (249-251). Gjithsesi, shumica e studimeve mbështesin idenë se RI dhe diabeti predispozojnë për fibrozë dhe cirrozë të mëlçisë.

1.2.11.2 Përgjigja Virologjike ndaj Terapisë Antivirale

Ndonëse ka dëshmi të qarta se DM përkeqëson përgjigjen ndaj terapisë antivirale, disa studime nuk e vërtetuan dot këtë marrëdhënie. Një studim me 330 të sëmurë gjeti se reduktimi i HOMA-IR korrelonte me përgjigje jo të mirë ndaj terapisë, veçanërisht në të sëmurët e vështirë për t'u trajtuar, ku bëjnë pjesë cirrotikët, obezët dhe të bashkëinfektuarit me virusin HIV (252). Studime të tjera sugjerojnë se HOMA-IR parashikon vetëm përgjigjen ndaj trajtimit në të smëurë me VHC gjenotip 1 (253). Një studim italian me 412 të sëmurë, tregoi prirje për lidhjen (edhe pse jo domethënëse nga këndvështrimi statistikor) midis HOMA-IR të larta dhe përgjigjes jo të qëndrueshme ndaj terapisë ($p = 0.06$) (254). Për të zgjidhur këto të dhëna kontradiktore, meta-analiza e 14 studimeve, tregoi se të sëmurët me RI e të trajtuar me PegINF α -RBV patën nivel 29 % më të ulët në përgjigjen e qëndrueshme ndaj terapisë, krahasuar me të sëmurët që nuk kishin RI [255] (95 % CI: - 29.9 deri - 9.4 %, $p < 0.001$). Përveç kësaj, të sëmurët që iu përgjigjën mirë terapisë patën HOMA-IR më të ulët se të sëmurët që nuk iu përgjigjën si duhet saj (diferenca mesatare - 0.92, 95 % CI: - 1.53 deri - 0.32, $p < 0.001$) (255).

1.2.11.3 Karcinoma Hepatoqelizore

Karcinoma hepatoqelizore (KHQ) është shkaku i tretë i vdekshmërisë nga kanceri në të gjithë botën (256) dhe HKC është një faktor i njohur rreziku për të. Studimet e fundit sugjerojnë se edhe diabeti i rrit shanset e zhvillimit të sëmundjeve malinje, ku përfshihet edhe KHQ (257,258). Një studim i fundit në Taivan gjeti se, të sëmurët me HKC dhe diabet patën një raport rrisht 1.73 për zhvillimin e KHQ, krahasuar me të sëmurët që vuajnë nga HKC por që nuk janë diabetikë (257). Për t'u mbajtur parasysht është fakti se, të sëmurët me HKC nuk tregojnë rritje të ngjashme në incidencën e KHQ. Një studim tjetër me të sëmurë nga HKC që, pikësimin e fibrozës sipas Ishak e kishin 4-6, gjetën se incidensa e KHQ ishte 11.4 % te diabetikët dhe 5 % te jodiabetikët (258). Kjo marrëdhënie mbeti e tillë edhe pas kontrollit të albuminës, bilirubinës dhe numrit të trombociteve.

Edhe shkalla e RI duket se korrelon me rrezikun për zhvillimin e KHQ. Një studim nga Franca, me të sëmurë cirrotikë në terren të HKC, gjeti se incidensa 5 vjeçare e KHQ ishte 7 % për HOMA-IR të ulët, 18 % për HOMA-IR të mesme dhe 27 % për HOMA-IR të lartë. Gjatë një analize multivariate HOMA-IR rezultoi se ishte ende parashikuese për incidencën e KHQ, edhe pse me raport rrisht 1.1 (244). Ndërkohë që shumica e studimeve të publikuara për të sëmurët me HKC mbështesin lidhjen ndërmjet diabetit dhe KHQ, ka disa raportime që nuk tregojnë të njëjtën dukuri. Sidoqoftë, rishikimi i literaturës së 2006 gjeti lidhje ndërmjet diabetit dhe KHQ

në terren të HKC, në 9 nga 13 studime rast-kontroll, dhe në 7 nga 13 studime kohort (259). Megjithë disa pasaktësi, raporti i riskut dhe raporti i gjasave rezultuan gjithsesi domethënës 2.5.

1.2.12 Mekanizmat e Përsheptimit të Sëmundjes në Prani të Diabet dhe RI

1.2.12.1 Fibroza Hepatike dhe Cirroza

Fibroza e mëlçisë është përgjigje e kthyeshme ndaj dëmtimit të qelizave hepatike. Rigjenerimi i qelizave parenkimatoze në përgjigje të dëmtimit akut përfundon përgjithësisht me depozitim minimal të matriksit jashtëqelizor. Sidoqoftë, dëmtimi kronik i mëlçisë e çrregullon balancën ndërmjet riparimit të mëlçisë dhe formimit të indit fibroz. Hepatocitet zëvendësohen me matriks jashtëqelizor të tepërt, që prodhohet kryesisht nga qelizat stelate të heparit (260). Aktivizimi i terpuar i qelizave stelate është një nga mekanizmat e propozuar nëpërmjet të cilit RI mund të stimulojë fibrozën. Në mbështetje të kësaj hipoteze, studimet in vitro treguan se hiperglcemia dhe hiperinsulinemia “up-regullojnë” sekretimin e faktorit rritës të indit lidhor, i cili nga ana e tij aktivizon qelizat stelate dhe rrjedhimisht fibrozën (261). Përveç kësaj, insulina mund të stimulojë drejtpërdrejt proliferimin e qelizave stelate në varësi nga doza (262).

Virusi i hepatitit C shoqërohet me përsheptimin e steatozës, për shkak të disa faktorëve siç janë për shembull: prodhimi i substrateve lipogjenike, stimulimi i lipogjenezës dhe çrregullimi i metabolizmit të acideve yndyrore (263). Nga ana tjetër, shkalla e steatozës në terren të HKC komplikohet nga RI. RI aktivizon në mëlçi shtegun e sintezës së lipideve, duke prodhuar kështu dislipidemi dhe shtim të steatozës që, nga ana e saj, mund të përsheptojë fibrozën e mëlçisë (264). Reduktimi i ndjeshmërisë ndaj insulinës rrit gjithashtu çlirimin e acideve të lira yndyrore (ALY) nga indit dhjamor, çka çon në rritje të depozitimit të lipideve në mëlçi (265). Në të sëmuret me HKC gjenotip 1, rritja e depozitimit të lipideve në mëlçi dhe steatoza lidhen në mënyrë të pavarur me përsheptimin e fibrozës (266).

Si përfundim, një rregullim reciprok midis VHC dhe kinazave stimulon sinjalizimin e faktorit rritës β të tumorit (*ang.* TGF- β) që, nga ana e tij, sillet si nxitës madhor i fibrogjenezës hepatike. Studimet in vitro kanë treguar se metformina frenon replikimin e VHC dhe sinjalizimin nëpërmjet TGF- β të ndërmjetësuar nga sistemi SNARK (267).

1.2.12.2 Përgjigja Virologjike ndaj Terapisë Antivirale

RI shoqërohet nga rritja e nivelit të proteinave tirozinë fosfatazë (PTF). PTF frenon fosforilimin e përkthyesve të sinjalit dhe të aktivizuesve të transkriptimit (signal transducers and activators of transcription – STAT), duke parandaluar kështu aktivizimin e disa faktorëve të transkriptimit në rrugën e sinjalizimit të interferonit. Ky frenim mund të çojë në rënie të efektivitetit të terapisë me INF α dhe në nivele më të ulura të përgjigjes së qëndrueshme virologjike (268, 269). Kjo situatë është vërtetuar nga një studim in vitro që tregoi shprehje të reduktuar të gjeneve që stimulohen nga INF α (PKR MxA, OAS-1) e që kishte lidhje me insulinën dhe dozën e saj (270).

Studimet in vitro kanë treguar se metformina redukton proteinë-tirozinë-fosfatazën – 1B (PTF – 1B) dhe përmirëson përgjigjen ndaj INF α në linjat e qelizave hepatike. Nga ana tjetër, metformina frenon edhe replikimin e VHC, duke aktivizuar AKT-në (271). Gjithsesi, provat klinike lidhur me sa thamë më sipër, dhanë rezultate të përziera (253). Grupi i studimit TRIC-

1 krahasoi metforminën kundrejt placebo në të sëmurët me HKC që u trajtuan me pegINF α -RBV. Analiza e rezultateve tregoi se metformina e rriste vetëm 10 % suksesin e trajtimit (253). Për më tepër, analiza e disa nëngrupeve me femra tregoi se përgjigjja e qëndrueshme virologjike ishte 57.7 % gjatë përdorimit të metforminës dhe 28.6 % me placebo ($p = 0.03$).

Një studim i fundit nga Yu dhe bashkëpunëtorët gjeti se shtimi i metforminës gjatë terapisë me pegINF α -RBV rezultoi në përgjigje të qëndrueshme deri në 59.2 %, krahasuar me 38.8 % të grupit që nuk përdori metforminë (272). Në të kundërtën, një provë me placebo e realizuar nga Sharifi dhe kolegët e tij nuk gjeti korrelacion të tillë (273). Përveç kësaj, replikimi i VHC mendohet se frenohet nga kinaza 1 që aktivizohet nga p21 (PAK1). RI mund të reduktojë veprimtarinë e PAK, duke çuar kështu në përsheptimin e replikimit të VHC (274, 275). RI shoqërohet gjithashtu edhe nga rritja e ngarkesës virale (276) dhe përparimi i fibrozës (159,249), të cilët ndikojnë në mënyrë të pavarur përgjigjen ndaj terapisë me interferon (277). Kur të fillojë përdorimi i regjimeve të reja kundër VHC, mbetet për t'u përcaktuar se sa do jetë masa e ndikimit të RI në përgjigjen virologjike të qëndrueshme.

1.2.12.3 Karcinoma Hepatoqelizore

Të sëmurët me diabet janë të rrezikuar më shumë se të tjerët për t'u prekur nga sëmundjet e ndryshme malinje (278-280). KHQ është një nga sëmundjet malinje që lidhet shumë me diabetin, me një risk relativ prej 2.5 (279,v280). Pra, HKC, përmes efekteve diabetogjene të virusit, “ndihmon” zhvillimin e KHQ drejtpërdrejt, dhe jo drejtpërdrejt. Ndërkohë që mekanizmat mbeten ende për t'u ndriçuar, tumorigjeneza duket se ngërthen insulinën, faktorin rritës të ngjashëm me insulinën (IGF) dhe inflamacionin kronik (281). Për më tepër, mendohet se hiperglicemia “ndihmon” tumorigjenezën duke siguruar substrate metabolike të nevojshme për mbijetesën e qelizave kanceroze (279).

Receptori i insulinës përbëhet nga 2 izoforma, që janë RI-A dhe RI-B. Shprehja e RI-A është e rritur në qelizat kanceroze, rrjedhimisht, edhe në KHQ, ku mbështet rolin mitogjenik të insulinës; kurse RI-B kontrollon kryesisht efektet metabolike të insulinës (282, 283).

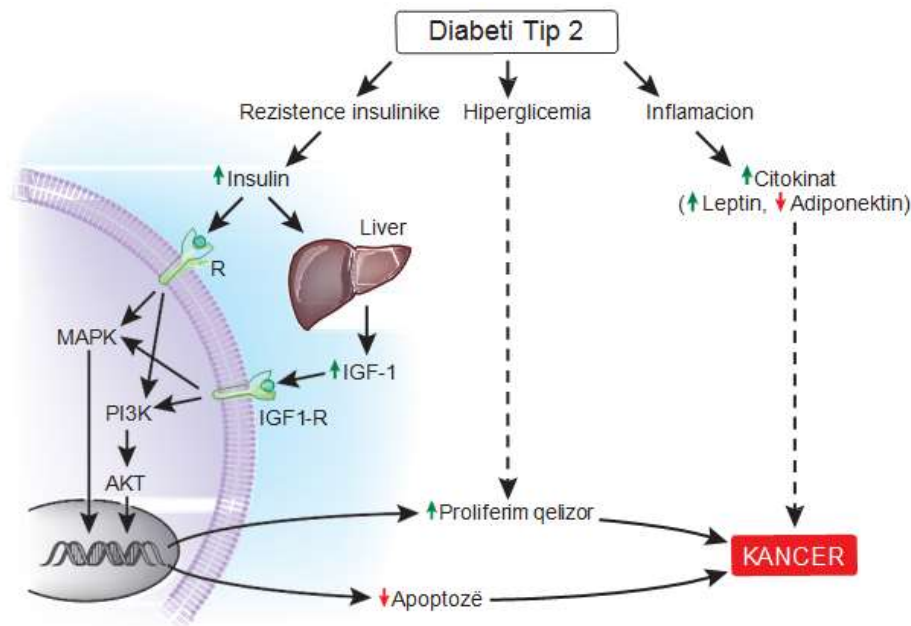


Figura 4. Mekanizmat potencialë që lidhin diabetin me përshpejtimin e zhvillimit të kancerit. Lidhja e insulinës te receptori i saj (R në figurë), sikurse lidhja e IGF-1 tek receptori IGF-1 aktivizojnë shtigjet e sinjalizimit brendaqelizor MAPK dhe PI3K/AKT që çojnë në rritjen e proliferimit qelizor dhe uljen e apoptozës. Hiperglicemia dhe inflamacioni kronik gjithashtu kontribuojnë në progresin e kancerit nëpërmjet mekanizmave të tjerë. IGF-1: faktori 1 i rritjes i ngjashëm me insulinën; IGF-1R: receptori i faktorit 1 të rritjes të ngjashëm me insulinën; IR-A: receptori A i insulinës; MAPK: proteinë-kinaza e aktivizuar nga mitogjenët; PI3K: fosfoinozotid 3-kinaza; AKT: proteinë-kinaza B.

Nivelet e larta të insulinës, në kuadër të rezistencës ndaj saj, aktivizojnë shtegun RI-A të tumorigjenezës, kurse shtegu RI-B mbetet i frenuar (down-regulated). Kjo dukuri mund të përforcohet më tepër kur kemi “up-regulation” të RI-A, çka vërehet edhe në qelizat kanceroze të mëlçisë (282). Chettouh dhe bashkëpuntorët treguan se në qelizat e KHQ me mbishprehje të receptorëve RI-A të insulinës, proliferimi qelizor nën efektin e insulinës ishte tepër i shprehur, ndërkoë që në hepatocitet normale ky proliferim mungonte tërësisht. Në kuadër të tumorigjenezës, insulina lidhet me receptorin e saj RI-A dhe, nëpërmjet proteinave të substratit të receptorit, aktivizon kaskadën sinjalizuese brendaqelizore (284). Në fakt, thuajse në të gjithë llojet e kancerit, nivelet e substratit të receptorit të insulinës (*ang.* IRS) janë gjithmonë të rritura. Proteinat e IRS-së mund të aktivizojnë proteinë kinazën e aktivizuar nga mitogjenët (MAPK) dhe shtegun e fosfoinozitol 3-kinazës/AKT (283, 284). Këto rrugë sinjalizimi përfshihen si në rritjen e qelizave dhe proliferimin e tyre, sikurse edhe në frenimin e apoptozës (Figura 4).

Hiperinsulinemia, duke rritur prodhimin e IGF-1 dhe duke frenuar prodhimin e proteinës lidhëse të IGF-1, përforcon për rrjedhojë sinjalizimin nëpërmjet receptorit të IGF-1 (IGF-1R) (285). Ashtu si në rastin e aktivizimit të RI-A, aktivizimi i IGF-1R çon në stimulimin e shtegut të MAPK dhe PI3K/AKT. Grupi LeRoith tregoi se administrimi i IGF-1 specifik për mëlçinë, tek minjtë me adenokarcinomë të implantuar rezultoi në rritje të metastazave hepatike, krahasuar me kontrollet (286). Prandaj, ka mundësi që rritja e IGF-1 e shkaktuar nga hiperinsulinemia mund të “mbështesë” rritjen e KHQ. Më shumë se 90 % e të sëmurëve me KHQ vuajnë nga cirroza (287), e cila mund të pengojë sintezën e IGF-1. Diabeti dhe obeziteti janë gjendje inflamatorë kronike që shoqërohen me nivele të larta të leptinës dhe nivele të ulura të adiponektinës (288). Leptina është një adipokinë proinflamatorë që mendohet se stimulon proliferimin qelizor dhe efektin pushtues të kancerit, ndërsa adiponektina është një adipokinë

antiinflamatorë që mendohet se redukton rritjen e tumorit. Ndonëse marrëdhënia e saktë ndërmjet leptinës, adiponektinës dhe KHQ nuk është e qartë (289), inflamacioni kronik që shoqëron diabetin mund të “mbështesë” edhe KHQ.

Në mbështetje të lidhjes midis KHQ dhe diabetit qendron dëshmia se metformina redukton rrezikun e KHQ në të sëmurët me infeksion kronik nga VHC. Një studim i vitit 2009, në të sëmurë me HKC, cirrozë dhe diabet, gjeti se incidensa 5 vjeçare e KHQ për të sëmurët që trajtoheshin me metforminë ishte 9.5 %, kurse tek ata që nuk merrnin metforminë ishte 31.2 % ($p = 0.001$). Disa studime të tjera shtesë, përfshirë një meta-analizë, treguan gjetje të ngjashme (278,279). Ndërkohë që të dhënat klinike sugjerojnë se metformina ka cilësi anti-neoplazike, modelet laboratorike mbështetëse janë kritikuar për faktin se kanë përdorur doza metformine që tejkalojnë shumë dozat klinike (290). Studimet e mëtejshme do të përcaktojnë nëse efektet anti neoplazike të metforminës lidhen me efektet e saj të drejtpërdrejta në hepatocite, apo me efektin sensibilizues ndaj inuslinës.

1.2.13 Depistimi për Diabetin në të Sëmurët me HKC dhe Disa Konsiderata Terapeutike

1.2.13.1 Kush?

Sic u përshkrua edhe më lart, të dhënat epidemiologjike tregojnë qartazi se të sëmurët me HKC janë më të prekshëm nga DT2, se sa të tjerët. Për më tepër, RI dhe diabeti kanë ndikim negativ në përgjigjen virologjike ndaj trajtimit dhe në ecurinë afatgjatë të të sëmurëve me HKC. Prandaj, autorët rekomandojnë që të gjithë të sëmurët me HKC të bëjnë *screening* për diabet, pavarësisht moshës ose historisë mjekësore. Ka gjithashtu dëshmi epidemiologjike se prevalenca e HKC është më e lartë ndër diabetikë, kështu që disa autorë e shohin të arsyeshme *screening-un* për HKC tek të sëmurët me diabet dhe alaninë transferaza (ALT) vazhdimisht të rritura (291). Të sëmurët me DT2 prezantohen shpesh me çrregullime të enzimave të mëlçisë (292); sidoqoftë, në shumicën e rasteve rritja e niveleve të ALT-së mund të përfaqësojë sëmundjen yndyrore joalkoolike të mëlçisë (NAFLD). Pavarësisht kësaj, të sëmurët me diabet dhe rritje të transaminazave duhet të testohen për hepatit C, aq më tepër kur mungojnë të dhënat për NAFLD. Autorët rekomandojnë vlerësimin individual të çdo rasti të dyshuar.

Mbetet ende e paqartë nëse duhet të bëhet *screening* për autoantitropa ndaj ishujve të pankreasit apo jo, përpara se të fillojë terapia me INF α , pasi ky i fundit akuzohet për nxitjen e dukurive autoimmune në këta ishuj. Fabris raportoi praninë e autoantitropave në 58 % të të sëmurëve me DT1 të shaktuar nga INF α (125). Opinioni aktual është se *screening-u* për antitropa ndaj ishujve të pankreasit duhet të merret në konsideratë tek të sëmurët me rrezik të lartë për DT1, siç janë për shembull të sëmurët që kanë histori familjare për DT1, të sëmurët me sëmundje të njohura autoimune dhe të sëmurët me HKC që trajtohen me INF α . Ndërkohë monitorimi periodik i glukozës në gjak duhet të bëhet gjatë dhe pas trajtimit me INF α .

1.2.13.2 Si?

Sipas udhërrëfyesve të shoqatës amerikane të diabetit (*ang.* ADA), testi standard për *screening-un* e diabetit është glicemia esëll (293). Testi me 75 g glukozë orale (*ang.* OGT) duhet të konsiderohet për të sëmurët me pre-diabet (glukoza esëll 100 – 125 mg/dL) ose me rrezik të lartë për diabet. HbA1c mbetet një mjet i rëndësishëm për ndjekjen e të sëmurëve me diabet;

sidoqoftë, studimet e fundit prospektive kanë treguar për një shoqërim të vazhdueshëm ndërmjet HbA1c dhe diabetit. Prandaj, nivelet e HbA1c në kufirin 5.7 – 6.4 duhet të konsiderohen gjithashtu pre-diabet (293). Trajtimi me INF α -RBV mund të shkaktojë anemi hemolitike, çka ul në mënyrë të gënjeshtërt nivelet e HbA1c (294). Në këtë rast, mund të jenë të vlefshme testet për fruktozaminën, që mund të përdoren edhe në rastet me hemoglobinopati të njohur.

1.2.13.3 Sa shpesh?

Për popullatën e përgjithshme të individëve më të vjetër se 45 vjeç, *screening-u* për DT2 rekomandohet çdo 3 vjet. Për të sëmurët me hepatit C *screening-u* për diabet duhet të kryhet çdo 6 - 12 muaj, për shkak të shoqërimit të fuqishëm midis këtyre dy sëmundjeve. Testimi për DT1 rekomandohet kur individi shfaq diabet pas fillimit të terapisë me INF α (Figura 5).

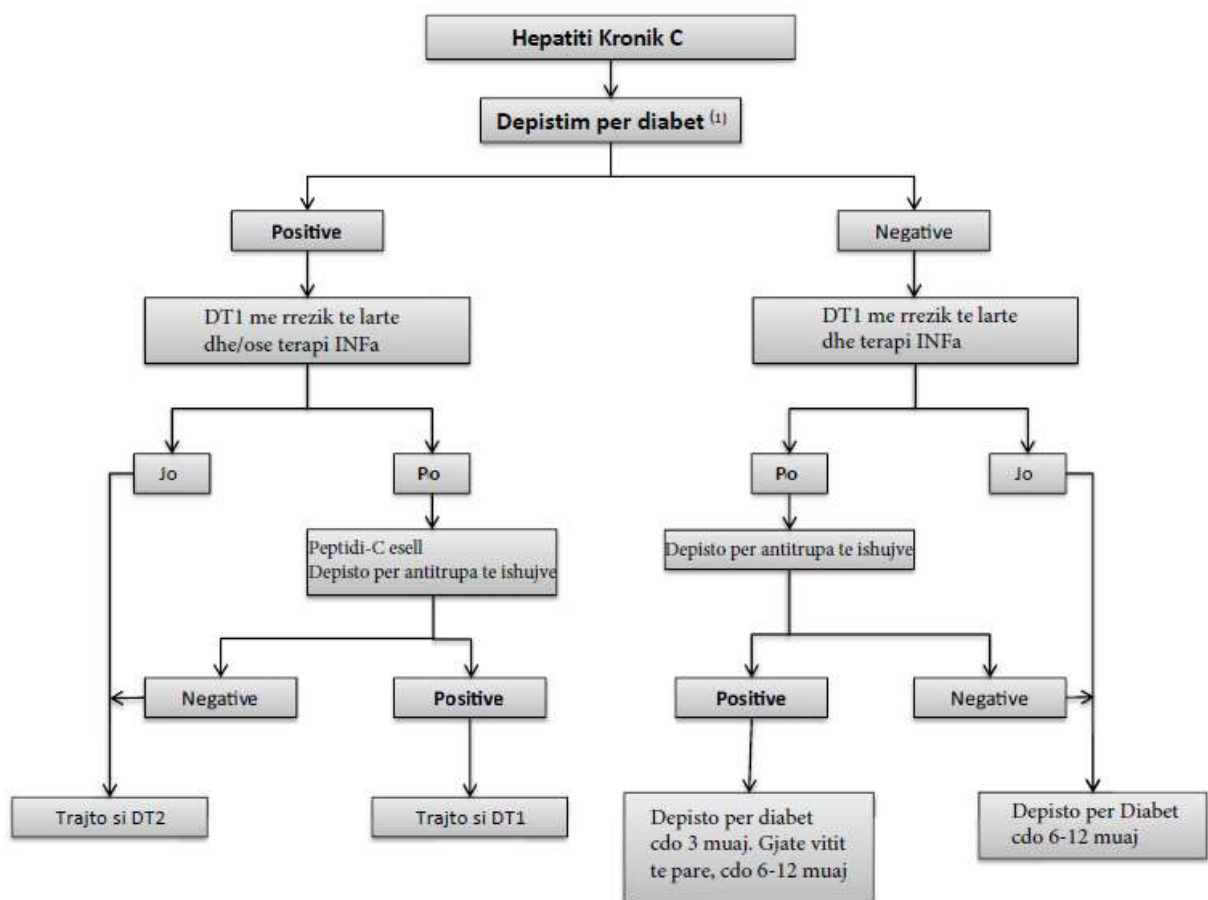


Figura 5. Algoritmi për depistimin për diabet tek të sëmurët me hepatit C

1.2.14 Konsiderata terapeutike

Në të sëmurët me HKC, diabeti duhet të trajtohet sipas udhëzimeve të shoqatës amerikane të diabetit. Gjithsesi, menaxhimi i diabetit në individë me sëmundje të mëlçisë ndërlikohet nga

efektet që jep metabolizmi i barnave në mëlçi, ndërveprimet midis barnave dhe toksiciteti potencial hepatic i disa barnave që përdoren për trajtimin e diabetit.

1.2.14.1 Rezistenca ndaj Insulinës dhe Diabeti Tip 2

Në të sëmurët me HKC dhe DT2, zgjedhja më e mirë është metformina, meqenëse nuk ka raportime se ky bar është hepatotoksik. Ndonëse nuk ka dëshmi të qarta, nëse metformina përmirëson përgjigjen e qëndrueshme virologjike apo jo, ka të dhëna në rritje se metformina lidhet në mënyrë të pavarur me reduktimin e rrezikut për zhvillimin e KHQ dhe vdekshmërinë për shkak të dëmtimit të mëlçisë (295). Sidoqoftë, metformina nuk rekomandohet në stadet e përparuara të sëmundjes së mëlçisë, sepse në këto raste rritet rreziku i zhvillimit të acidozës laktike (296).

Përdorimi i metforminës në të tjera patologji të mëlçisë, që shoqërohen me RI, të tilla si NAFLD, nuk e përmirëson histopatologjinë e heparit. Në të kundërtën, studimet e fundit lidhur me klasa të tjera të sensibilizuesve ndaj insulinës, siç janë thiazolidinedionet (TZD), kanë treguar se, në të sëmurët me NAFLD (297), ky grup barnash jep përmirësim të nivelit të ALT dhe histologjisë së heparit. TZD nuk rekomandohen në cirrozën e përparuar të mëlçisë për shkak të raportimeve për hepatit akut kolestatik.

Frenuesit e glukozidazës veprojnë drejtpërdrejt në traktin gastrointestinal (TGI). Akarboza redukton gliceminë esëll dhe gliceminë pas ngrënies, por rrit rrezikun për zhvillimin e hiperamonemisë (298) dhe mund të shkaktojë rritje të përkohshme të ALT-së.

Peptidi-1 i ngjashëm me glukagonin (*ang.* GLP-1) është hormon me origjinë nga zorra që stimulon sekretimin e insulinës. Frenuesit e dipeptidil peptidazës-4 (DPP-4) rrisin nivelin e GLP-1. Itou dhe bashkëpuntorët e tij treguan se tek të sëmurët me HKC nivelet e GLP-1 ishin shumë më të ulura se në grupet e kontrollit dhe ata me HKB; nga ana tjetër, shprehja e DPP-4 në ileum, mëlçi dhe serum, ishte shumë e rritur në grupin e të sëmurëve me HKC. Autorët përfunduan se, në grupin e të sëmurëve me HKC, shprehja e alteruar e GLP-1 mund të përfshihet në zhvillimin e intolerancës ndaj glukozës (299). Studimet e kohëve të fundit mbi GLP-1 kanë treguar rolin e tij në ngadalësimin e përparimit të NAFLD. Frenuesit e DPP-4 mund të ndikojnë edhe në eliminimin e yndyrnave nga mëlçia (300, 301). Një studim rast-kontroll vlerësoi efikasitetin dhe sigurinë e frenuesve të DPP-4 në të sëmurët me HKC; grupi raportoi reduktim të nivelit të HbA1c pa efekte anësore shoqëruese (302). Për përdorimin e tyre në sëmundjet e përparuara të mëlçisë do të duhet mbështetja e studimeve të mëtejshme. Lidhur me sulfonilurenë (SU), nuk ka ende testime për sigurinë e përdorimit të tyre në individë me sëmundje kronike të mëlçisë. Përdorimi i sulfoniluresë me gjysmëjetë të shkurtër është përgjithësisht i sigurt në individët me sëmundje të mëlçisë. Gjithsesi, të sëmurët duhet të monitorohen me kujdes për gliceminë pasi ekziston rreziku i hipoglicemisë. Meqenëse SU-të metabolohen në mëlçi dhe ekskretohen nga veshkat, përdorimi i tyre në individë me sëmundje të përpaura të mëlçisë është i kundër indikuar.

Insulina është konsideruar si bar i zgjedhur në të sëmurët me diabet dhe sëmundje të dekompensuar të mëlçisë, për shkak se gjysmëjeta e saj e shkurtër dhe përshtatja e vazhdueshme e dozës mund të shmangin hipogliceminë apo hipergliceminë. Mirëpo, një studim rast-kontroll i zhvilluar në Japoni gjeti se përdorimi i insulinës dhe gjeneratës së dytë të SU-ve rezultuan variabla të pavarur që shoqëroheshim me incidencën e KHQ (OR = 2.96) (303). Ndërkohë, studime të tjera treguan se përdorimi i metforminës u shoqërua me reduktim të rrezikut për KHQ, krahasuar me rastet që përdorën barna të grupit të sulfoniluresë (*ang.* SU

drugs) dhe insulinë (304, 305). Një meta-analizë e studimeve observacionale raportoi se insulina dhe SU-të e rrisnin rrezikun për KHQ, metformina e ulte rrezikun, kurse tiazolidinedionet (TDZ-ët) nuk e ndryshonin atë (306).

1.2.15 Konkluzione

Hepatiti C dhe diabeti melitus janë sëmundje kronike me prevalencë të lartë globale dhe përpjestime epidemike. Lidhja midis hepatitit kronik C dhe DM është theksuar nga studime të shumta të 20 viteve të fundit dhe rezulton të jetë dy drejtimore. Nga njëra anë, infeksioni me VHC bëhet shkak për shfaqjen e diabetit, kryesisht të DT2 (në raste të rralla, veçanërisht në të sëmurë që trajtohen me $INF\alpha$, mund të shfaqet DT1) dhe, nga ana tjetër, diabeti përkeqëson ecurinë e hepatitit C, ku përfshihen: rritja e rrezikut për zhvillimin e cirrozës dhe KHQ. Studimet mekanistike mbështesin hipotezën se infeksioni me VHC çon në defekte të rrugëve të sinjalizimit që përdor insulina për të prodhuar efektet e saj dhe se, ka mundësi që vetë VHC të ketë efekt të drejtpërdrejtë në dëmtimin e qelizave beta të pankreasit. Në të sëmurët me HKC, bari i zgjedhur për trajtimin e diabetit është metformina, pasi të dhënat e siguruara tregojnë se gjatë përdorimit të saj ulet në mënyrë domethënëse rreziku për zhvillimin e KHQ. Për barnat e grupeve të tjera, siç janë p. sh., TDZ-ët dhe frenuesit e DPP-4, si dhe për rolin e tyre në kontrollin afatgjatë të glicemisë në terren të HKC, priten studime të mëtejshme. E njëjta gjë mund të thuhet edhe për rolin që kanë insulina dhe SU-të në përparimin e KHQ.

Nën dritën e këtyre të dhënave, është e domosdoshme që mjekët që kujdesen për të sëmurët me HKC të jenë të vëmendshëm lidhur me rrezikun e shfaqjes së DT1 dhe DT2 dhe, për të tillë të sëmurë, të bëjnë *screening* për diabet. Përveç sa thamë, në të sëmurët me HKC, prania e diabetit duhet t'a alarmojë klinikistin lidhur me gjasast se ecuria e sëmundjes mund të jetë jo e mirë. Mbetet për t'u parë nëse barnat e rinj (si p. sh., inhibitorët e proteazave), që për trajtimin e HKC nuk bazohen te interferonet, do të reduktojnë frekuencën e diabetit tek të sëmurët me HKC apo do t'a përmirësojnë kontrollin e glicemisë nëse diabeti është tashmë i stabilizuar.

1.3 Modifikimet metabolike dhe hepatiti kronik C

Siç e përmendëm më herët në këtë punim shkencor, infeksioni nga virusi i hepatitit C (VHC) përbën një barrë shëndetësore globale të konsiderueshme, duke infektuar afërsisht 170 milion njerëz në të gjithë botën dhe me miliona raste të reja shtohen çdo vit.

Shumica e individëve të infektuar me VHC përfundojnë me hepatit kronik C (307). VHC përparon shpesh drejt cirrozës dhe karcinomës hepatoqelizore. Kohët e fundit, po theksohet gjithmonë e më shumë se VHC shkakton edhe alteracione metabolike që çojnë në hipolipidemi, steatozë metabolike, rezistencë ndaj insulinës (RI), sindromë metabolike (SM) dhe diabet (308, 309).

Në këtë kuadër, duhet theksuar se, një pjesë e ciklit jetësor të VHC lidhet ngushtë me metabolizmin e yndyrnave, dhe se në këtë lidhje përfshihen: (a) hyrja e virusit në qelizat naive, (b) infektiviteti, (c) replikimi i ARN-së, (d) grumbullimi i virusit dhe (e) sekretimi i tij [308]. Për më tepër, proteina bazë (core) e VHC (310-316) dhe proteinat e tij jo strukturore 5A marrin pjesë në shtigjet metabolike të glukozës dhe yndyrnave, që zhvillohen në qelizat e bujtësit (317-320). Përveç sa thamë, gjatë ciklit jetësor të VHC, disa nga organelet qelizore strehojnë virione dhe/ose proteina virale, çka shoqërohet me rritjen e stresit oksidativ (321) i cili, nga ana e tij, modifikon metabolizmin qelizor.

Të gjithë faktorët e përmendur, së bashku, kontribuojnë në vijim në një ortek ndryshimesh metabolike sistemike që zhvillohen te bujtësi. Gjithsesi, studimet kros-seksionale të zhvilluara te njerëzit, raportojnë të dhëna kontradiktore lidhur me alteracionet metabolike që shoqërojnë infeksionin nga VHC. Paqartësitë fillestare lidhen kryesisht me variacionet individuale, ku përfshihen faktorë të ndryshëm të marrë në studim, qofshin ata faktorë viralë apo faktorë të bujtësit. Nga ana tjetër, eliminimi i VHC gjatë trajtimit me interferon apo me barna antivirale me veprim të drejtpërdrejtë (322) krijon mundësi për të studiuar marrëdhënien shkakësore ndërmjet infeksionit me VHC dhe alteracioneve metabolike tek të njëjtët individë pa variacione individuale.

Mirëpo edhe për virusin e hepatitit B (VHB), që ka infektuar rreth 350 milion njerëz në të gjithë botën apo që shkakton cirrozë të mëlçisë dhe karcinomë hepatoqelizore (323), ka të dhëna kontradiktore përsa i përket shoqërimit ndërmjet tij dhe hipolipidemisë (324, 325). Ende nuk ka të dhëna të sigurta nëse infeksioni kronik me VHB shoqërohet me steatozë hepatike, rezistencë ndaj insulinës apo diabet (326). Madje, steatoza hepatike mund të stimulojë serokonversionin e antigjenit sipërfaqësor të hepatitit B (327). Për më tepër, të dhënat për alteracionet metabolike që shoqërojnë infeksionin nga VHB bazohen kryesisht në studimet rast-kontroll, se sa në studimet kohort për të vlerësuar ndikimin që ka pastrimi nga virusi (328). Të gjitha sa u thanë, të marra së bashku, tregojnë se alteracionet metabolike të bujtësit janë më të shprehura gjatë infeksionit me VHC, se sa gjatë infeksionit me VHB.

Kohët e fundit, indi dhjamor po trajtohet si një organ i rëndësishëm endokrin, për shkak se ky ind çliron disa adipocitokina (329). Marrëdhënia potenciale ndërmjet adipocitokinave dhe infeksionit me VHC ka tërhequr vëmendjen, pasi si infeksioni nga VHC, ashtu edhe alteracionet e adipocitokinave kanë rëndësi kritike në metabolizmin e glukozës dhe yndyrnave (330, 331). Gjithsesi, shumica e të dhënave të deritanishme janë ende jo përfundimtare.

1.3.1 Gjenomi, proteinat dhe cikli jetësor i VHC

Virusi i hepatitit C, pjesëtar i gjenit Hepacivirus i familjes Flaviviridae, ka gjenomë virale që përbëhet nga një shtresë e vetme ARN-je me polaritet pozitiv (332). Zonat e pa përkthyer të lokalizuara në fundet 5' dhe 3' të gjenomit janë pranë një pjesëze lexuese të vetme e cila kodon një poliproteinë me afërsisht 3000 aminoacide (332). Kjo poliproteinë përpunohet nga proteazat virale dhe qelizore që prodhojnë proteina strukturore dhe jo strukturore virale të maturuara. Proteinat strukturore, duke përfshirë proteinën bazë dhe glikoproteinën zarf 1 (E1) dhe E2, kodohen në rajonin terminal-N të ORF, kurse proteinat jo strukturore, përfshirë NS1, NS2, NS3, NS4B, NS5A dhe NS5B, qendrojnë në rajonin terminal-C.

Proteina bazë e VHC nuk është vetëm një përbërës i nukleokapsidës virale, por edhe një proteinë multifunktionale që modulon shprehjen e gjeneve virale dhe qelizore (333). Bashkimi i VHC kërkon praninë e një platforme me pikëza yndyrore të qelizës dhe ndërveprimet ndërmjet proteinave jo strukturore (NS5A) dhe proteinës bazë (core) (334). Këto fenomene paraqiten figurativisht në Figurën 6. Kësisoj, alteracionet metabolike që shoqërojnë infeksionin e bujtësit me VHC përfshijnë proteinën core (310-316) dhe proteinat jo strukturore. Grimcat e bashkuara shfaqen në sipërfaqen e rrjetit endoplazmatik (RE) dhe udhëtojnë në shtegun sekretor për t'u ekskretuar nga qelizat së bashku me lipoproteinat (335, 336). Në gjak, pjesëzat e VHC kanë përmasa dhe densitet heterogjen (Figura 6), sepse bashkohen me lipoproteinat e serumit dhe, për këtë arsye, marrin emërtuesën "pjesëza lipovirale" (*ang.* lipo-viro-particles, LPVs) (337).

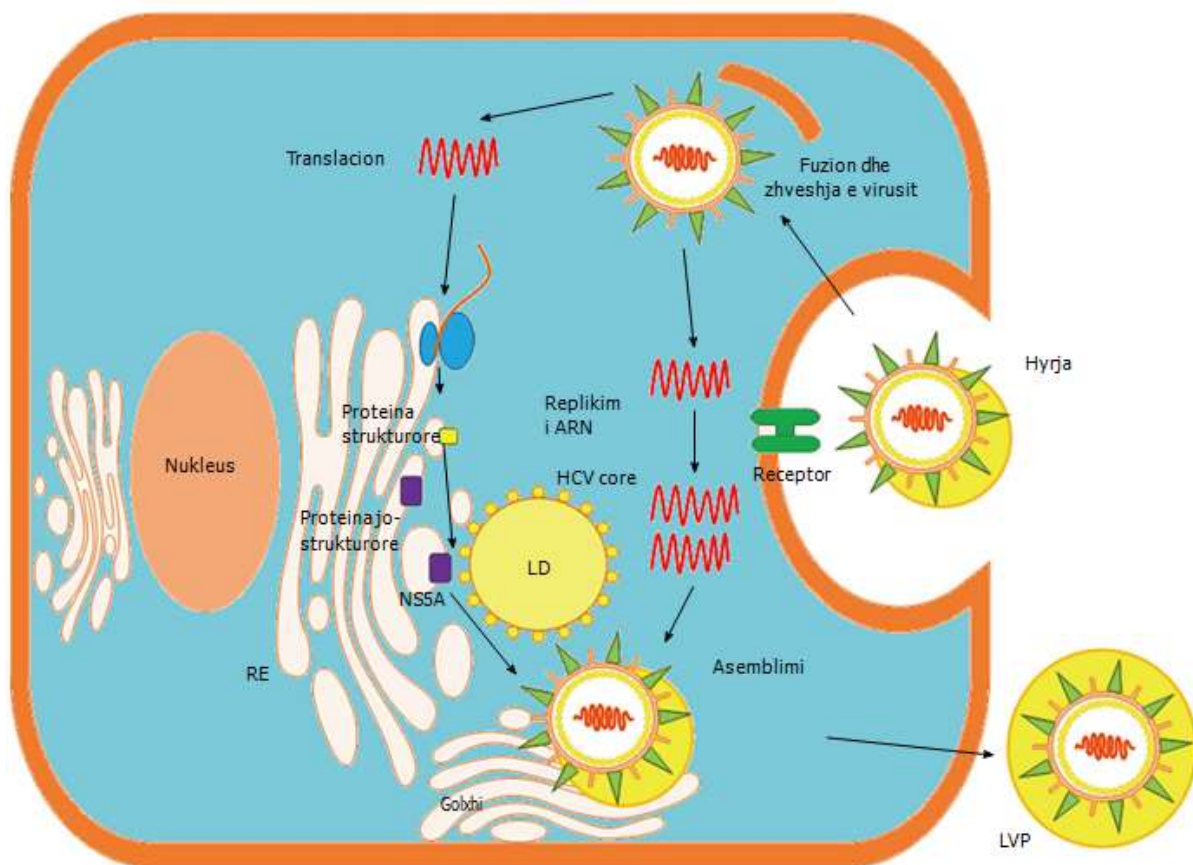


Figura 6. Cikli jetësor i virusit të hepatitisit C në hepatocit. LVP-të e virusit të hepatitisit C (VHC) hyjnë në hepatocit nëpërmjet endocitozës së ndërmjetësuar nga receptori. ARN-ja virale e çliruar përkthehet në retikulumin endoplazmik (RE), duke prodhuar një prekursor poliproteinik të vetëm, i cili pastrohet nga proteazat e bujtësit dhe ato virale. ARN me sens pozitiv replikohet nëpërmjet një ndërmjetësi me sens negativ. ARN me sens pozitiv e sintetizuar rishtas futet brenda proteinës bazë të VHC në afërsi të pikëzave lipidike (*ang.* lipid droplets), dhe glikoproteinat zarf fitohen nëpërmjet futjes në lumenin e RE-së. Pjesëzat lipovirale (*ang.* lipo-viro-particles) maturohen në RE nëpërmjet ndërveprimeve me lipoproteinat dhe dalin jashtë qelizës nëpërmjet aparatit të Golxhit. LD: pikëza lipidike; LVP: pjesëz lipovirale; Golxhi: aparati i Golxhit.

1.3.2 Modifikimet metabolike dhe VHC: studimet *in vitro*

Shumica e viruseve të hepatitisit C e kanë të vështirë të dyfishohen në kultura qelizore (338). Rrjedhimisht, për të studiuar dyfishimin e VHC (339) përdoren gjerësisht qelizat që strehojnë replikime subgjenomike të tij. Ndonëse është shumë efektiv, sistemi replikues nuk është në gjendje të prodhojë pjesëza infektive të VHC. Nga ana tjetër, një nga shtamet e VHC të gjenotipit 2 mund të prodhojë pjesëza virale që janë infektive edhe në kultura qelizore (340, 341). Pjesëzat virale të VHC që prodhohen në kultura qelizore (*ang.* VHCkq), janë në gjendje të shkaktojnë infeksione afatgjata në shimpanzetë dhe minjtë që jetojnë me mëlçi të transplantuar nga njeriu (342). Pseudopjesëzat e VHC (*ang.* VHCppz) janë nukleokapsida retrovirale të rrethuara nga një mbështjellë lipidike që, nga ana e saj, përmban komplekse të mirëfillta glikoproteinike të VHC (343). Pseudopjesëzat e VHC përbëjnë një sistem ideal për të studiuar lidhjen e tyre me receptorin, hyrjen në qelizë dhe prodhimin e antitropava kundrejt tyre (344). Shumica e të dhënave që dalin nga studimet *in vitro* të VHC përdorin sistemet e lartpërmendura.

1.3.2.1 Metabolizmi i yndyrave

Cikli jetësor i VHC në qelizat hepatike lidhet ngushtësisht me shtigjet metabolike të yndyrave dhe kolesterolit. VHC ndikon në metabolizmin e yndyrave të bujtësit nëpërmjet tri mënyrave, që janë: (a) stimulimi i lipogjenezës, (b) frenimi i shpërbërjes së lipideve dhe (c) frenimi i eksportit të tyre (308). Këto paraqiten skematikisht në Figurën 7. Steatoza hepatike e ka origjinën nga këto fenomene.

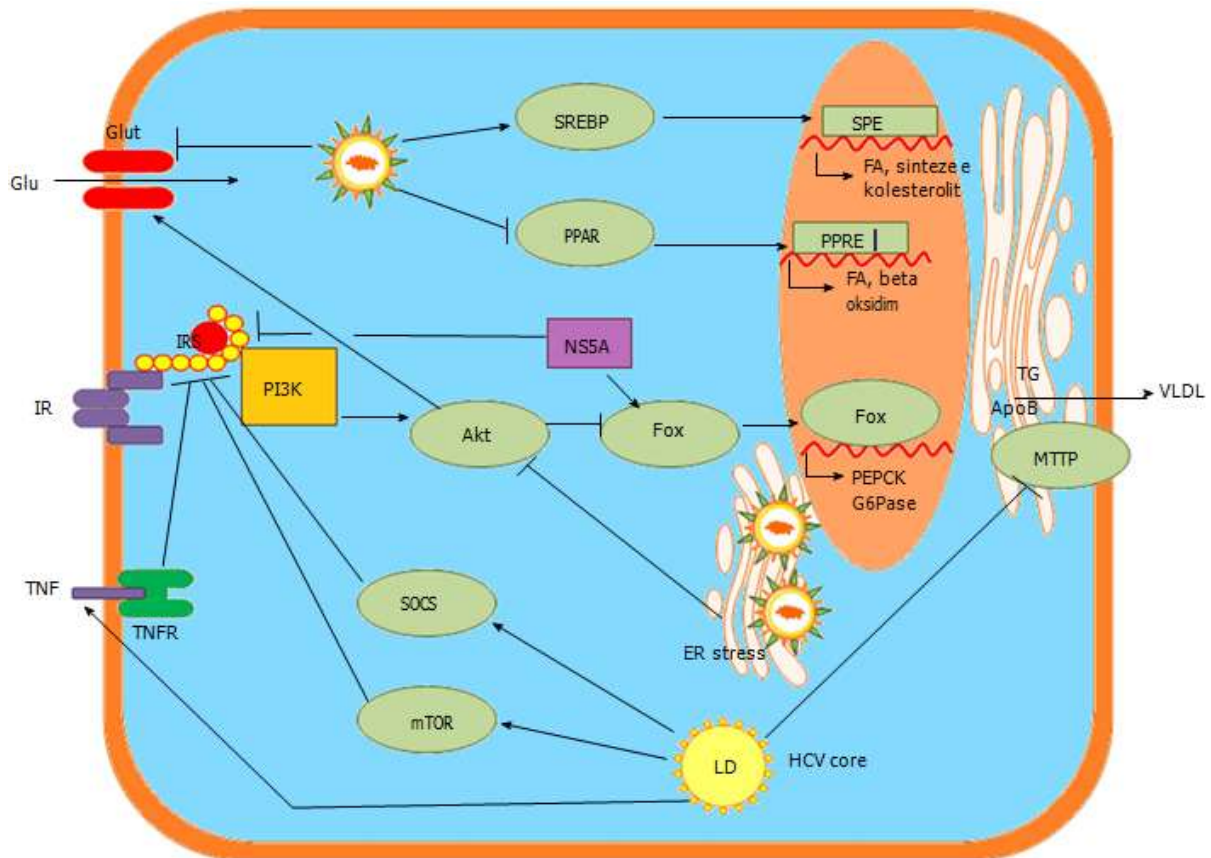


Figura 7. Alteracionet metabolike të lidhura me virusin C të hepatitisit në hepatocit.

Aktivizimi i proteinave SREBP falë këputjes proteolitike. Prekursorët e SREBP mbeten në membranat e RE të lidhura ngushtë me familjen e proteinave SCAP dhe INSIG. Në kushte të përshtatshme, proteinat SCAP shkputen nga INSIG dhe shoqërojnë prekursorët e SREBP drejt aparatit të Golxhit, ku dy proteazat S1P dhe S2P këpusin prekursorët proteinikë dhe çlirojnë në citoplazmë formën përfundimtare të proteinave SREBP. Forma përfundimtare e tyre migron drejt bërthamës, ku aktivizon promotorin e gjeneve që kodojnë për proteinat që kapin dhe metabolojnë kolesterolin. I gjithë procesi kontrollohet nga niveli i kolesterolit në qelizë. SREBP: proteinat rregulluese element-lidhëse të steroleve; PPAR: receptorët e aktivizuar të peroksizomeve; Glu: glukozë; Glut: transportues glukozë; ER: retikulumi endoplazmik; SRE: element përgjigjeje SREBP; FA: acid yndyror; PPRE: element përgjigjeje PPAR; PI3K: fosfatidilinositid 3-kinaza; Akt: proteinë kinaza B; Fox: koka transkriptuese; PEPCK: fosfoenolpiruvat karboksikinaza; G6Pase: glukozë-6-fosfataza; IR: receptor insulinik; IRS: substrat për receptorin insulinik; NS5A: proteina 5A jo-strukturale e VHC; TG: trigliceride; ApoB: apolipoproteina B; MTP: proteina transferuese trigliceride mikrozomale; VLDL: lipoproteinat me densitet shumë të ulët; SOCS: supresori i proteinave sinjalizuese të citokinave; mTOR: targeti mamalian i rapamicinës; TNF: faktori i nekrozës tumorale; TNFR: receptori i faktorit të nekrozës tumorale; LD: pikëz lipidike

Stimulimi i lipogjenezës: Për të kuptuar stimulimin e lipogjenezës është i nevojshëm rikujtimi i konceptit të "up-regulation", sepse pas infeksionit me VHC vihet re "up-regulation" i enzimave që marrin pjesë në sintezën e acideve yndyrore (AY) dhe kolesterolit. Fillimisht merren në shqyrtim disa faktorë transkriptues që lidhen me sekuenca të ADN-së që përmbajnë sterole. Këta faktorë emërtohen përgjithësisht si proteina rregullatore që lidhen me sterole e ADN-së. (*ang.* sterol regulatory element-binding proteins – SREBPs) (308, 345). Në gjendje inaktive, këto proteina fiksohen në cipën e bërthamës qelizore dhe në membranat e rrjetit endoplazmatik (RE). Kur aktivizohen, gjë që është e zakonshme në prani të niveleve të ulura të kolesterolit në qeliza, këto proteina këputen dhe domeni i tyre terminal zhvendoset drejt bërthamës. Pjesa e shkëputur lidhet më pas me sterole e sekuecave të ADN-së, çka përkthehet si sinjal për sintezën e proteinave ose enzimave shtesë që do të marrin pjesë në kapjen dhe sintezën e steroleve. Sterolet e formuara rishtas (*de novo*) frenojnë veprimtarinë e mëtejshme të proteinave SREBP sipas parimit të feedback-ut qelizor (309, 310, 346, 347). Nga ana tjetër, gjatë infeksionit me VHC, edhe sintaza e acideve yndyrore, që është një enzimë për sintezën *de novo* të AY, pëson dukurinë e "up-regulation", çka çon në rritjen e sintezës së acideve në fjalë. Këto vëzhgime tregojnë se sa e rëndësishme është dukuria e "up-regulation" për sintezën *de novo* të AY dhe kolesterolit që, në fund të fundit, janë përbërës yndyrorë të rëndësishëm edhe për dyfishimin e VHC. E vërteta është se, duke frenuar aktivizimin e këtyre proteinave bllokohet edhe dyfishimi i VHC. Kjo gjë arrihet falë trajtimit me 25-hidroksikolesterol (348), kolesterol 25-hidroksilazë apo me izoenzimën – 1 të substilizinë/keksinës ose proteazën e zonës – 1. E njëjta gjë mund të thuhet për një produkt të shtegut metabolik të mevalonatit, që prodhohet gjatë sintezës së kolesterolit. Ky produkt quhet lipidi geranilgeranil. Ai rrit dyfishimin e VHC, edhe kur ky dyfishim është bllokuar më parë nga lovastatina (349, 350). Në rastin e dytë, frenimi i disa enzimave që marrin pjesë në biosintezën e triglicerideve (si acil Co – sintaza) dhe kolesterolit (si acil Co – kolesterol – aciltransferaza) ka të njëjtin efekt bllokues në dyfishimin e VHC.

Alteracione të tjera të shtigjeve metabolike përfshijnë proteinë kinazat dhe shtigjet metabolike të sfingolipideve, të cilat janë jetike për dyfishimin eficient të VHC (351).

Frenimi i shpërbërjes së yndyrnave: VHC frenon beta oksidimin e lipideve në mitokondre, çka çon në djegie të pamjaftueshme të yndyrnave në hepatocite (352).

Frenimi i eksportit të yndyrnave: Studimet në kafshë kanë zbuluar se VHC frenon largimin e yndyrnave nga mëlçia, duke frenuar proteinën e transferimit të triglicerideve në mikrozome (353).

Proteinat virale dhe alteracionet metabolike që lidhen me këto proteina: Proteina *core* e VHC ul shprehjen dhe veprimtarinë e receptorit që aktivizon proliferimin e peroksisomeve (*ang.* peroxisome proliferator activating receptor – PPAR α/γ) në hepatocite (354). Proteina *core* e VHC lokalizohet në membranën e vezikulave lipidike dhe, që aty, stimulon grumbullimin e yndyrnave në mëlçi, duke aktivizuar shtegun SREBP – 1c (312, 313). Përveç kësaj, është raportuar edhe ndërverpimi *in vitro* ndërmjet proteinës "core" dhe apolipoproteinës II (314).

Nga ana tjetër, sugjerohet gjithashtu se proteina "core" e VHC ndërvepron drejtpërdrejt me receptorin alfa të retinoidit X, i cili konsiderohet një rregullator i transkriptimit që kontrollon shumë funksione qelizore, ku përfshihet edhe metabolizmi i yndyrnave. Në disa gjenotipe specifike, proteinca "core" e VHC sillet si faktor patogjenik që përfshihet gjithashtu në: (a)

grumbullimin e pikëzave të yndyrës, (b) shprehjen e gjeneve lipogjenike dhe/ose (c) veprimtarinë e proteinave lipogjenike (355). Te VHC me gjenotip 3a (G3a), zëvendësimi i aminoacideve ndodh në pozicionin 182 dhe 186, kurse te gjenotipi 1b (G1b) ky zëvendësim ndodh në amino acidin 70/Q. Në të dyja rastet vihen re çrregullime të metabolizmit të yndyrave që, me kalimin e kohës, pasohen nga procesi i steatozës (356). Steatoza hepatike haset zakonisht tek të sëmurët e infektuar nga gjenotipi 3 i VHC, ndoshta për shkak të efektit të drejtpërdrejtë të proteinës “core” (357). Mekanizëm tjetër shpjegues, është ndërveprimi midis NS5A dhe apolipoproteinës AI, i vëzhguar in vitro, dhe bashkëlokalizimi i proteinës core/NS5A i vëzhguar në pikëzat lipidike të citoplazmës (318, 319). Shprehja e NS5A në qelizat e hepatomës shoqërohet me rritjen e formimit të pikëzave yndyrore, për shkak të stimulimit të lipogjenezës dhe shprehjes transkripcionale të koaktivatorit të PPAR γ -1 α dhe diacilglicerolaciltransferazës-1.

MicroARN 122: Ndonëse mikroARN 122 (mir 122) stimulon grumbullimin e ARN-së virale dhe shtegun metabolik të mevalonatit, roli i saj në këtë grumbullim nuk është i drejtpërdrejtë, sepse frenimi i *mir 122* nuk ndikon në shpejtësinë e sintezës së ARN-së (358).

1.3.2.2 Metabolizmi i glukozës

Shtigje të ndryshuara: VHC shkakton “down-regulation” të proteinave GLUT 2, që transportojnë glukozën në brendësi të hepatociteve. Nga ana tjetër, VHC shkakton “up-regulation” të gjeneve që kodojnë për fosfoenolpiruvat karboksikinazën (PEPCK) dhe glukozë 6-fosfatazën (G6P-azë), të cilat janë enzimat që kufizojnë shpejtësinë e glukoneogjenezës hepatike. PEPCK dhe G6P-aza rregullohen nga faktorët transkriptues fox O1 (*ang.* forkhead box O1). Në të sëmurët e infektuar nga VHC vihet re rënie e fosforilimit të Fox O1, çka shoqërohet me grumbullimin e këtij faktori në bërthamë (359). VHC modulon edhe kaskadën sinjalizuese brendaqelizore, ku përfshihen proteinë kinaza B/targeti i rapamicinës/S6kinazë 1 (Akt/mTOR/S6K1), çka lidhet me rritjen e prodhimit të faktorit të nekrozës tumorale (*ang.* TNF). VHC shkakton gjithashtu “down-regulation” të GLUT 4 dhe “up-regulation” të PCK2, ndryshime këto që çojnë në rezistencë ndaj insulinës (shih Figurën 7).

Proteinat virale dhe roli i tyre në alteracionet e metabolizmit të glukozës: Proteinat e VHC grumbullohen në mitokondri dhe RE ku, falë përfshirjes së proteinë kinazës mitogjene p 38, stimulojnë stresin oksidativ. Proteinat virale aktivizojnë faktorin nuklear kappa B (360) dhe degradimin proteozomik të substratit të receptorit të insulinës (*ang.* IRS-1 dhe IRS-2), duke çuar kështu në bllokimin brendaqelizor të sinjaleve të insulinës. Në shumicën e rasteve, efektet e proteinave virale të VHC janë gjenotip specifike (361). NS5A e VHC thuhet se lidhet drejtpërdrejt me rritjen e glukoneogjenës së varur nga FoxO1 dhe me hegzokinazën 2 që është enzima e parë që kufizon shpejtësinë e glikolizës (320). NS5A e VHC shkakton edhe rritje të fosforilimit të serinës në IRS-1, duke penguar kështu veprimtarinë metabolike dhe duke kontribuar në rezistencën ndaj insulinës (317) (shih Figurën 7).

VHC dhe organelet qelizore: Ka të dhëna të shumta se proteinat e VHC që lokalizohen në mitokondri, luajnë rol të rëndësishëm në çrregullimet metabolike që shoqërojnë HKC, pasi këto proteina pengojnë veprimtarinë normale të mitokondreve. Në këto veprimtari përfshihen: modifikimi i flukseve metabolike, oksidimi i AY, gjenerimi dhe eliminimi i stresit oksidativ dhe apoptoza (362). Vëmendje të veçantë ka tërhequr PPAR- γ , për shkak të rolit të tyre në kontrollin e metabolizmit të yndyrave hepatike. Infeksioni me VHC shkakton gjithashtu stres të RE, çka shoqërohet me “up-regulation” të PGC-1alfa (363).

Modifikimet metabolike të gjeneralizuara: Studimet tregojnë se VHC provokon çrregullime të hershme të glikolizës, shtegut metabolik të pentozë fosfatit dhe ciklit të acidit citrik. Këto çrregullime e zhvendosin veprimtarinë biosintetike të bujtësit në drejtim të replikimit dhe shpërhapjes së virusit. Të tilla efekte, në kushtet e replikimit të shpejtë viral dhe stresit të rritur qelizor, pasohen nga zhvendosja kompensatore e metabolizmit drejt ruajtjes së homeostazës energjetike të qelizës. Rrjedhimisht, gjatë infeksionit kronik me VHC, cikli jetësor i qelizës ngadalësohet, sepse përgjigjja metabolike adaptohet për t'i përdorur substratet drejt sigurimit të energjisë qelizore, dhe jo drejt veprimtarisë normale biosintetike të qelizës (364). Po ashtu, vihet re se lehtësohet shumë më tepër cikli i acidit citrik, se sa glikoliza (365). Studime të tjera tregojnë se VHC shkaktonte aktivizim të receptorëve të acidit retinoik, çka shoqërohet me rritjen e nivelit të kolesterolit dhe AY në qelizë që, nga ana e tyre, prodhojnë rënie të theksuar të nivelit të glukozës në brendësi të qelizës. Ndërkohë vihet re edhe aktivizimi i kinazës që lidhet me integrinën, duke favorizuar kështu hyrjen e virusit në qelizë.

1.3.3 Modifikimet metabolike dhe VHC: studimet në kafshë

Studimet te minjtë transgjenikë, ku është përdorur proteina “core” e VHC, kanë treguar se ka rritje të theksuar të stresit oksidativ dhe aktivizim të shprehur të sistemit të pastrimit, ku përfshihen katalaza dhe glutationi (366,367). Kjo gjetje, së bashku me aktivizimin e PPAR α (368) mund të lidhet me zhvillimin e steatozës që stimulohet gjatë infeksionit me VHC (366). Në një linjë tjetër me proteina “core” të minjve transgjenikë, shprehja e proteinës “core” çonte në reduktimin e veprimtarisë së MTP dhe të densitetit të VLDL hepatike dhe eksportit të tyre nga këto qeliza (353). Studimet në kafshë treguan gjithashtu se stimulimi i steatozës nga proteina “core” e VHC shoqërohet me frenimin e gjenit të leptinës në yndyrnat viscerale dhe me hipoadiponektinemi. (369). Nga ana tjetër, studimet treguan çrregullimin e gjeneve që përfshihen në metabolizmin e yndyrnave, ku përfshihen 3-hidroksi-metilglutaril-koenzimë A sintaza, apolipoproteina AII, apolipoproteina Ci, acil-CoA - tioesteraza dhe proteina I, lidhëse e acideve yndyrore (370). Te minjtë transgjenikë, steatoza hepatike shoqërohej me rënie të nivelit të triglicerideve dhe pakësim të sekretimit të tyre, kurse lipogjeneza e shprehur evidentohet nga maturimi dhe translokimi në bërthamë i SREBP1c (329). Një popullatë kineze e infektuar nga VHC shfaqti çrregullime në shtigjet metabolike të taurinës, glicerolfosfolipideve, acidit arakidonik dhe acideve biliare parësore (371).

1.3.4 Modifikimet metabolike dhe VHC: studimet në njerëz

Studimet kros-seksionale të bëra te njerëzit, tregojnë se konfonduesit kryesorë për alteracionet metabolike janë gjenotipi i VHC, profili bazik i glukozës dhe etnia. Alteracionet metabolike dhe komplikacionet që shoqërojnë infeksionin me virusin e hepatitit C renditen si më poshtë (Figura 8).

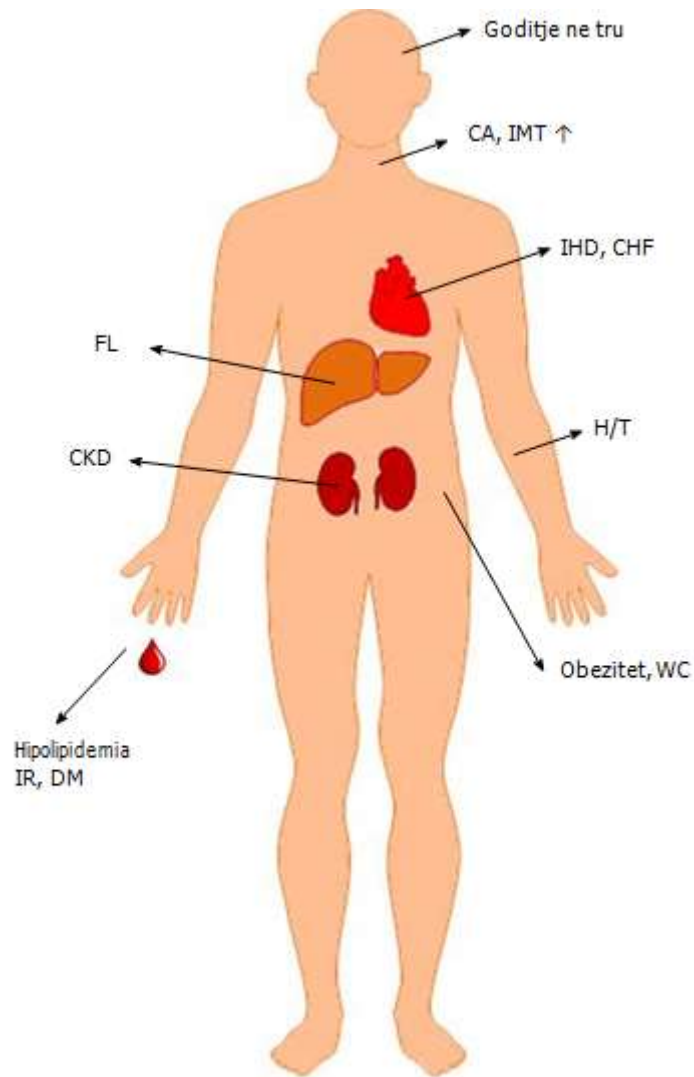


Figura 8. Alteracionet metabolike të lidhura me virusin C të hepatitis dhe eventet kardiovaskulare, të dhëna nga studimet në njerëz. CA: ateroskleroza karotide; IMT: trashësia e medias së intimas; IHD: sëmundja ishemike e zemrës; CHF: insuficenca kongjестive e zemrës; FL: mëlci e dhjamosur; H/T: hipertension; WC: perimetri i këllqeve; IR: rezistenca insulinike; DM: diabeti melitus; CKD: sëmundja kronike e veshkave

Steatoza hepatike dhe hipolipidemia: Prevalenca e përgjithshme e steatozës hepatike tek të sëmurët me HKC, është rreth 55 %, d.m.th., më e lartë se tek individët e painfektuar (372). Ndryshe nga NAFLD, që zakonisht shoqërohet me hiperlipidemi (373), HKC karakterizohet nga prania e hipolipidemisë, ku përfshihen: hipokolesterolemia, hipotrigliceridemia dhe vlerat e ulura të LDL-kolesterolit (374, 375). Tek të sëmurët me HKC, prania e NAFLD përbën një faktor rreziku për zhvillimin e fibrozës së avancuar dhe sindromës metabolike (SM). Tek të sëmurët me HKC gjenotip 3, steatoza hepatike lidhet me ngarkesën virale dhe hipolipideminë, por nuk lidhet me faktorët metabolikë dhe, për këtë arsye, përkufizohet si “steatozë virale”. Në të sëmurët me gjenotip 1, 2 dhe 4, steatoza duket se është pasojë e rezistencës ndaj insulinës dhe sindromës metabolike. Rrjedhimisht, në këto raste, steatoza konsiderohet si “steatozë metabolike” (376-378). Rol qendror në steatozën që zhvillohet në terren të HKC, mund të luajë proteina që i transferon trigliceridet në mikrozome (*ang.* microsomal transfer triglyceride protein-MTTP). Steatoza “virale”, që vihet re në gjenotipin 3, nuk kontribuon dukshëm në

fibrozën e mëlcisë ndërsa, tek të sëmurët me gjenotip 1 dhe 3, rezistenca ndaj insulinës (RI) lidhet në mënyrë të pavarur me fibrozën (379). Hipolipidemia haset më shpesh në gjenotipin 3 (380). Studimet e një popullate kaukaze treguan se, të sëmurët me HKC gjenotip 1 dhe polimorfizëm të interleukinës 28B (IL-28B), patën vlera më të larta të kolesterolit total dhe LDL-kolesterolit, por vlera më të ulura të triglicerideve; nga ana tjetër, shfaqën prevalencë më të ulët të RI se sa të sëmurët me lloje të tjera gjenotipesh (381).

Rezistenca ndaj insulinës, diabeti, sindromi metabolik dhe obeziteti: Studime të shumta kanë treguar se, krahasuar me grupet e kontrollit, të sëmurët me HKC kanë prevalencë më të lartë të rezistencës ndaj insulinës, diabetit, sindromës metabolike dhe obezitetit (rritje të nivelit të yndyrave të mezenterit) (382-385). Rezistenca ndaj insulinës (RI) shfaqet e lartë tek të sëmurët me nivele të larta të ARN-së dhe gjenotip 1, 2, 3 dhe 4 (386, 387), ndonëse RI ishte më e zakonshme në të sëmurët me gjenotip 1 dhe 4, se sa në ato me gjenotip 2 dhe 3 (388). Nga studimet e të sëmurëve aziatikë me gjenotip 1 dhe 2, mbetet ende e paqartë marrëdhënia dozë-përgjigje në raport me nivelin e ARN-së dhe rezistencën ndaj insulinës (381, 389). Sindroma metabolike u shfaq më e shpeshtë në të sëmurët me gjenotip 1, se sa në ato me gjenotip 2, dhe korrelonte në mënyrë domethënëse me mbishprehejen e SOCS-3 (390). Tek të sëmurët me HKC, por që nuk vuanin nga diabeti, u vu re se RI nuk korrelonte me vireminë (391). Prevalenca e fibrozës dhe cirrozës rezultoi më e lartë tek hispanikët, se sa tek afroamerikanët, çka tregon se etnia dhe indeksi i masës trupore (*ang.* BMI) kanë lidhje individuale me këto aspekte të sëmundjes përkatëse (392). Obeziteti visceral korrelonte me ngarkesën e lartë virale dhe dëmtimin histologjik, kryesisht në moshat e shkuara (> 60 vjeç) me nivel të ulët të adiponektinës (393).

Ngjarjet kardiovaskulare: Ndonëse të sëmurët e infektuar nga VHC kanë profil të favorshëm lipidik, shumë studime kanë treguar se infeksioni në vetvete luan rol negativ në sëmundjet kardiovaskulare. Lidhur me këtë, është vënë re se të sëmurët me HKC, krahasuar me grupe normale kontrolli kanë: (a) cirkumferencë më të madhe të belit, (b) nivele më të larta të presionit arterial (394, 395), (c) prevalencë më të rritur të sëmundjeve kronike të veshkës (396), (d) aksidente më të shpeshta ishëmike të trurit (397) e zemrës dhe (e) trashje më të theksuar të intimitës e medias arteriale (indeks i ateriosklerozës), me përfshirje të shpeshtë të arterive karotis (398). Megjithatë, trashja e intimitës, pllakat ateromatoze të arterieve karotis dhe sëmundja koronare e zemrës korrelonin në mënyrë domethënëse me infeksionin nga VHC, vetëm pas axhustimit për faktorët “klasikë” të riskut kardiovaskular, veçanërisht të nivelit të LDL-kolesterolit dhe presionit sistolik.

Këto rezultate çojnë në sugjerimin se VHC ndikon në sistemin kardivaskular nëpërmjet rrugëve jo konvencionale dhe jo nëpërmjet modifikimeve metabolike që shkakton vetë virusi, siç janë p. sh., RI dhe profili pozitiv i lipoproteinave, të cilat mund të balancojnë njëra-tjetrën (399). Për më tepër, u vu re se niveli i ARN-së virale shoqërohej në mënyrë të pavarur me dëmtimet ateriosklerotike, si në fazat e hershme të trashjes së intimitës arteriale, edhe në fazat e vonshme të formimit të pllakave ateriosklerotike. Opinioni i deritanishëm që lidh HKC me ngjarjet kardiovaskulare mbetet: pushtimi i drejtpërdrejtë i indeve kardiovaskulare nga virusi dhe inflamacioni sistematik (400).

1.3.4.1 Studimet longitudinale

Kombinimi i peginterferonit alfa (pegINF- α) me ribavirinë ka shërbyer si “kurë” për një pjesë të konsiderueshme të të sëmurëve me HKC, sidomos në të sëmurët me gjenotip të favorshëm të IL-28B (401). Nivelet e kurimit janë përmirësuar edhe më tepër pas zëvendësimit të terapive

që kishin bazë interferonin, me agjentët që veprojnë drejtpërdrejt (*ang.* DAA) (322). Në këtë mënyrë, duke krahasuar profilet metabolike të të sëmurëve me HKC, para dhe pas trajtimit me terapi antivirale, krijohen kushte për të kuptuar modifikimet metabolike dhe manifestimet e tyre pas pastrimit nga VHC.

Faktorët parashikues të dështimit të terapisë antivirale: Faktorët që parashikojnë dështimin e terapisë kundër VHC janë: (a) cirkumferenca e lartë e belit (402), (b) rezistenca ndaj insulinës për gjenotipet 1, 2, 3 dhe 4 (403, 404), (c) niveli i lartë i ARN-së virale përpara trajtimit, (d) mosha e vjetër (për gjenotipin 1 b) (405), (e) niveli i ulët i kolesterolit total dhe LDL-kolesterolit për gjenotipin 1, 2 dhe 3), (f) steatoza (për jo G3) (406, 407), dhe (g) niveli i lartë i acidit urik (408). Ndonëse steatoza shoqërohet me rënie të përgjigjes së qëndrueshme virologjike, në të sëmurët Kaukazë me gjenotip 1, ky efekt lehtësohet nga prania e IL-28B. Nga ana tjetër, studimet tregojnë se, në të sëmurët me HKC gjenotip 3 dhe përgjigje virale të qëndrueshme, steatoza parashikon në mënyrë të pavarur rishfaqjen e sëmundjes (409, 410). Po ashtu, në të sëmurët që nuk kanë sindromë metabolike, RI nuk parashikon SVR (411, 412).

Steatoza hepatike dhe hipolipidemia: Studimet tregojnë se eliminimi i steatozës hepatike dhe hipolipidemisë është raportuar vetëm në të sëmurët me HKC gjenotip 3, por jo në gjenotipat e tjerë (413). Gjithsesi, të dhënat e grumbulluara po tregojnë se eliminimi i hipolipidemisë nuk lidhet me gjenotipin (414). Në një studim ku alteracionet e yndrynave ishin gjenotip specifike, autorët vunë re se, nga pastrimi i virusit përfitonin më tepër të sëmurët me gjenotip 2, se sa të sëmurët me gjenotip 1 (309).

Rezistenca ndaj insulinës, diabeti, sindroma metabolike dhe obeziteti: Ndër të sëmurët me HKC që nuk kanë çrregullime bazike të glukozës, klirensi i VHC nuk e redukton rrezikun e intolerancës ndaj glukozës (415). Nga ana tjetër, një studim tjetër zbuloi se në të sëmurët me HKC por jo diabetikë, VHC përmirëson funksionin e qelizave të pankreasit (416). Të dhënat lidhur me efektet gjenotip-specifike janë edhe më të ndryshme. P. sh., çrënjësja e VHC reduktonte incidencën e DT2 në të dy gjenotipet 1 dhe 2 (417). Megjithatë, RI reduktohej 12 javë pas trajtimit në të sëmurët me përgjigje të qëndrueshme virologjike dhe gjenotip 1, por e njëjta gjë nuk ndodhte në ata me gjenotip 2 dhe 3 (418). Edhe në një studim tjetër me të sëmurë që vuanin nga HKC gjenotip 1 e që kishin RI përpara fillimit të trajtimit, pastrimi nga virusi rezultoi me përmirësim të HOMA-IR, 24 javë pas trajtimit (419).

Një studim prospektiv, ku u përfshinë të sëmurë jo diabetikë me HKC gjenotip 2, 3 dhe 4, nuk gjeti diferenca në RI si para, edhe 24 javë pas trajtimit antiviral, ndonëse të sëmurët shfaqën përgjigje të qëndrueshme virologjike. Por, nga ana tjetër, studimi tregoi se, 24 javë pas trajtimit pati RI *de novo* në të sëmurët pa përgjigje të qëndrueshme virologjike (non-SVR), krahasuar me të sëmurët që patën përgjigje të qëndrueshme (SVR), pavarësisht llojit të gjenotipit (420). Rezultatet e mësipërme tregojnë se ndjekja e të sëmurëve > se 24 javë pas trajtimit është thelbësore për të studiuar ndryshimet e favorshme të metabolizmit të glukozës pas pastrimit të VHC, sidomos në të sëmurët me gjenotip 1. Një studim tjetër me të sëmurë që bënë transplant ortotopik të mëlçisë, u vu re se sindroma metabolike shoqërohej fuqishëm me përparimin e fibrozës hepatike (421). Nga ana tjetër, mbipesha dhe obeziteti i të sëmurëve para transplantit shoqërohej me rrezik të lartë për zhvillimin e diabetit pas transplantit, krahasuar me të sëmurët që kishin HKB (422). Një studim tek të sëmurët me HKC gjenotip 1 tregoi se indeksi i lartë i obezitetit visceral lidhej në mënyrë të pavarur me steatozën, dhe se kishte korrelacion të drejtpërdrejt me ngarkesën virale (423).

Ngjarjet kardiovaskulare: Një studim kohort retrospektiv i zhvilluar në Angli me 4809 të sëmurë me HKC dhe 71 668 kontrolle të ndjekur për 3 vite, (424) nuk tregoi diferenca në incidencën e infarktimit të miokardit ndërmjet të sëmurëve me HKC dhe atyre që nuk e kanë këtë sëmundje. Përkundrazi, një studim kohort prospektiv në Taivan, që zgjati 16 vjet, tregoi vdekshmëri më të lartë nga sëmundjet cirkulatore dhe renale tek të sëmurët anti-HCV pozitiv, se sa tek të sëmurët anti-HCV negativ (425). Disa studime kohort të kohëve të fundit të zhvilluara në popullatën taivaneze, kanë treguar se terapia antivirale në të sëmurët me HKC shoqërohet me reduktim të incidencës kumulative 8 vjeçare kardiovaskulare (426,427). Këto raporte konfliktuale sugjerojnë rëndësinë që ka kohëzgjatja e ndjekjes së të sëmurëve (ndoshta më shumë se 8 vjet) në vlerësimin e efekteve që ka HKC në ngjarjet kardiovaskulare. Sëmundjet kardiometabolike që shoqërojnë HKC dhe përmirësimi i tyre pas klirensit viral, janë listuar në Tabelën 1.

Tabela 1. Rikthyeshmëria e sëmundjeve kardiometabolike të lidhura me virusin e hepatitit C pas pastrimit të virusit nga qarkullimi

Sëmundjet kardiometabolike të lidhura me VHC	Rikthyeshmëria pas pastrimit të virusit nga qarkullimi	Referencat
Hipolipidemia	Po	309, 385, 413, 414
Steatoza hepatike	Po	413
Obeziteti	Jo	385
Intoleranca ndaj glukozës, rezistenca insulinike dhe diabeti	Jo	385, 415
	Po	417-420
Ngjarjet kardiovaskulare	Jo	424
	Po	425-427

1.3.4.2 Infeksioni me VHC dhe alteracionet e adipocitokinave

Adipocitokinat përfaqësohen nga leptina (428), adiponektina (429-438), frenuesi-1 i aktivizuesit të plazminogjenit (*ang.* PAI-1) (439), visfatina (440), proteina 4 që lidh retinolin (441,4 42) dhe rezistina (443-447).

Leptina: Në një studim me 42 të sëmurë, niveli i leptinës ishte më i lartë tek të sëmurët që vuanin nga HKC, se sa te kampioni i kontrollit (424).

Adiponektina: Të dhënat në lidhje me alteracionet e adiponektinës dhe korrelacionin e tyre me ngarkesën virale janë shumë të ndryshme. P. sh., të sëmurët me HKC gjenotip 3 shfaqën nivele më të ulura të adiponektinës, se sa ata me gjenotipe të tjera (429). Të sëmurët me ngarkesë të lartë virale dhe gjenotip 2 shfaqën shoqërim domethënës me nivele të ulura serike të adiponektinës (429). Në të sëmurët me gjenotip 4, niveli i adiponektinës rritet gjatë përparimit të fibrozës hepatike, por nuk ka lidhje me ngarkesën virale (429). Në të sëmurët me gjenotip 1 dhe 3 adiponektina shoqërohet me steatozë vetëm te meshkujt [409]. Rezistenca ndaj insulinës u shoqërua nga rënia e adiponektinës në gjenotipin 3, por jo në gjenotipin 1 (432).

Niveli i adiponektinës reduktohet ndjeshëm në të sëmurët me gjenotip 3 dhe 1 (433). Mbetet ende e paqartë nëse pastrimi nga virusi prodhon rritje apo rënie të nivelit të adiponektinës. Kjo paqartësi lidhur me infeksionin nga VHC dhe alteracionet e adiponektinës mund të ketë si shpjegim heterogjenitetin e patologjive të heparit apo veçoritë metabolike dhe reaksionet imune të të sëmurëve që përfshihen në studime të ndryshme. Tek të sëmurët me HKC, fibroza e mëlçisë shoqërohet me nivel të lartë të adiponektinës, kurse steatoza shoqërohet me nivel të ulët të saj. Për më tepër, adiponektina ka korrelacion negativ me RI, steatozën hepatike dhe sindromën metabolike (437). Studimet kanë treguar rolin pozitiv të adiponektinës serike gjatë përgjigjes imune specifike kundër VHC (433). P. sh., pas përgjigjes së qëndrueshme virale, tek të sëmurët me gjenotip 4, reduktimi i nivelit të adiponektinës (431) mund të pasqyrojë “rikthimin” e fibrozës hepatike dhe hipotrigliceridemisë, kurse rritja e adiponektinës në të sëmurët me gjenotip 3 (448) mund të tregojë për përmirësimin e steatozës hepatike (438).

PAI-1: niveli i frenuesit-1 të aktivizimit të plazminogjenit u identifikua si faktor parashikues pozitiv i përgjigjes ndaj terapisë me bazë interferonesh (439).

Visfatina: nuk u gjet korrelacion ndërmjet visfatinës dhe gjenotipit, ngarkesës virale dhe përgjigjes terapeutike me interferon/ribavirinë (440).

RBP4: Të sëmurët me HKC patën nivele më të ulura të RPB 4 se subjektet e kontrollit. Nivelet e rritura të RPB4 lidheshin me nivelin e ulët të alaninë aminotransferazës, hiperlipideminë dhe rezistencën e lartë ndaj insulinës (441). Po ashtu, vetëm të sëmurët me përgjigje të qëndrueshme virale patën nivele të larta të RBP 4 pas trajtimit, krahasuar me nivelet para trajtimit (441).

Resistina: Hiper-rezistinemia është raportuar vazhdimisht tek të sëmurët me HKC (443-446). Kjo pamje ndryshon pas pastrimit viral dhe tregon për fibrozë të moderuar deri të rëndë (445) por nuk ka lidhje me përgjigjen ndaj terapisë (447).

1.3.5 Përmbledhje dhe nevoja për studime prospektive

Bazat për alteracionet metabolike që shoqërojnë infeksionin me virusin e hepatitit C janë trajtuar me detaje në literaturë. Ato janë përfutur duke përdorur sisteme in vitro dhe modele në kafshë. Sidoqoftë, gjatë studimeve në njerëz, faktorë të ndryshëm që lidhen me virusin apo me bujtësin mund të errësojnë alteracionet metabolike dhe komplikacionet shoqëruese që i dedikohen VHC. Në faktorët viralë, kryesori mbetet ende gjenotipi i VHC, kurse në faktorët e bujtësit përfshihen: (a) gjenotipi IL-28B, etnia dhe gjendja metabolike bazale. Studimet prospektive në të sëmurë që kanë përfunduar terapinë antivirale, krijojnë shansin për të studiuar homeostazën e mirfilltë metabolike dhe për të përcaktuar një qëndrim të personalizuar ndaj të sëmurëve me HKC. Meqenëse jemi në periudhën e barnave me veprim të drejtpërdrejtë, që pothuajse çrrënjosin tërësisht VHC nga organizmi, sfidat e ardhshme për hepatologët mbeten pyetjet: 1. A janë të rikthyeshme alteracionet metabolike dhe kardiovaskulare që shoqërojnë infeksionin me VHC dhe 2. Cili prej këtyre alteracioneve përkeqësohet pas trajtimit me terapi antivirale, edhe kur pastrimi nga virusi është i sigurt. Këto zbulime do të ndihmojnë në personalizimin e kujdesit ndaj të sëmurëve me HKC.

1.4 Hepatiti B dhe metabolizmi i glukozës

Siç e kemi përmendur edhe më herët në këtë punim shkencor, infeksioni kronik me VHB ka prevalencë të lartë në të gjithë botën (449) dhe përbën një çështje të rëndësishme të shëndetit

publik, pasi 350 milion njerëz janë bartës kronikë të virusit (450). Më kalimin e viteve, infeksioni kronik nga VHB përbën rrezik për zhvillimin e cirrozës, insuficiencës hepatike, kancerit të mëlçisë dhe karcinomës hepatoqelizore (KHQ) (451, 452). Infeksioni nga VHB lidhet gjithashtu me ngjarje ekstrahepatike ku përfshihen artralgië, poliarteriti nodoz (PAN), glomerulonefriti (GN), etj. (453). Në këtë sfond, vëzhgimet e mëparshme sugjerojnë se një tjetër manifestim ekstarheptik i infeksionit nga VHB është edhe diabeti melitus (454).

Një nga treguesit parësor të zhvillimit të DM është rezistenca ndaj insulinës (RI) (455, 456). Studimet e mëparshme sugjerojnë se proteina X e VHB (*ang.* HBx) dëmton rrugën e sinjalizimit të insulinës, duke çuar kështu në shfaqjen e RI (455, 457, 458). Studimet eksperimentale të minjtë sugjerojnë se rritja e HBx shkaktonte hiperglicemi dhe dëmtim të metabolizmit të glukozës nëpërmjet stimulimit të glukoneogenezës ose prodhimit të glukozës nga hepari (459).

Nga 10 artikujt e marrë në shqyrtim, 7 janë të tipit kohort, 2 janë studime rast-kontrolli dhe i fundit është studim kros-seksional. Në tabelën përkatëse janë listuar viti i studimit, lloji i studimit, vendi përkatës, numri i subjekteve, parashikuesit e çregullimit të glukozës, lloji i raporteve, axhustimet për faktorët konfondues dhe cilësia e studimit. Më tepër se gjysma e studimeve janë realizuar ndër popullatën kineze dhe shumica e tyre ka përllogaritur raportin e gjasave (*ang.* OR). Kampionët e studiuar luhaten nga 81 subjekte deri në 13.685 (460, 461). Shumica e studimeve e kanë kryer vëzhgimin e tyre duke vlerësuar rrezikun e sëmundjeve të ndryshme që çregullojnë metabolizmin e glukozës ndër të sëmurët me HKB (455, 457, 458, 460, 462-465).

Shumica e studimeve të përfshira janë realizuar në popullatën aziatike. Ndër 10 studimet e kryera, 8 prej tyre raportuan për një lidhje domethënëse ndërmjet infeksionit me VHB dhe dëmtimit të metabolizmit të glukozës, çka tregojnë nga toleranca e ulët ndaj glukozës, çregullimi i glicemisë esëll, diabeti melitus, rezistenca ndaj insulinës dhe sindroma metabolike. Dy studimet e tjera që përdorën si vlerësim të ecurisë, diabetin melitus dhe rezistencën ndaj insulinës, nuk gjetën një lidhje të tillë pozitive ndërmjet infeksionit me VHB dhe çregullimit të metabolizmit të glukozës.

Bazuar në këto të dhëna, mund të konkludohet se lidhja ndërmjet VHB dhe çregullimit të metabolizmit të glukozës sugjerohet nga dëshmia e artikujve të përfshirë në studim. Gjithsesi, nuk mund të thuhet ende me siguri se çregullimet e metabolizmit të glukozës shkaktohen nga VHB.

1.5 Efektet anësore të mjekimit me Peginterferon α -2a

1.5.1 Çfarë është peginterferon α -2a

Peginterferon α -2a përbëhet nga proteina humane që ndihmojnë trupin të luftojë infeksionet virale.

Peginterferon α -2a përdoret për të trajtuar hepatitin kronik B ose hepatitin kronik C tek adultët, dhe për të trajtuar hepatitin kronik C tek fëmijët që janë të paktën 5 vjeç.

Peginterferon α -2a mund të përdoret gjithashtu është për gjendje të tjera shëndetësore, por përshkrimi i tyre del jashtë qëllimit të këtij punimi shkencor.

Pavarësisht dobishmërisë së përdorimit të këtij agjenti për trajtimin e hepatiteve kronike, përdorimi i tij mund të shoqërohet me infeksione kërcënuese për jetën, çrregullime autoimune, probleme serioze me gjendjen shpirtërore dhe sjelljen, sikurse edhe me goditje cerebrale. Efektet anësore të peginterferon α -2a përshkruhen në vijim.

1.5.2 Efektet anësore të Peginterferon α -2a

Në bazë të ashpërsisë së tyre, efektet anësore të peginterferon α -2a klasifikohen në madhore dhe minore. Këto efekte shfaqen nga aplikimi subkutan i peginterferon α -2a.

1.5.2.1 Efektet anësore madhore

Efektet anësore madhore kërkojnë ndihmën e specializuar të stafit mjekësor sapo ato shfaqen. Efektet anësore madhore mund të jenë të shpeshta, por ka edhe efekte anësore madhore që shfaqen më rrallë.

Të zakonshme:

- feçe të zeza, të errëta
- të dridhura
- kollë
- dekurajim
- ndjesi e të qenit i trishtuar ose bosh shpirtërisht
- ethe
- nervozizëm
- mungesë e oreksit
- humbje e interesit apo kënaqësisë
- dhimbje shpine ose anësore
- urinim të dhimbshëm ose të vështirë
- lëkurë të zbehtë
- gulçim
- dhembje fyti
- lodhje
- probleme me gjumin
- probleme me përqendrimin
- ulcera, plagë, ose pika të bardha në gojë
- gjakderdhje e pazakontë ose mavijosje
- lodhje apo dobësi e pazakontë

Më pak të zakonshme:

- dhembje kockore
- dhembje gjoksi ose siklet
- konfuzion
- konstipacion
- gjendje depresioni

- marrje mendsh
- lëkurë dhe flokë të thatë
- të fikët
- rrahje të shpejta të zemrës
- ndjenja e të ftohtit
- rënie e flokëve
- dhembje koke
- zhurma në zemër
- urtikarie
- zë i ngjirur ose i ulur
- ndjesia sikur koka është pa peshë
- krampe muskulore dhe ngurtësi
- lëkurë e zbehtë
- frymëmarrje e shpeshtë dhe sipërfaqësore
- ngadalësim i ritmit të zemrës
- teshtima
- dhembje stomaku
- shtrëngim në gjoks
- vështirësi në frymëmarrje gjatë efortit fizik
- shtim në peshë

1.5.2.2 Efektet anësore minore

Disa efekte anësore të peginterferon α -2a mund të mos kenë nevojë për kujdes mjekësor. Ndërsa trupi fillon të mësohet dhe përshtatet me barin, këto efekte anësore mund të zhduken. Stafii mjekësor mund t'i ndihmojë të sëmurët për parandalimin ose reduktimin e këtyre efekteve anësore, por konsulta me mjekun është e nevojshme nëse ndonjë nga efektet anësore të listuara në vijim vazhdon, ose nëse i sëmuri është i shqetësuar për to.

Të zakonshme:

- dhembje shpine
- formim i vezikulave ose koreve, acarim, kruajtje, ose skuqje të lëkurës
- lëkurë e plasaritur, e thatë, me luspa
- diarre
- gojë e thatë
- frikë
- ndjesi e të ftohtit të pazakontë, dridhje
- rënie ose hollimi i flokëve
- dhembje të muskujve ose të artikulacioneve
- nervozizëm
- mpirje
- dhembje
- rash

- skuqje
- cikatrice ose shenja në lëkurë
- hidhërim
- dhembje stomaku
- enjtje
- dhembje dhe ndjeshmëri e shtuar
- ndjesi shpimi gjilpërash
- ulcerime
- të vjella
- ndjesi e të ngrohtit

Më pak të zakonshme:

- thartirë në stomak (refluks)
- gromësima
- turbullim i pamjes
- djegie në gjoks
- mostretje e ushqimit
- probleme me kujtesën
- diskomfort ose pështjellim i stomakut

Në disa raste mund të kemi dhe ndryshim të aftësisë për të dëgjuar ose edhe humbje të dëgjimit.

1.5.4 Efektet anësore të peginterferon α -2a sipas sistemeve

1.5.4.1 Efektet anësore të përgjithshme

Gjatë studimeve të hepatitit C, të paktën 1 efekt serioz anësor u raportua në 10 % të të sëmurëve me hepatit kronik C (HKC) dhe në 19 % të të sëmurëve me HKC të infektuar me virusin HIV. Efekti më i zakonshëm anësor ishte infeksionet bakteriale (përfshirë sepsis, osteomielit, endokardit, pielonefrit, pneumoni). Efekte të tjera anësore të rënda ishin vetëvrasja, ideja vetëvrasëse, psikoza, agresioni, ankthi, abuzimi me droga, angina, mosfunksionimi hepatic, mëlçia e dhjamosur, kolangiti, aritmitë, diabeti melitus, dukuritë autoimune (si p. sh., hipertiroidizmi, hipotiroidizmi, sarkoidoza, lupusi sistemik eritematoz, artriti reumatoid), neuropatitë periferike, anemia aplastike, ulcera peptike, gjakderdhjet gastrointestinale, pankreatiti, koliti, ulcera korneale, embolizmi pulmonar, koma, mioziti, hemorragjia cerebrale, purpura trombotike trombocitopenike, çrregullimet psikotike dhe halucinacionet.

Efektet më të shpeshta anësore ishin reaksionet psikiatrike (ku përfshihej depresioni, pagjumësia, nervozizmi, ankthi), simptomat e ngjashme me gripin (të tilla si lodhja, pireksia, mialgjia, dhembja e kokës, rigori muskolor), anoreksia, nauzeja dhe të vjellat, diarreja, artralgjia, alopecia dhe pruriti. Çrregullimet psikiatrike, sindroma gripale (p. sh., letargjia, lodhja, dhembja e kokës), çrregullimet dermatologjike, çrregullimet gastrointestinale dhe anomalitë laboratorike (trombocitopenia, neutropenia, anemia) ishin arsyet më të zakonshme për ndërprerjen e terapisë.

Në eksperimentet klinike, të sëmurët me hepatit kronik B (HKB) kishin efekte anësore të ngjashme me të sëmurët që vuanin nga HKC. Efektet më të shpeshta ose të rëndësishme anësore në studimet e hepatitit B ishin infeksionet (sepsisi, apendiciti, tuberkulozi, gripi), afshet e hepatitit B, purpura trombocitopenike trombotike, pireksia, dhembjet e kokës, lodhja, mialgjiti, alopecia dhe anoreksia. Terapia u ndërpre më së shpeshti për shkak të anomalive laboratorike (neutropenia, trombocitopenia, ngritja e ALT) (466-470).

1.5.4.2 Efektet anësore në sistemin nervor

Shumë të zakonshme (10 % ose më shumë): Marrje mendsh (deri në 89 %), dhembje koke (deri në 56 %), probleme me përqëndrimin etj.

Të zakonshme (1 % deri në 10%): Vertigo, sinkop, migrenë, dëmtim i kujtesës, dobësi, hipoestezi, hiperestezi, parestezi, dridhje, humbje e shijes, përgjumje, zhurmë në veshë.

Jo të zakonshme (0.1 % deri 1 %): neuropati periferike, humbje e dëgjimit.

Të rralla (0.01 % deri 0.1 %): hemorragji cerebrale, koma, konvulsione, paralizë e fytyrës.

Frekuenca e panjohur: ishemi cerebrale, korea dhe akatizi.

Raportim të tjera: konvulsione, dëmtim i dëgjimit (468, 469, 471).

Dhembje koke (monoterapia: deri në 54 %, terapia me kombinim: 43 %), marrje mendsh përjashtuar vertigo (monoterapia: 16 %, terapia me kombinim: 14 %), dhe dëmtim i kujtesës (monoterapia: 5 %, terapia me kombinim: 5 %) në të sëmurët me HKC.

Tinitus (zhurma në vesh) është raportuar në deri në 2 % të të sëmurët me HKC të infektuar me HIV e që janë trajtuar me peginterferon alfa-2a plus ribavirinë.

Një mashkull 40-vjeçar i bashkëinfektuar me virusin e hepatitit C dhe HIV përjetoi korea dhe akatizi (lëvizje të pavullnetshme) gjatë terapisë me peginterferon alfa-2a. Atij i'u administrua peginterferon alfa-2a subkutan 180 mcg në javë dhe ribavirinë orale 1 gr në ditë. Në javën e 20-të të terapisë, i sëmuri u paraqit në klinikë duke u ankuar për nervozizëm, vështirësi në gjumë dhe lëvizje të pavullnetshme koreiforme të theksuara, me aktivitet mioklonik të gjymtyrëve të sipërme dhe të poshtme. Ai u diagnostikua me korea dhe akatizi. Ai u trajtua me ropinirol, propranolol dhe klonazepam. Peginterferon alfa-2a dhe ribavirina u ndërpre në dhe pas 5 ditësh (468, 469, 471) i sëmuri nuk shfaqti më asnjë nga simptomat e mësipërme.

1.5.4.3 Efekte të tjera anësore

Shumë të zakonshme (10 % ose më shumë): shenjat/simptomat e gripit, lodhje/asteni (deri në 65 %), pireksi (deri në 54 %), lodhje (deri në 51 %), astmë (deri në 30%), dhembje (deri në 11 %), çrregullime të përgjithshme të mekanizmit të rezistencës (deri në 12 %).

Të zakonshme (1 % deri në 10 %): ethe, dridhje, dhembje në gjoks, sëmundje të ngjashme me gripin, gjendje e keqe e përgjithshme, letargji, dridhje, afshe të nxehta, etje, infeksione (fungale, virale, bakteriale), edemë periferike.

Të rralla (0.01 % deri 0.1 %): Hiperpigmentim i mukozës, otitis i jashtëm, mbidozë të substancave psikoaktive.

Frekuenca e panjohur: Infeksionet bakteriale (p. sh., sepsis, osteomielit, endokardit, pielonefrit, pneumoni, apendicit, tuberkuloz) (468, 469, 472).

Simptomat dhe shenjat e ngjashme me gripin (lodhje/asteni [monoterapi: 56 %, terapia me kombinim: 65 %], piroksia [monoterapia: deri në 54 %, terapia me kombinim: 41 %], ngurësim muskolor [monoterapia: 35 %], dhembje [monoterapi: 11 %, terapia me kombinim: 10 %]) dhe çrregullime të përgjithshme të mekanizmave të rezistencës (monoterapia: 10 %, terapia me kombinim: 12 %) janë raportuar tek të sëmurët me HKC.

Efektet anësore më të zakonshme ose të rëndësishme të raportuara gjatë studimeve të hepatitit B përfshijnë infeksionet (sepsis, apendicit, tuberkuloz, grip).

Lodhja është raportuar në 24 % të të sëmurëve gjatë studimeve të hepatitit B (468, 469, 472).

1.5.4.4 Efektet anësore muskuloskeletike

Tek të sëmurët me HKC (468, 469) janë raportuar kryesisht: mialgjitë (monoterapia: deri në 37 %, terapia me kombinim: 40 %), artralgitë (monoterapia: 28 %, terapia me kombinim: 22 %) dhe dhembjet e shpinës (monoterapia: 9 %, terapia me kombinim: 5 %).

Shumë të zakonshme (10 % ose më shumë): mialgja (deri në 44 %), artralgja (deri në 32 %).

Të zakonshme (1 % deri në 10 %): dhembje shpine, artrit, dobësi muskulore, dhembje e kockave, dhembje në qafë, dhembje muskulo-skeletike.

Të rralla (0.01 % deri 0.1 %): miozitis.

Frekuenca e panjohur: Rabdomioliza (468, 469).

1.5.4.5 Efektet anësore hematologjike

Shumë të zakonshme (10 % ose më shumë): neutropenia (deri në 40 %), anemia (deri në 28 %), limfopenia (deri në 14 %).

Të zakonshme (1 % deri 10 %): trombocitopena, limfadenopatia.

Të rralla (0.01 % deri 0.1 %): Pancitopenia.

Shumë të rralla (më pak se 0.01 %): anemia aplastike, purpura trombocitopenike idiopatike ose trombotike.

Frekuenca e panjohur: Leukopenia, ulja e hemoglobinës, ulja e numrit absolut të qelizave CD4 + (pa ulje të përqindjes së qelizave CD4 +).

Raportime të tjera: Aplazia e pastër e qelizave të kuqe (468, 469, 473-476).

Tek të sëmurët me HKC është raportuar: neutropenia (monoterapia: 21 %, terapia me kombinim: deri në 40 %), limfopenia (monoterapia: 3 %, terapia me kombinim: 14 %), anemia (monoterapia: 2 %, terapia me kombinim: deri në 14 %) dhe trombocitopenia: 5 %, terapia me kombinim: deri në 8 %).

Tek të sëmurët që përdorën peginterferon alfa-2a plus ribavirinë për 48 javë është raportuar neutropenia e moderuar (numri absolut i neutrofileve [*ang.* ANC] 0.5 deri në 0.749 x 10 [9]/L: 24 %) dhe e rëndë (ANC më pak se 0.5 x 10 [9]/L: 5 %).

Në një studim, të sëmurët me HKC dhe fibrozë të avancuar ose me cirrozë dhe trombocite deri në 50,000/mm³ u trajtuan për 48 javë. Anomalitë laboratorike hematologjike në 20 javët e para përfshinin: numër absolut të neutrofileve më pak se 750/mm³ (30 %), hemoglobinë më pak se 10 g/dL (26.3 %) dhe trombocite më pak se 50.000/mm³ (13 %).

Neutropenia (40 %), anemia (14 %) dhe trombocitopenia (8 %) janë raportuar edhe gjatë trajtimit me peginterferon alfa-2a plus ribavirinë tek të sëmurët me HKC të infektuar me HIV. Te këta të sëmurë, numri i trombociteve ra nën 50.000/mm³ (monoterapia: 10 %, terapia me kombinim: 8 %) dhe hemoglobina më pak se 10 g/dL (monoterapia: 7 %, terapia me kombinim: deri në 28 %).

Anomalitë laboratorike (trombocitopenia, neutropenia, anemia) ishin ndër arsyet më të zakonshme për ndërprerjen e terapisë.

Efektet anësore më të shpeshta ose të rëndësishme të raportuara gjatë studimeve të hepatitisit B përfshijnë purpurën trombotike trombocitopenike (468, 469, 473-476).

1.5.4.6 Efektet anësore gastrointestinale

Efektet anësore gastrointestinale ishin ndër arsyet më të zakonshme për ndërprerjen e terapisë.

Tek të sëmurët me HKC është raportuar: nauzeja/të vjellat (monoterapia: 16 %, terapia me kombinim: 11 %), dhembjet abdominale (monoterapia: 15 %, terapia me kombinim: 8 %), goja e thatë (monoterapia: 6 %, terapia me kombinim: 4 %), dhe dispepsia (monoterapia: më pak se 1%; terapia me kombinim: 6 %).

Tek të sëmurët e bashkëinfektuar (HKC + HIV) është raportuar keilitis deri në 2 % (468, 469, 472).

Shumë të zakonshme (10 % ose më shumë): përzierje (deri në 40 %), diarre (deri në 26 %), nauzea/të vjella (deri në 25 %), dhembje abdominale (deri në 15 %), të vjella (deri në 13 %), dhembje në epigastër (deri në 12 %).

Të zakonshme (1 % deri në 10 %): gojë e thatë, dispepsi, disfagi, ulcera në gojë, gjakderdhje gingivale, glosit, stomatit, fryrje, gastrit, gingivit, keiliti, konstipacion.

Të pazakonshme (0.1 % deri 1 %): gjakderdhje gastrointestinale.

Të rralla (0.01 % deri 0.1 %): hiperpigmentimi i gjuhës, ulcera peptike, pankreatit.

Frekuenca e panjohur: koliti, koliti ishemic, reaksioni pankreatik i kthyesëm (d.m.th., rritja e amilazës/lipazës me apo pa dhembje abdominale).

Raportime të tjera: pigmentim i gjuhës (468, 469, 472).

1.5.4.7 Efektet anësore psikiatrike

Efektet anësore psikiatrike ishin ndër arsyet më të zakonshme për ndërprerjen e terapisë.

Shumë të zakonshme (10 % ose më shumë): pagjumësia (deri në 36 %), nervozizëm/ankth (deri në 33 %), nervozizmi (deri në 28%), depresioni (deri në 27 %).

Të zakonshme (1 % deri në 10 %): probleme të përqëndrimit, ndryshime të humorit, ankth, agresivitet, çrregullime emocionale, ulje e dëshirës seksuale.

Të pazakonshme (0.1 % deri 1 %): ide të vetëvrasjes, halucinacione.

Të rralla (0.01 % deri 0.1 %): vetëvrasje, çrregullime psikotike.

Frekuenca e panjohur: psikoza, rikthimi i abuzimit me droga/mbidozimi, dëmtimi i dëshirës, reduktimi i kënaqësisë seksuale, mosfunksionimi seksual, mania, çrregullimet bipolare.

Raportime të tjera: ide për vetëvrasje (468, 469, 477).

Tek të sëmurët me HKC janë raportuar: irritueshmëria/ankthi/nervozizmi (monoterapia: 19 %, terapia me kombinim: 33 %), pagjumësia (monoterapi: 19 %, terapia me kombinim: 30 %), depresioni (monoterapia: 18 %, terapia me kombinim: 20 %), problemet e përqëndrimit (monoterapia : 8 %, terapia me kombinim: 10 %), dhe ndryshimet e humorit (monoterapia: 3 %, terapia me kombinim: 5 %).

Prekja e përgjegjshmërisë dhe apatia u raportuan në deri në 2 % të të sëmurëve me HKC të infektuar me HIV e që u trajtuan me peginterferon alfa-2a plus ribavirinë.

Tek të sëmurët meshkuj të trajtuar me peginterferon alfa-2a plus ribavirinë janë raportuar: pakësimi i dëshirës seksuale dhe mosfunksionimi seksual (468, 469, 477).

1.5.4.8 Efektet anësore dermatologjike

Efektet anësore dermatologjike ishin ndër arsytet më të zakonshme të raportuara për ndërprerjen e terapisë.

Tek të sëmurët me HKC janë raportuar: alopecia (monoterapia: deri në 23 %, terapia me kombinim: 28 %), pruriti (monoterapia: 12 %, terapia me kombinim: 19 %), dermatiti (monoterapia: 8 %, terapia me kombinim: 16 %), dhe ekzema (monoterapia: 1 %; terapia me kombinim: 5 %).

Lipodistrofia e fituar është raportuar në deri në 2 % të të sëmurëve me HKC të infektuar me HIV e që janë trajtuar me peginterferon alfa-2a plus ribavirinë.

Çrregullimet e lëkurës të shoqëruara me terapi kombinuëse kanë përfshirë shpërthimet lichenoidë dhe skuqjet makulopapulare (469, 478, 479).

Shumë të zakonshme (10 % ose më shumë): alopecia (deri në 28 %), pruriti (deri në 25 %), dermatiti (deri në 16 %), skuqjet (deri në 16 %), lëkura e thatë (deri në 13 %).

Të zakonshme (1 % deri në 10 %): djersitja e shtuar, ekzema, psoriaza, urtikariet, çrregullimet në lëkurë, reaksionet fotosensitive, djersitjet gjatë natës, herpes simpleks.

Të pazakonshme (0.1% deri 1 %): infeksionet e lëkurës.

Shumë të rralla (më pak se 0.01 %): sindroma Stevens-Johnson, nekroliza toksike epidermike, angioedema, eritema multiforme.

Frekuenca e panjohur: erupcionet e lichenoidëve, skuqjet makulopapulare, sindroma Sweet e shkaktuar nga droga.

Raportime të tjera: reaksione serioze të lëkurës (469, 478, 479).

1.5.4.9 Efektet anësore lokale

Reaksionet në vendin e injektimit (monoterapia: 22%, terapia me kombinim: 23%) janë raportuar në pacientët me HKC.

Çrregullimet e lëkurës të shoqëruara me terapi kombinuëse kanë përfshirë nekrozë të lëkurës në vendin e injektimit të peginterferon alfa-2a (469,479).

Shumë të zakonshme (10% ose më shumë): reaksionet në vend të injektimit (deri në 28%)

Frekuenca e panjohur: nekrozë e lëkurës në vendet e injektimit, hiperpigmentim rreth/mbi vendin e injektimit (469,479).

1.5.4.10 Efektet anësore hepatike

Shumë të zakonshme (10 % ose më shumë): ALT e rritur (deri në 27 %).

Të zakonshme (1 % deri 10 %): dekompensimi hepatic.

Jo të zakonshme (0.1 % deri 1 %): mosfunksionimi hepatic.

Të rralla (0.01% deri 0.1%): dështimi i heparit, mëlçia e dhjamosur, kolangiti.

Frekuenca e panjohur: ALT e rritur herë pas here lidhur me hiperbilirubineminë, përkeqësime të hepatitisit, afshe të hepatitisit B, bilirubinë e rritur (469).

Gjatë terapisë së hepatitisit B janë raportuar rritje të përkohshme të nivelit të ALT. Niveli i ALT më i lartë se 10-fishi i kufirit të sipërm të normës është raportuar në 12 % dhe 18 % gjatë trajtimit dhe 7 % dhe 12 % pas trajtimit tek të sëmurët HBeAg-negativ dhe HBeAg-pozitiv, përkatësisht.

Dekompensimi hepatic është raportuar në 2 % të të sëmurëve me HKC dhe të infektuar edhe me HIV.

Efektet anësore më të shpeshta ose të rëndësishme të raportuara gjatë studimeve të hepatitisit B përfshijnë afsheet e hepatitisit B (469).

1.5.4.11 Efektet anësore metabolike

Shumë të zakonshme (10 % ose më shumë): anoreksia (deri në 27 %), rënia në peshë (deri në 16 %), ulja e oreksit (deri në 16 %).

Të zakonshme (1 % deri në 10 %): acidoza hiperlaktacidemike/laktike.

Të pazakonshme (0.1 % deri 1 %): dehidratim, diabet melitus.

Të rralla (0.01 % deri 0.1 %): ketoacidoza diabetike.

Frekuenca e panjohur: trigliceridet e rritura, çrregullimet e elektrolitëve (hipokalemia, hipokalcemia, hipofosfatemia), hiperglicemia (468, 469).

Anoreksi (monoterapia: deri në 17 %, terapia me kombinim: 24 %) dhe ulja e peshës (monoterapia: 4 %, terapia me kombinim: 10 %) janë raportuar tek të sëmurët me HKC.

Tek të sëmurët me HKC dhe të bashkëinfektuar me HIV është raportuar: acidoza hiperlaktacidemike/laktike deri në 2 % të rasteve (468, 469).

1.5.4.12 Efektet anësore respiratore

Efekte anësore respiratore të raportuara kanë qenë: dhembjet e kokës (monoterapia: 4 %, terapia me kombinim: 13 %), kolla (monoterapia: 4 %, terapia me kombinim: 10 %), dhe dispneja e efortit (monoterapia: më pak se 1 %, terapia me kombinim: 4 %).

Pneumonia, gripi dhe dhembja faringolaringeale u raportuan në deri 2 % të të sëmurëve me HKC të infektuar edhe me HIV (469).

Shumë të zakonshme (10 % ose më shumë): kolla (deri në 19 %), dispneja (deri në 15 %).

Të zakonshme (1 % deri në 10 %): faringiti, dispneja e efortit, epistaksi, nazofaringiti, mbingarkesa sinusale, kongjestion i hundëve, riniti, dhembje e fytit, bronkiti, infeksioni i traktit të sipërm respirator, kongjestion pulmonar, shtrëngimi në gjoks, pneumonia dhe gripi.

Të pazakonshme (0.1 % deri 1 %): fishkëllima në rrugët respiratore (*ang.* wheezing).

Të rralla (0.01 % deri 0.1 %): Pneumonia intersticiale (përfshirë vdekjet) dhe embolia pulmonare.

Frekuenca e panjohur: Infeksionet e rrugëve të poshtme respiratore (469).

1.5.4.13 Efektet anësore imunologjike

Në shembujt e dukurive autoimune përfshihen: hipertiroidizmi, hipotiroidizmi, sarkoidoza, lupusi eritematoz sistemik, artriti reumatoid, purpura imunologjike trombocitopenike, tiroiditi dhe psoriaza.

Sarkoidoza është raportuar në një burrë 65 vjeçar në muajin e 7 të terapisë. Shumica e simptomave janë përmirësuar gjatë 3 muajve pas ndërprerjes së terapisë (469).

Të zakonshme (1 % deri 10 %): zhvillimi i antitropave neutralizues anti-interferon.

Të pazakonshme (0.1 % deri 1 %): sarkoidoza.

Të rralla (0.01 % deri 0.1 %): lupusi eritematoz sistemik, artriti reumatoid.

Frekuenca e panjohur: dukuri autoimune, zhvillimi i antitropave ndaj peginterferon alfa-2a, sëmundja Vogt-Koyanagi-Harada.

Raportime të tjera: refuzimi i grafit të mëlçisë, refuzimi i grafit renal.

Interferonet alfa:

- Frekuenca nuk është raportuar: Zhvillimi ose përkeqësimi i çrregullimeve autoimune (duke përfshirë miozitin, hepatitin, purpurën trombocitopenike trombotike, purpurën trombocitopenike idiopatike, psoriazën, artritin reumatoid, nefritin intersticial, tiroiditin, lupusin eritematoz sistemik) (469).

1.5.4.14 Efektet anësore kardiovaskulare

Të zakonshme (1 % deri 10 %): takikardia, palpitationet.

Të pazakonshme (0.1 % deri 1 %): hipertensioni.

Të rralla (0.01 % deri 0.1 %): infarkti i miokardit, insuficensa kongjестive e zemrës, kardiomiopatia, angina, aritmia, fibrilacioni atrial, perikarditi, takikardia supraventrikulare, endokarditi, vaskuliti.

Frekuenca e panjohur: ishemia periferike (469).

1.5.4.15 Efektet anësore okulare

Tek të sëmurët me HKC janë raportuar çrregullime të të parit (monoterapia: 4 %, terapia me kombinim: 5 %).

Të zakonshme (1 % deri 10 %): turbullirë në pamje, dhembje të syve, inflamacion i syve, kseroftalmi.

Të pazakonshme (0.1 % deri në 1 %): hemorragjia e retinës.

Të rralla (0.01 % deri 0.1 %): neuropatia optike, papiledema, çrregullimi i enëve të retinës, retinopatia, ulcera korneale.

Shumë të rralla (më pak se 0.01 %): humbja e shikimit.

Raportime të tjera: shkëputje retinale seroze (469).

1.5.4.16 Efektet anësore endokrine

Tek të sëmurët me HKC është raportuar: hipotiroidizmi (monoterapia: 3 %, terapia me kombinim: 4 %).

Të zakonshme (1 % deri në 10 %): hipotiroidizëm, hipertiroidizëm, vlera laboratorike anormale të funksionit të tiroides.

Të pazakonshme (0.1 % deri 1 %): tiroiditi.

1.5.4.17 Efektet anësore urogjenitale

Kromaturia u raportua në deri në 2 % të të sëmurëve me HKC të infektuar edhe me HIV e të trajtuar me peginterferon alfa-2a plus ribavirinë (468).

Të zakonshme (1 % deri 10 %): impotenca, kromaturia (468).

1.5.4.18 Efektet anësore onkologjike

Të pazakonshme (0.1 % deri 1 %): neoplazma hepatike.

Frekuenca e panjohur: neoplazma hepatike malinje.

1.5.4.19 Hipersensitiviteti

Të rralla (0.0 1% deri 0.1 %): anafilaksi.

Frekuenca nuk raportohet: shok anafilaktik.

Shoku anafilaktik është raportuar gjatë studimeve të hepatitit B.

1.5.4.20 Efektet anësore renale

Të rralla (0.01 % deri 0.1 %): pamjaftueshmëria renale.

1.6 Situata lidhur me alterimet metabolike pas trajtimit të të sëmurëve me HKC dhe HKB në Shqipëri

Në vendin tonë, të dhënat lidhur me alterimet metabolike dhe endokrine që shoqërojnë hepatitin kronik B dhe C, sikurse alterimet përkatëse që zhvillohen gjatë dhe pas trajtimit të këtyre gjendjeve shëndetësore mungojnë.

Në këtë sfond, qëllimi i këtij studimi ishte vlerësimi i modifikimeve metabolike dhe endokrine gjatë trajtimit me interferon të pegiluar tek të sëmurët me hepatit kronik B ose C në vendin tonë.

KAPITULLI 2. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT

2.1 Qëllimi i studimit

- Të hidhet dritë mbi ndryshimet që pësojnë parametrat klinikë, biokimikë dhe metabolikë gjatë trajtimit me interferon të pegiluar të hepatitit kronik B ose C në vendin tonë.
- Të pasqyrohen ndikimet e mundëshme që ka infeksioni kronik i heparit, tipikisht me VHC, në veçoritë metabolike të bujtësit dhe, anasjelltas, ndikimi që kanë faktorët metabolikë të bujtësit në përparimin e hepatitit kronik.

2.2 Objektivat e përgjithshëm të studimit

- Përshkrimi i karakteristikave kryesore sociodemografike dhe antropometrike të të sëmurëve me hepatit kronik të trajtuar pranë Shërbimit të Gastrohepatologjisë në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza”, në Tiranë gjatë periudhës 2011-2016.
- Përshkrimi i karakteristikave që lidhen me stilin e jetesës të të sëmurëve me hepatit kronik, të trajtuar pranë Shërbimit të Gastrohepatologjisë gjatë periudhës 2011-2016.
- Përshkrimi i sëmundjeve shoqëruese të të sëmurëve me hepatit kronik të trajtuar pranë Shërbimit të Gastrohepatologjisë gjatë periudhës 2011-2016.
- Përshkrimi i karakteristikave të llojeve të hepatitit dhe trajtimeve përkatëse të të sëmurëve me hepatit kronik gjatë periudhës 2011-2016.
- Vlerësimi i parametrave laboratorikë dhe krahasimi i ecurisë së tyre gjatë dhe pas trajtimit të të sëmurëve me hepatit kronik.
- Vlerësimi i shpërndarjes së shenjave, simptomave dhe sëmundjeve të tjera të lidhura me trajtimin e hepatitit, si dhe krahasimi i tyre bazuar në skemën e trajtimit.

2.3 Objektivat specifike të studimit

- Të përshkruhen karakteristikat kryesore sociodemografike (mosha, gjinia, niveli arsimor, vendbanimi) dhe antropometrike (pesha, gjatësia, indeksi i masës trupore) të të sëmurëve me hepatit kronik që janë paraqitur për kujdes mjekësor pranë shërbimit të gastrohepatologjisë në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza”, në Tiranë gjatë periudhës 2011-2016.
- Të përshkruhen karakteristikat lidhur me stilin e jetesës (përdorimi i duhanit dhe alkoolit) të të sëmurëve me hepatit kronik.
- Të përshkruhen sëmundjet shoqëruese (diabet melitus, sëmundje zemre, insuficiensë renale kronike, hipertension, sëmundje të tjera) të të sëmurëve gjatë periudhës 2011-2016.
- Të përshkruhen karakteristikat e llojeve të hepatitit (hepatit B, C, B + C, B + D), statusi i HBsAG, statusi i anti-HDV, statusi i anti-HCV, gjenotipi viral, dhe trajtimi i hepatitit (peginterferon, peginterferon + ribavirinë, peginterferon ndjekur nga TNF, mono TNF) të të sëmurëve me hepatit kronik gjatë periudhës 2011-2016.
- Të vlerësohen dhe krahasohen nivelet mesatare të parametrave klinikë, biokimikë dhe metabolikë të të gjithë të sëmurëve të përfshirë në studim.
- Të vlerësohet dhe krahasohet prania e sindromit gripal, dhembjes së kokës, simptomave gastrointestinale, dhembjeve muskulore, acarimit nervor, lodhjes/këputjes, rashit/pruritit, anoreksisë, çrregullimeve të gjumit, çrregullimeve endokrine dhe sëmundjeve autoimune në bazë të llojit të mjekimit tek të sëmurët e përfshirë në studim.

KAPITULLI 3. METODOLOGJIA

3.1 Tipi i studimit

Studimi ishte i tipit observues rast-seri.

3.2 Popullata dhe kampionimi

Ky është studim i realizuar ndër të sëmurët e paraqitur pranë Shërbimit të Gastrohepatologjisë në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” në Tiranë (SQUT), të diagnostikuar me sëmundjen “hepatit kronik B” ose “hepatit kronik C” gjatë periudhës kohore 2011-2016 dhe të ndjekur më pas në dinamikë.

Kriteri i përfshirjes në studim ishte pikërisht ky: diagnoza e hepatitit kronik (pavarësisht agjentit shkaktar: virusi B, C ose D i hepatitit) pas paraqitjes në Shërbimin e Gastrohepatologjisë pranë QSUT. Kjo nënkupton se të gjitha rastet e përfshira në studim përfaqësojnë raste të reja të sëmundjes (të diagnostikuar rishtas) dhe nuk përbëjnë të sëmurë të cilët dihej që jetojnë me HKB apo HKC prej vitesh ose prej një kohe të caktuar. Për këtë arsye, rekrutimi i subjekteve në studim zgjati rreth 6 vjet, midis vitit 2011 dhe vitit 2016. Të sëmurët u vlerësuan në çastin e paraqitjes në QSUT për një numër të madh parametrash laboratorike dhe pas përcaktimit të diagnozës, u trajtuan menjëherë me terapinë përkatëse. Më pas, të sëmurët u vlerësuan në mënyrë të rregullt një, tre, gjashtë dhe dymbëdhjetë muaj pas fillimit të mjekimit për ecurinë e parametrave të përfshirë në studim.

Kriteri i vetëm përjashtues nga studimi ishte diagnoza e mëparshme e sëmundjes HKC ose HKB dhe/ose fillimi i mëpërshëm i trajtimit (përpara paraqitjes në QSUT) për këto sëmundje.

Përfshirja në studim vetëm e subjekteve të diagnostikuar rishtas me HKB ose HKC, të cilët e filluan për herë të parë trajtimin për këto sëmundje, na mundësoi evidentimin më të saktë të efekteve të mjekimit tek këta të sëmurë; sepse, i njëjti subjekt vlerësohet në kohë të ndryshme pas mjekimit dhe se çdo ndryshim i mundshëm i parametrave të caktuar metabolikë mund t'i atribuohet, me shumë gjasa, pikërisht mjekimit të aplikuar. Vlerësimi i këtyre ndryshimeve tek i njëjti subjekt gjithashtu shpërndan në mënyrë të përkryer të gjithë faktorët konfondues të mundshëm, të njohur dhe të panjohur, të cilët mund të ndikojnë në ndryshimet metabolike pas fillimit të mjekimit. Sidoqoftë, duke qënë se shumë faktorë të tjerë mund të kenë ndryshuar përgjatë kohës së studimit, asnjëherë nuk jemi të sigurt nëse këto ndryshime i dedikohen pikërisht mjekimit (apo zhvillimit të sëmundjes). Ky është kufizim i studimit, i cili vjen për shkak të projektimit të tij.

Në total, gjatë periudhës 2011-2016 u paraqitën gjithsej 106 të sëmurë, të cilët kënaqën kriterin e përfshirjes në studim. Prandaj, këta të sëmurë përbëjnë edhe popullatën përfundimtare të studimit.

3.3 Mbledhja e të dhënave

3.3.1 Instrumentet për mbledhjen e të dhënave

Mbledhja e të dhënave u mundësua nëpërmjet konsultimit me kartelat mjekësore të të sëmurëve që përmbushën kriterin e pjesëmarrjes në studim.

Përveç të dhënave bazë demografike, u përftua informacion lidhur me parametrat antropometrikë të tyre si dhe për një numër të madh parametrash laboratorikë. Aty ku ishte e mundur u përpoqëm të merrnin informacion edhe lidhur me stilin e jetesës.

Të dhënat bazë demografike të mbledhura në kuadër të këtij studimi përfshinë gjininë e të sëmurëve, vendbanimin (rrethin dhe klasifikimin qytet/fshat), nivelin e arsimit (i ulët, i mesëm, i lartë).

Të dhënat për stilin e jetesës përfshinë informacionin rreth përdorimit të alkoolit dhe duhanit.

Gjithashtu morëm informacion lidhur me historinë familjare për diabet melitus të të sëmurëve të përfshirë në studim, si dhe lidhur me praninë e sëmundjeve të tjera shoqëruese, ku u përfshinë: diabeti melitus, insuficiensa renale kronike, hipertensioni, sëmundjet e zemrës, etj.

Në kohën e paraqitjes në QSUT, të sëmurët i'u nënshtruan ekzaminimit të parametrave tregues të hepatitit kronik (HbsAG, Anti-HDV, Anti-HCV, etj.) dhe kur këto informacione ishin të pranishme në kartelat përkatëse, ne i morëm dhe i përfshimë në studimin tonë. Gjithashtu, kur ishte i disponueshëm, u mor edhe informacion lidhur me gjenotipin e virusit të hepatitit.

Nga kartelat klinike u mor gjithashtu informacion lidhur me mënyrën e trajtimit të hepatitit kronik: peginterferon, peginterferon plus ribavirinë, ose skema të tjera të trajtimit.

Të dhënat lidhur me ekzaminimin fizik të të sëmurëve të përfshirë në studim përfshinë: peshën, gjatësinë, perimterin e belit, perimetrin e këllqeve dhe diametrin e lienit. Këto parametra u matën në muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit dhe kurdoherë që informacioni ishte i pranishëm në kartelat përkatëse, ne e përfshimë në studimin tonë.

Lidhur me ekzaminimet laboratorike, nga kartelat klinike të të sëmurëve të përfshirë në studim u përftua informacion lidhur me: gliceminë esëll, gliceminë dy orë pas ushqimit, azoteminë, kreatininë, ALP, AST, ALT, GGT, bilirubinën totale, kolesterolin total, trigliceridet, HDL-kolesterolin, LDL-kolesterolin, proteinat, albuminën, gamma globulinën, HbA1c, INR, numrin e rruazave të bardha (*ang.* WBC), numrin e rruazave të kuqe (*ang.* RBC), hemoglobinën, hematokritin (HCT), trombocitet (PLT), limfocitet (LYM), HBV DNA, HBsAg sasi, HCV RNA, HDV RNA, raporti AST/ALT, etj. Këto parametra u matën në muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit dhe kurdoherë që informacioni ishte i pranishëm në kartelat përkatëse, ne e përfshimë në studimin tonë.

U përftua gjithashtu informacion lidhur me praninë e sindromit metabolik.

Përveç këtyre u mor informacion lidhur me efektet anësore që u shfaqën gjatë trajtimit dhe në bazë të llojit të trajtimit. Në këto efekte u përfshinë: sindromi gripal, dhembjet e kokës, simptomat gastrointestinale, dhembjet e muskujve/kyçeve, acarimi nervor/depresioni, lodhja/këputja, rash/pruriti, anoreksia, çrregullimet e gjumit, çrregullime endokrine, sëmundjet autoimune, etj. Edhe këto u vlerësuan në muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas

mjekimit dhe kurdoherë që informacioni ishte i pranishëm në kartelat përkatëse, ne e përfshimë në studimin tonë.

Së fundmi, u përftua informacion lidhur me ecurinë e trajtimit: ecuri normale, reduktim doze, përmirësim, ndërprerje. Në rast ndërprerjeje të mjekimit, u regjistrua shkaku i saj.

3.4 Përkufizimi i ndryshorëve

3.4.1 Faktorët e pavarur

Mosha

Përkufizimi operacional: Mosha e subjektit në vite që nga lindja deri në kohën e studimit, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Numerike diskrete (mosha në vite të plota si p. sh., 18 vjeç, 19 vjeç, 20 vjeç, etj.). Për qëllimet tona ky variabël u rikodua në variabël kategorik ordinal me katër kategori (≤ 20 vjeç, 21 - 30 vjeç, 31 - 40 vjeç, ≥ 41 vjeç).

Arsimi

Përkufizimi operacional: Niveli më i lartë arsimor që ka përfunduar (ose ndjekur) subjekti në studim, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Ordinale (i ulët, i mesëm, i lartë).

Vendbanimi

Përkufizimi operacional: Qyteti apo rrethi ku subjekti jeton aktualisht, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Nominale (lista e qyteteve apo rretheve).

Vendbanimi fshat/qytet

Përkufizimi operacional: Klasifikimi administrativ fshat/qytet ku subjekti banon në periudhën e studimit, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Dikotomike (fshat/qytet).

Duhanpirja

Përkufizimi operacional: Konsumi i duhanit nga ana e subjektit në studim, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo/po).

Konsumi i alkoolit

Përkufizimi operacional: Konsumi i alkoolit nga ana e subjektit në studim, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo/po).

Prania e sëmundjeve shoqëruese

Përkufizimi operacional: Prania e sëmundjeve të tjera shoqëruese, përveç hepatitit kronik, tek subjektet në studim, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Sëmundjet shoqëruese përfshijnë: diabetin melitus, sëmundjet e zemrës, insuficencën renale kronike (IRK), hipertensionin (HTA), dhe të tjera.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo/po).

Historia familjare për diabet

Përkufizimi operacional: Prania e familjarëve të tjerë të shkallës së parë apo të dytë me diabet melitus, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo/po).

Pesha

Përkufizimi operacional: Pesha në kilogramë e subjekteve të përfshirë në studim, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Gjatësia

Përkufizimi operacional: Gjatësia në centimetra (metra) e subjekteve të përfshirë në studim, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Treguesi i masës trupore (ang. BMI)

Përkufizimi operacional: Indeksi i masës trupore të subjekteve të përfshirë në studim, bazuar në peshën dhe gjatësinë e tyre, e llogaritur sipas formulës (pesha në kg/(gjatësi në metra²).

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar. Për qëllimet tona ky variabël u rikodua në një variabël kategorik ordinal me tre kategori (normal: BMI ≤ 25, mbipeshë: BMI 25.01 - 29.99, obez: BMI ≥ 30).

Diagnoza e sëmundjes

Përkufizimi operacional: Lloji i hepatitis kronik, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Kategorike, nominale (hepatit B, hepatit C, hepatit B + C, hepatit B + D).

Skema e trajtimit

Përkufizimi operacional: Mënyra e trajtimit të subjekteve të përfshirë në studim, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Kategorike, nominale (peginterferon, peginterferon + ribavirinë, peginterferon ndjekur nga tenefovir (peginterferon/TNF), mono TNF).

Statusi i HBsAg, Anti-HDV, Anti-HCV

Përkufizimi operacional: Statusi i HBsAg, Anti-HDV, Anti-HCV i subjekteve të përfshirë në studim, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Dikotomike (negativ/pozitiv).

Gjenotipi i virusit

Përkufizimi operacional: Gjenotipi i virusit të subjekteve të përfshirë në studim, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Kategorike, nominale (1a, 1b, d, 2a/c, 2b, 3, 3a, 4).

3.4.2 Faktorët e varur

Glicemia esëll

Përkufizimi operacional: Niveli i glukozës në gjak, në mg/dl, i matur në mëngjes kur subjekti është esëll, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Glicemia 2 orë pas ushqimit

Përkufizimi operacional: Niveli i glukozës në gjak, në mg/dl, i matur dy orë pas ushqimit, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Hemoglobina e glikozuar (HbA1c)

Përkufizimi operacional: Niveli i HbA1c në gjak, në %, i matur dy orë pas ushqimit, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Azotemia

Përkufizimi operacional: Niveli i azotit në gjak, në mg/dl, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Kreatinemia

Përkufizimi operacional: Niveli i kreatininës në gjak, në mg/dl, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Fosfataza alkaline (ang. ALP), aspartat aminotransferaza (ang. AST), alaninë aminotransferaza (ang. ALT)

Përkufizimi operacional: Niveli i ALP, AST dhe ALT, në U/L, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Këto parametra u matën muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Gama-glutamil transferaza (GGT)

Përkufizimi operacional: Niveli i GGT, në U/L, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Bilirubina totale

Përkufizimi operacional: Niveli i bilirubinës totale, në mg/dl, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat në muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Kolesteroli total

Përkufizimi operacional: Niveli i kolesterolit total, në mg/dl, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat në muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Trigliceridet

Përkufizimi operacional: Niveli i triglicerideve, në mg/dl, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

HDL-kolesteroli, LDL-kolesteroli

Përkufizimi operacional: Niveli i HDL-kolesterolit dhe LDL-kolesterolit, në mg/dl, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Proteinat dhe albumina

Përkufizimi operacional: Niveli i proteinës dhe albuminës, në g/dl, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Këto parametra u matën muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Gama-globulina

Përkufizimi operacional: Niveli i gama-globulinës, në %, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

INR

Përkufizimi operacional: Niveli i INR, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse të pacientëve. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Numri i rruazave të bardha të gjakut (*ang.* WBC)

Përkufizimi operacional: Numri i rruazave të bardha të gjakut, në $10^3/\text{mm}^3$, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Numri i rruazave të kuqe të gjakut (*ang.* RBC)

Përkufizimi operacional: Numri i rruazave të kuqe të gjakut, në $10^6/\text{mm}^3$, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Hemoglobina (*ang.* Hb)

Përkufizimi operacional: Niveli i hemoglobinës, në g/dl, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Hematokriti (*ang.* HCT)

Përkufizimi operacional: Niveli i hematokritit, (HCT), në %, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Numri i trombociteve (*ang.* PLT)

Përkufizimi operacional: Numri i trombociteve, në $10^3/\text{mm}^3$, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Numri i limfociteve (*ang.* LYM)

Përkufizimi operacional: Numri i limfociteve, në $10^3/\text{mm}^3$, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

HBV DNA, HBsAg sasiore, HCV RNA, HDV RNA

Përkufizimi operacional: Niveli i HBV DNA, HBsAg sasiore, HCV RNA dhe HDV RNA, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse. Ky parametër u mat muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas mjekimit.

Shkalla e matjes: Numerike, e vazhduar.

Sindrom gripal, dhembje koke, simptoma gastrointestinale, dhembje muskujsh, acarim nervor, lodhje/këputje, rash/prurit, anoreksi, çrregullime të gjumit, çrregullime endokrine, sëmundje autoimune.

Përkufizimi operacional: Prania e sindromit gripal, dhembjeve të kokës, simptomave gastrointestinale, dhembjeve të muskujve/kyçeve, acarimit nervor, lodhjes/këputjes, rashit/pruritit, anoreksisë, çrregullimeve të gjumit, çrregullimeve endokrine, sëmundjeve autoimune, siç shënohen në kartelën klinike përkatëse. Këta parametra u vlerësuan në bazë të llojit të trajtimit.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo/po).

Ecuria e trajtimit

Përkufizimi operacional: Ecuria e trajtimit bazuar në matjen e ngarkesës/pastrimit viral dhe ecurisë së transaminazave në kohë, siç shënohet në kartelën klinike përkatëse.

Shkalla e matjes: Kategorike, nominale (pozitive – negativizim, normale – pa rritje të transaminazave dhe pa simptoma, pa ndryshime, negative – dështim, ndërprerje e terapisë për arsye të ndryshme).

3.5 Analiza statistikore e të dhënave

Një sërë treguesish, teknikash dhe testesh statistikore u përdorën për të përshkruar, vlerësuar dhe interpretuar të dhënat e disponueshme në këtë studim, sikurse lidhjet (shoqërimet) ndërmjet variableve të ndryshëm.

Për ndryshorët (variabël) numerikë u raportuan madhësitë e prirjes qendrore (mesatarja aritmetike) dhe madhësitë e dispersionit (shmangia standarde). Për ndryshorët kategorikë u raportuan numrat absolutë dhe përqindjet respektive.

Për vlerësimin e lidhjeve (shoqërimeve) ndërmjet variableve të ndryshme u përdorën teste statistikore në përshtatje me natyrën e variableve që marrin pjesë në një lidhje të caktuar. Në rastin e variableve numerike (të vazhdueshme) ka kuptim të flasim për vlerën mesatare të tyre dhe krahasimin e vlerës mesatare të këtij variabli midis dy grupeve në studim. Në rastin kur variabli numerik është i shpërndarë në mënyrë normale në popullatën e studimit (pra vlera mesatare, mediana dhe moda janë të përafërta me njëra-tjetrën dhe kurba nuk është e zhvendosur shumë majtas apo djathtas apo shumë lart apo poshtë kurbës normale) atëherë, për

vlerësimin apo krahasimin e vlerave mesatare mes dy grupeve u përdor testi “t” i Studentit, i cili është një test që duhet aplikuar kur të dhënat janë shpërndarë në mënyrë normale. Në këtë studim të gjithë variabelt numerike i kënaqën në mënyrë të pranueshme kushtet e shpërndarjes normale dhe, për këtë arsye, për krahasimin e tyre u përdor testi “t” i Studentit. Për krahasimet kohore të vlerave mesatare të variableve numerike u përdor testi “t” i studentit për mostra të lidhura, duke qënë se të njëjtët subjekte u vlerësuan për të njëjtat parametra në kohë të ndryshme të studimit (muajin e parë, tretë, gjashtë dhe dymbëdhjetë pas fillimit të mjekimit të hepatitit).

Krahasimi i vlerave mesatare të variableve numerike sipas kategorive të ndryshme të faktorëve të caktuar u realizua nëpërmjet procedurës ANOVA (*ang.* Analysis of Variance). Kjo procedurë mundëson raportimin e vlerave mesatare të variablit të varur numerik sipas kategorive të variablit/eve të pavarur, deviacionit standard, shkallës së lirisë si dhe vlerës së domethënies statistikore për çdo grup krahasimi. Të gjitha rezultatet janë axhustuar (kontrolluar) për faktorët madhorë potencialë konfondues, si: mosha, gjinia, niveli i edukimit dhe vendbanimi.

Për vlerësimin e shoqërimeve ndërmjet variableve kategorike u përdor testi statistikor hi katror. Ky është testi i preferuar për vlerësimin e shoqërimeve midis variableve kategorike. Ky test raporton vlerën e P-së.

Në të gjitha rastet, u konsideruan si statistikisht domethënëse (të përfillshme) vlerat e $P < 0.05$. Kjo është dhe marrëveshja ndërkombëtare lidhur me vlerën e P-së, e cila nënkupton se një vlerë e P-së prej 5 % ose më pak e përjashton në mënyrë të kënaqshme rolin e shansit si shpjegues të lidhjes statistikore të vërejtur, duke rritur në këtë mënyrë argumentet në favor të lidhjeve të mundshme shkakësore (edhe pse për vlerësimin e shkakësisë duhet të plotësohen shumë kushte të tjera shtesë).

Për paraqitjen e rezultateve të studimit u përdorën gjerësisht tabelat, me karakteristika të ndryshme, sipas faktorëve të marrë në shqyrtim. Për paraqitjen grafike të rezultateve të studimit u përdorën larmi grafikësh, përfshirë bar-diagramet, grafikët në trajtë torte (*ang.* pie-charts) ose grafikët në formë vije.

Analiza statistikore e ta dhënave u krye me paketën statistikore SPSS (*ang.* Statistical Package for Social Sciences), versioni 20.

KAPITULLI 4. REZULTATET

4.1 Të dhëna të përgjithshme lidhur me subjektet në studim

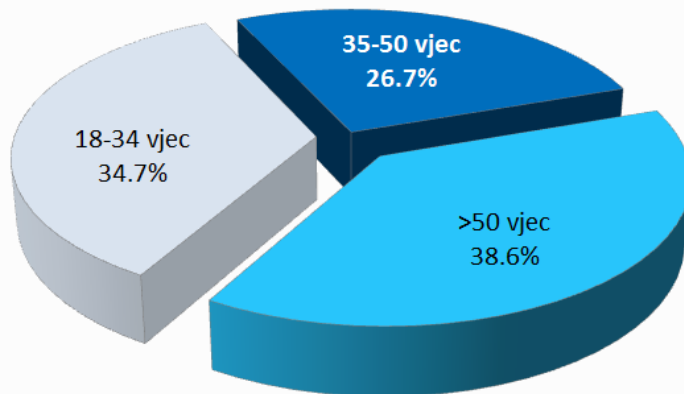
Në studim morën pjesë 106 të sëmure. Moshë mesatare e pjesëmarrësve ishte $43.9 \text{ vjeç} \pm 14.5$ vite. Moshë minimale në studim ishte 18 vjeç (1 rast) dhe moshë maksimale ishte 73 vjeç (1 rast). Ndërkohë 34.9 % e subjekteve në studim ishin femra, 67.6 % kishin arsim të mesëm dhe 84 % jetonin në zonë urbane. Shpërndarja e pjesëmarrësve në studim sipas faktorëve bazë socio-demografikë paraqitet në Tabelën 1 në vijim.

Tabela 1. Të dhënat bazë socio-demografike të të sëmurëve në studim

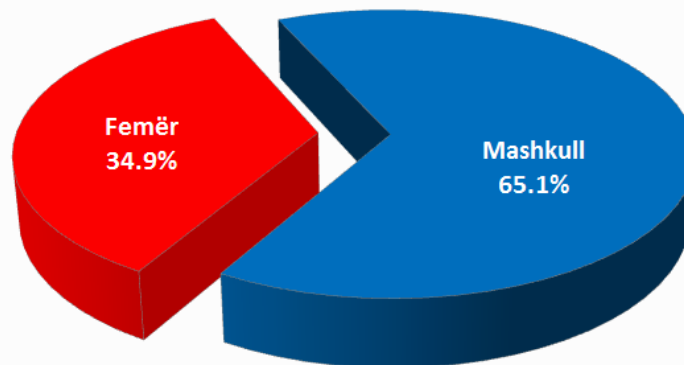
Variabli	Numri	Përqindja
Moshë (vite)	43.9 ± 14.5 *	
Grup-moshë		
18-34 vjeç	35 †	34.7
35-50 vjeç	27	26.7
> 50 vjeç	39	38.6
Gjinia		
Femër	37	34.9
Mashkull	69	65.1
Arsimi		
I ulët	12	11.4
I mesëm	71	67.6
I lartë	22	21.0
Vendbanimi		
Fshat	17	16.0
Qytet	89	84.0
Viti i shtrimit		
2011	1	0.9
2012	20	18.9
2013	10	9.4
2014	45	42.5
2015	28	26.4
2016	2	1.9
Total	106	100.0

* Vlera mesatare \pm deviacionin standard.

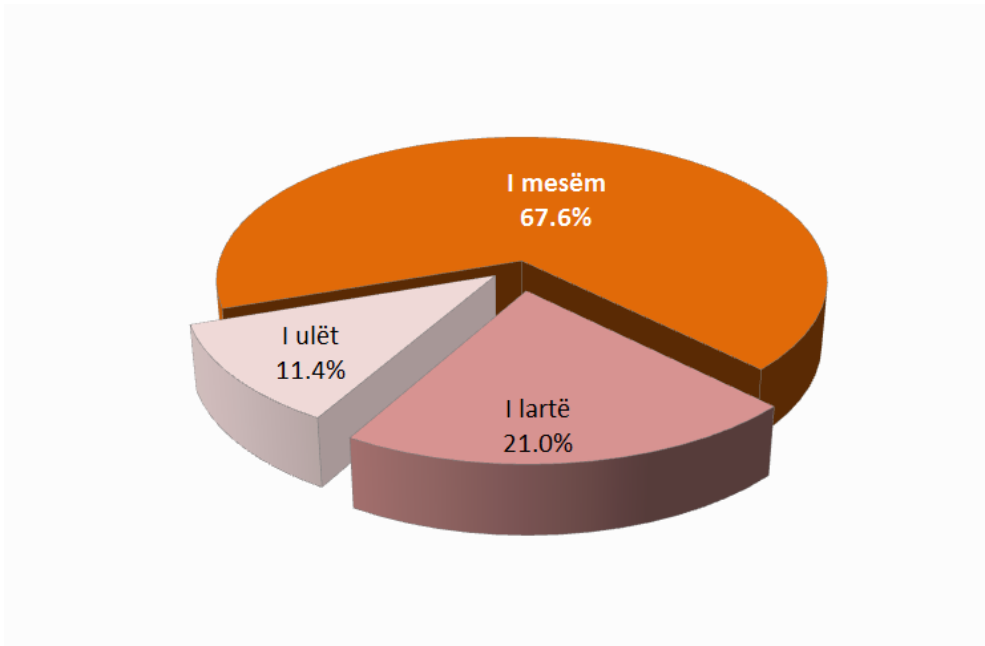
† Çdo mospërputhje me numrin total vjen për shkak të mungesës së informacionit.



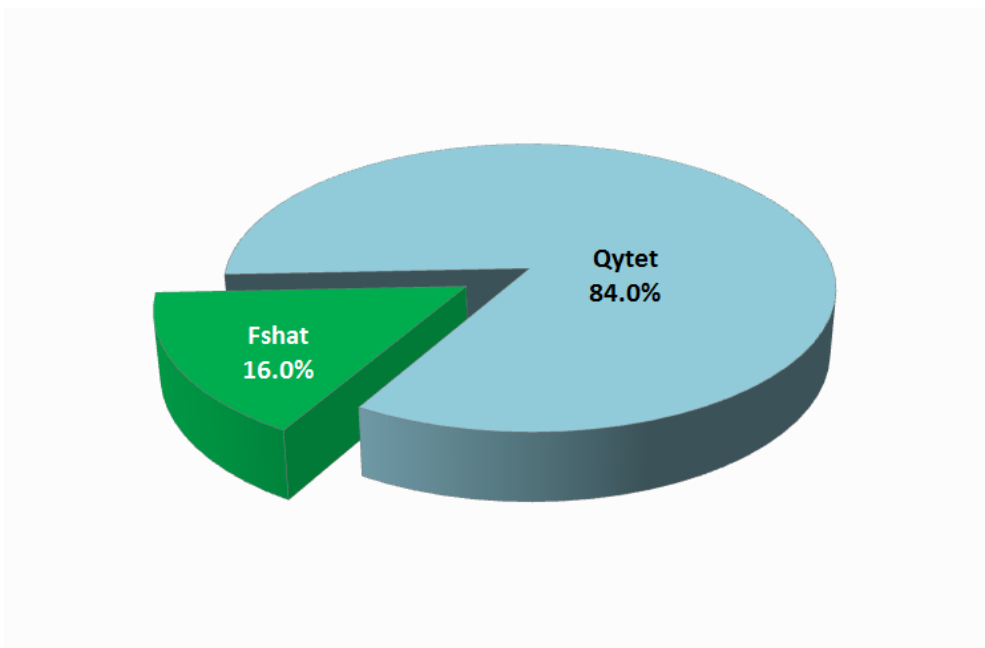
Grafiku 1. Shpërndarja e të sëmurëve në studim sipas grup-moshës



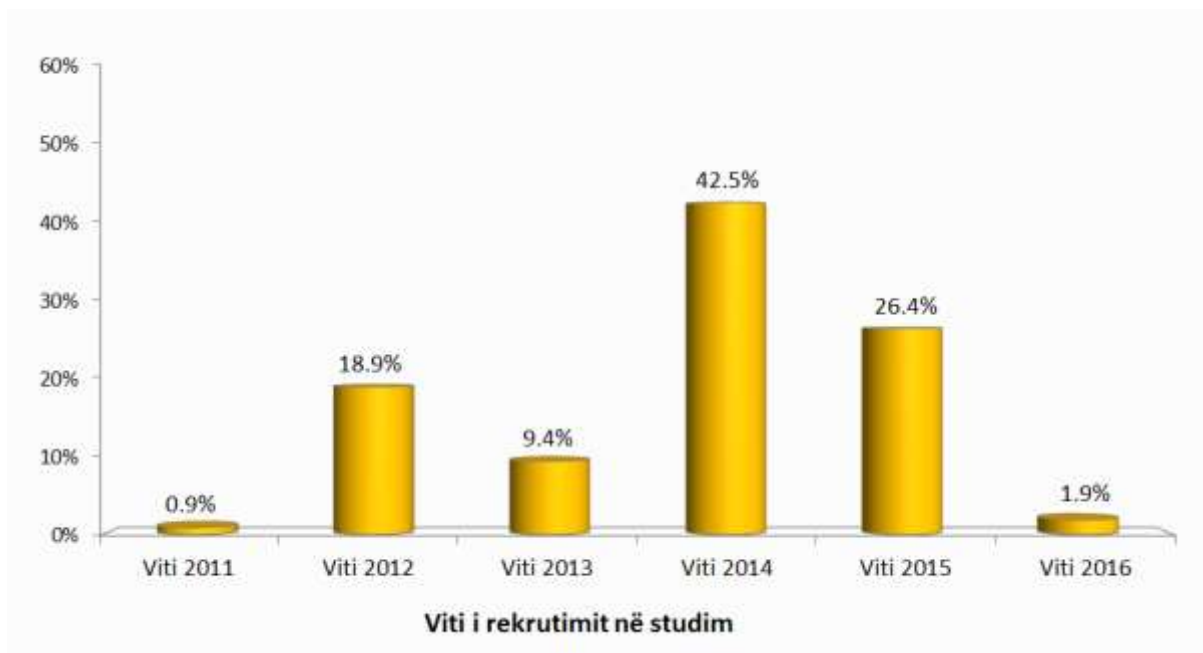
Grafiku 2. Shpërndarja e të sëmurëve në studim sipas gjinisë



Grafiku 3. Shpërndarja e të sëmurëve në studim sipas nivelit të arsimit



Grafiku 4. Shpërndarja e të sëmurëve në studim sipas vendbanimit



Grafiku 5. Shpërndarja e të sëmurve në studim sipas vitit të shtrimit në spital

Pjesa më e madhe e subjekteve në studim (44.3 %) jetonin në Tiranë në çastin e diagnozës, pasuar nga 9.4 % që banonin në Durrës, 8.5 % në Elbasan, 6.6 % në Lushnje, 5.7 % në Fier, 5.7 % në Korçë, etj.

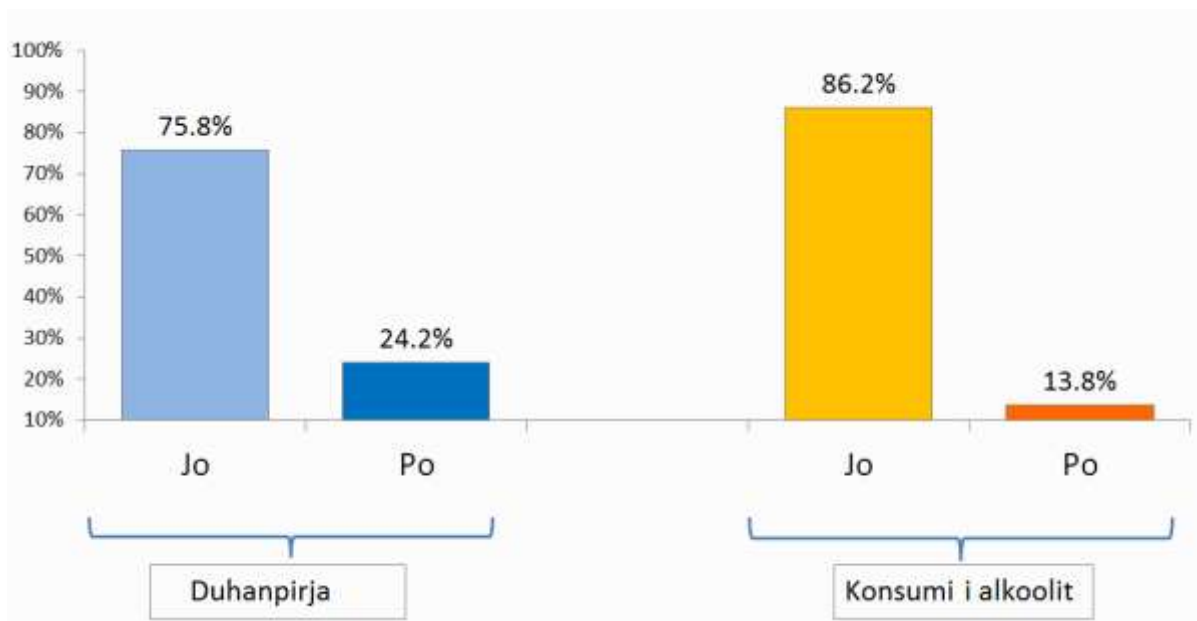
4.2 Të dhëna lidhur me stilin e jetesës të të sëmurve në studim

Tabela 2 në vijim paraqet të dhëna lidhur me përdorimin e duhanit dhe alkoolit për subjektet në studim. Rreth një e katërta e të sëmurve (24.2 %) për të cilët ka informacion janë duhanpirës dhe rreth 14 % janë përdorues të alkoolit.

Tabela 2. Përdorimi i duhanit dhe alkoolit

Variabli	Numri	Përqindja
Duhanpirja		
Jo	72 *	75.8
Po	23	24.2
Konsumi i alkoolit		
Jo	81	86.2
Po	13	13.8

* Çdo mospërputhje me numrin total vjen për shkak të mungesës së informacionit.



Grafiku 6. Prevalenca e duhanpirjes dhe konsumit të alkoolit tek të sëmurët në studim

4.3 Të dhëna lidhur me peshën dhe gjatësinë e të sëmurëve në studim

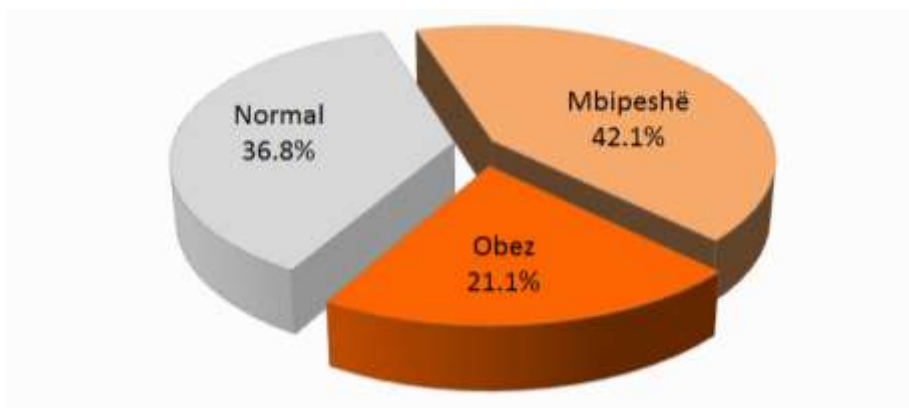
Tabela 3 në vijim paraqet të dhëna lidhur me peshën, gjatësinë dhe indeksin e masës trupore (ang. BMI) për subjektet në studim. Për subjektet për të cilët kishte informacion të disponueshëm, pesha mesatare rezultoi 75.8 ± 13.0 kg, kurse gjatësia mesatare rezultoi 1.7 ± 0.9 metra. Nga ana tjetër, 42.1 % e subjekteve për të cilët kishte informacion, rezultuan mbipeshë bazuar në indeksin BMI, 21.2 % ishin obezë dhe 36.8 % rezultuan me peshë trupore normale në çastin e shtrimit në spital.

Tabela 3. Peshë, gjatësia dhe indeksi i masës trupore tek të sëmurët në studim

Variabli	Numri	Përqindja
Pesha (kg)	75.8 ± 13.0 *	
Gjatësia (m)	1.70 ± 0.9 *	
Indeksi BMI		
Normal (≤ 25.0)	14 †	36.8
Mbipeshë (25.1 - 29.9)	16	42.1
Obezë (≥ 30.0)	8	21.1

* Vlera mesatare \pm deviacionin standard.

† Çdo mospërputhje me numrin total vjen për shkak të mungesës së informacionit.



Grafiku 7. Mbipesha dhe obeziteti tek të sëmurët në studim

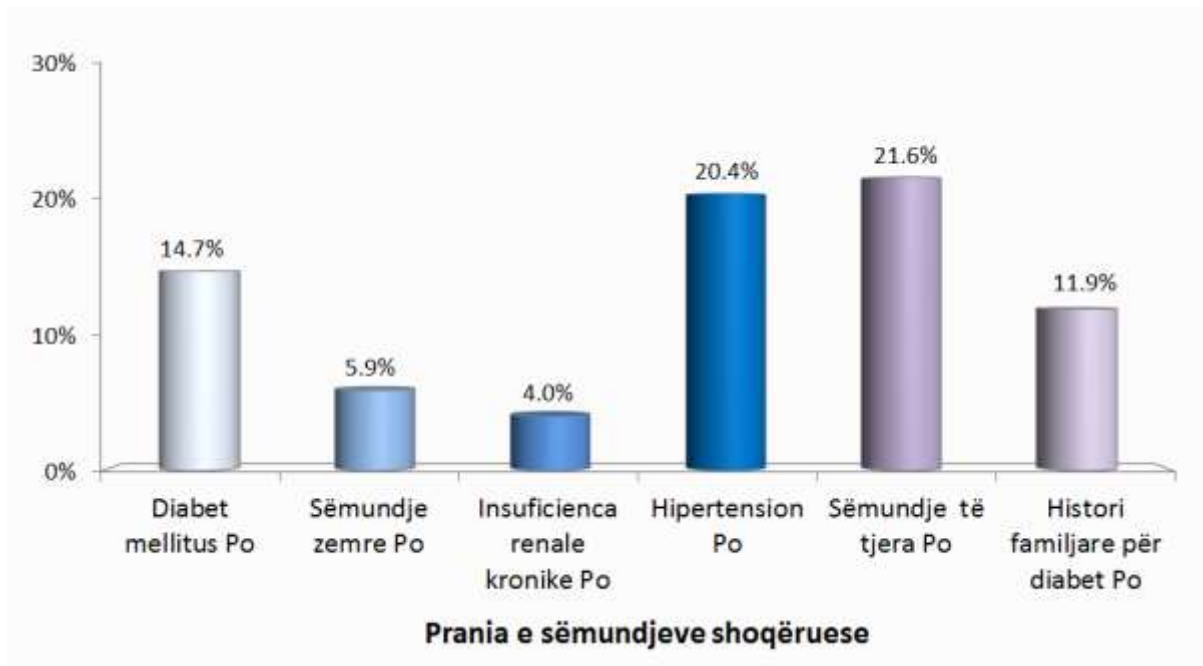
4.4 Të dhëna lidhur me sëmundjet shoqëruese të të sëmurëve në studim

Tabela 4 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e sëmundjeve të tjera shoqëruese tek të subjektet e përfshirë në studim, në çastin e shtrimit në spital. Diabeti melitus ishte i pranishëm në 14.7 % të të sëmurëve për të cilët kishte informacion në dispozicion (11.9 % kishin histori familjare për diabet), sëmundjet e zemrës kishin prekur 5.9 % të të sëmurëve, insuficiensa renale kronike u evidentua në 4 % të të sëmurëve, hipertensioni ishte i pranishëm në 20.4 % të subjekteve, kurse sëmundje të tjera u konstatuan në 21.6 % të të sëmurëve në studim. Sëmundjet e tjera përfshinin: cirrozën, gastritin, kolecistektominë, migrenën, ndërhyrje kirurgjikale në kokë, talaseminë, tiroidektominë, etj.

Tabela 4. Prania e sëmundjeve shoqëruese

Variabli	Numri	Përqindja
Diabet melitus		
Jo	87 *	85.3
Po	15	14.7
Sëmundje zemre		
Jo	95	94.1
Po	6	5.9
Insuficiensë renale kronike		
Jo	97	96.0
Po	4	4.0
Hipertension		
Jo	82	79.6
Po	21	20.4
Të tjera		
Jo	80	78.4
Po	22	21.6
Histori familjare për diabet		
Jo	89	88.1
Po	12	11.9

* Cdo mospërputhje me numrin total vjen për shkak të mungesës së informacionit.



Grafiku 8. Prania e sëmundjeve shoqëruese tek të sëmurët në studim

4.5 Të dhëna lidhur me llojin dhe statusin e hepatitit kronik tek të sëmurët në studim

Tabela 5 në vijim paraqet shpërndarjen e të sëmurëve në studim sipas diagnozës (llojit të hepatitit kronik), statusit të parametrave HBsAg, anti-HDV, anti-HCV dhe gjenotipit të virusit shkaktar të hepatitit në çastin e shtrimit në spital.

Rreth dy të tretat e të sëmurëve (59.4 %) u diagnostikuan me hepatit C, rreth një e treta (32.1 %) u diagnostikuan me hepatit B, 7.5 % rezultuan me hepatit B + D dhe 0.9 % u diagnostikuan me hepatit B + C.

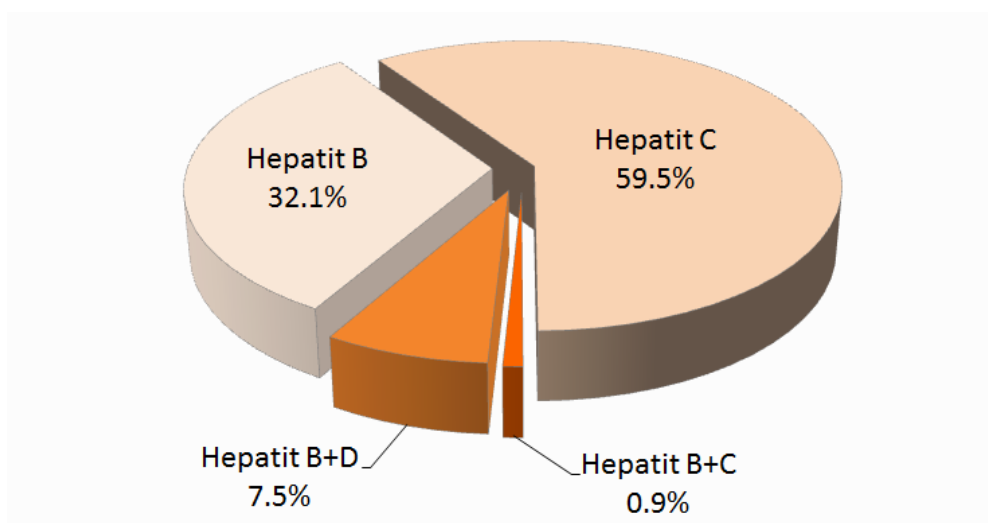
Në 40.4 % të rasteve për të cilat kishte informacion, HBsAg rezultoi pozitiv, kurse anti-HDV dhe anti-HCV rezultuan respektivisht pozitivë në 7.8 % dhe 60.2 % të të sëmurëve.

Gjenotipi më i shpeshtë ishte gjenotipi 1b, i pranishëm në 49.1 % të të sëmurëve për të cilët kishte informacion të disponueshëm, pasuar nga gjenotipi 2 (në 21.1 % të të sëmurëve), kurse gjenotipet e tjerë ishin më të rrallë (Tabela 5).

Tabela 5. Të dhëna lidhur me hepatitin kronik

Variabli	Numri	Përqindja
Diagnoza		
Hepatit B	34	32.1
Hepatit C	63	59.4
Hepatit B + C	1	0.9
Hepatit B + D	8	7.5
Statusi i HBsAg		
Negativ	62 *	59.6
Pozitiv	42	40.4
Statusi i anti-HDV		
Negativ	95	92.2
Pozitiv	8	7.8
Statusi i anti-HCV		
Negativ	41	39.8
Pozitiv	62	60.2
Gjenotipi		
1a	2	3.5
1b	28	49.1
2	12	21.1
2a/c	5	8.8
2b	1	1.8
3	4	7.0
3a	4	7.0
4	1	1.8

* Çdo mospërputhje me numrin total vjen për shkak të mungesës së informacionit.



Grafiku 9. Lloji i hepatitit kronik tek të sëmurët në studim

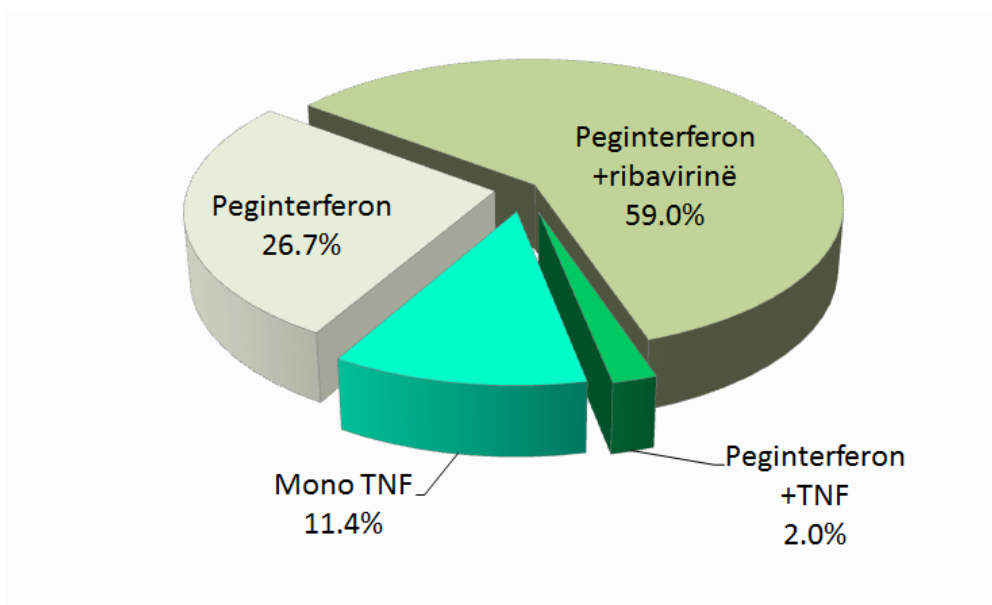
4.6 Të dhëna lidhur me skemën e mjekimit të hepatitisit tek të sëmurët në studim

Tabela 6 në vijim paraqet shpërndarjen e mënyrave të trajtimit të hepatitisit kronik tek të sëmurët e përfshirë në studim. Mund të vihet re se: më shumë se gjysma e të sëmurëve (59 %) u trajtuan me kombinimin peginterferon + ribavirinë, rreth një e katërta (26.7 %) u trajtuan vetëm me peginterferon, 11.4 % u trajtuan vetëm me TNF, kurse 2.9 % u trajtuan me peginterferon ndjekur nga TNF.

Tabela 6. Skema e mjekimit të hepatitisit

Variabli	Numri	Përqindja
Skema e mjekimit		
Peginterferon	28 *	26.7
Peginterferon + ribavirinë	62	59.0
Peginterferon ndjekur nga TNF	3	2.9
Mono TNF	12	11.4

* Çdo mospërputhje me numrin total vjen për shkak të mungesës së informacionit.



Grafiku 10. Skema e trajtimit të hepatitisit kronik tek të sëmurët në studim

Kurse Tabela 7 në vijim paraqet të dhënat lidhur me llojin e mjekimit të përdorur në varësi të llojit llojit të hepatitisit.

Mund të vihet re se mbi gjysma e të sëmurëve me hepatit kronik B kanë përdorur peginterferon, po ashtu, të gjithë të sëmurët me hepatit kronik B + C dhe 87.5 % e të sëmurëve me hepatit kronik B + D; vetëm 3.2 % e të sëmurëve me hepatit kronik C kanë përdorur peginterferon.

Nga ana tjetër, trajtimi i zgjedhur për të sëmurët me hepatit kronik C rezulton kombinimi peginterferon + ribavirinë që është aplikuar në 95.2 % të rasteve.

Terapia me mono TNF është përdorur kryesisht për të sëmurët me hepatit kronik B, duke u aplikuar në një të tretën e tyre (Tabela 7).

Tabela 7 . Shpërndarja e llojit të mjekimit në varësi të llojit të hepatitit

Variabli	Total	Diagnoza				Vlera e P-së
		HKB	HKC	HK B + C	HK B + D	
Skema e mjekimit						
Peginterferon	28 (26.7) *	18 (54.5)	2 (3.2)	1 (100.0)	7 (87.5)	< 0.001 †
Peginterferon + ribavirinë	62 (59.0)	2 (6.1)	60 (95.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Peginterferon/TNF	3 (2.9)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	
Mono TNF	12 (11.4)	11 (33.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	

* Numri i individëve dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Mospërputhjet me numrin total vijnë si pasojë e mungesës së informacionit.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit hi katror.

Tabela 8 në vijim paraqet shpërndarjen e ecurisë së trajtimit të hepatitit kronik tek të sëmurët e përfshirë në studim.

Mund të vihet re që në 42.9 % të të sëmurëve, për të cilët ka informacion, ecuria e mjekimit është pozitive (d.m.th., pati negativizim të ngarkesës virale ose pastrim të virusit nga qarkullimi).

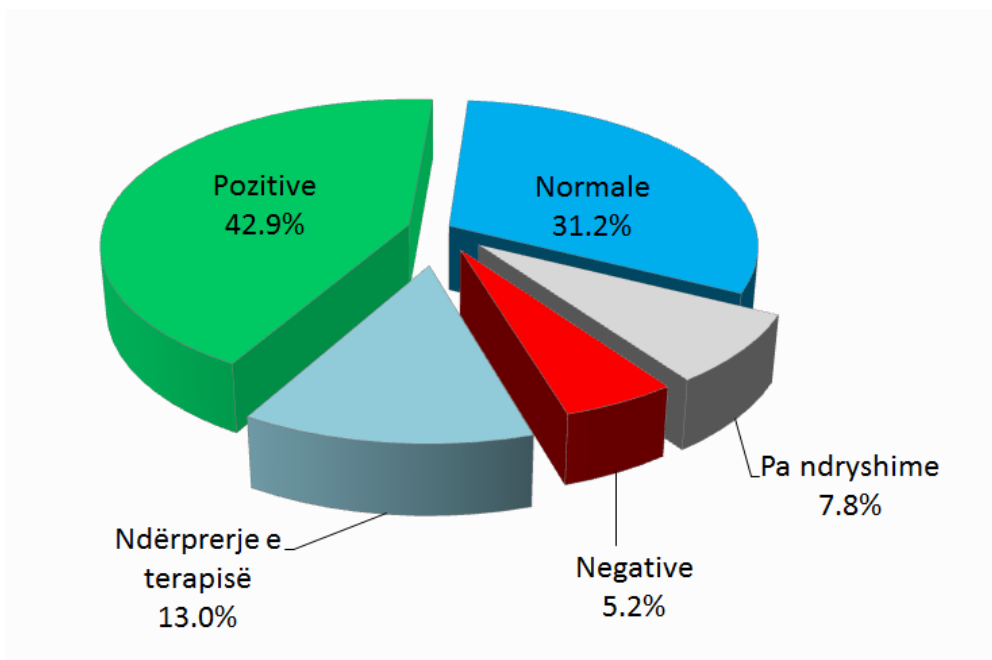
Në 31.2 % të rasteve ecuria e trajtimit ishte normale, duke nënkuptuar që nuk u konstatuan rritje të transaminazave dhe nuk u hasën simptoma.

Në 5.2 % të rasteve terapia e aplikuar dështoi, në 7.8 % të rasteve, për të cilat ka informacion, terapia nuk dha ndonjë ndryshim në parametrat laboratorikë dhe klinike të të sëmurëve, kurse në 13 % të rasteve terapia u ndërpre për arsye të ndryshme (Tabela 8).

Tabela 8. Ecuria e mjekimit të hepatitit

Variabli	Numri	Përqindja
Ecuria e mjekimit		
Pozitive (negativizim)	33 *	42.9
Normale (pa rritje të transaminazave dhe pa simptoma)	24	31.2
Pa ndryshime	6	7.8
Negative (dështim)	4	5.2
Ndërprerje e terapisë për arsye të ndryshme	10	13.0

* Çdo mospërputhje me numrin total vjen për shkak të mungesës së informacionit.



Grafiku 11. Ecuria e trajtimit të hepatitit kronik tek të sëmurët në studim

4.7 Të dhëna lidhur me parametrat laboratorikë përgjatë kohës

4.7.1 Të dhëna lidhur me gliceminë esëll përgjatë kohës

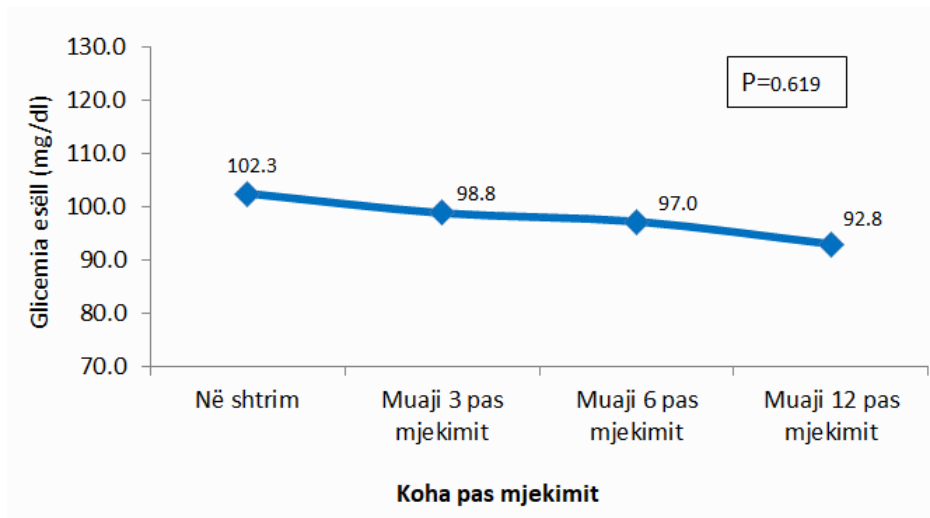
Tabela 9 në vijim paraqet shpërndarjen e vlerave mesatare të glicemisë esëll tek të sëmurët në studim sipas kohës së matjes. Mund të vihet re që, pavarësisht se vlera mesatare e glicemisë esëll është në ulje të vazhdueshme përgjatë kohës, këto ndryshime nuk e arritën domethënien statistikore ($p = 0.619$). Sidoqoftë, nga pikëpamja klinike gjetja ka rëndësi pasi tregon përmirësimin e kontrollit glicemik përgjatë trajtimit.

Tabela 9. Vlerat mesatare të glicemisë esëll përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Glicemia esëll (mg/dl)	102.3 ± 52.1*	98.8 ± 41.1	97.0 ± 40.1	92.8 ± 27.9	0.619 †

* Vlera mesatare ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 12. Vlera mesatare e glicemisë esëll (mg/dl) në kohë

4.7.1.1 Glicemia esëll përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

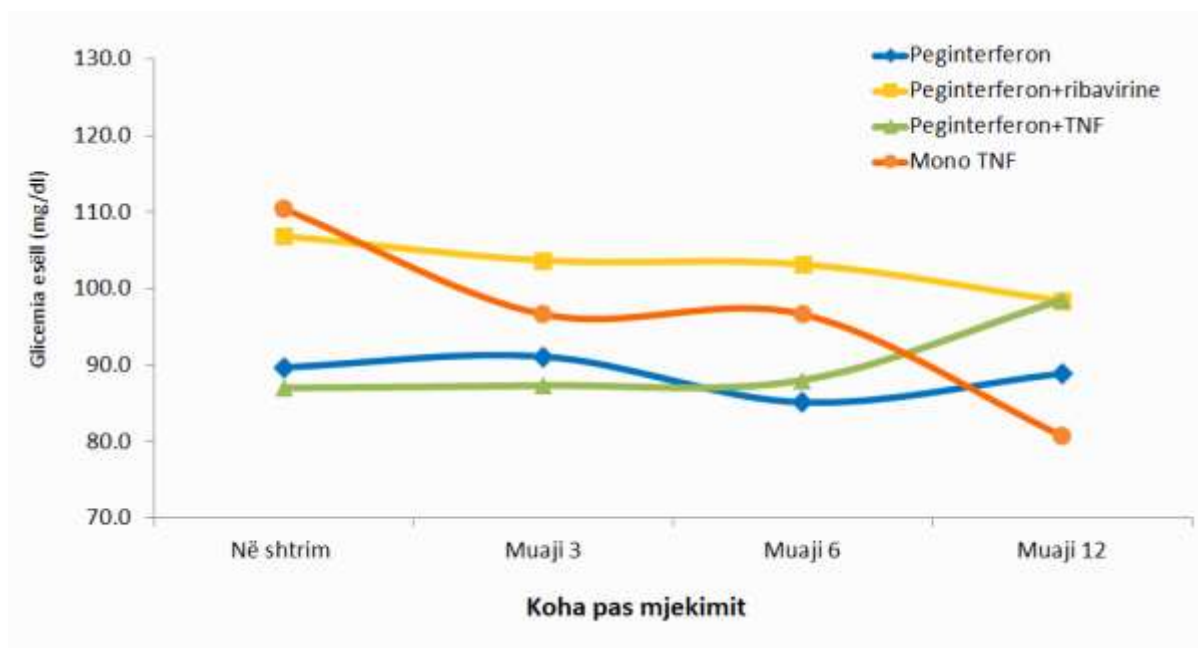
Tabela 10 në vijim paraqet vlerat mesatare të glicemisë esëll në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Në këtë këndvështrim mund të vihet re se nuk kemi ndonjë model të qartë dhe se ndryshimet në kohë të niveleve mesatare të glicemisë esëll, në bazë të llojit të mjekimit, nuk arrijnë domethënien statistikore ($P > 0.05$ në çdo rast). Nivelet mesatare të glicemisë esëll ulen tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë dhe tek ata të trajtuar me mono TNF, kurse tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon ndjekur nga TNF vihet re rritje e niveleve mesatare të glicemisë esëll përgjatë trajtimit. Trajtimi vetëm me peginterferon duket se nuk ka ndonjë ndikim të madh në vlerat mesatare të glicemisë esëll në kohë (Tabela 10).

Tabela 10. Vlerat mesatare të glicemisë esëll përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	89.7 ± 42.9 *	91.1 ± 34.7	85.2 ± 23.2	88.9 ± 27.5	0.937 †
Peginterferon + ribavirinë	106.9 ± 58.2	103.7 ± 46.9	103.2 ± 47.7	98.4 ± 31.1	0.914
Peginterferon/TNF	87.0 ± 24.6	87.3 ± 18.8	88.0 ± 19.9	98.5 ± 31.8	0.942
Mono TNF	110.5 ± 40.9	96.7 ± 24.6	96.7 ± 31.6	80.8 ± 5.4	0.341

* Vlera mesatare e glicemisë esëll ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 13. Vlera mesatare e glicemisë esëll (mg/dl) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.1.2 Glicemia esëll përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Tabela 11 në vijim paraqet vlerat mesatare të glicemisë esëll në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Ndryshimi i vlerave mesatare të glicemisë esëll në kohë në varësi të ecurisë së mjekimit nuk e arriti domethënien statistikore në asnjë rast ($P > 0.05$).

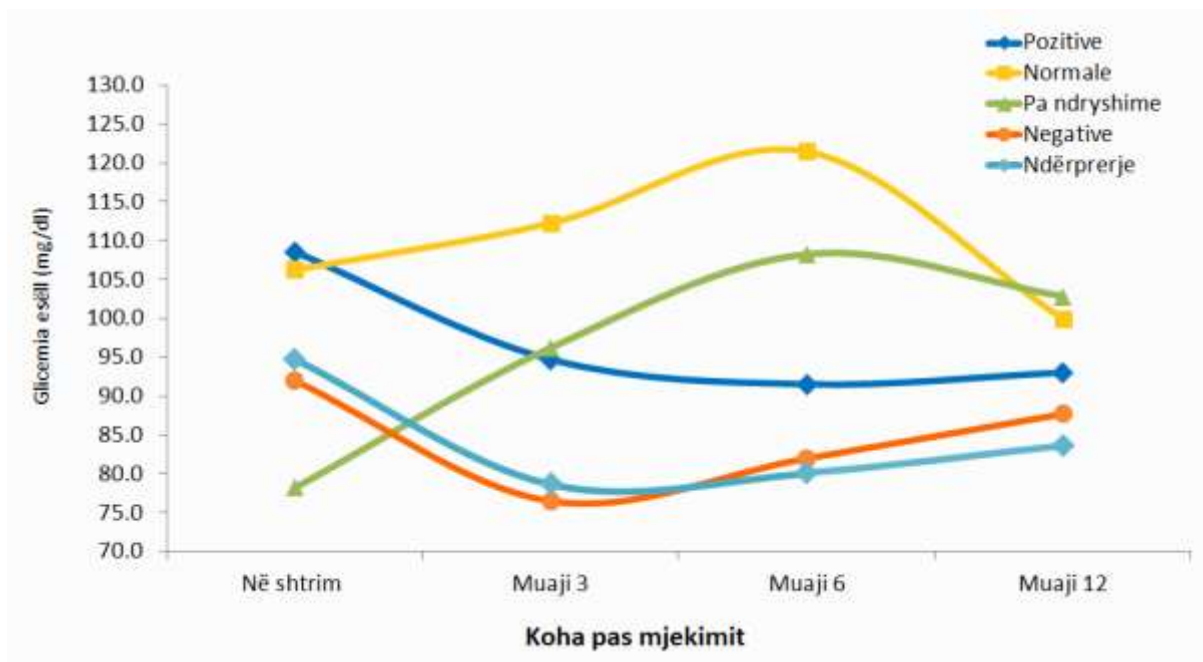
Por, vetëm tek të sëmurët me ecuri pozitive të mjekimit kemi ulje të qartë të nivelit mesatar të glukozës esëll (domethënia klinike). Tek të sëmurët me ecuri të tjera të mjekimit, niveli mesatar i glicemisë esëll ose rritet (tek të sëmurët ku mjekimi rezultoi pa ndryshime) ose ulet; gjithsesi, ulja nuk është lineare, por karakterizohet nga luhajtje të vlerave (Tabela 11).

Tabela 11. Vlerat mesatare të glicemisë esëll përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	108.6 ± 68.9 *	94.7 ± 37.7	91.5 ± 44.1	93.0 ± 31.4	0.538 †
Normale	106.3 ± 51.5	112.3 ± 45.9	121.5 ± 50.3	100.0 ± 36.7	0.679
Pa ndryshime	78.2 ± 13.1	96.2 ± 41.2	108.2 ± 39.1	102.8 ± 45.6	0.532
Negative	92.0 ± 23.5	76.5 ± 6.4	82.0 ± 3.0	87.7 ± 13.8	0.688
Ndërprerje	94.8 ± 33.0	78.7 ± 8.6	80.1 ± 9.7	83.3 ± 10.9	0.266

* Vlera mesatare e glicemisë esëll ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 14. Vlera mesatare e glicemisë esëll (mg/dl) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.2 Të dhëna lidhur me azoteminë përgjatë kohës

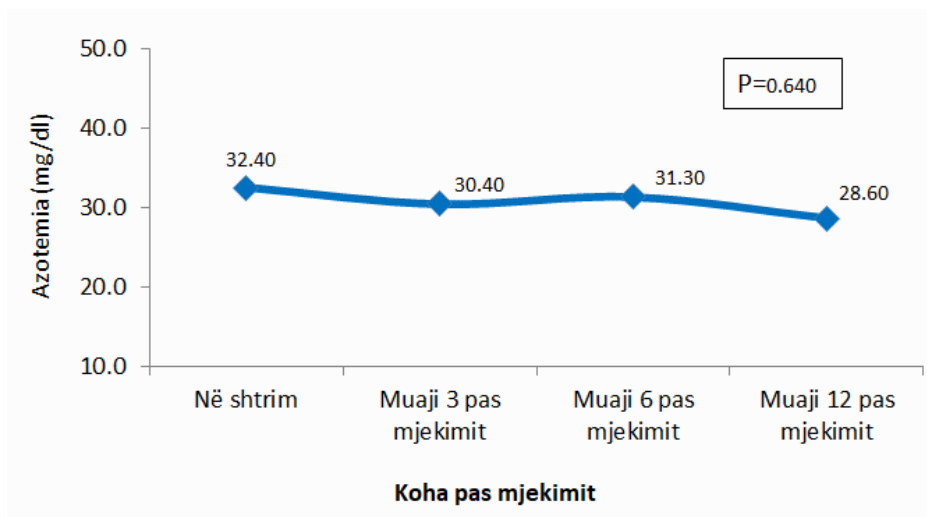
Tabela 12 në vijim paraqet shpërndarjen e vlerave mesatare të azotemisë tek të sëmurët në studim sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se vlera mesatare e azotemisë në kohë është në ulje, por trendi nuk është linear, pasi në muajin e 6 vlera mesatare (31.3 mg/dl) është më e lartë se sa në muajin e tretë (30.4 mg/dl), sikurse më pas, në muajin 12, vlera e azotemisë arrin vlerën më të ulët (28.6 mg/dl). Gjithsesi, këto ndryshime nuk e arritën domethënien statistikore ($P = 0.640$). Sidoqoftë, nga pikëpamja klinike gjetja ka rëndësi pasi tregon se niveli i azotemisë priret të ulet me kalimin e kohës (d.m.th., për shkak të mjekimit).

Tabela 12. Vlerat mesatare të azotemisë përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Azotemia (mg/dl)	32.4 ± 16.3 *	30.4 ± 22.3	31.3 ± 17.0	28.6 ± 6.5	0.640 †

* Vlera mesatare ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 15. Vlera mesatare e azotemisë (mg/dl) përgjatë kohës

4.7.2.1 Azotemia përgjatë kohës në bazë të llojit të mjekimit

Tabela 13 në vijim paraqet vlerat mesatare të azotemisë në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Të sëmurët e trajtuar me peginterferon kanë ulje të qartë të azotemisë përgjatë kohës, nga 32.6 mg/dl një muaj pas mjekimit, në 26.0 mg/dl një vit pas mjekimit; **ky ndryshim ka domethënie statistikore në kufi (P = 0.055)**.

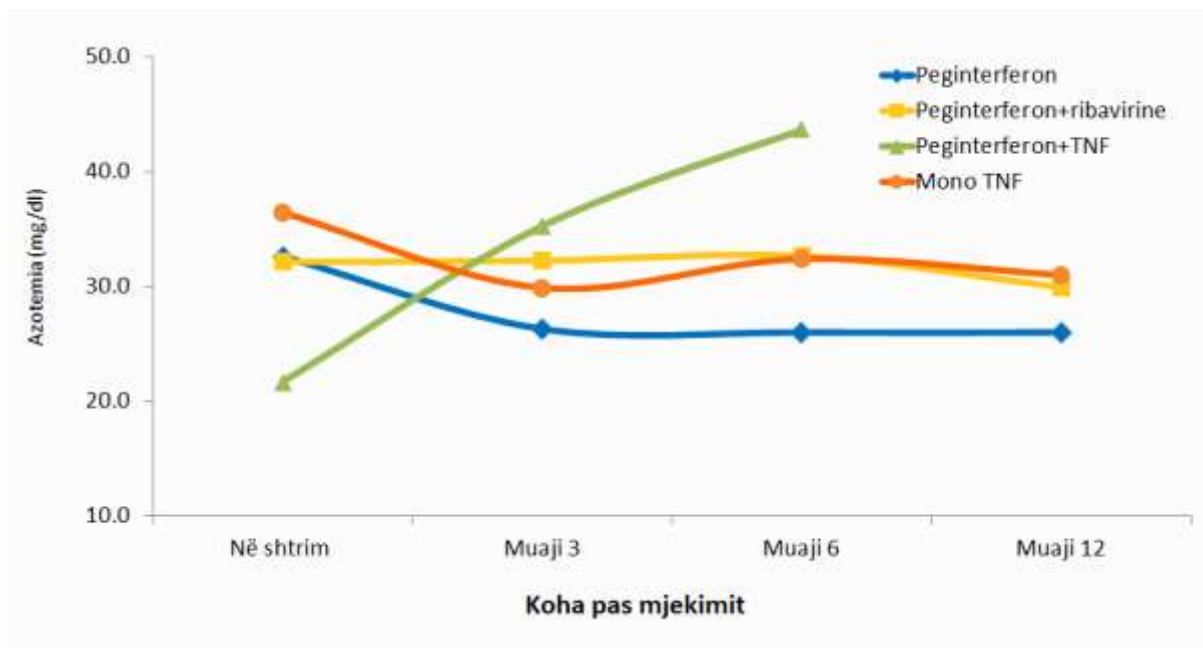
Ndërkohe, tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon ndjekur nga tenefoviri kemi rritje të vlerës mesatare të azotemisë në kohë, kurse në dy grupet e tjera azotemia ulet disi në kohë, por nuk arrin domethënien statistikore (Tabela 13).

Tabela 13. Vlerat mesatare të azotemisë përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	32.6 ± 17.0 *	26.3 ± 6.5	26.0 ± 5.3	26.0 ± 4.4	0.055 †
PegINF + ribavirinë	32.2 ± 16.8	32.3 ± 28.6	32.7 ± 20.7	30.0 ± 7.3	0.952
Peginterferon/TNF	21.7 ± 3.3	35.3 ± 17.0	43.7 ± 15.9	-	0.218
Mono TNF	36.4 ± 13.6	29.9 ± 7.5	32.4 ± 9.8	31.0 ± 5.6	0.517

* Vlera mesatare e azotemisë ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 16. Vlera mesatare e azotemisë (mg/dl) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.2.2 Azotemia përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Tabela 14 në vijim paraqet vlerat mesatare të azotemisë në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Ndryshimi i vlerave mesatare të azotemisë në kohë në varësi të ecurisë së mjekimit nuk e arriti domethënien statistikore në asnjë rast ($P > 0.05$).

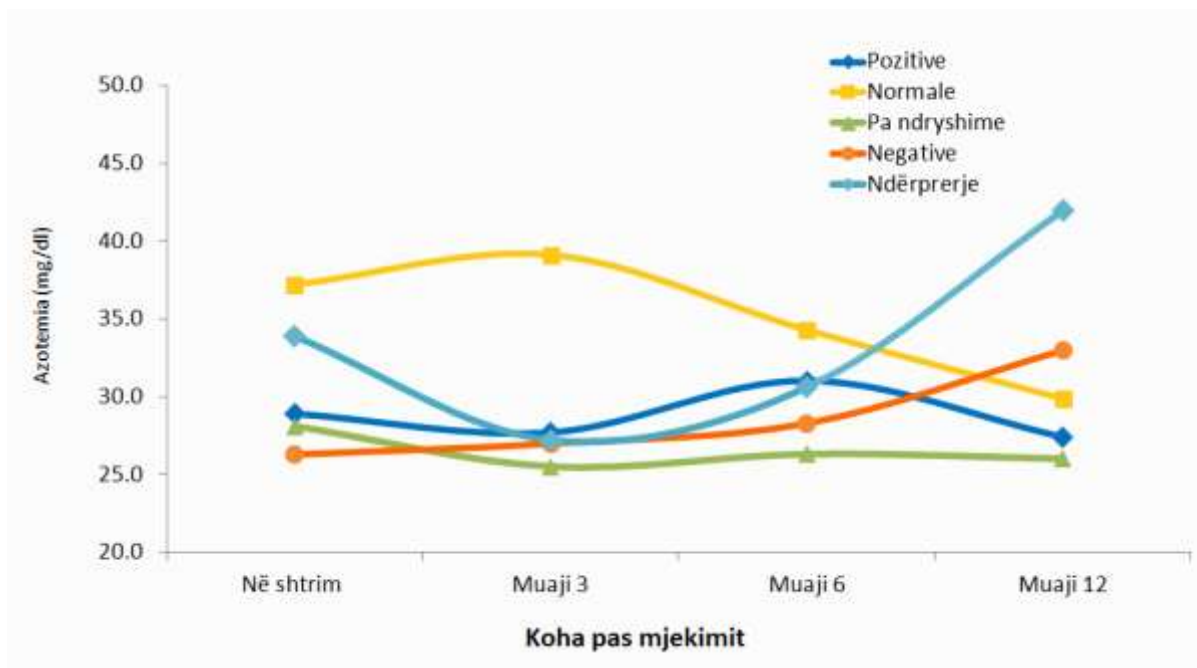
Tek të sëmurët me ecuri pozitive të mjekimit dhe ata me ecuri normale, vlera mesatare e azotemisë ulet lehtë në kohë (ulet më shume tek ata me ecuri normale të mjekimit), por në mënyrë jo lineare; tek të sëmurët me ecuri negative dhe tek ata që e kanë ndërprerë trajtimin azotemia rritet në kohë (Tabela 14).

Tabela 14. Vlerat mesatare të azotemisë përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	28.9 ± 7.4 *	27.7 ± 6.4	31.0 ± 12.4	27.4 ± 4.2	0.378 †
Normale	37.2 ± 25.6	39.1 ± 45.6	34.3 ± 29.9	29.9 ± 6.9	0.844
Pa ndryshime	28.1 ± 7.5	25.5 ± 9.7	26.3 ± 10.5	26.0 ± 7.9	0.959
Negative	26.3 ± 4.9	27.0 ± 6.6	28.3 ± 6.0	33.0 ± 5.2	0.791
Ndërprerje	33.9 ± 27.2	27.2 ± 7.9	30.6 ± 9.4	42.0 ± 12.3	0.828

* Vlera mesatare e azotemisë ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 17. Vlera mesatare e azotemisë (mg/dl) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.3 Të dhëna lidhur me kreatininën përgjatë kohës

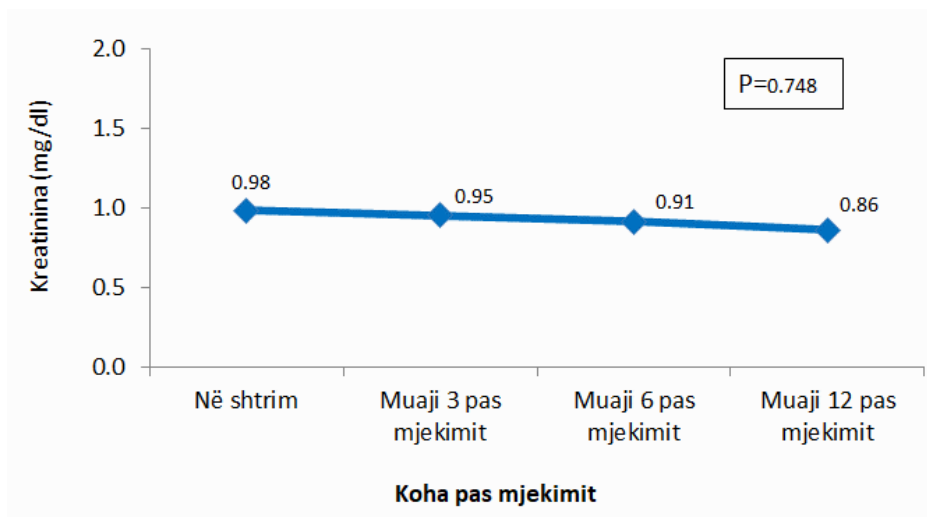
Tabela 15 në vijim paraqet shpërndarjen e vlerave mesatare të kreatininës tek të sëmurët në studim, sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se vlera mesatare e kreatininës në kohë është në ulje dhe trendi është linear: vlera mesatare është 0.98 mg/dl në shtrim dhe ulet deri në 0.86 mg/dl në muajin 12 pas trajtimit. Gjithsesi, këto ndryshime nuk e arritën domethënien statistikore ($P = 0.748$). Sidoqoftë, nga pikëpamja klinike gjetja ka rëndësi pasi tregon se niveli i kreatininës priret të ulet me kalimin e kohës.

Tabela 15. Vlerat mesatare të kreatininës përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Kreatinina (mg/dl)	0.98 ± 0.80 *	0.95 ± 0.80	0.91 ± 0.61	0.86 ± 0.14	0.748 †

* Vlera mesatare \pm deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 18. Vlera mesatare e kreatininës (mg/dl) përgjatë kohës

4.7.3.1 Kreatinina përgjatë kohës në bazë të llojit të mjekimit

Tabela 16 në vijim paraqet vlerat mesatare të kreatininës në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Të sëmurët e trajtuar me peginterferon kanë ulje të qartë të kreatininës përgjatë kohës, nga 1.08 mg/dl deri në 0.83 mg/dl një vit pas mjekimit, por ky ndryshim nuk ka domethënie statistikore ($P = 0.186$).

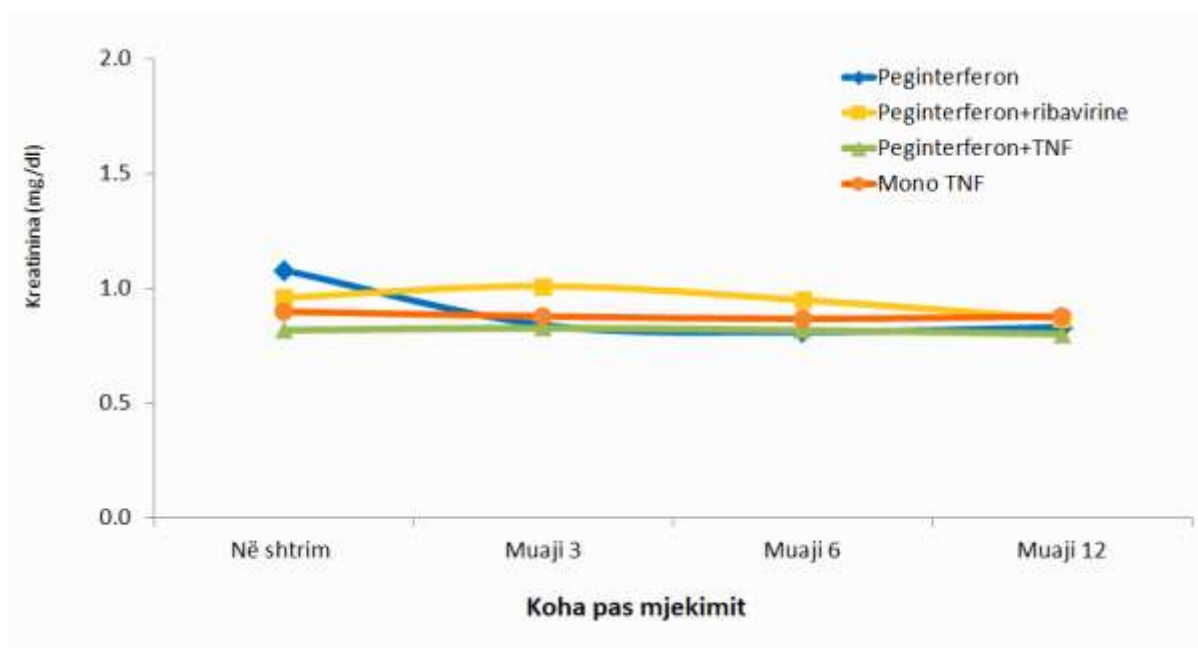
Ndërkohë, tek të sëmurët e trajtuar me skema të tjera të mjekimit ulja e kreatininës në kohë është më e vogël në vlerë absolute dhe nuk ka trend linear. Në çdo rast $P > 0.05$ (Tabela 16).

Tabela 16. Vlerat mesatare të kreatininës përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	1.08 ± 0.83 *	0.84 ± 0.19	0.81 ± 0.15	0.83 ± 0.13	0.186 †
PegINF + ribavirinë	0.96 ± 0.88	1.01 ± 1.02	0.95 ± 0.78	0.87 ± 0.15	0.896
Peginterferon/TNF	0.82 ± 0.04	0.83 ± 0.06	0.82 ± 0.11	0.80 ± 0.06	0.984
Mono TNF	0.90 ± 0.25	0.88 ± 0.13	0.87 ± 0.13	0.88 ± 0.16	0.988

* Vlera mesatare e kreatininës ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 19. Vlera mesatare e kreatininës (mg/dl) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.3.2 Kreatinina përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Tabela 17 në vijim paraqet vlerat mesatare të kreatininës në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Ndryshimi i vlerave mesatare të kreatininës në kohë sipas ecurisë së mjekimit nuk e arriti domethënien statistikore në asnjë rast ($P > 0.05$).

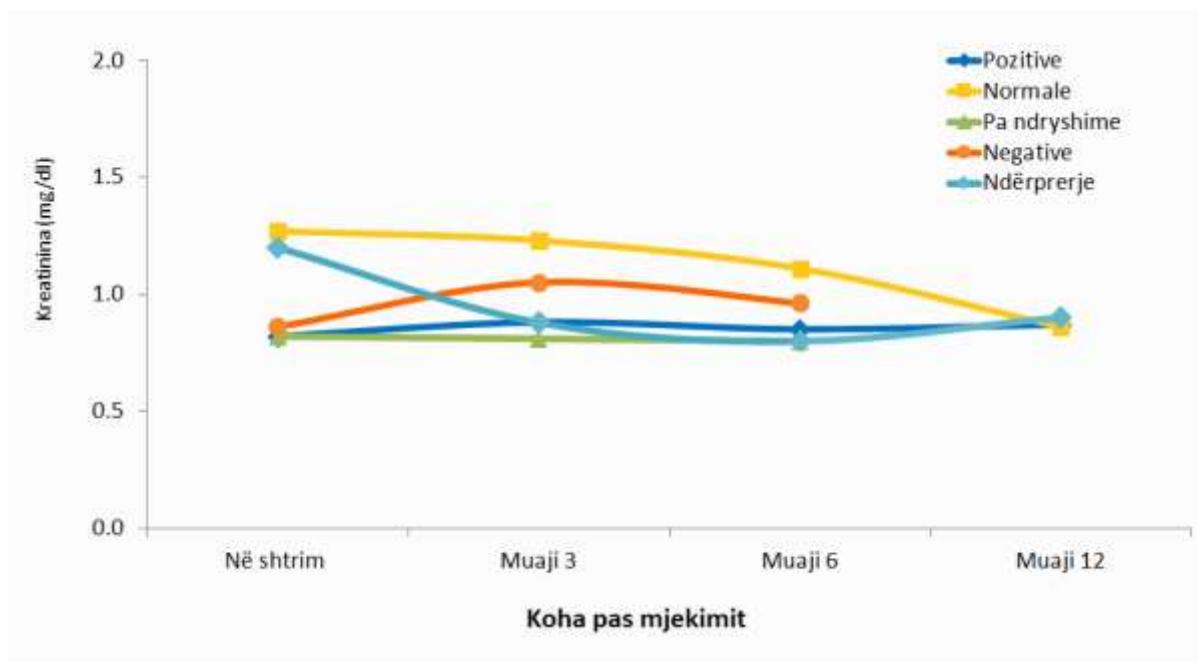
Tek të sëmurët me ecuri pozitive të mjekimit dhe ata me ecuri negative, vlera mesatare e kreatininës në kohë rritet, por në mënyrë jo lineare, kurse tek të sëmurët me ecuri të tjera të mjekimit prirja është që kreatinina të ulet në kohë (Tabela 17).

Tabela 17. Vlerat mesatare të kreatininës përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	0.82 ± 0.16 *	0.88 ± 0.14	0.85 ± 0.12	0.87 ± 0.13	0.334 †
Normale	1.27 ± 1.40	1.23 ± 1.67	1.11 ± 1.20	0.86 ± 0.13	0.804
Pa ndryshime	0.82 ± 0.19	0.81 ± 0.13	0.80 ± 0.122	-	0.984
Negative	0.86 ± 0.06	1.05 ± 0.35	0.96 ± 0.40	-	0.759
Ndërprerje	1.20 ± 1.34	0.88 ± 0.32	0.80 ± 0.26	0.90 ± 0.28	0.713

* Vlera mesatare e kreatininës \pm deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 20. Vlera mesatare e kreatininës (mg/dl) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.4 Të dhëna lidhur me fosfatazën alkaline përgjatë kohës

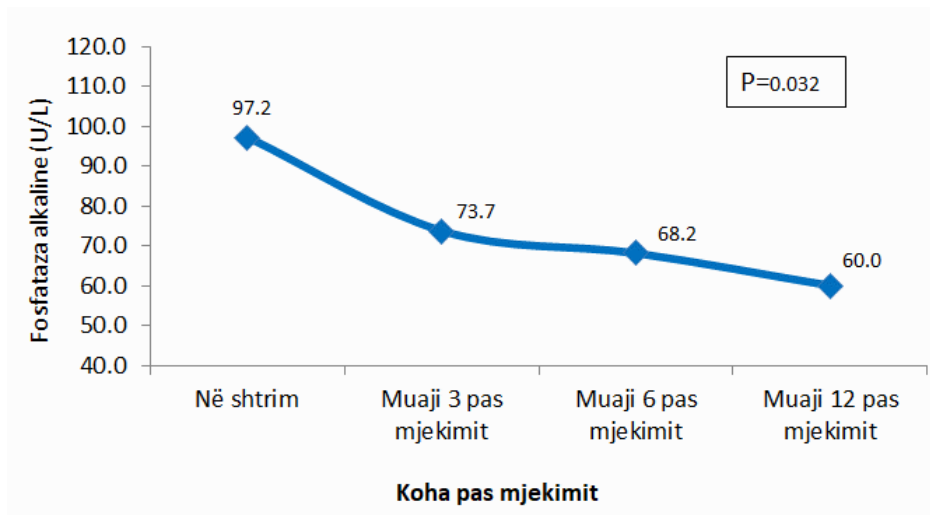
Tabela 18 në vijim paraqet shpërndarjen e vlerave mesatare të fosfatazës alkaline (*ang.* ALP) tek të sëmurët në studim sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se vlera mesatare e ALP në kohë është në ulje dhe trendi është linear: vlera mesatare është 97.2 U/L në shtrim dhe ulet deri në 60.3 U/L në muajin 12 pas trajtimit. **Këto ndryshime e arritën domethënien statistikore (P = 0.032).**

Tabela 18. Vlerat mesatare të fosfatazës alkaline (ALP) përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Fosfataza alkaline (U/L)	97.2 ± 9.5 *	73.7 ± 4.0	68.2 ± 4.1	60.3 ± 3.2	0.032 †

* Vlera mesatare ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 21. Vlera mesatare e fosfatazës alkaline (U/L) përgjatë kohës

4.7.4.1 Fosfataza alkaline (ALP) përgjatë kohës në bazë të llojit të mjekimit

Tabela 19 në vijim paraqet vlerat mesatare të fosfatazës alkaline në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë shfaqën **ulje të qartë dhe statistikisht domethënëse (P = 0.017) të ALP-ës përgjatë kohës**.

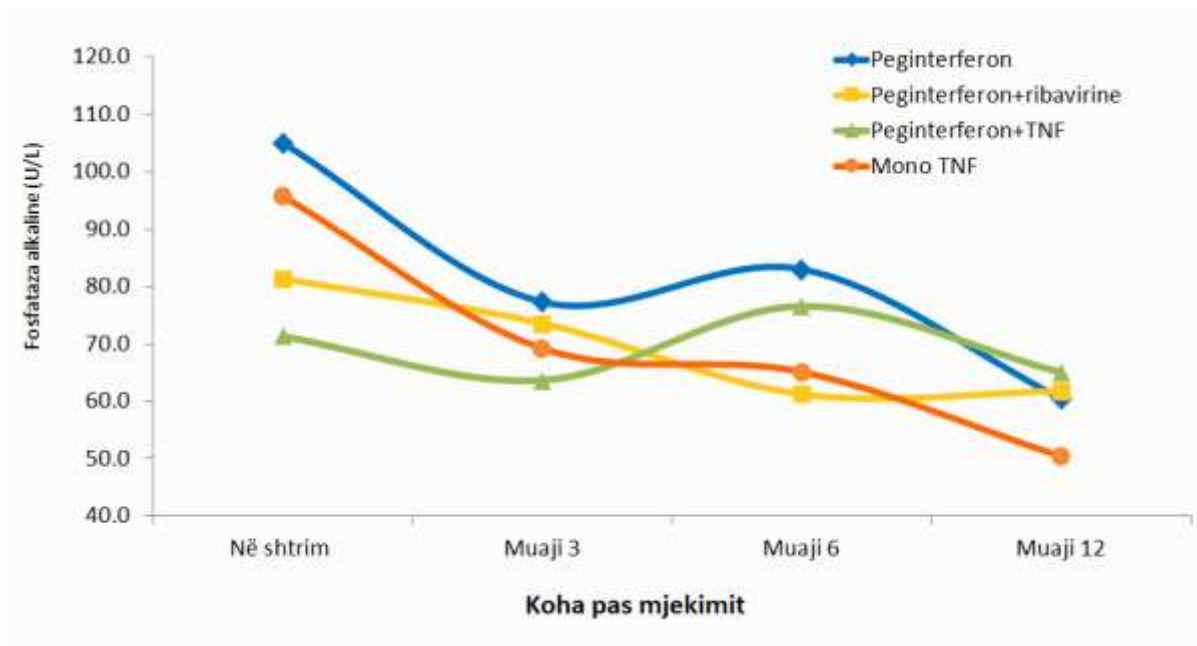
Ndërkohe, tek të sëmurët e trajtuar me skema të tjera të mjekimit, ulja e ALP-së në kohë është e pranishme, por nuk arrin domethënien statistikore (P > 0.05) [Tabela 19].

Tabela 19. Vlerat mesatare të fosfatazës alkaline (ALP) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	105.0 ± 176 *	77.3 ± 32.6	83.0 ± 64.7	60.5 ± 23.0	0.651 †
PegINF + ribavirinë	81.3 ± 44.7	73.6 ± 44.7	61.3 ± 21.7	61.8 ± 22.3	0.017
Peginterferon/TNF	71.3 ± 26.0	63.6 ± 24.5	76.6 ± 51.6	65.0 ± 30.1	0.973
Mono TNF	95.7 ± 52.9	69.2 ± 33.2	65.1 ± 32.6	50.4 ± 17.4	0.113

* Vlera mesatare e fosfatazës alkaline ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 22. Vlera mesatare e fosfatazës alkaline (U/L) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.4.2 Fosfataza alkaline (ALP) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Tabela 20 në vijim paraqet vlerat mesatare të fosfatazës alkaline në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Ndryshimi i vlerave mesatare të ALP-ës në kohë, sipas ecurisë së mjekimit, nuk e arriti domethënien statistikore në asnjë rast ($P > 0.05$).

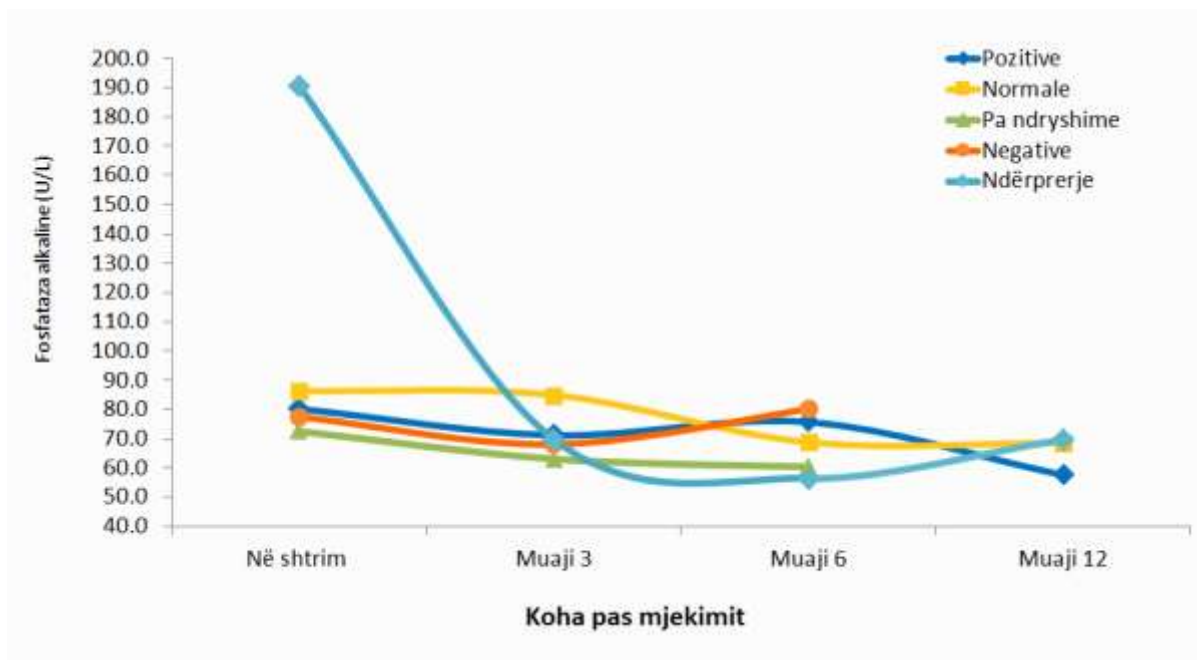
Në përgjithësi, në të gjitha grupet e ecurisë së mjekimit, vlera mesatare e ALP-ës ulet në kohë, më përjashtim të të sëmurëve me ecuri negative dhe ata që e kanë ndërprerë mjekimin, ku vlera mesatare e ALP rritet me kalimin e kohës (Tabela 20).

Tabela 20. Vlerat mesatare të fosfatazës alkaline (ALP) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	80.3 ± 3 4.8 *	71.3 ± 32.5	75.8 ± 61.8	57.7 ± 24.0	0.408 †
Normale	86.2 ± 56.2	84.8 ± 59.2	68.8 ± 16.5	68.6 ± 22.2	0.439
Pa ndryshime	72.6 ± 26.0	63.1 ± 8.2	60.4 ± 11.2	-	0.566
Negative	77.3 ± 11.8	68.0 ± 28.0	80.0 ± 34.3	-	0.825
Ndërprerje	190.6 ± 280	69.6 ± 36.3	56.4 ± 30.9	69.5 ± 40.3	0.298

* Vlera mesatare e fosfatazës alkaline ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 23. Vlera mesatare e fosfatazës alkaline (U/L) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.5 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me aspartat aminotransferazën (AST)

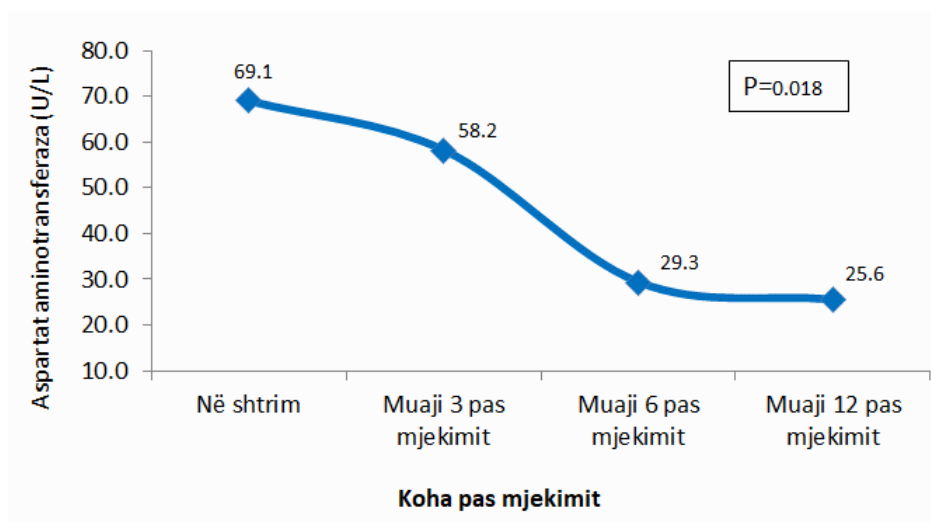
Tabela 21 në vijim paraqet shpërndarjen e vlerave mesatare të aspartat aminotransferazës (AST) tek të sëmurët në studim, sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se vlera mesatare e AST në kohë është në ulje dhe trendi është linear: vlera mesatare është 69.1 U/L në shtrim dhe ulet deri në 25.6 U/L në muajin 12 pas trajtimit. **Këto ndryshime e arritën domethënien statistikore (P = 0.018).**

Tabela 21. Vlerat mesatare të aspartat aminotransferazës (AST) përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Aspartat aminotransferaza (U/L)	69.1 ± 6.5 *	58.2 ± 4.7	29.3 ± 3.1	25.6 ± 3.7	0.018 †

* Vlera mesatare ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 24. Vlera mesatare e aspartat aminotransferazës (U/L) përgjatë kohës

4.7.5.1 Aspartat aminotransferaza (AST) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Tabela 22 në vijim paraqet vlerat mesatare të aspartat aminotransferazës (AST) në kohë të ndryshme të matjes, sipas llojit të mjekimit. Të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë kanë **ulje të qartë dhe statistikiht domethënëse** ($P = 0.036$) të AST-ës përgjatë kohës.

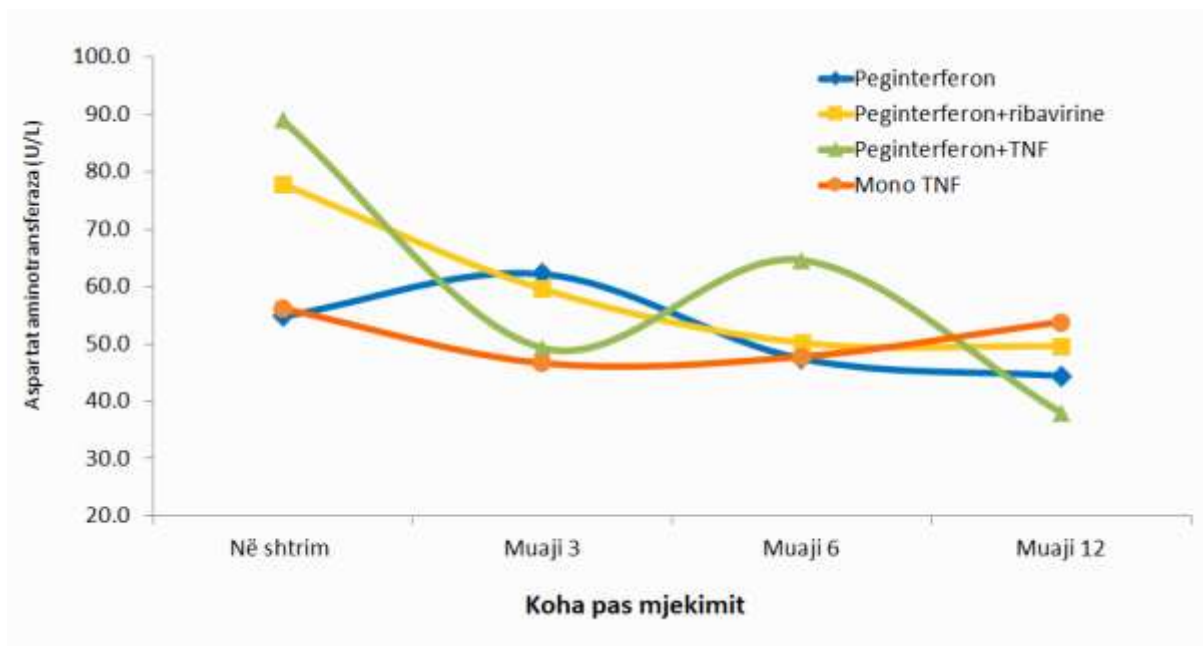
Ndërkohë, tek të sëmurët e trajtuar vetëm me peginterferon ulja e AST-ës në kohë është e pranishme, por nuk arrin domethënien statistikore ($P > 0.05$) [Tabela 22].

Tabela 22. Vlerat mesatare të aspartat aminotransferazës (AST) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	54.8 ± 20.2 *	62.2 ± 57.1	47.4 ± 26.4	44.4 ± 22.5	0.420 †
PegINF + ribavirinë	77.9 ± 84.9	59.6 ± 47.7	50.2 ± 31.6	49.6 ± 28.4	0.036
Peginterferon/TNF	89.0 ± 48.7	49.3 ± 17.7	64.6 ± 57.4	38.0 ± 41.1	0.677
Mono TNF	56.1 ± 26.9	46.7 ± 17.1	47.8 ± 16.9	53.8 ± 19.4	0.665

* Vlera mesatare e aspartat aminotransferazës ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 25. Vlera mesatare e aspartat aminotransferazës (U/L) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.5.2 Aspartat aminotransferaza (AST) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

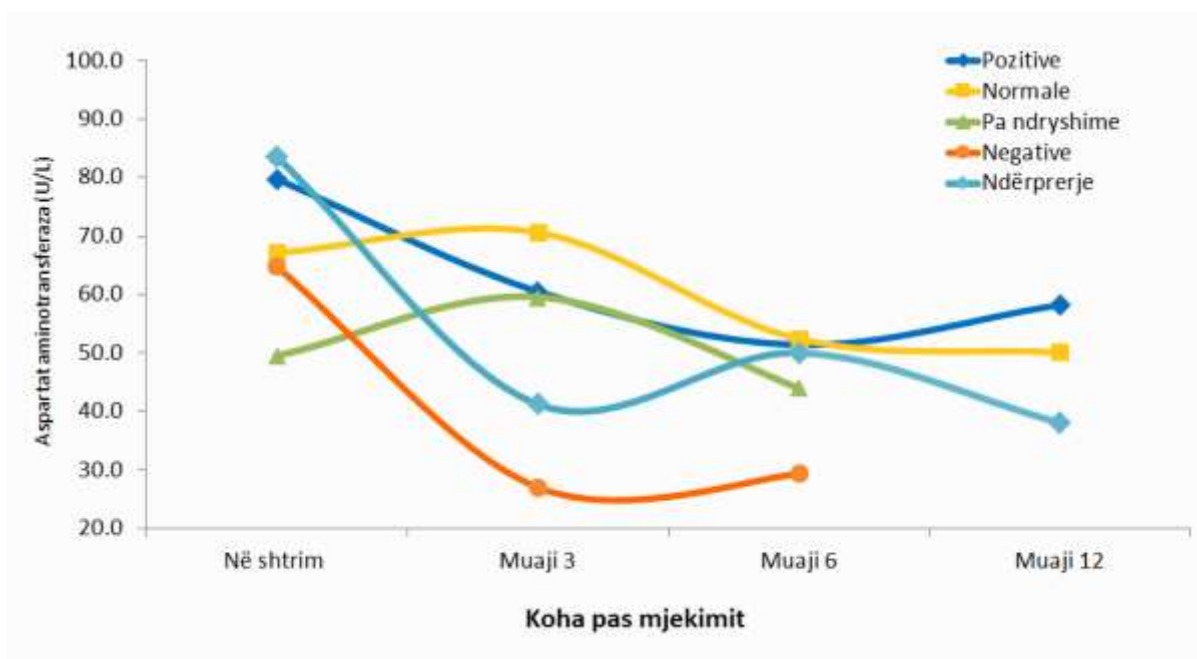
Tabela 23 në vijim paraqet vlerat mesatare të aspartat aminotransferazës në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Ndryshimi i vlerave mesatare të AST-së në kohë sipas ecurisë së mjekimit nuk e arriti domethënien statistikore në asnjë rast ($P > 0.05$), me përjashtim të të sëmurëve që e ndërprejnë trajtimin.

Tabela 23. Vlerat mesatare të aspartat aminotransferazës (AST) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	79.7 ± 100.3 *	60.5 ± 52.5	51.4 ± 31.3	58.2 ± 32.4	0.377 †
Normale	67.2 ± 5 8.5	70.7 ± 54.6	52.5 ± 35.1	50.2 ± 27.2	0.434
Pa ndryshime	49.5 ± 20.3	59.5 ± 30.8	44.0 ± 20.7	-	0.581
Negative	64.7 ± 3 1.5	27.0 ± 6.7	29.3 ± 14.2	-	0.065
Ndërprerje	83.6 ± 45.3	41.2 ± 22.3	50.0 ± 21.1	38.0 ± 21.2	0.034

* Vlera mesatare e aspartat aminotransferazës ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 26. Vlera mesatare e aspartat aminotransferazës (U/L) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.6 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me alaninë aminotransferazën (ALT)

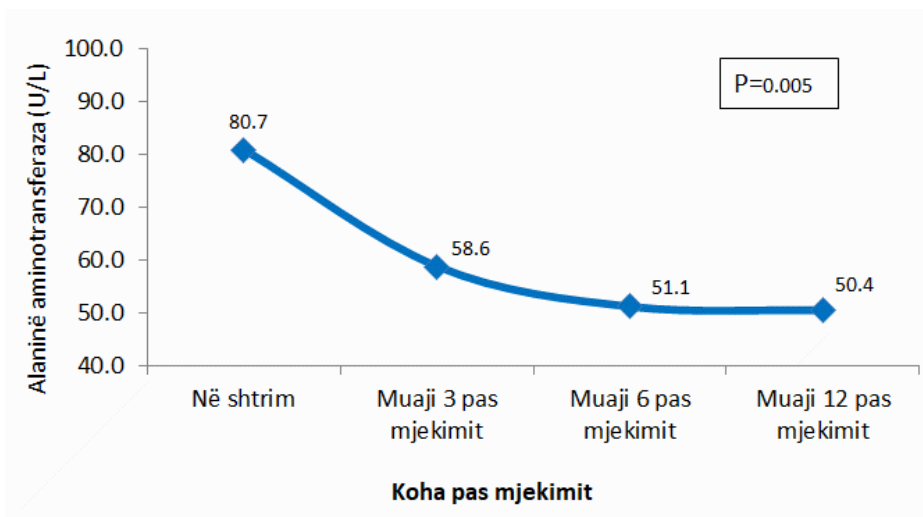
Tabela 24 në vijim paraqet shpërndarjen e vlerave mesatare të alaninë aminotransferazës (ALT) tek të sëmurët në studim, sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se vlera mesatare e ALT-së në kohë është në ulje dhe trendi është linear: vlera mesatare është 80.7 U/L në shtrim dhe ulet deri në 50.4 U/L në muajin 12 pas trajtimit. **Këto ndryshime e arritën domethënien statistikore (P = 0.005).**

Tabela 24. Vlerat mesatare të alaninë aminotransferazës (ALT) përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Alaninë aminotransferaza (U/L)	80.7 ± 94.6 *	58.6 ± 64.9	51.1 ± 38.3	50.4 ± 37.7	0.005 †

* Vlera mesatare ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 27. Vlera mesatare e alaninë aminotransferazës (U/L) përgjatë kohës

4.7.6.1 Alaninë aminotransferaza (ALT) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Tabela 25 në vijim paraqet vlerat mesatare të alaninë aminotransferazës (ALT) në kohë të ndryshme të matjes, sipas llojit të mjekimit. Të sëmurët e trajtuar me **peginterferon + ribavirinë kanë një ulje statistikisht domethënëse (P = 0.031) të ALT-ës përgjatë kohës.**

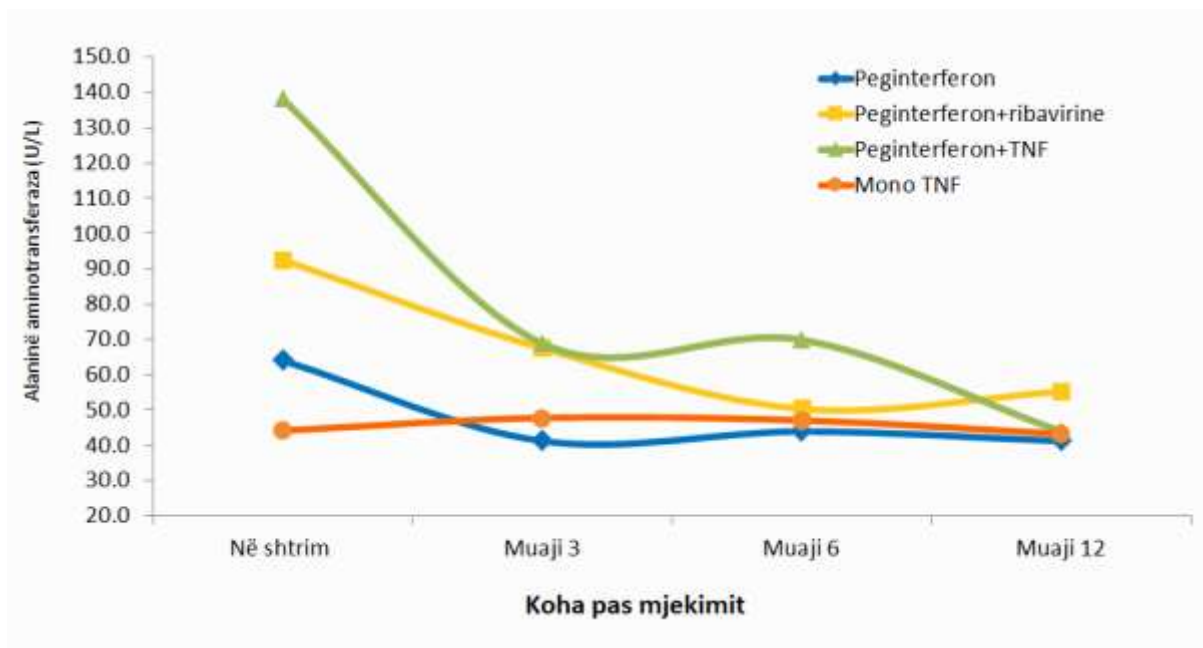
Ndërkohë, tek të sëmurët e trajtuar me skema të tjera mjekimi, ulja e ALT-ës në kohë është e pranishme, por nuk arrin domethënie statistikore (P > 0.05) [Tabela 25].

Tabela 25. Vlerat mesatare të alaninë aminotransferazës (ALT) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	64.2 ± 41.1 *	41.3 ± 26.1	44.0 ± 41.6	41.3 ± 28.7	0.091 †
PegINF + ribavirinë	92.7 ± 116.2	67.7 ± 80.1	50.5 ± 39.5	55.4 ± 43.3	0.031
Peginterferon/TNF	138.3 ± 54.7	69.0 ± 31.0	70.0 ± 49.3	44.0 ± 52.1	0.245
Mono TNF	44.3 ± 20.7	47.8 ± 23.2	47.1 ± 26.6	43.4 ± 17.7	0.973

* Vlera mesatare e alaninë aminotransferazës ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 28. Vlera mesatare e alaninë aminotransferazës (U/L) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.6.2 Alaninë aminotransferaza (ALT) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

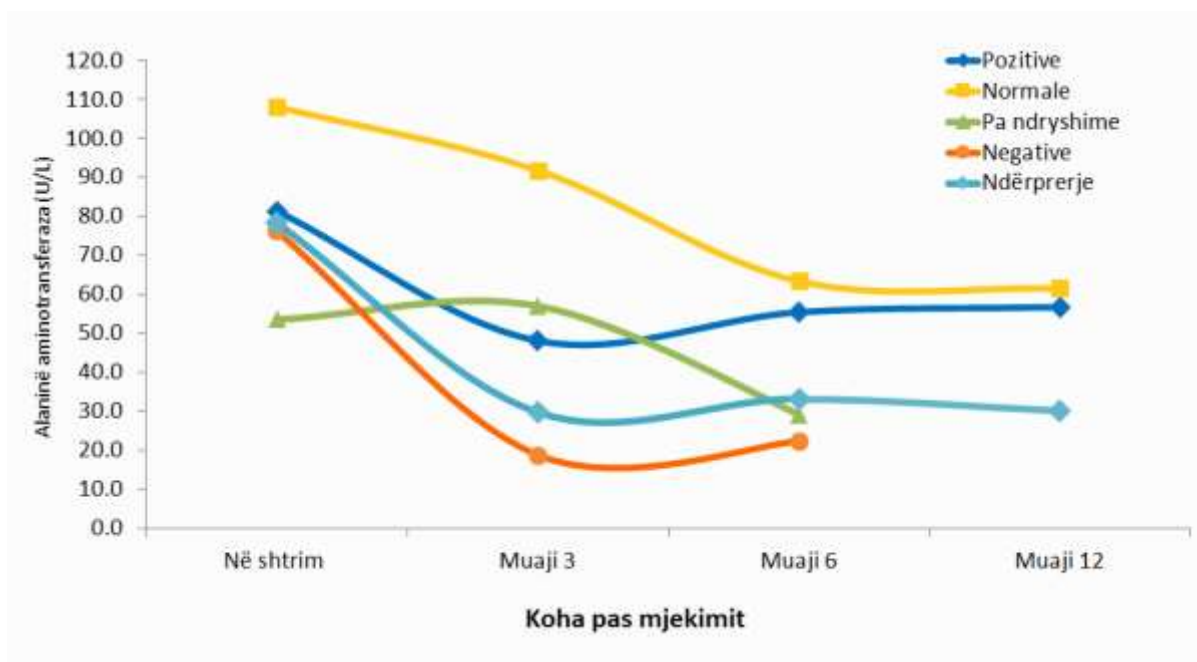
Tabela 26 në vijim paraqet vlerat mesatare të alaninë aminotransferazës në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Pavarësisht luhatjeve, në të gjitha grupet klasifikuar në bazë të ecurisë së mjekimit, vlerat mesatare të ALT-ës janë në ulje në kohë. Ndryshimi i vlerave mesatare të ALT-ës në kohë, në varësi të ecurisë së mjekimit nuk e arriti domethënien statistikore në asnjë rast ($P > 0.05$), me përjashtim të rasteve që e ndërprejnë trajtimin.

Tabela 26. Vlerat mesatare të alaninë aminotransferazës (ALT) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	81.3 ± 88.8 *	48.1 ± 33.9	55.4 ± 44.7	56.7 ± 43.0	0.144 †
Normale	108.0 ± 155	91.8 ± 113.2	63.5 ± 50.7	61.6 ± 50.2	0.451
Pa ndryshime	53.6 ± 28.4	57.1 ± 29.4	29.2 ± 15.6	-	0.195
Negative	76.3 ± 52.2	18.7 ± 7.1	22.3 ± 14.1	-	0.074
Ndërprerje	78.3 ± 54.5	29.7 ± 18.6	33.2 ± 17.2	30.0 ± 18.3	0.015

* Vlera mesatare e alaninë aminotransferazës ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 29. Vlera mesatare e alaninë aminotransferazës (U/L) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.7 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me gama-glutamil transpeptidazën (GGT)

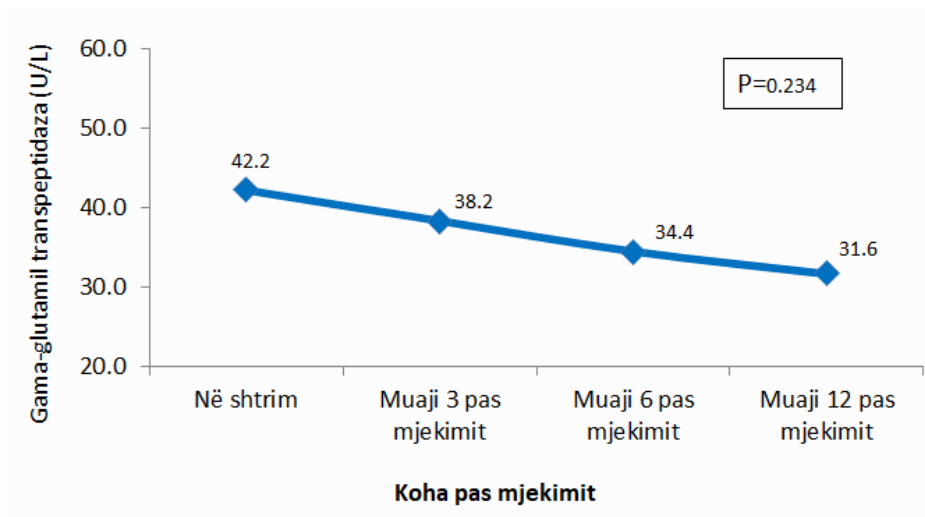
Tabela 27 në vijim paraqet shpërndarjen e vlerave mesatare të gama-glutamil transpeptidazës (GGT) tek të sëmurët në studim, sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se vlera mesatare e GGT në kohë është në ulje dhe trendi është linear: vlera mesatare është 42.2 U/L në shtrim dhe ulet deri në 31.6 U/L në muajin 12 pas trajtimit. Këto ndryshime nuk e arrijnë domethënien statistikore ($P = 0.234$).

Tabela 27. Vlerat mesatare të gama-glutamil transpeptidazës (GGT) përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Gama-glutamil transpeptidaza (U/L)	42.2 ± 36.1 *	38.2 ± 32.4	34.4 ± 34.3	31.6 ± 25.2	0.234 †

* Vlera mesatare ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 30. Vlera mesatare e gama-glutamil transpeptidazës (U/L) përgjatë kohës

4.7.7.1 Gama-glutamil transpeptidaza përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Tabela 28 në vijim paraqet vlerat mesatare të gama-glutamil transpeptidazës (GGT) në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Të sëmurët e trajtuar **me peginterferon + ribavirinë kanë ulje statistikisht domethënëse (P = 0.005) dhe lineare të GGT-së përgjatë kohës.**

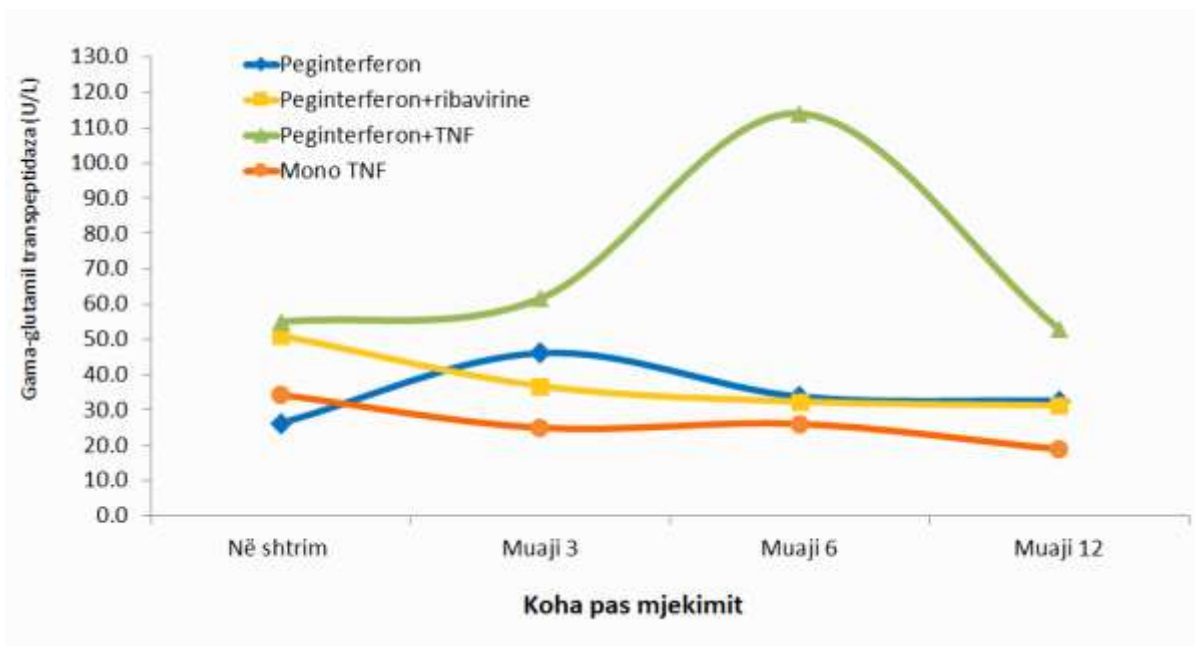
Ndërkohë, tek të sëmurët e trajtuar me skema të tjera mjekimi, ulja e GGT-së në kohë është e pranishme, por nuk arrin domethënie statistikore (P > 0.05). Të sëmurët e trajtuar vetëm me peginterferon pësuan rritje të GGT-së 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat e GGT-së në shtrim [Tabela 28].

Tabela 28. Vlerat mesatare të gama-glutamil transpeptidazës (GGT) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	26.2 ± 15.7 *	46.2 ± 44.9	33.8 ± 26.7	32.6 ± 32.6	0.158 †
PegINF + ribavirinë	51.0 ± 42.0	36.8 ± 27.6	32.4 ± 24.3	31.3 ± 24.2	0.005
Peginterferon/TNF	55.0 ± 24.0	61.6 ± 36.5	114.0 ± 132	53.0 ± 31.3	0.793
Mono TNF	34.2 ± 28.7	25.0 ± 19.0	26.1 ± 20.9	19.0 ± 3.1	0.563

* Vlera mesatare e gama-glutamil transpeptidazës ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 31. Vlera mesatare e gama-glutamil transpeptidazës (U/L) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.7.2 Gama-glutamil transpeptidaza përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

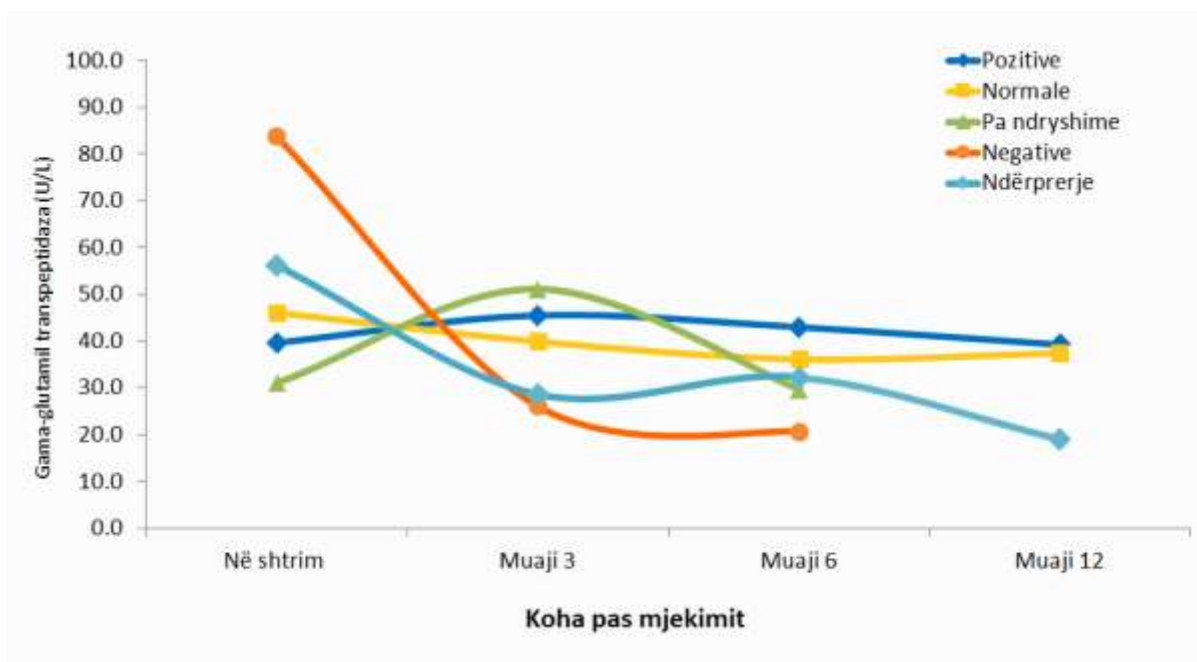
Tabela 29 në vijim paraqet vlerat mesatare të gama-glutamil transpeptidazës (GGT) në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Pavarësisht luhatjeve, në të gjitha grupet e ecurisë së mjekimit, vlerat mesatare të GGT shfaqën ulje në kohë. Ndryshimi i vlerave mesatare të GGT-së në kohë, sipas ecurisë së mjekimit, nuk e arriti domethënien statistikore në asnjë rast ($P > 0.05$).

Tabela 29. Vlerat mesatare të gama-glutamil transpeptidazës (GGT) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	39.7 ± 26.4 *	45.5 ± 44.1	43.0 ± 52.7	39.3 ± 40.4	0.943 †
Normale	46.2 ± 42.3	40.0 ± 26.9	36.2 ± 22.8	37.5 ± 16.1	0.710
Pa ndryshime	31.0 ± 16.4	51.1 ± 43.9	29.6 ± 29.2	-	0.461
Negative	83.7 ± 64.1	26.0 ± 13.5	20.6 ± 4.0	-	0.116
Ndërprerje	56.1 ± 41.7	28.6 ± 18.3	32.3 ± 22.3	19.0 ± 4.2	0.138

* Vlera mesatare e gama-glutamil transpeptidazës ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 32. Vlera mesatare e gama-glutamil transpeptidazës (U/L) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.8 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me bilirubinën totale

Tabela 30 në vijim paraqet shpërndarjen e vlerave mesatare të bilirubinës totale tek të sëmurët në studim, sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se vlera mesatare e bilirubinës totale në kohë është në ulje dhe trendi është linear: vlera mesatare është 1.14 mg/dl në shtrim dhe ulet deri në 0.77 mg/dl në muajin 12 pas trajtimit. Megjithatë, këto ndryshime nuk e arrijnë domethënien statistikore ($P = 0.666$).

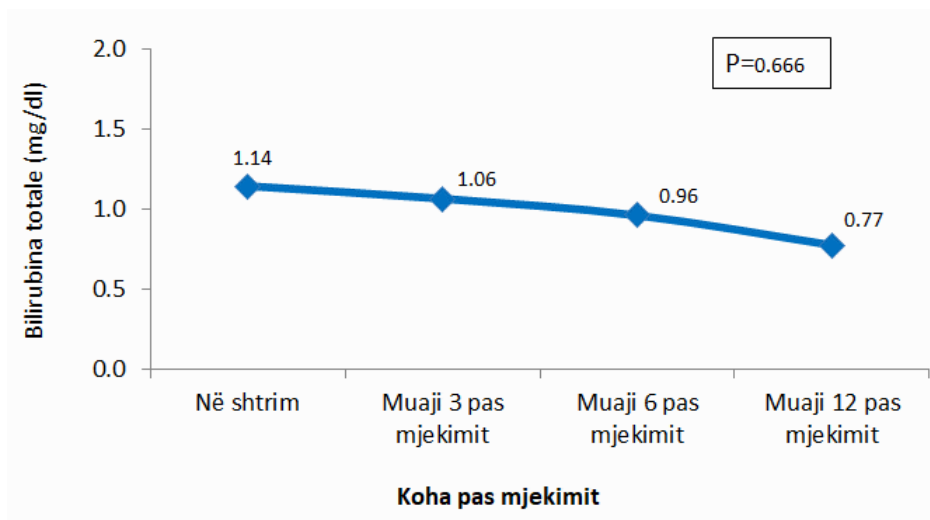
Sidoqoftë, domethënia klinike është e qartë dhe flet në favor të uljes së nivelit të bilirubinës totale në kohë (përgjatë trajtimit).

Tabela 30. Vlerat mesatare të bilirubinës totale përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Bilirubina totale (mg/dl)	1.14 ± 2.16 *	1.06 ± 2.12	0.96 ± 1.33	0.77 ± 0.35	0.666 †

* Vlera mesatare ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 33. Vlera mesatare e bilirubinës totale (mg/dl) përgjatë kohës

4.7.8.1 Bilirubina totale përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

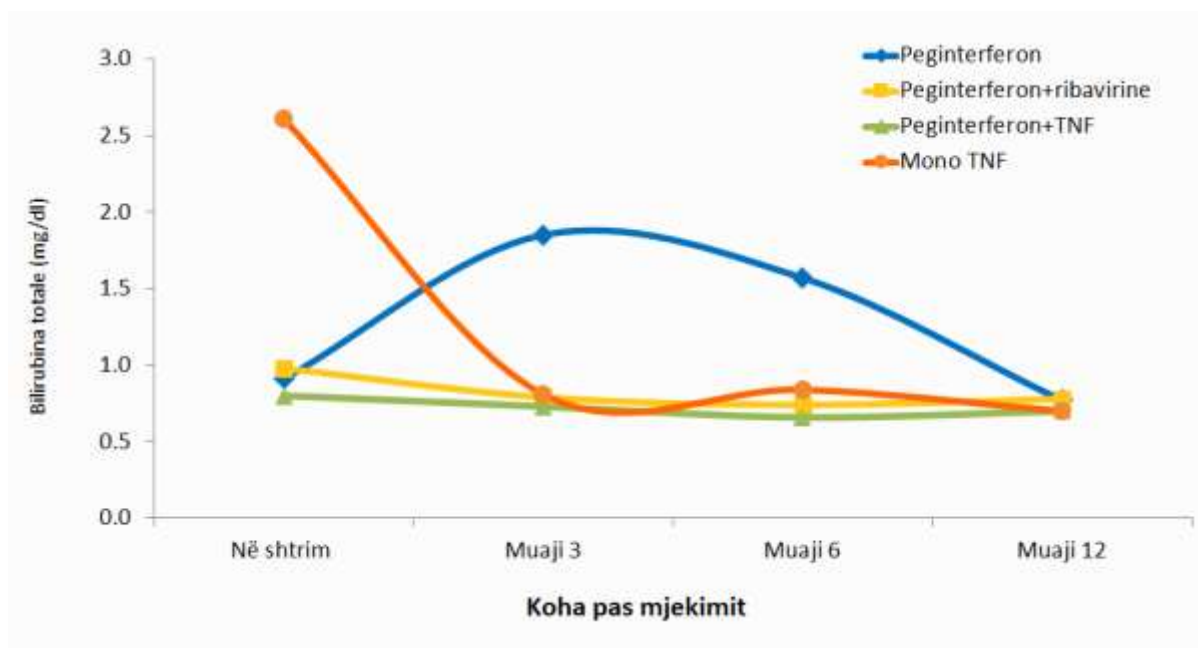
Tabela 31 në vijim paraqet vlerat mesatare të bilirubinës totale në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Të sëmurët e trajtuar me të gjitha skemat e mjekimit kanë ulje jo lineare të bilirubinës totale përgjatë kohës dhe këto ndryshime nuk ishin statistikisht domethënëse në asnjë rast ($P > 0.05$).

Tabela 31. Vlerat mesatare të bilirubinës totale përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	0.91 ± 0.47 *	1.85 ± 4.17	1.57 ± 2.56	0.77 ± 0.55	0.482 †
PegINF + ribavirinë	0.98 ± 1.51	0.79 ± 0.31	0.74 ± 0.25	0.78 ± 0.29	0.432
Peginterferon/TNF	0.80 ± 0.20	0.73 ± 0.15	0.66 ± 0.21	0.70 ± 0.16	0.852
Mono TNF	2.61 ± 5.35	0.81 ± 0.41	0.84 ± 0.35	0.70 ± 0.12	0.370

* Vlera mesatare e bilirubinës totale ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 34. Vlera mesatare e bilirubinës totale (mg/dl) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të llojit të mjekimit

4.7.8.2 Bilirubina totale përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

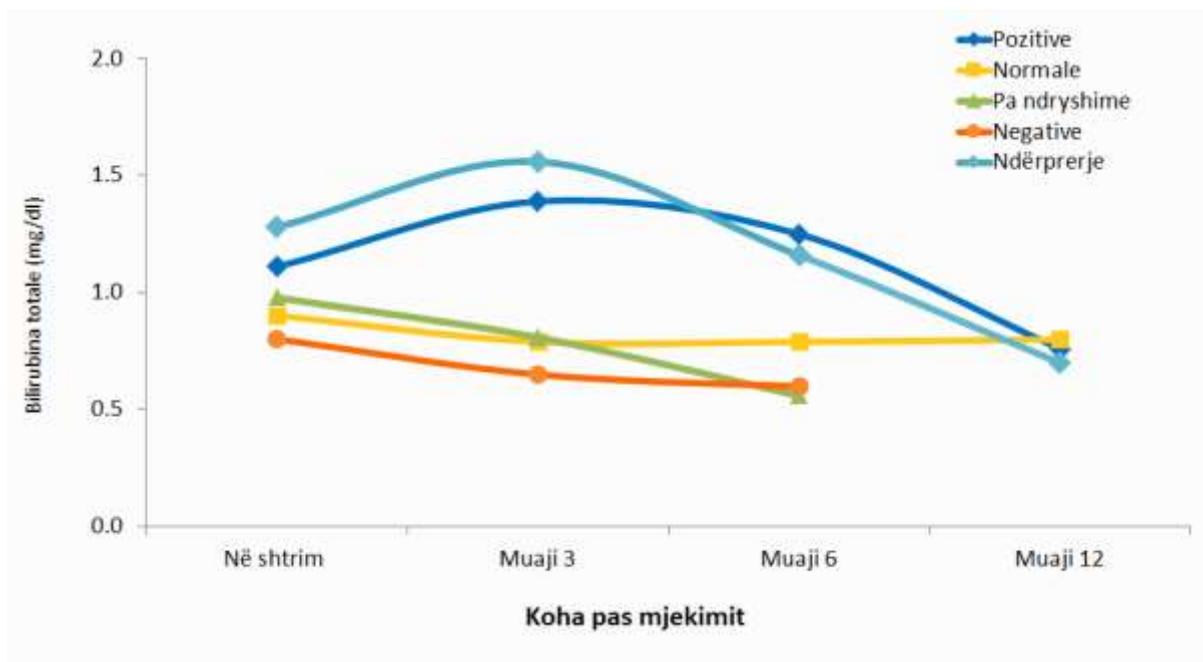
Tabela 32 në vijim paraqet vlerat mesatare të bilirubinës totale në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Pavarësisht luhatjeve, në të gjitha grupet klasifikuar sipas ecurisë së mjekimit, vlerat mesatare të bilirubinës totale përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit vijnë duke u ulur. Ndryshimi i vlerave mesatare të bilirubinës në kohë, sipas ecurisë së mjekimit nuk e arriti domethënien statistikore në asnjë rast ($P > 0.05$).

Tabela 32. Vlerat mesatare të bilirubinës totale përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	1.11 ± 2.01 *	1.39 ± 3.57	1.25 ± 2.14	0.76 ± 0.45	0.881 †
Normale	0.79 ± 0.24	0.79 ± 0.31	0.79 ± 0.24	0.80 ± 0.38	1.000
Pa ndryshime	0.98 ± 0.49	0.81 ± 0.36	0.56 ± 0.05	-	0.201
Negative	0.80 ± 0.11	0.65 ± 0.31	0.60 ± 0.26	-	0.537
Ndërprerje	1.28 ± 0.97	1.56 ± 2.32	1.16 ± 1.68	0.70 ± 0.14	0.909

* Vlera mesatare e bilirubinës totale ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 35. Vlera mesatare e bilirubinës totale (mg/dl) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.9 Të dhëna lidhur me kolesterolin total përgjatë kohës

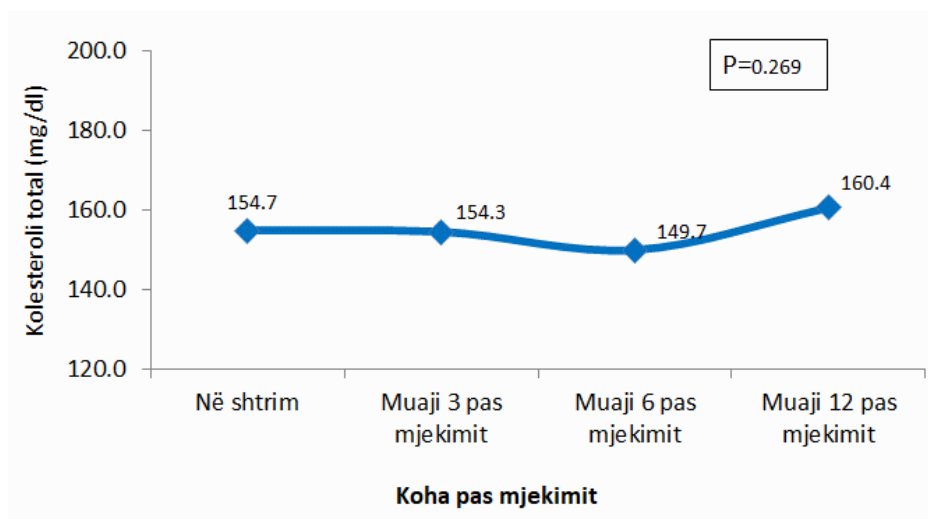
Tabela 33 në vijim paraqet shpërndarjen e vlerave mesatare të kolesterolit total tek të sëmurët në studim, sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se vlera mesatare e kolesterolit total në kohë mbetet pak a shumë e qendrueshme, madje me prirje për t'u rritur 12 muaj pas trajtimit: vlera mesatare është 15.47 mg/dl në shtrim dhe vjen duke u rritur deri sa arrijn në 160.4 mg/dl në muajin 12 pas trajtimit. Megjithatë, këto ndryshime nuk e arrijn domethënien statistikore ($P = 0.269$).

Tabela 33. Vlerat mesatare të kolesterolit total përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Kolesteroli total (mg/dl)	154.7 ± 32.3 *	154.3 ± 31.9	149.7 ± 27.0	160.4 ± 23.2	0.269 †

* Vlera mesatare ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 36. Vlera mesatare e kolesterolit total (mg/dl) përgjatë kohës

4.7.9.1 Kolesteroli total përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

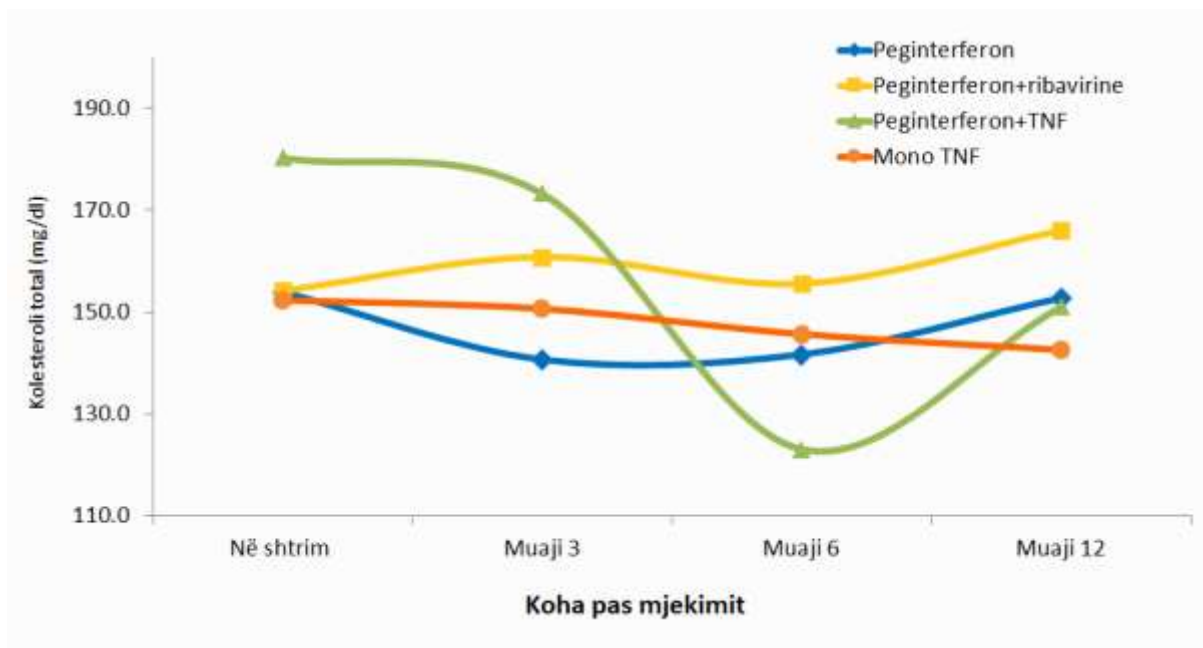
Tabela 34 në vijim paraqet vlerat mesatare të kolesterolit total në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Me përjashtim të të sëmurëve të trajtuar me peginterferon + ribavirinë, ku vlerat mesatare të kolesterolit total erdhën duke u rritur 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim, të sëmurët që i'u nënshtruan skemave të tjera të mjekimit shfaqën ulje të vlerave mesatare të kolesterolit total, 12 muaj pas trajtimit krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim. Sidoqoftë, të gjithë këto ndryshime ishin jo lineare dhe nuk arritën në asnjë rast domethënien statistikore ($P > 0.05$).

Tabela 34. Vlerat mesatare të kolesterolit total përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	153.9 ± 25.5*	140.6 ± 31.5	141.6 ± 29.0	152.7 ± 32.7	0.305 †
PegINF + ribavirinë	154.1 ± 35.5	160.8 ± 28.1	155.5 ± 26.3	166.1 ± 19.1	0.241
Peginterferon/TNF	180.3 ± 6.6	173.3 ± 85.1	123.0 ± 22.1	151.0 ± 48.8	0.555
Mono TNF	152.4 ± 34.3	150.7 ± 20.4	145.7 ± 21.8	142.6 ± 16.7	0.851

* Vlera mesatare e kolesterolit total ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 37. Vlera mesatare e kolesterolit total (mg/dl) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.9.2 Kolesterolit total përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Tabela 35 në vijim paraqitet vlera mesatare e kolesterolit total në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Pavarësisht luhatjeve, në të gjitha grupet e klasifikuara sipas ecurisë së mjekimit, vlerat mesatare të kolesterolit total shfaqin rritje në kohë, me përjashtim të të sëmurëve ku ecuria e mjekimit klasifikohet si “pa ndryshime”; në këtë rast **ky nivel është ulur dhe ndryshimi është statistikisht domethënës (P = 0.002)**. Ndërkohë, ndryshimet e vlerave mesatare të kolesterolit total në kohë, në grupet e tjera klasifikuara në varësi të ecurisë së mjekimit, nuk e arritën domethënien statistikore (P > 0.05).

Tabela 35. Vlerat mesatare të kolesterolit total përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	152.2 ± 32.4 *	158.7 ± 33.4	148.6 ± 22.7	163.3 ± 14.5	0.354 †
Normale	161.4 ± 32.1	162.1 ± 29.5	159.9 ± 30.1	165.8 ± 31.8	0.963
Pa ndryshime	172.2 ± 24.0	117.4 ± 24.1	120.0 ± 23.8	-	0.002
Negative	143.6 ± 10.9	162.2 ± 5 4.9	152.3 ± 42.8	-	0.854
Ndërprerje	151.9 ± 27.5	127.7 ± 27.6	124.7 ± 24.8	148.5 ± 28.9	0.132

* Vlera mesatare e kolesterolit total ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.

Grafiku 38. Vlera mesatare e kolesterolit total (mg/dl) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.10 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me trigliceridet

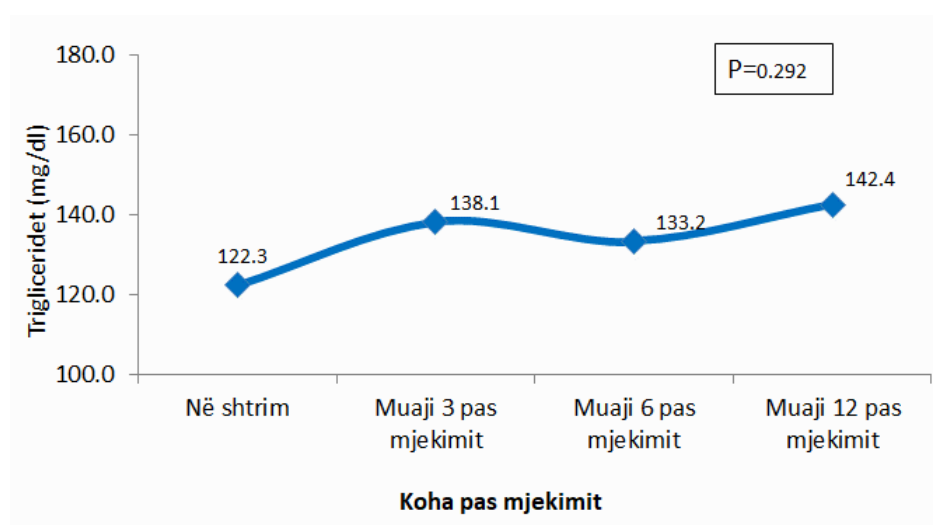
Tabela 36 në vijim paraqet shpërndarjen e vlerave mesatare të triglicerideve tek të sëmurët në studim, sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se vlera mesatare e triglicerideve në kohë vjen duke u rritur, por rritja nuk është lineare: vlera mesatare në shtrim është 122.3 mg/dl dhe vjen duke u rritur deri në 142.4 mg/dl në muajin 12 pas trajtimit. Megjithatë, këto ndryshime nuk e arritën domethënien statistikore ($P = 0.292$).

Tabela 36. Vlerat mesatare të triglicerideve përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Trigliceridet (mg/dl)	122.3 ± 62.5 *	138.1 ± 81.7	133.2 ± 61.7	142.4 ± 62.4	0.292 †

* Vlera mesatare ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 39. Vlera mesatare e triglicerideve (mg/dl) përgjatë kohës

4.7.10.1 Trigliceridet përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Tabela 37 në vijim paraqet vlerat mesatare të triglicerideve në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Me përjashtim të të sëmurëve të trajtuar me mono TNF, ku vlerat mesatare të triglicerideve u ulën 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim (por me rritje të madhe në periudhën ndërmjetëse), të sëmurët që i'u nënshtruan skemave të tjera të mjekimit pësuan rritje të vlerave mesatare të triglicerideve 12 muaj pas trajtimit,

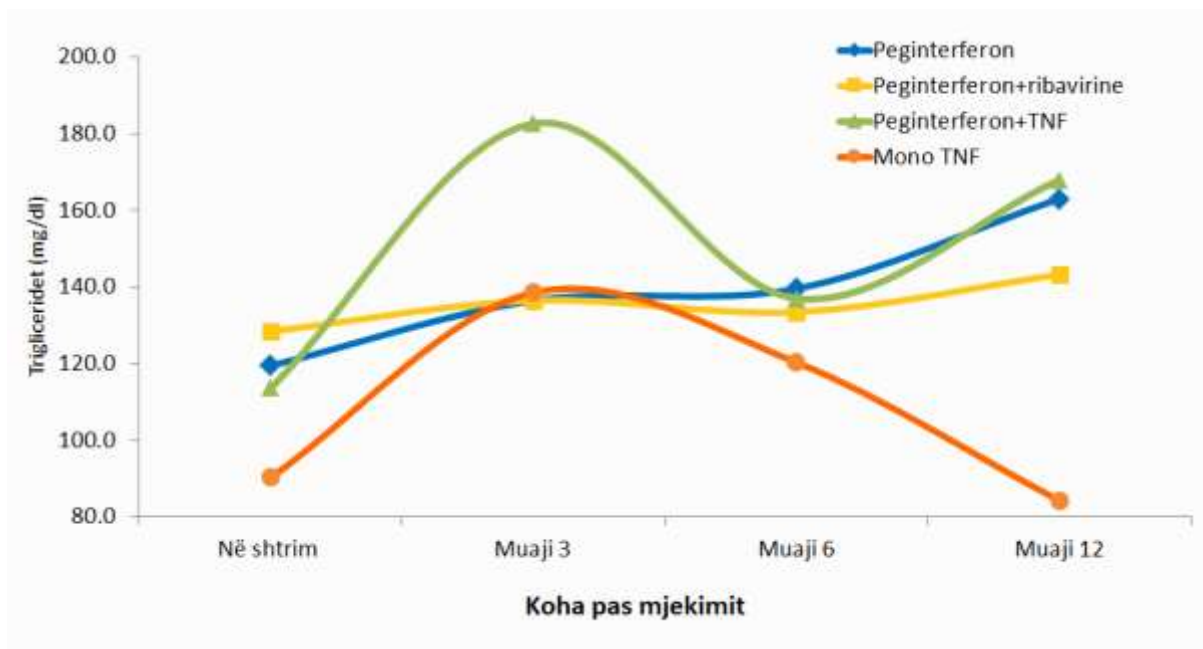
krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim. Sidoqoftë, të gjithë këto ndryshime ishin në përgjithësi jo lineare dhe nuk arritën në asnjë rast domethënien statistikore ($P > 0.05$).

Tabela 37. Vlerat mesatare të triglicerideve përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	119.5 ± 63.5 *	136.5 ± 77.6	139.6 ± 82.8	163.0 ± 80.4	0.471 †
PegINF + ribavirinë	128.3 ± 65.2	136.4 ± 70.7	133.4 ± 50.6	143.2 ± 56.6	0.760
Peginterferon/TNF	113.6 ± 29.5	182.6 ± 80.0	137.0 ± 54.7	168.0 ± 56.2	0.552
Mono TNF	90.3 ± 37.8	138.6 ± 135.2	120.3 ± 78.3	84.2 ± 28.9	0.554

* Vlera mesatare e triglicerideve ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 40. Vlera mesatare e triglicerideve (mg/dl) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.10.2 Trigliceridet përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Tabela 38 në vijim paraqet vlerat mesatare të triglicerideve në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Vetëm në grupin e të sëmurëve me ecuri pozitive të trajtimit, u vu re një ulje e vlerës mesatare të triglicerideve 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat në shtrim, por këto ndryshime nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.741$). Në të gjitha grupet e tjera të klasifikuara në varësi të ecurisë së mjekimit, vlerat mesatare të

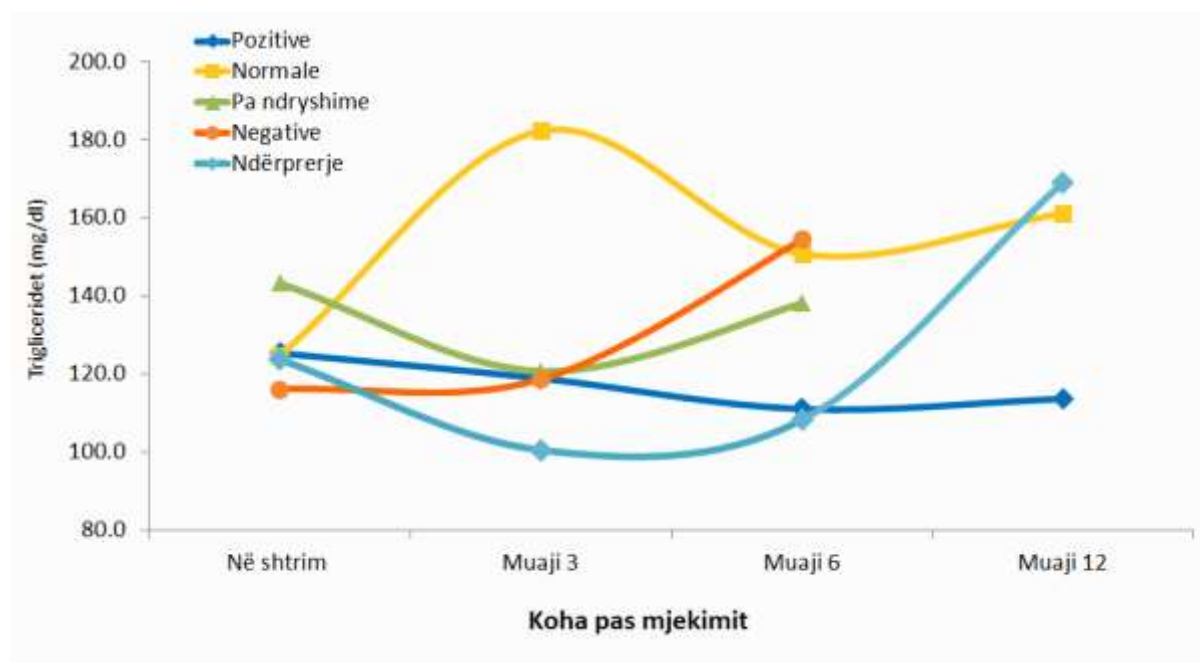
triglicerideve vijne duke u rritur në kohë dhe, këto ndryshime janë gjithashtu jo domethënëse nga ana statistikore ($P > 0.05$).

Tabela 38. Vlerat mesatare të triglicerideve përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	125.3 ± 65.1 *	118.9 ± 51.3	111.1 ± 32.7	113.7 ± 29.9	0.741 †
Normale	124.8 ± 59.5	182.3 ± 108.5	150.9 ± 53.0	161.2 ± 75.3	0.116
Pa ndryshime	143.3 ± 41.7	120.7 ± 53.4	138.2 ± 59.0	-	0.734
Negative	116.0 ± 32.2	118.5 ± 20.6	154.3 ± 81.1	-	0.531
Ndërprerje	123.7 ± 58.7	100.5 ± 46.1	108.5 ± 48.9	169.0 ± 51.1	0.549

* Vlera mesatare e triglicerideve ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 41. Vlerat mesatare të triglicerideve (mg/dl) në kohë, në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.11 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me proteinat totale

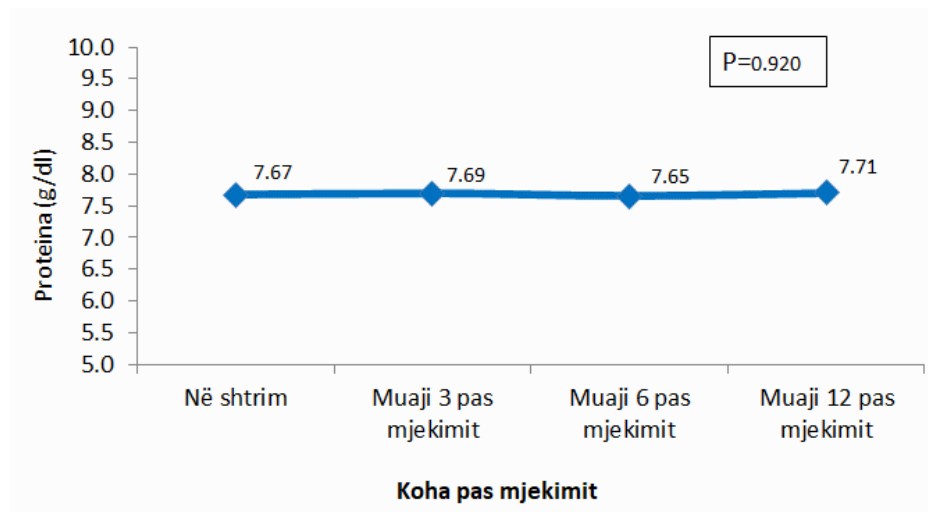
Tabela 39 në vijim paraqet shpërndarjen e vlerave mesatare të proteinave totale tek të sëmurët në studim, sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se vlera mesatare e proteinave në kohë është e qendrueshme, me prirje për t'u rritur 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat në shtrim: vlera mesatare është 7.67 g/dl në muajin e parë pas trajtimit dhe vjen duke u rritur deri në 7.71 g/dl në muajin 12 pas trajtimit. Megjithatë, këto ndryshime nuk e arrijnë domethënien statistikore ($P = 0.920$).

Tabela 39. Vlerat mesatare të proteinave përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Proteina (g/dl)	7.67 ± 0.54 *	7.69 ± 0.58	7.65 ± 0.49	7.71 ± 0.54	0.920 †

* Vlera mesatare ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 42. Vlerat mesatare të proteinave (g/dl) përgjatë kohës

4.7.11.1 Proteina përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

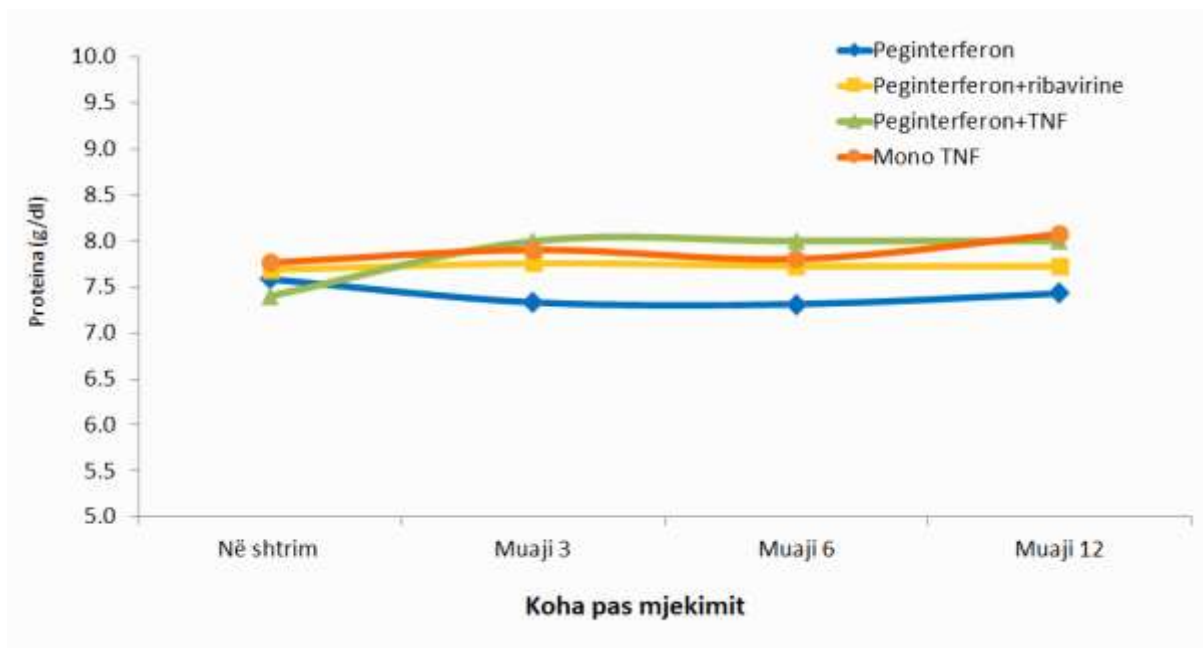
Tabela 40 në vijim paraqet vlerat mesatare të proteinave në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Me përjashtim të të sëmurve të trajtuar me *peginterferon*, ku vlerat mesatare të proteinave u ulën 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim (por me rritje në periudhën ndërmjetëse), të sëmuret që i'u nënshtruan skemave të tjera të mjekimit pësuan rritje të vlerave mesatare të proteinave 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim. Sidoqoftë, të gjithë këto ndryshime ishin në përgjithësi jo lineare dhe nuk arritën në asnjë rast domethënien statistikore ($P > 0.05$).

Tabela 40. Vlerat mesatare të proteinave totale përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	7.59 ± 0.71 *	7.33 ± 0.39	7.31 ± 0.61	7.43 ± 0.52	0.372 †
PegINF + ribavirinë	7.69 ± 0.45	7.76 ± 0.61	7.73 ± 0.37	7.73 ± 0.55	0.912
Peginterferon/TNF	7.40 ± 0.28	8.00 ± 0.10	8.00 ± 0.36	8.00 ± 0.33	0.165
Mono TNF	7.76 ± 0.52	7.90 ± 0.41	7.80 ± 0.61	8.07 ± 0.41	0.738

* Vlera mesatare e proteinës ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 43. Vlera mesatare e proteinave (g/dl) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.11.2 Proteinat totale përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

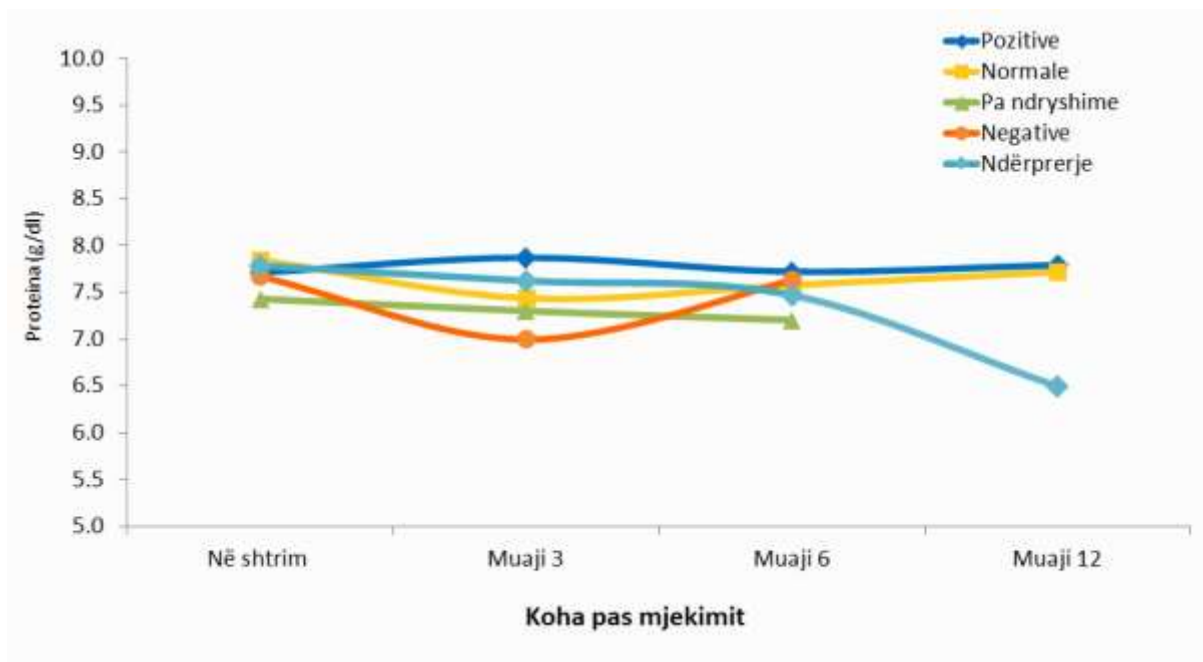
Tabela 41 në vijim paraqet vlerat mesatare të proteinave në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Vetëm në grupin e të sëmurëve me ecuri pozitive të trajtimit u vu re rritje e vlerës mesatare të proteinave 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat në shtrim, por këto ndryshime nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.616$). Në të gjitha grupet e tjera klasifikuar në bazë të ecurisë së mjekimit, vlerat mesatare të proteinave rezultojnë në ulje në kohë dhe, këto ndryshime janë gjithashtu jo domethënëse nga ana statistikore ($P > 0.05$).

Tabela 41. Vlerat mesatare të proteinave përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	$7.71 \pm 0.45^*$	7.87 ± 0.63	7.72 ± 0.49	7.79 ± 0.51	0.616 [†]
Normale	7.85 ± 0.49	7.44 ± 0.42	7.58 ± 0.43	7.72 ± 0.65	0.086
Pa ndryshime	7.43 ± 0.71	7.30 ± 0.29	7.20 ± 0.56	-	0.790
Negative	7.67 ± 0.86	7.00 ± 0.92	7.63 ± 0.31	-	0.448
Ndërprerje	7.78 ± 0.52	7.62 ± 0.58	7.48 ± 0.64	6.50 ± 0.60	0.230

* Vlera mesatare e proteinës \pm deviacioni standard.

[†] Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 44. Vlera mesatare e proteinave (g/dl) në përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.12 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me raportin e normalizuar ndërkombëtar (INR)

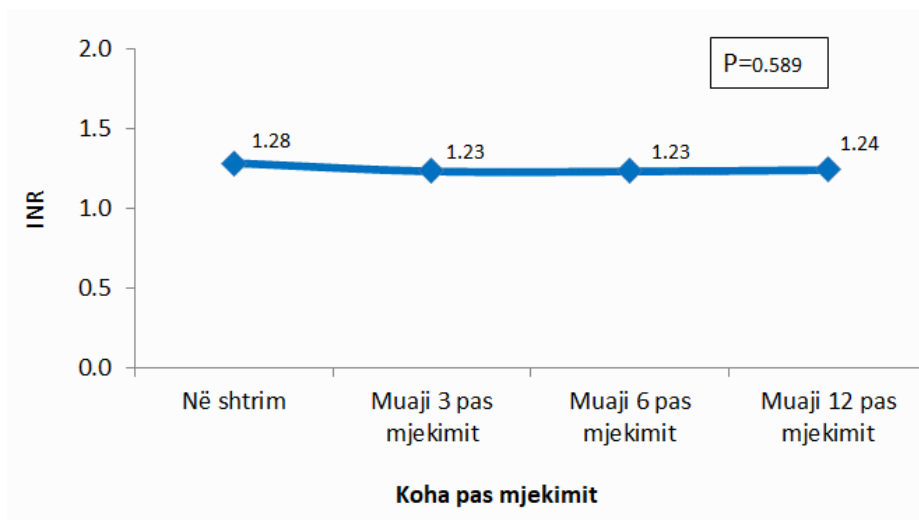
Tabela 42 në vijim paraqet shpërndarjen e vlerave mesatare të raportit të normalizuar ndërkombëtar (INR) tek të sëmurët në studim, sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se vlera mesatare e INR-ës në kohë vjen duke u ulur pas muajit të parë të mjekimit, dhe më pas mbetet e qëndrueshme. Këto ndryshime nuk e arritën domethënien statistikore ($P = 0.589$).

Tabela 42. Vlerat mesatare të INR-ës përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
INR	1.28 ± 0.31 *	1.23 ± 0.20	1.23 ± 0.20	1.24 ± 0.22	0.589 †

* Vlera mesatare \pm deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 45. Vlera mesatare e INR-ës përgjatë kohës

4.7.12.1 INR përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

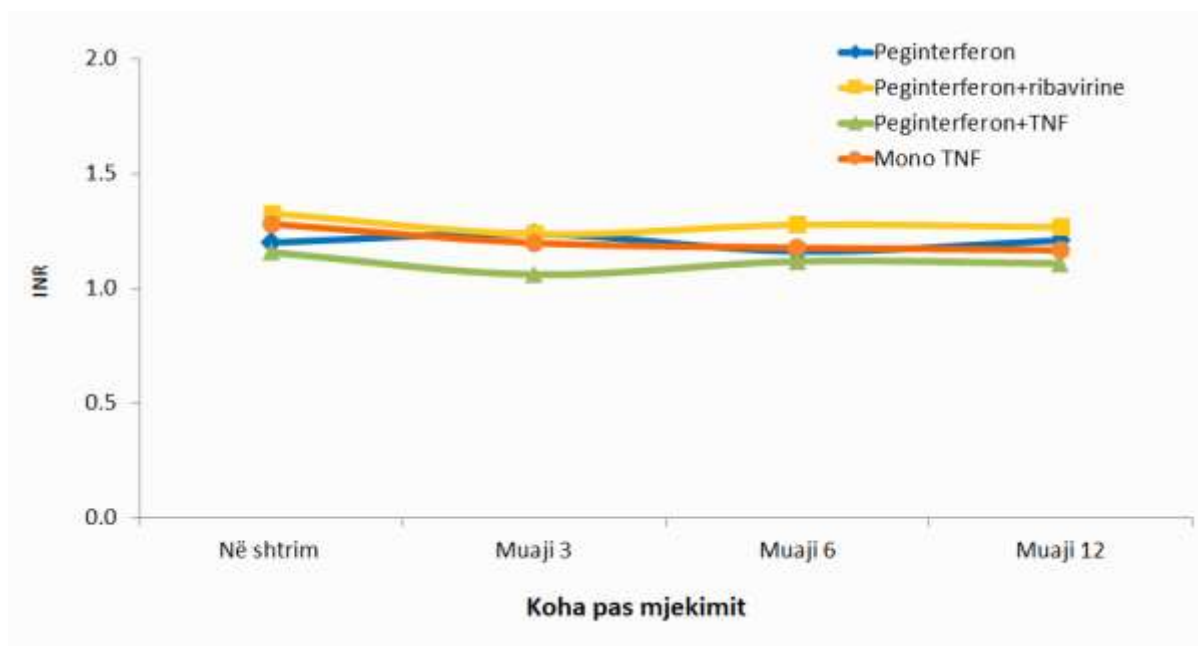
Tabela 43 në vijim paraqet vlerat mesatare të raportit të normalizuar ndërkombëtar (INR) në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Me përjashtim të të sëmurëve të trajtuar me peginterferon, ku vlerat mesatare të INR u rritën lehtë 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim (me luhatje në periudhën ndërmjetëse), të sëmurët që i'u nënshtroan skemave të tjera të mjekimit shfaqën ulje të vlerave mesatare të INR 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim. Sidoqoftë, të gjithë këto ndryshime ishin në përgjithësi jo lineare dhe nuk arritën në asnjë rast domethënien statistikore ($P > 0.05$).

Tabela 43. Vlerat mesatare të INR-së përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	1.20 ± 0.10 *	1.24 ± 0.16	1.16 ± 0.11	1.21 ± 0.12	0.582 †
PegINF + ribavirinë	1.33 ± 0.36	1.24 ± 0.23	1.28 ± 0.24	1.27 ± 0.26	0.587
Peginterferon/TNF	1.16 ± 0.01	1.06 ± 0.07	1.12 ± 0.03	1.11 ± 0.05	0.331
Mono TNF	1.28 ± 0.41	1.20 ± 0.13	1.18 ± 0.08	1.17 ± 0.12	0.802

* Vlera mesatare e INR ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 46. Vlerat mesatare të INR-ës përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.12.2 INR përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

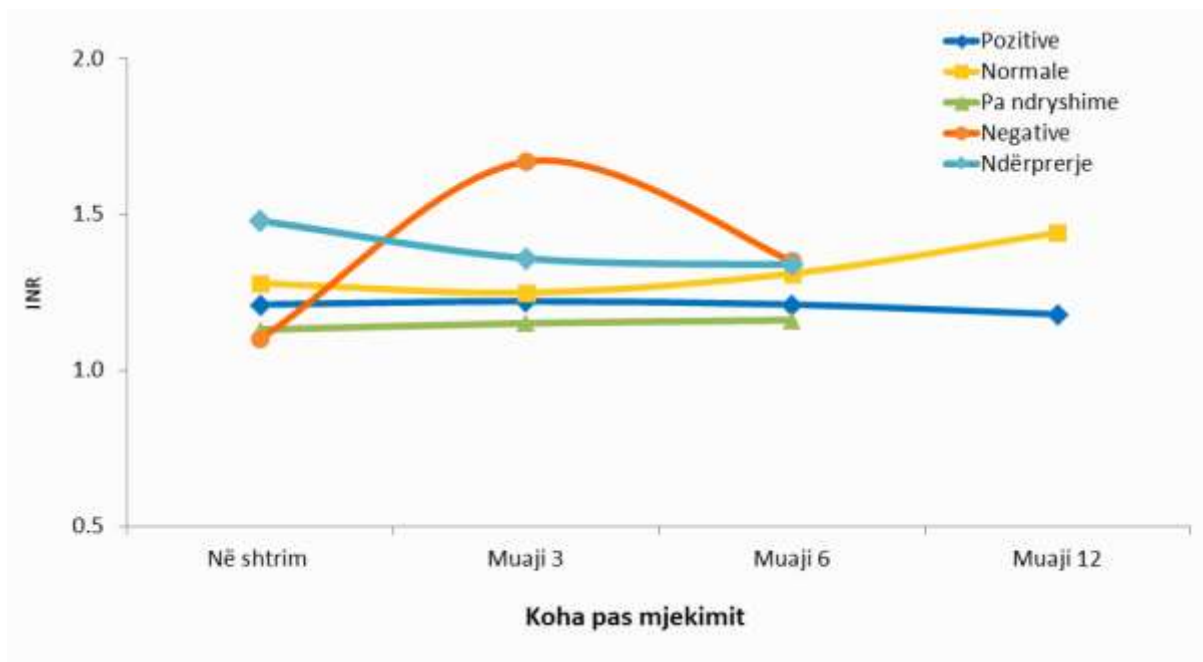
Tabela 44 në vijim paraqet vlerat mesatare të raportit të normalizuar ndërkombëtar (INR) në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Në grupin e të sëmurëve me ecuri pozitive të trajtimit, u vu re ulje e vlerës mesatare të INR 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat në shtrim, por këto ndryshime nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.616$). Në të gjitha grupet e tjera të ecurisë së mjekimit vlerat mesatare të INR luhaten në kohë dhe këto ndryshime janë gjithashtu jo domethënëse nga ana statistikore ($P > 0.05$).

Tabela 44. Vlerat mesatare të INR-ës përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	1.21 ± 0.17 *	1.22 ± 0.25	1.21 ± 0.25	1.18 ± 0.09	0.616 [†]
Normale	1.28 ± 0.23	1.25 ± 0.18	1.31 ± 0.21	1.44 ± 0.37	0.499
Pa ndryshime	1.13 ± 0.03	1.15 ± 0.09	1.16 ± 0.13	-	0.935
Negative	1.10 ± 0.06	1.67 ± 0.19	1.35 ± 0.29	-	0.382
Ndërprerje	1.48 ± 0.42	1.36 ± 0.20	1.34 ± 0.23	-	0.825

* Vlera mesatare e INR ± deviacioni standard .

[†] Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 47. Vlera mesatare e INR përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.13 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me numrin e rruazave të bardha të gjakut

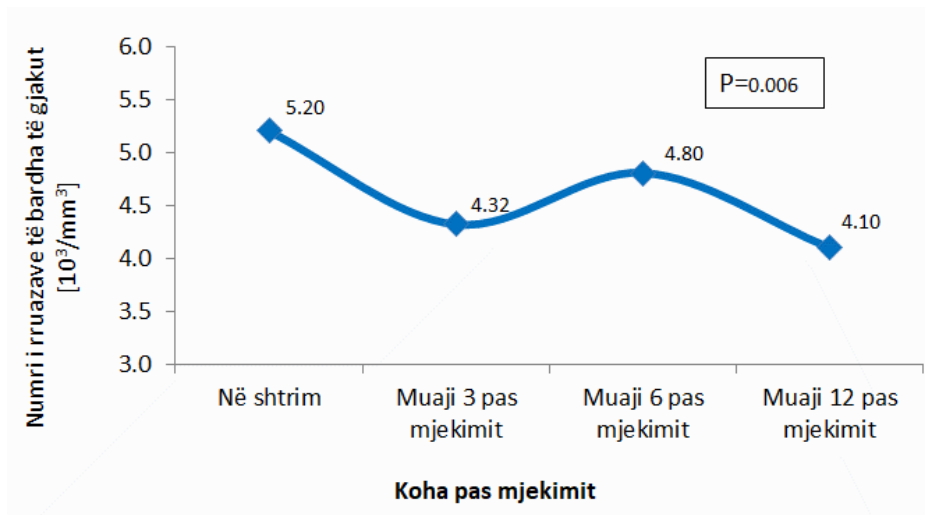
Tabela 45 në vijim paraqet shpërndarjen e numrit mesatar të rruazave të bardha të gjakut (*ang.* WBC) tek të sëmurët në studim sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se numri mesatar i WBC në kohë vjen duke u ulur (edhe pse jo në mënyrë lineare), dhe arrin vlerën më të ulët 12 muaj pas mjekimit. **Këto ndryshime rezultuan domethënëse nga ana statistikore (P = 0.016).**

Tabela 45. Vlerat mesatare të rruazave të bardha të gjakut përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Numri i rruazave të bardha të gjakut [$10^3/\text{mm}^3$]	5.20±2.15 *	4.32 ± 1 .59	4.80 ± 3.29	4.10 ± 1.44	0.016 †

* Vlera mesatare ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 48. Numri mesatar i rruazave të bardha të gjakut ($10^3/\text{mm}^3$) përgjatë kohës

4.7.13.1 Rruazat e bardha përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

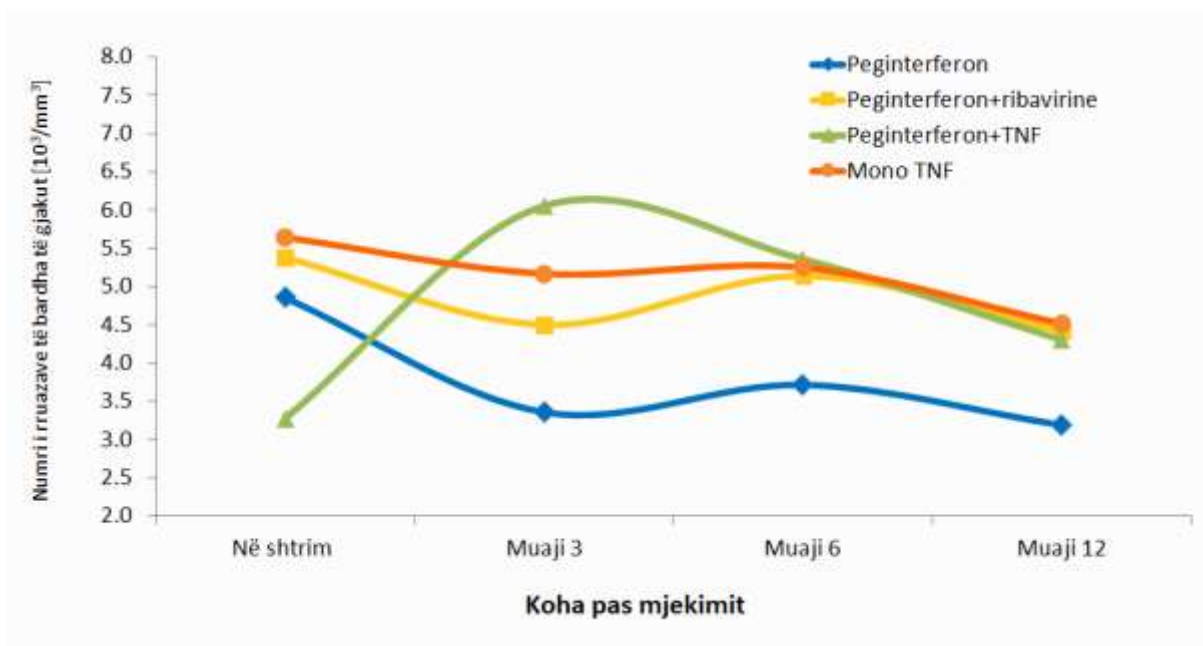
Tabela 46 në vijim paraqet numrin mesatar të rruazave të bardha të gjakut në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Vetëm në grupin e të sëmurëve të trajtuar me *peginterferon*, numri mesatar i leukociteve u ul në mënyrë domethënëse 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim (me luhatje në periudhën ndërmjetëse). Ndryshimet e leukociteve tek të sëmurët që i'u nënshtuan skemave të tjera të mjekimit nuk arritën në asnjë rast domethënien statistikore ($P > 0.05$). Sidoqoftë, ulje të leukociteve u vërejtën tek të sëmurët e trajtuar me *peginterferon* + *ribavirinë* dhe ata të trajtuar me *mono TNF*; në grupin e trajtuar me *peginterferon* ndjekur nga *TNF (pegINF/TNF)* u vu re rritje e numrit mesatar të leukociteve 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim.

Tabela 46. Vlerat mesatare të leukociteve përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	4.86 ± 1.60 *	3.36 ± 1.31	3.72 ± 1.66	3.19 ± 1.15	0.001 †
PegINF + ribavirinë	5.38 ± 2.44	4.50 ± 1.51	5.14 ± 4.06	4.42 ± 1.50	0.215
Peginterferon/TNF	3.27 ± 0.37	6.06 ± 1.81	5.36 ± 0.60	4.30 ± 1.51	0.093
Mono TNF	5.64 ± 1.43	5.17 ± 1.62	5.25 ± 1.73	4.52 ± 0.86	0.652

* Numri mesatar i leukociteve ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 49. Numri mesatar i rruazave të bardha të gjakut ($10^3/\text{mm}^3$) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.13.2 Leukocitet përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

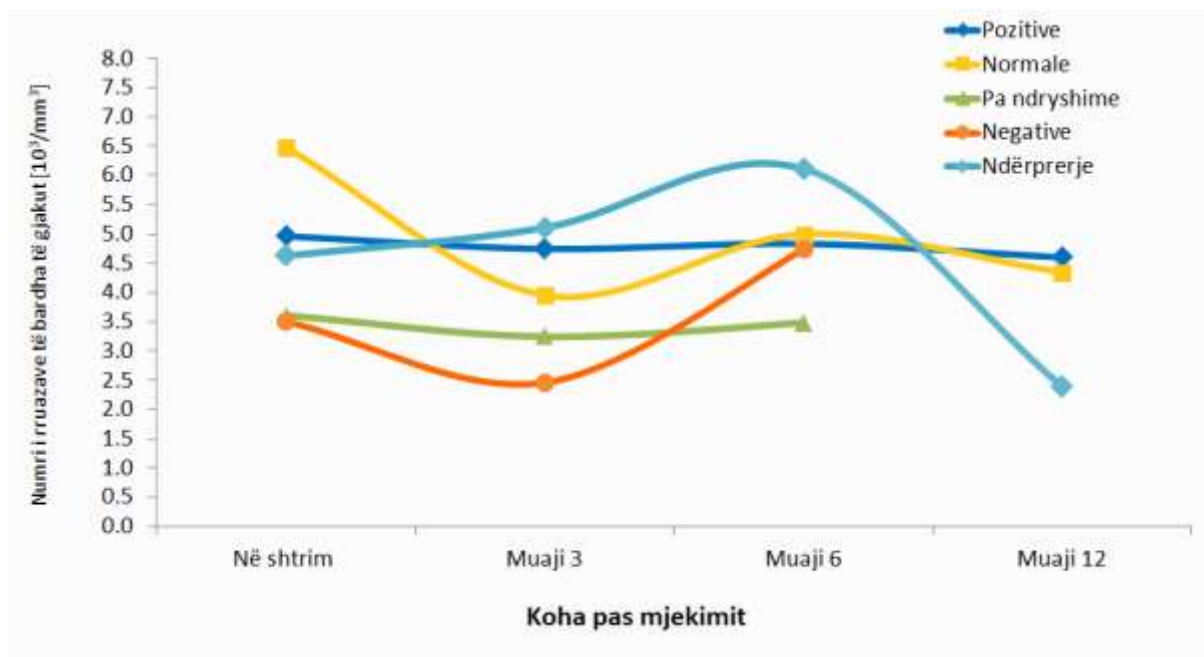
Tabela 47 në vijim paraqet numrin mesatar të leukociteve në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Në grupin e të sëmurëve me ecuri pozitive të trajtimit, u vu re ulje e numrit mesatar të leukociteve 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat në shtrim, por këto ndryshime nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.826$). Në grupin e të sëmurëve me ecuri normale të mjekimit **ulja e leukociteve 12 muaj pas trajtimit rezultoi domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.029$)**. Në grupet me ecuri negative të trajtimit dhe tek ata që e ndërprejnë trajtimin vihet re rritje e numrit mesatar të leukociteve gjatë kohës së ndjekjes, por këto ndryshime janë gjithashtu jo domethënëse nga ana statistikore ($P > 0.05$).

Tabela 47. Vlerat mesatare të leukociteve përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	4.97 ± 1.50 *	4.75 ± 1.29	4.84 ± 1.23	4.60 ± 0.82	0.826 †
Normale	6.47 ± 2.88	3.95 ± 1.55	4.99 ± 4.18	4.34 ± 2.08	0.029
Pa ndryshime	3.60 ± 0.78	3.25 ± 1.15	3.48 ± 1.04	-	0.831
Negative	3.50 ± 0.17	2.46 ± 0.86	4.73 ± 1.66	-	0.109
Ndërprerje	4.63 ± 1.06	5.11 ± 2.60	6.11 ± 7.46	2.40 ± 0.76	0.748

* Numri mesatar i leukociteve ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 50. Numri mesatar i rruazave të bardha të gjakut ($10^3/\text{mm}^3$) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.14 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me numrin e rruazave të kuqe të gjakut

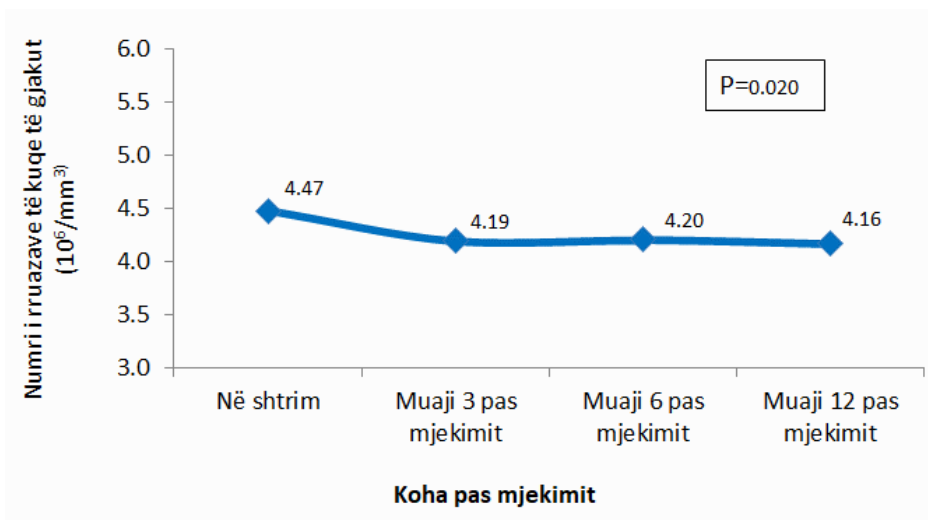
Tabela 48 në vijim paraqet shpërndarjen e numrit mesatar të rruazave të kuqe të gjakut (*ang.* RBC) tek të sëmurët në studim, sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se numri mesatar i eritrociteve në kohë vjen duke u ulur (edhe pse jo në mënyrë lineare), dhe arrin vlerën më të ulët 12 muaj pas mjekimit. **Këto ndryshime rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.020$).**

Tabela 48. Vlerat mesatare të eritrociteve përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Numri i eritrociteve [$10^6/\text{mm}^3$]	4.47 ± 0.86 *	4.19 ± 0.73	4.20 ± 0.07	4.16 ± 0.66	0.020 †

* Vlera mesatare \pm deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 51. Numri mesatar i eritrociteve ($10^6/\text{mm}^3$) përgjatë kohës

4.7.14.1 Eritrocitet përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

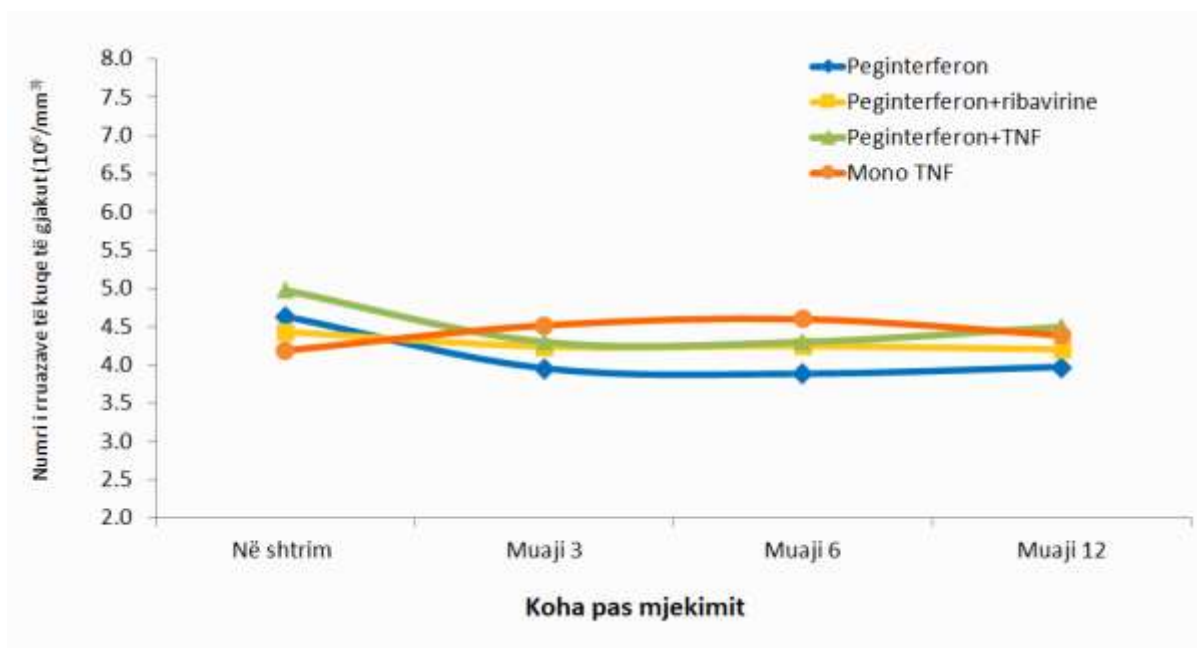
Tabela 49 në vijim paraqet numrin mesatar të rruazave të kuqe të gjakut në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Vetëm në grupin e të sëmurëve të trajtuar me **peginterferon, numri mesatar i eritrociteve u ul në mënyrë domethënëse ($P = 0.002$)** 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat në shtrim (ulje lineare); ndryshimet e numrit të eritrociteve tek të sëmurët që i'u nënshtruan skemave të tjera të mjekimit, nuk arritën në asnjë rast domethënien statistikore ($P > 0.05$). Sidoqoftë, ulje të numrit të eritrociteve u vërejtën tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë dhe peginterferon ndjekur nga TNF. Në grupin e trajtuar me *mono TNF* u vërjet rritje e numrit mesatar të eritrociteve 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim.

Tabela 49. Vlerat mesatare të eritrociteve përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	4.63 ± 0.80 *	3.95 ± 0.64	3.88 ± 0.79	3.97 ± 0.86	0.002 †
PegINF + ribavirinë	4.44 ± 0.93	4.24 ± 0.76	4.25 ± 0.74	4.20 ± 0.58	0.420
Peginterferon/TNF	4.98 ± 0.61	4.30 ± 0.53	4.30 ± 0.35	4.50 ± 0.52	0.400
Mono TNF	4.19 ± 0.56	4.52 ± 0.57	4.60 ± 0.61	4.39 ± 0.72	0.373

* Numri mesatar i eritrociteve ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 49. Numri mesatar i rruazave të kuqe të gjakut ($10^6/\text{mm}^3$) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.14.2 Eritrocitet përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

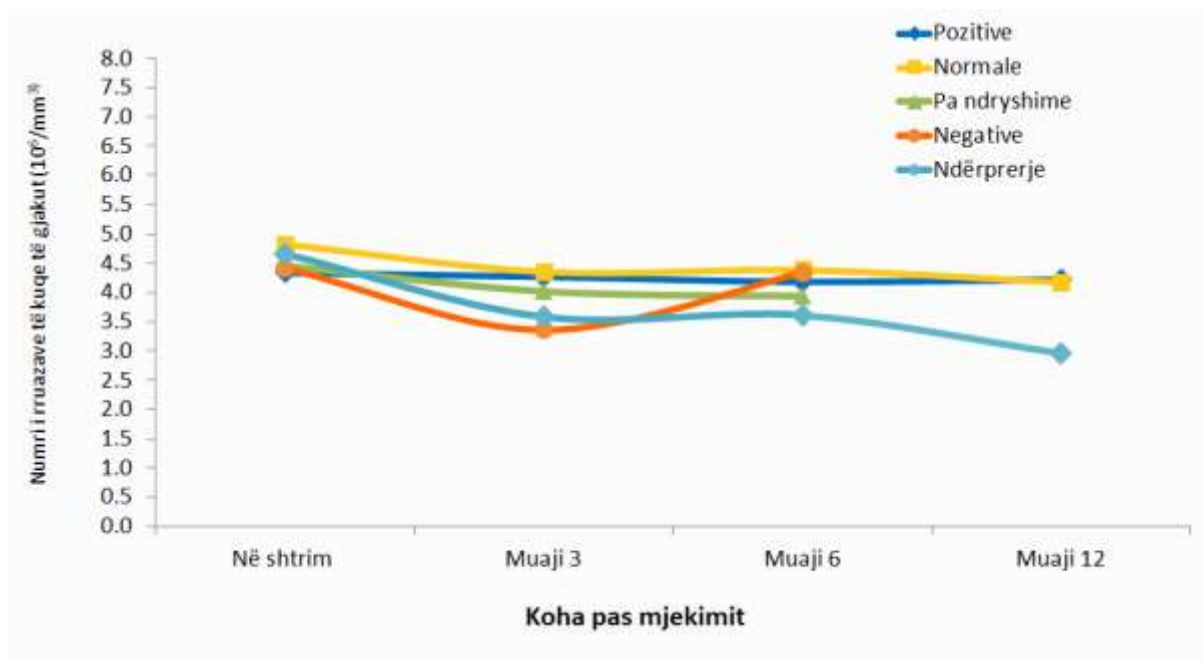
Tabela 50 në vijim paraqet numrin mesatar të rruazave të kuqe të gjakut në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Në grupin e të sëmurëve me ecuri pozitive të trajtimit, u vu re ulje e numrit mesatar të eritrociteve 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim, por këto ndryshime nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.826$). Në grupet e të sëmurëve me ecuri të tjera të mjekimit, gjithashtu u vu re ulje e numrit mesatar të eritrociteve, por ndryshimet janë jo domethënëse ($P > 0.05$); bën përjashtim grupi që e ndërpreu mjekimin, ku ulja e eritrociteve është shumë e madhe dhe statistikisht domethënëse ($P = 0.013$).

Tabela 50. Vlerat mesatare të eritrociteve përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	4.34 ± 0.70 *	4.27 ± 0.56	4.18 ± 0.69	4.22 ± 0.63	0.787 †
Normale	4.83 ± 1.10	4.36 ± 0.99	4.39 ± 0.73	4.18 ± 0.73	0.203
Pa ndryshime	4.46 ± 0.87	4.02 ± 0.31	3.94 ± 0.44	-	0.325
Negative	4.41 ± 0.78	3.36 ± 0.87	4.34 ± 0.07	-	0.138
Ndërpreje	4.65 ± 1.10	3.58 ± 0.56	3.61 ± 0.62	2.96 ± 0.92	0.013

* Numri mesatar i eritrociteve ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 53. Numri mesatar i rruazave të kuqe të gjakut ($10^6/\text{mm}^3$) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.15 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me hemoglobinën

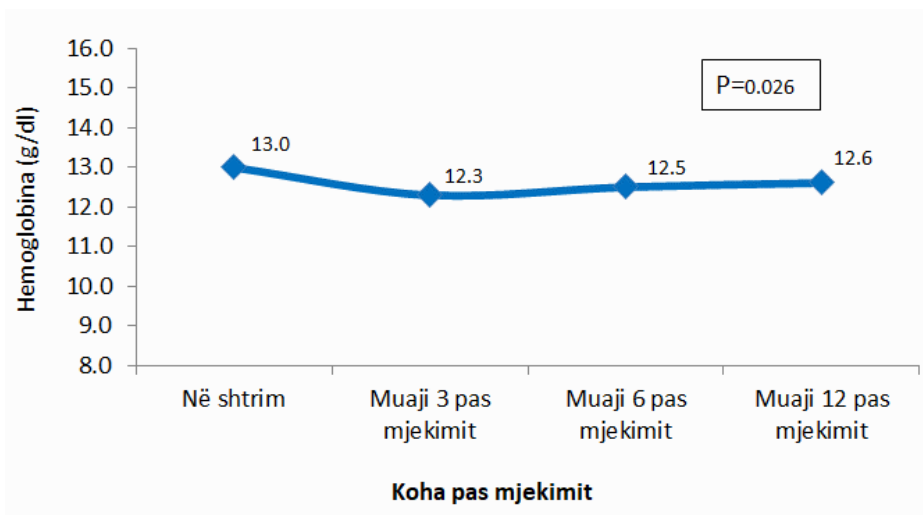
Tabela 51 në vijim paraqet shpërndarjen e vlerave mesatare të hemoglobinës (*ang.* Hb) tek të sëmurët në studim sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se vlera mesatare e Hb në kohë është praktikisht e qendrueshme, duke shënuar ulje të lehtë 12 muaj pas mjekimit, krahasuar me vlerën përkatëse në shtrim. **Këto ndryshime rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.026$).**

Tabela 51. Vlerat mesatare të hemoglobinës përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Hemoglobina (g/dl)	13.0 ± 1.9 *	12.3 ± 1.8	12.5 ± 1.8	12.6 ± 1.9	0.026 †

* Vlera mesatare \pm deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 54. Vlera mesatare e hemoglobinës (g/dl) përgjatë kohës

4.7.15.1 Hb përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

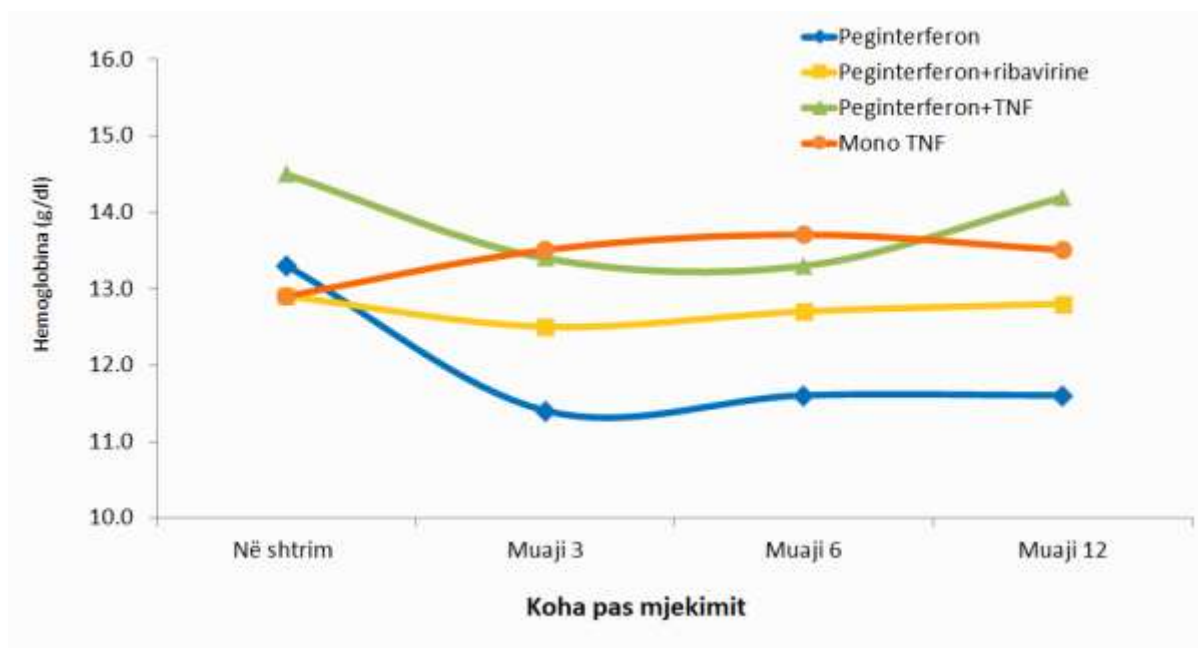
Tabela 52 në vijim paraqet vlerën mesatare të hemoglobinës (Hb) në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Vetëm në grupin e të sëmurëve të trajtuar me **peginterferon, vlera mesatare e Hb u ul në mënyrë domethënëse ($P < 0.001$)** 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim, kurse ndryshimet e Hb tek të sëmurët që i'u nënshtruan skemave të tjera të mjekimit, nuk arritën në asnjë rast domethënien statistikore ($P > 0.05$). Sidoqoftë, ulje të Hb u vërejtën tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë dhe peginterferon ndjekur nga TNF; në grupin e trajtuar me mono TNF u vërjet rritje e Hb 12 muaj pas trajtimit krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim.

Tabela 52. Vlerat mesatare të hemoglobinës përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	13.3 ± 1.5 *	11.4 ± 1.5	11.6 ± 1.6	11.6 ± 1.5	< 0.001 †
PegINF + ribavirinë	12.9 ± 2.1	12.5 ± 1.7	12.7 ± 1.8	12.8 ± 1.8	0.671
Peginterferon/TNF	14.5 ± 1.7	13.4 ± 1.3	13.3 ± 0.7	14.2 ± 1.2	0.649
Mono TNF	12.9 ± 1.4	13.5 ± 1.5	13.7 ± 1.5	13.5 ± 2.3	0.673

* Vlera mesatare e hemoglobinës ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 55. Vlerat mesatare të hemoglobinës (g/dl) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.15.2 Hb përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

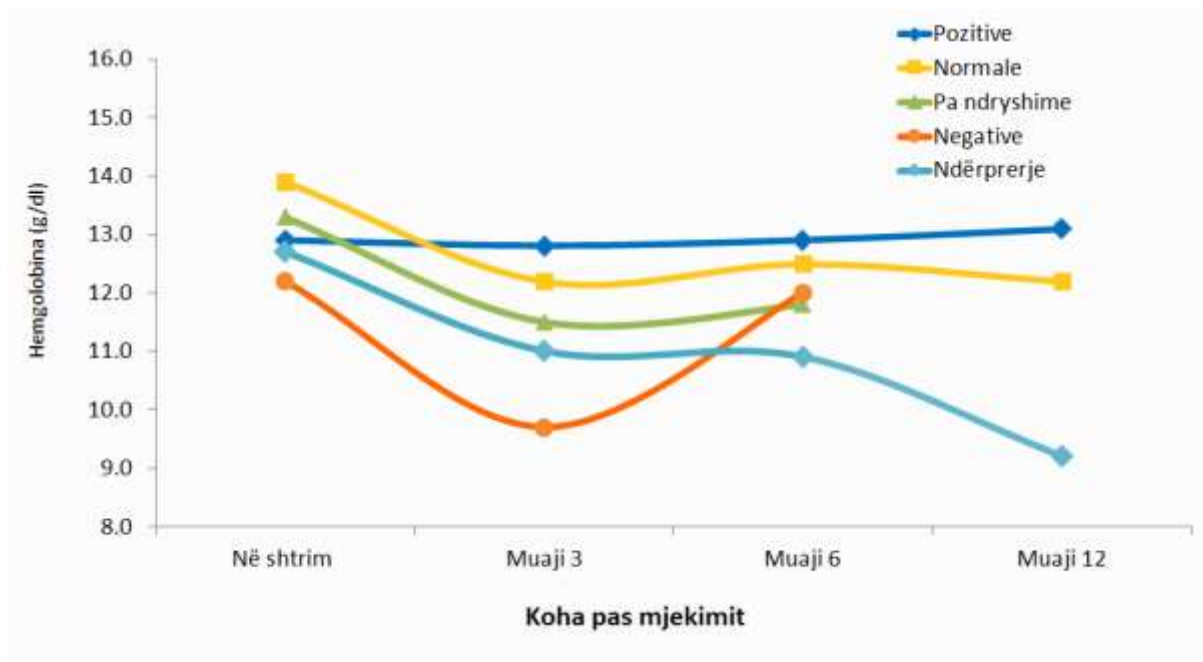
Tabela 53 në vijim paraqet vlerën mesatare të hemoglobinës (Hb) në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Në grupin e të sëmurëve me ecuri pozitive të trajtimit, u vu re rritje e vlerës mesatare të Hb 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat në shtrim, por këto ndryshime nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.972$). Në grupet e të sëmurëve me ecuri normale të mjekimit dhe tek ata që e ndërprejnë mjekimin u vu re **ulje domethënëse e vlerës mesatare të Hb** në kohë, kurse në grupet e tjera ulja ishte jo domethënëse.

Tabela 53. Vlerat mesatare të hemoglobinës përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	12.9 ± 1.7 *	12.8 ± 1.5	12.9 ± 1.8	13.1 ± 1.7	0.972 †
Normale	13.9 ± 2.1	12.2 ± 1.8	12.5 ± 1.6	12.2 ± 1.7	0.007
Pa ndryshime	13.3 ± 2.4	11.5 ± 1.2	11.8 ± 1.5	-	0.217
Negative	12.2 ± 0.3	9.7 ± 2.3	12.0 ± 0.2	-	0.076
Ndërprerje	12.7 ± 1.3	11.0 ± 1.7	10.9 ± 1.8	9.2 ± 1.8	0.036

* Vlera mesatare e hemoglobinës ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 56. Vlerat mesatare të hemoglobinës (g/dl) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.16 Të dhëna lidhur me hematokritin përgjatë kohës

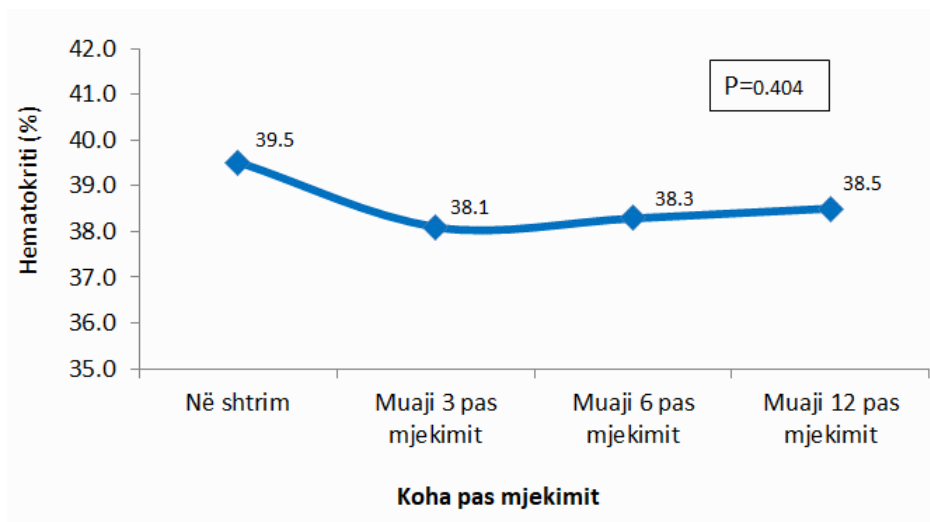
Tabela 54 në vijim paraqet shpërndarjen e vlerave mesatare të hematokritit (*ang.* HCT) tek të sëmurët në studim, sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se vlera mesatare e HCT në kohë është praktikisht e qendrueshme. Këto ndryshime rezultuan jo domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.404$).

Tabela 54. Vlerat mesatare të hematokritit përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Hematokriti (%)	39.5 ± 0.6 *	38.1 ± 5.9	38.3 ± 5.7	38.5 ± 6.1	0.404 †

* Vlera mesatare \pm deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 57. Vlerat mesatare të hematokritit (%) përgjatë kohës

4.7.16.1 Hematokrit përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

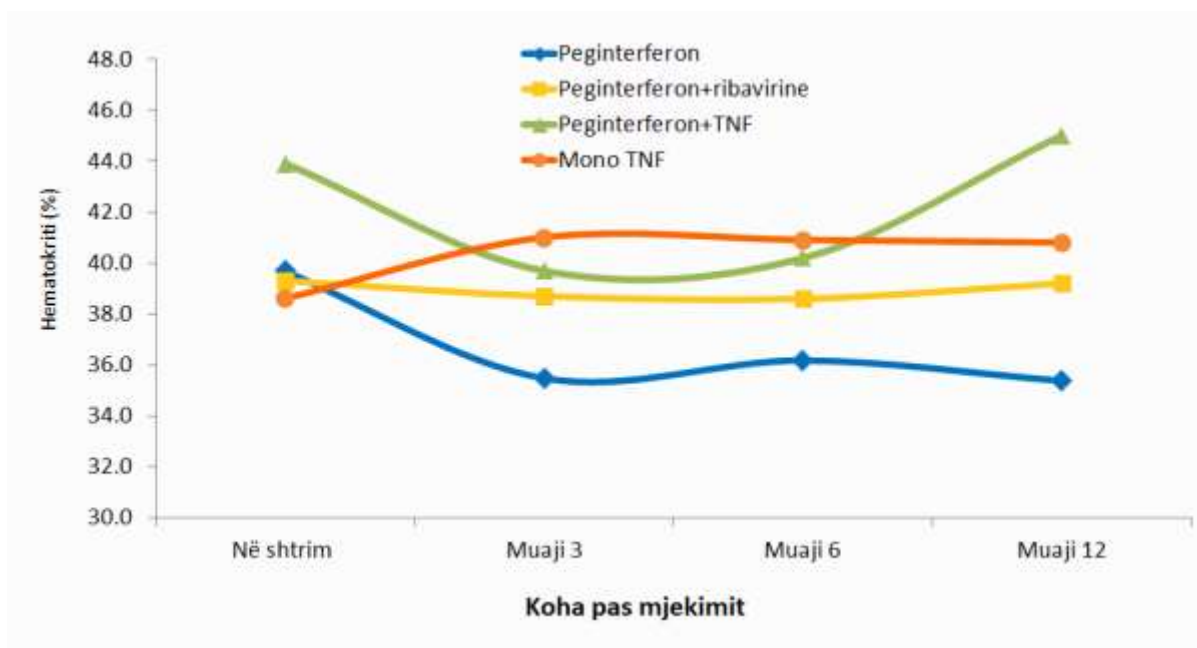
Tabela 55 në vijim paraqet vlerën mesatare të hematokritit (HCT) në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Vetëm në grupin e të sëmurëve të trajtuar me **peginterferon, vlera mesatare e HCT u ul në mënyrë domethënëse (P = 0.011)** 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat përkatëse në shtrim, kurse ndryshimet e HCT tek të sëmurët që i'u nënshtruan skemave të tjera të mjekimit nuk arritën në asnjë rast domethënien statistikore (P > 0.05).

Tabela 55. Vlerat mesatare të hematokritit përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	39.7 ± 5.0 *	35.5 ± 4.5	36.2 ± 5.3	35.4 ± 5.6	0.011 †
PegINF + ribavirinë	39.3 ± 7.8	38.7 ± 6.2	38.6 ± 5.9	39.2 ± 5.9	0.932
Peginterferon/TNF	43.9 ± 4.3	39.7 ± 5.2	40.2 ± 4.2	45.0 ± 4.4	0.593
Mono TNF	38.6 ± 4.1	41.0 ± 4.8	40.9 ± 5.1	40.8 ± 7.2	0.539

* Vlera mesatare e hematokritit ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 58. Vlerat mesatare të hematokritit (%) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.16.2 HCT përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

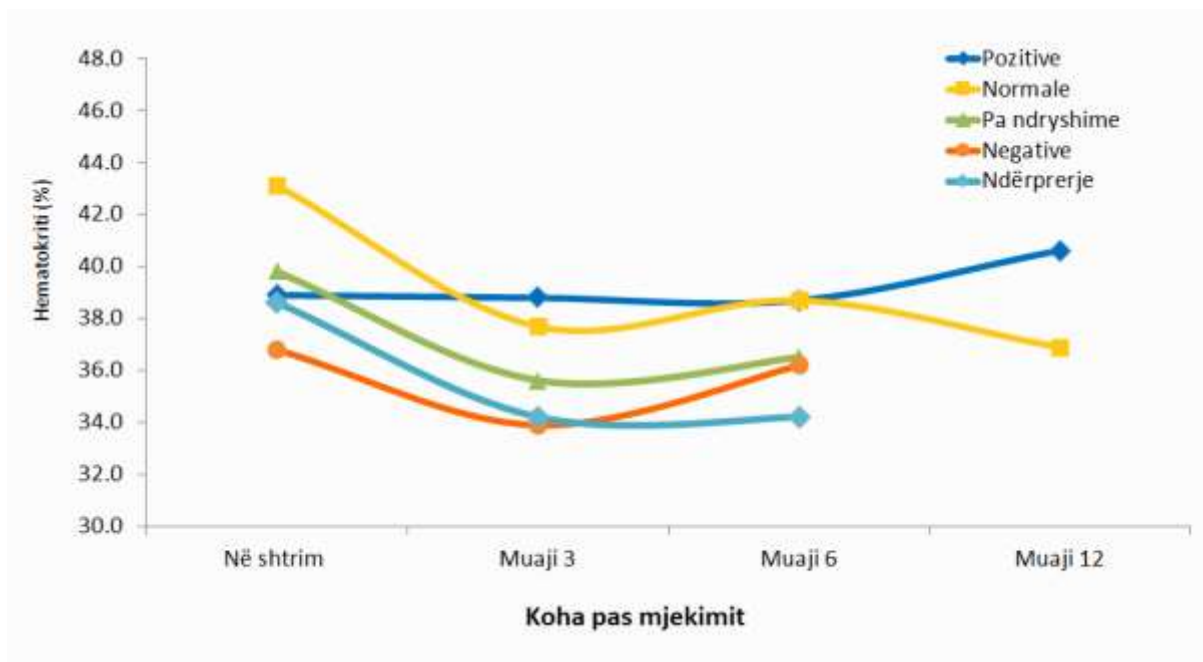
Tabela 56 në vijim paraqet vlerën mesatare të hematokritit (HCT) në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Në grupin e të sëmurëve me ecuri pozitive të trajtimit, u vu re rritje e vlerës mesatare të HCT 12 muaj pas trajtimit, krahasuar me vlerat në shtrim, por këto ndryshime nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.731$). Në grupin e të sëmurëve me ecuri normale të mjekimit, **vlera mesatare e HCT u ul në mënyrë domethënëse ($P = 0.019$) 12 muaj pas trajtimit**, krahasuar me vlerat në shtrim; ndryshimet te grupet me ecuri të tjera të mjekimit ishin jo domethënëse ($P > 0.05$).

Tabela 56. Vlerat mesatare të hematokritit përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	38.9 ± 6.4 *	38.8 ± 4.7	38.7 ± 5.4	40.6 ± 5.4	0.731 †
Normale	43.1 ± 8.2	37.7 ± 6.0	38.7 ± 6.4	36.9 ± 6.1	0.019
Pa ndryshime	39.8 ± 6.9	35.6 ± 2.8	36.5 ± 3.7	-	0.325
Negative	36.8 ± 4.4	33.9 ± 16.0	36.2 ± 1.7	-	0.915
Ndërprerje	38.6 ± 6.1	34.2 ± 4.7	34.2 ± 5.7	-	0.116

* Vlera mesatare e hematokritit ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 59. Vlerat mesatare të hematokritit (%) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.17 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me numrin e trombociteve

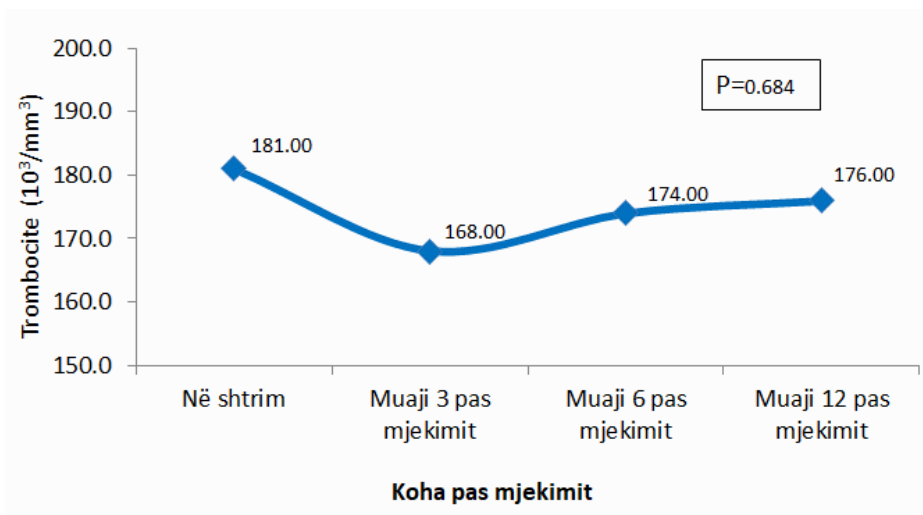
Tabela 57 në vijim paraqet shpërndarjen e numrit mesatar të trombociteve (*ang.* PLT) tek të sëmurët në studim, sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se numri mesatar i trombociteve pëson ulje të lehtë gjatë mjekimit (edhe pse jo lineare). Këto ndryshime rezultuan jo domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.684$).

Tabela 57. Vlerat mesatare të trombociteve përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Numri i trombociteve (PLT) [$10^3/\text{mm}^3$]	181 ± 79 *	168 ± 68	174 ± 74	176 ± 78	0.684 †

* Vlera mesatare \pm deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 60. Numri mesatar i trombociteve (10³/mm³) përgjatë kohës

4.7.17.1 Trombocitet përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

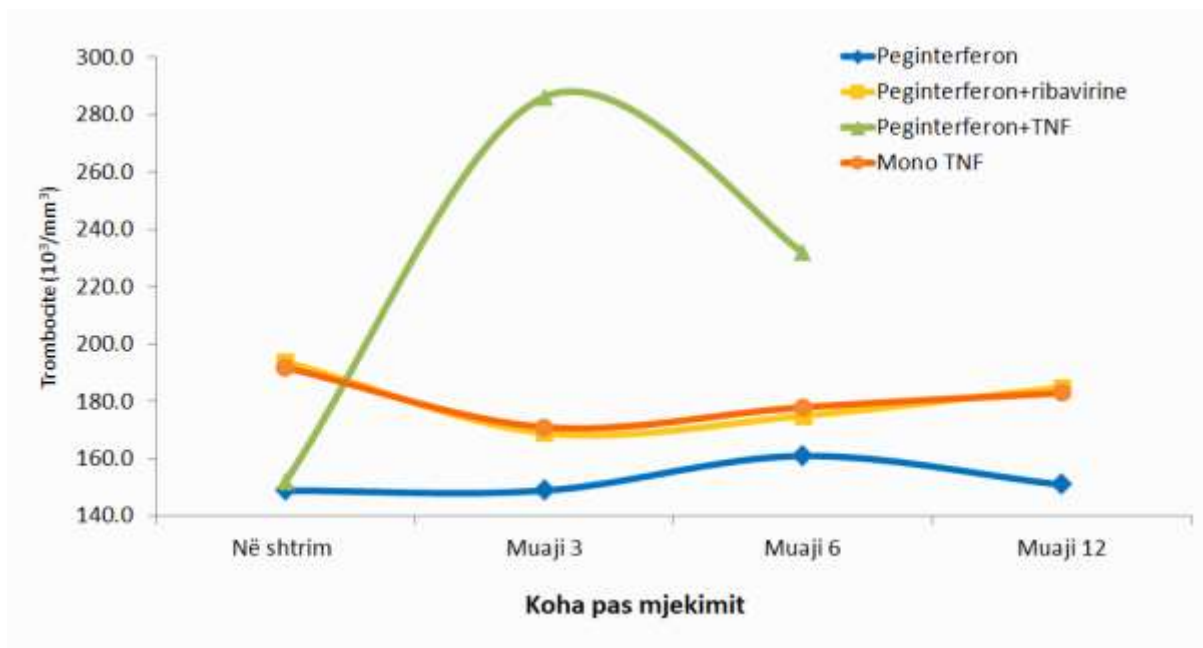
Tabela 58 në vijim paraqet numrin mesatar të trombociteve (PLT) në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Të gjitha ndryshimet e numrit mesatar të trombociteve në kohë, në të gjitha grupet e trajtimit, rezultuan jo domethënëse statistikisht ($P > 0.05$).

Tabela 58. Vlerat mesatare të trombociteve përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	149 ± 53 *	149 ± 59	161 ± 81	151 ± 78	0.910 †
PegINF + ribavirinë	194 ± 90	169 ± 58	175 ± 72	185 ± 81	0.297
Peginterferon/TNF	152 ± 26	286 ± 231	232 ± 141	-	0.755
Mono TNF	192 ± 61	171 ± 55	178 ± 51	183 ± 58	0.840

* Numri mesatar i trombociteve ± deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 61. Numri mesatar i trombociteve ($10^3/\text{mm}^3$) përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

4.7.17.2 Trombocitet përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

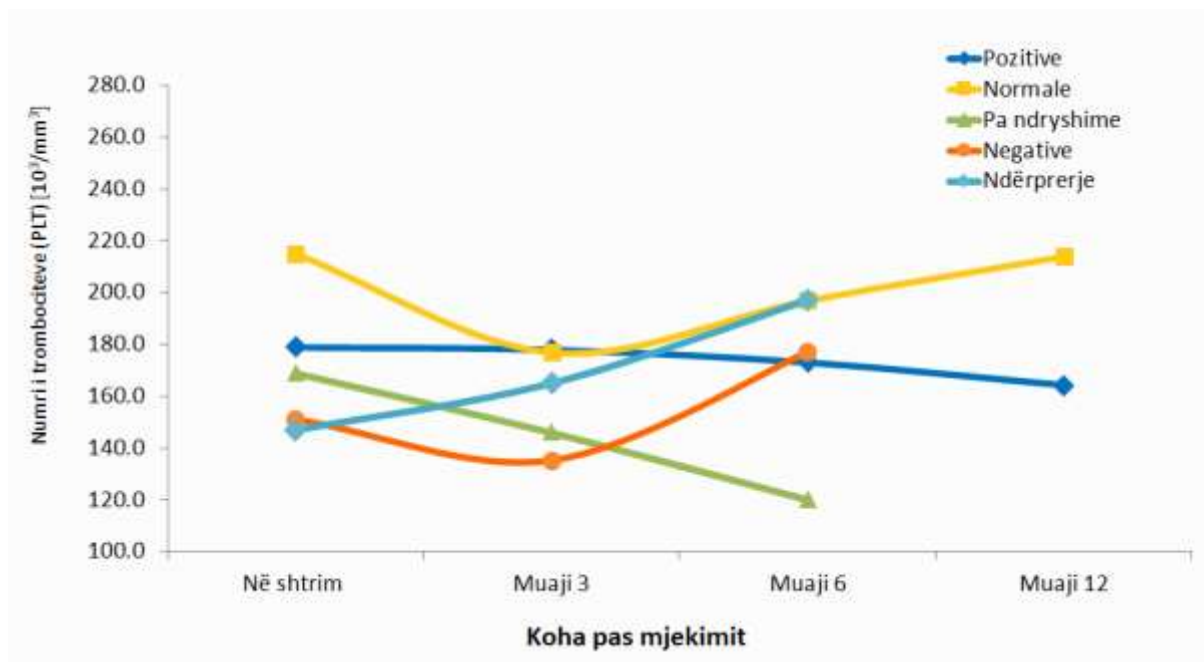
Tabela 59 në vijim paraqet numrin mesatar të trombociteve (PLT) në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Të gjitha ndryshimet e numrit mesatar të trombociteve në kohë, në të gjitha grupet e ecurisë së trajtimit, rezultuan jo domethënëse statistikisht ($P > 0.05$).

Tabela 59. Vlerat mesatare të trombociteve përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	179 ± 57 *	178 ± 89	173 ± 68	164 ± 66	0.914 †
Normale	215 ± 119	177 ± 60	197 ± 98	214 ± 107	0.563
Pa ndryshime	169 ± 44	146 ± 58	120 ± 43	-	0.292
Negative	151 ± 82	135 ± 51	177 ± 23	-	0.669
Ndërprerje	147 ± 75	165 ± 64	197 ± 88	-	0.540

* Numri mesatar i trombociteve ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 62. Numri mesatar i trombociteve (10³/mm³) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.18 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me numrin e limfociteve

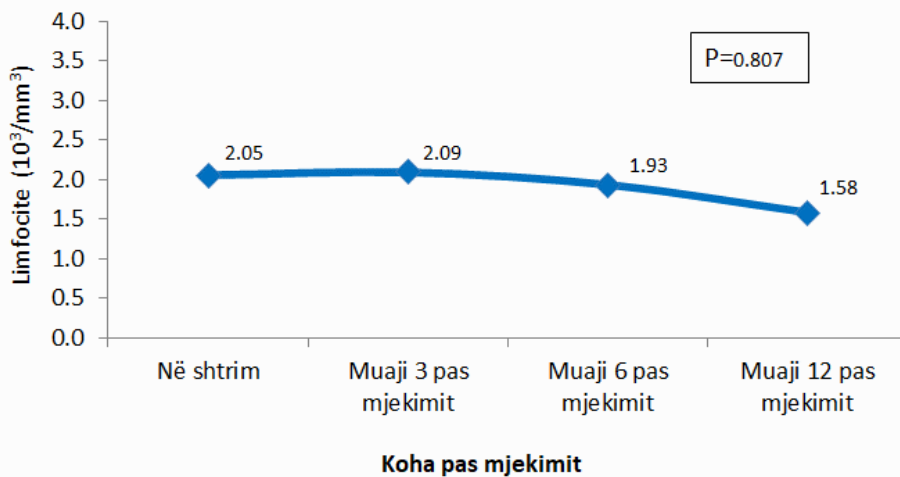
Tabela 60 në vijim paraqet shpërndarjen e numrit mesatar të limfociteve (*ang.* LYM) tek të sëmurët në studim, sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se numri mesatar i limfociteve në kohë vjen duke u ulur gjatë mjekimit (edhe pse jo në mënyrë lineare). Këto ndryshime rezultuan jo domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.807$).

Tabela 60. Vlerat mesatare të limfociteve përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Numri i limfociteve [10 ³ /mm ³]	2.05 ± 1.99 *	2.09 ± 4.70	1.93 ± 2.36	1.58 ± 0.77	0.807 †

* Vlera mesatare ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 63. Numri mesatar i limfociteve (10³/mm³) përgjatë kohës

4.7.18.1 Limfocitet përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

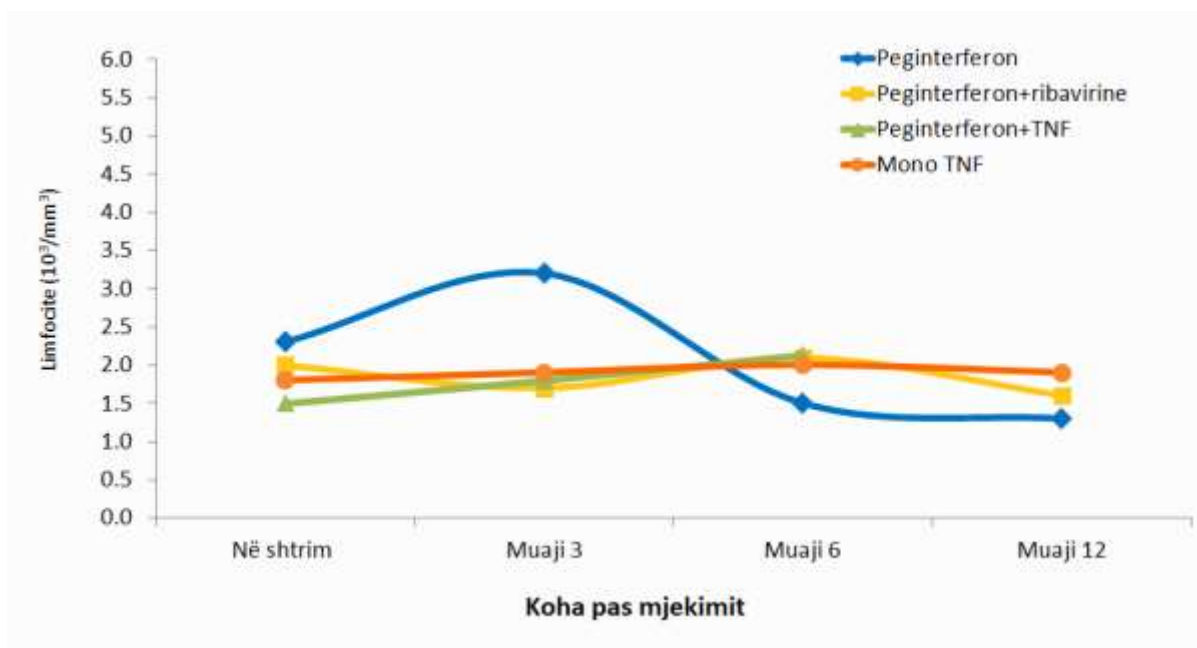
Tabela 61 në vijim paraqet numrin mesatar të limfociteve (LYM) në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Të gjitha ndryshimet e numrit mesatar të limfociteve në kohë, në të gjitha grupet e trajtimit, rezultuan jo domethënëse statistikisht ($P > 0.05$).

Tabela 61. Vlerat mesatare të limfociteve përgjatë kohës dhe në varësi të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	2.33 ± 3.57 *	3.17 ± 9.26	1.47 ± 0.96	1.30 ± 0.61	0.653 †
PegINF + ribavirinë	2.02 ± 1.15	1.69 ± 0.85	2.12 ± 3.00	1.64 ± 0.84	0.455
Peginterferon/TNF	1.53 ± 0.11	1.76 ± 0.37	2.06 ± 0.50	-	0.369
Mono TNF	1.80 ± 0.39	1.93 ± 0.90	1.99 ± 1.05	1.92 ± 0.57	0.950

* Numri mesatar i limfociteve ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 64. Numri mesatar i limfociteve ($10^3/\text{mm}^3$) përgjatë kohës dhe në varësi të llojit të mjekimit

4.7.18.2 Limfocitet përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

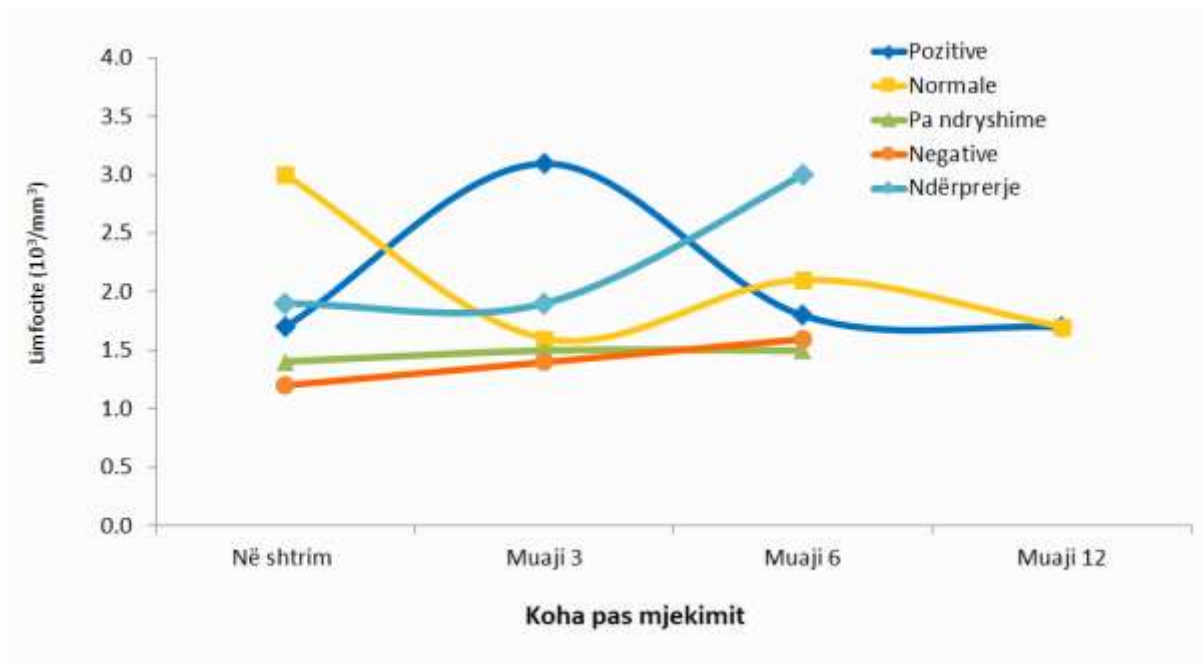
Tabela 62 në vijim paraqet numrin mesatar të limfociteve në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Të gjitha ndryshimet e numrit mesatar të limfociteve në kohë, në të gjitha grupet e ecurisë së trajtimit, rezultuan jo domethënëse statistikisht ($P > 0.05$)

Tabela 62. Vlerat mesatare të limfociteve përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	1.74 ± 0.63 *	3.11 ± 8.29	1.82 ± 0.81	1.68 ± 0.31	0.576 †
Normale	3.03 ± 3.76	1.60 ± 0.62	2.12 ± 3.08	1.72 ± 1.21	0.279
Pa ndryshime	1.43 ± 0.32	1.47 ± 0.43	1.46 ± 0.39	-	0.980
Negative	1.23 ± 0.56	1.40 ± 0.83	1.63 ± 0.37	-	0.763
Ndërprerje	1.88 ± 0.53	1.95 ± 1.92	2.99 ± 5.50	-	0.829

* Numri mesatar i limfociteve \pm deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 65. Numri mesatar i limfociteve ($10^3/\text{mm}^3$) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.7.1.9 Të dhëna përgjatë kohës lidhur me numrin e granulociteve

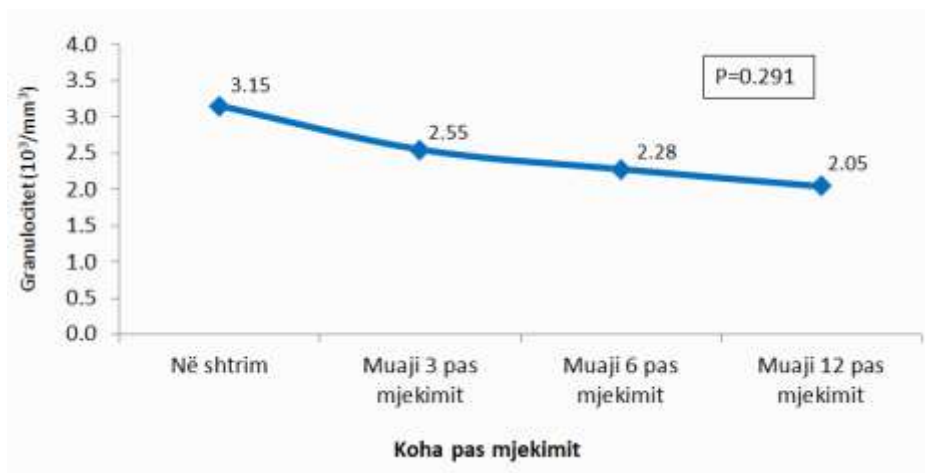
Tabela 63 në vijim paraqet shpërndarjen e numrit mesatar të granulociteve tek të sëmurët në studim, sipas kohës së matjes. Mund të vihet re se numri mesatar i granulociteve në kohë vjen duke u ulur në mënyrë lineare dhe arrin vlerën minimale 12 muaj pas trajtimit. Sidoqoftë, këto ndryshime rezultuan jo domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.291$).

Tabela 63. Vlerat mesatare të granulociteve përgjatë kohës

Variabli	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Në shtrim2	
Numri i granulociteve [$10^3/\text{mm}^3$]	3.15 ± 5.44 *	2.55 ± 4.40	2.28 ± 1.04	2.05 ± 0.78	0.291 †

* Vlera mesatare \pm deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 66. Numri mesatar i granulociteve ($10^3/\text{mm}^3$) përgjatë kohës

4.7.19.1 Granulocitet përgjatë kohës dhe në bazë të llojit të mjekimit

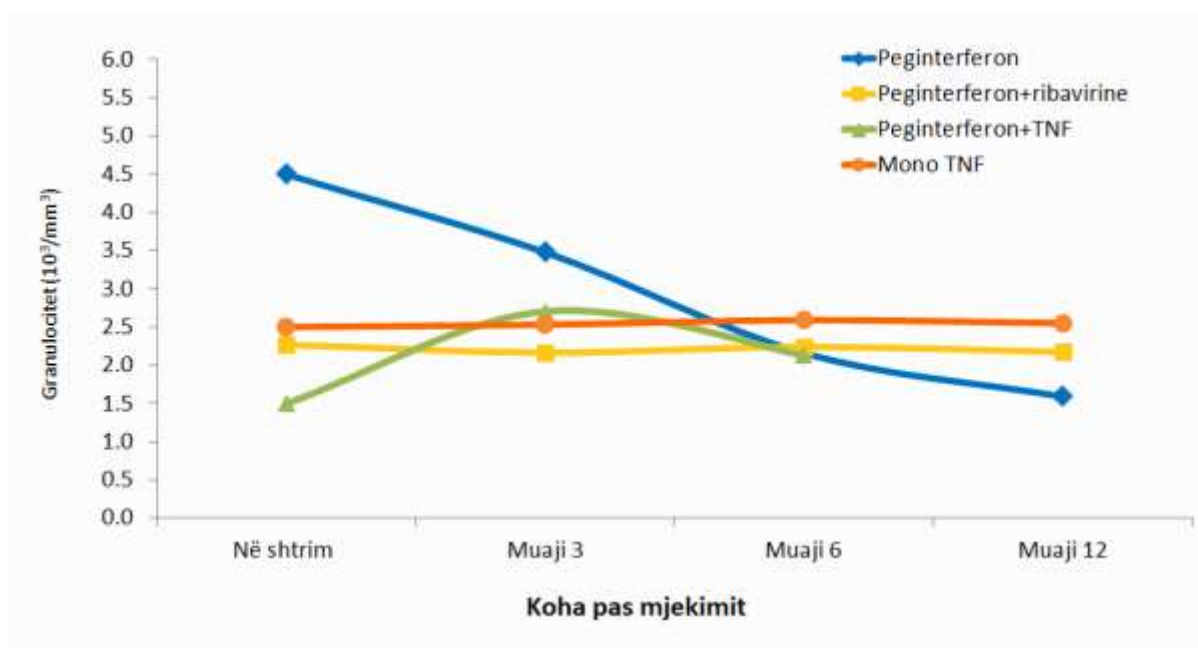
Tabela 64 në vijim paraqet numrin mesatar të granulociteve në kohë të ndryshme të matjes, në bazë të llojit të mjekimit. Në grupin e trajtuar me peginterferon u vu re ulje domethënëse të numrit të granulociteve në kohë ($P = 0.015$), kurse në grupet e tjera ndryshimet ishin statistikisht jo domethënëse ($P > 0.05$).

Tabela 64. Vlerat mesatare të granulociteve përgjatë kohës dhe në varësi të llojit të mjekimit

Lloji i mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Peginterferon	4.52 ± 10.36 *	3.48 ± 8.70	2.16 ± 1.12	1.59 ± 0.52	0.015 †
PegINF + ribavirinë	2.27 ± 1.52	2.16 ± 1.01	2.24 ± 1.02	2.17 ± 0.81	0.581
Peginterferon/TNF	1.50 ± 0.20	2.70 ± 1.75	2.13 ± 0.70	-	0.638
Mono TNF	2.52 ± 1.25	2.53 ± 0.81	2.59 ± 0.99	2.55 ± 0.85	0.999

* Numri mesatar i granulociteve \pm deviacioni standard.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 67. Numri mesatar i granulociteve (10³/mm³) përgjatë kohës dhe në varësi të llojit të mjekimit

4.7.19.2 Granulocitet përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

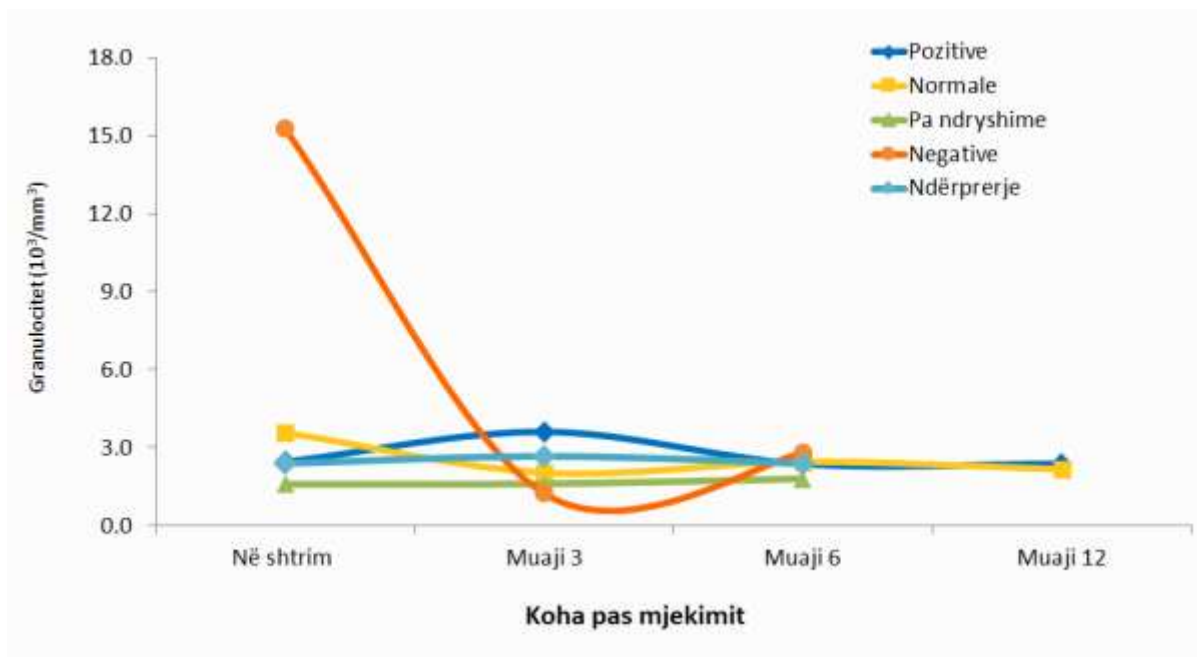
Tabela 65 në vijim paraqet numrin mesatar të limfociteve në kohë të ndryshme të matjes, në varësi të ecurisë së mjekimit. Vetëm tek të sëmurët që patën ecuri normale të trajtimit u vu re **ulje domethënëse (P = 0.001)** e numrit mesatar të granulociteve në kohë (edhe pse jo në mënyrë lineare), kurse ndryshimet kohore të numrit mesatar të granulociteve në grupet me ecuri të tjera të trajtimit rezultuan jo domethënëse nga ana statistikore (P > 0.05).

Tabela 65. Vlerat mesatare të granulociteve përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

Ecuria e mjekimit	Koha e matjes				Vlera e P-së
	Në shtrim	Muaji 3	Muaji 6	Muaji 12	
Pozitive	2.47 ± 1.08 *	3.63 ± 7.62	2.39 ± 1.02	2.40 ± 0.79	0.612 †
Normale	3.62 ± 1.94	2.03 ± 1.00	2.46 ± 1.10	2.17 ± 0.92	0.001
Pa ndryshime	1.60 ± 0.23	1.62 ± 0.73	1.80 ± 0.71	-	0.835
Negative	15.25 ± 27.17	1.26 ± 0.51	2.80 ± 1.15	-	0.543
Ndërprerje	2.42 ± 0.78	2.66 ± 1.56	2.40 ± 1.49	-	0.541

* Numri mesatar i granulociteve ± deviacioni standard .

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit t të studentit për mostra të lidhura.



Grafiku 68. Numri mesatar i granulociteve ($10^3/\text{mm}^3$) përgjatë kohës dhe në varësi të ecurisë së mjekimit

4.8 Të dhëna lidhur me praninë e shenjave, simptomave dhe sëmundjeve të tjera në bazë të skemës së mjekimit të hepatitisit kronik

4.8.1 Sindromi gripal

Tabela 66 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e sindromit gripal në bazë të llojit të mjekimit të hepatitisit.

Sindromi gripal ishte në mënyrë domethënëse më pak prevalent në grupin e të sëmurëve të trajtuar me peginterferon + ribavirinë (35.5 %), krahasuar me të sëmurët e grupeve të tjera të mjekimit, dhe ky ndryshim është domethënës nga ana statistikore ($P = 0.030$).

Tabela 66. Shpërndarja e sindromit gripal në varësi të llojit të mjekimit

Variabli	Total	Skema e mjekimit				Vlera e P-së
		PegINF	PegINF + ribavirinë	PegINF/TNF	Mono TNF	
Sindrom gripal						
Jo	55 (52.4) *	10 (35.7)	40 (64.5)	1 (33.3)	4 (33.3)	0.030 †
Po	50 (47.6)	18 (64.3)	22 (35.5)	2 (66.7)	8 (66.7)	

* Numri i individëve dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Mospërputhjet me numrin total vijnë si pasojë e mungesës së informacionit.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit hi katror.

4.8.2 Dhembjet e kokës

Tabela 67 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e dhembjes së kokës në varësi të llojit të mjekimit të hepatitit.

Dhembjet e kokës ishin më prevalente në grupin e të sëmurëve të trajtuar me peginterferon ndjekur nga TNF (66.7 %), krahasuar me të sëmurët e grupeve të tjera të mjekimit, por ky ndryshim nuk rezultoi domethënës nga ana statistikore ($P = 0.404$). Sidoqoftë, trajtimi me peginterferon shoqërohet me nivelin më të ulët të dhembjeve të kokës tek të sëmurët përkatës (25.9 %)

Tabela 67. Shpërndarja e pranisë së dhembjeve të kokës në bazë të llojit të mjekimit

Variabli	Total	Skema e mjekimit				Vlera e P-së
		PegINF	PegINF + ribavirinë	PegINF/TNF	Mono TNF	
Dhembje koke						
Jo	66 (63.5) *	20 (74.1)	37 (59.7)	1 (33.3)	8 (66.7)	0.404 †
Po	38 (36.5)	7 (25.9)	25 (40.3)	2 (66.7)	4 (33.3)	

* Numri i individëve dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Mospërputhjet me numrin total vijnë si pasojë e mungesës së informacionit.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit hi katror.

4.8.3 Simptomat gastrointestinale

Tabela 68 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e simptomave gastrointestinale, sipas llojit të mjekimit të hepatitit.

Simptomat gastrointestinale janë më prevalente në grupin e të sëmurëve të trajtuar me peginterferon (11.1 %) dhe peginterferon + ribavirinë (6.5 %); rezultojnë zero në dy grupet e tjera. Këto ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.590$).

Tabela 68. Shpërndarja e pranisë së simptomave gastrointestinale në bazë të llojit të mjekimit

Variabli	Total	Skema e mjekimit				Vlera e P-së
		PegINF	PegINF + ribavirinë	PegINF/TNF	Mono TNF	
Simptoma gastrointestinale						
Jo	97 (93.3)	24 (88.9)	58 (93.5)	3 (100.0)	12 (100.0)	0.590 †
Po	7 (6.7)	3 (11.1)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	

* Numri i individëve dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Mospërputhjet me numrin total vijnë si pasojë e mungesës së informacionit.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit hi katror.

4.8.4 Dhembjet e muskujve

Tabela 69 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e dhembjeve të muskujve, sipas llojit të mjekimit të hepatitit.

Dhembjet e muskujve janë më prevalente në grupin e të sëmurëve të trajtuar me peginterferon ndjekur nga TNF (66.7 %) dhe vetëm me peginterferon (63 %), krahasuar me të sëmurët e grupeve të tjera të mjekimit, por këto ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.968$).

Tabela 69. Shpërndarja e pranisë së dhembjeve muskulore në bazë të llojit të mjekimit

Variabli	Total	Skema e mjekimit				Vlera e P-së
		PegINF	PegINF + ribavirinë	PegINF/TNF	Mono TNF	
Dhembje muskujsh						
Jo	42 (40.4) *	10 (37.0)	26 (41.9)	1 (33.3)	5 (41.7)	0.968 †
Po	62 (59.6)	17 (63.0)	36 (58.1)	2 (66.7)	7 (58.3)	

* Numri i individëve dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Mospërputhjet me numrin total vijnë si pasojë e mungesës së informacionit.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit hi katror.

4.8.5 Acarimi nervor

Tabela 70 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e acarimit nervor në bazë të llojit të mjekimit të hepatitit.

Acarimi nervor rezulton në mënyrë domethënëse më pak prevalent në grupin e të sëmurëve të trajtuar me peginterferon ndjekur nga TNF (33.3 %), krahasuar me të sëmurët e grupeve të tjera të mjekimit, por këto ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.213$).

Tabela 70. Shpërndarja e pranisë së acarimit nervor në bazë të llojit të mjekimit

Variabli	Total	Skema e mjekimit				Vlera e P-së
		PegINF	PegINF + ribavirinë	PegINF/TNF	Mono TNF	
Acarim nervor						
Jo	87 (83.7) *	24 (88.9)	49 (79.0)	2 (66.7)	12 (100.0)	0.213 †
Po	17 (16.3)	3 (11.1)	13 (21.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	

* Numri i individëve dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Mospërputhjet me numrin total vijnë si pasojë e mungesës së informacionit.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit hi katror.

4.8.6 Lodhja/këputja

Tabela 71 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e lodhjes/këputjes, në bazë të llojit të mjekimit të hepatitit.

Lodhja/këputja rezulton e pranishme në të gjithë (100 %) të sëmurët e trajtuar me peginterferon ndjekur nga TNF dhe mono TNF, por edhe në pjesën dërrmuese të të sëmurëve të trajtuar me peginterferon (92.6 %) dhe peginterferon + ribavirinë (87.1 %). Këto ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore (P = 0.472).

Tabela 71. Shpërndarja e pranisë së lodhjes/këputjes në bazë të llojit të mjekimit

Variabli	Total	Skema e mjekimit				Vlera e P-së
		PegINF	PegINF + ribavirinë	PegINF/TNF	Mono TNF	
Lodhje/këputje						
Jo	10 (9.6) *	2 (7.4)	8 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.472 †
Po	94 (90.4)	25 (92.6)	54 (87.1)	3 (100.0)	12 (100.0)	

* Numri i individëve dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Mospërputhjet me numrin total vijnë si pasojë e mungesës së informacionit.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit hi katror.

4.8.7 Rash/pruriti

Tabela 72 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e rashit/pruritit në bazë të llojit të mjekimit të hepatitit.

Rashi/pruriti rezulton me prevalencë shumë të vogël në të gjithë të sëmurët në studim (1.9 % në total), duke qenë më prevalent tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon (3.7 %) dhe peginterferon + ribavirinë (1.6 %), sikundër zero në dy grupet e tjera. Këto ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore (P = 0.854).

Tabela 72. Shpërndarja e pranisë së rashit/pruritit në bazë të llojit të mjekimit

Variabli	Total	Skema e mjekimit				Vlera e P-së
		PegINF	PegINF + ribavirinë	PegINF/TNF	Mono TNF	
Rash/prurit						
Jo	102 (98.1) *	26 (96.3)	61 (98.4)	3 (100.0)	12 (100.0)	0.854 †
Po	2 (1.9)	1 (3.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	

* Numri i individëve dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Mospërputhjet me numrin total vijnë si pasojë e mungesës së informacionit.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit hi katror.

4.8.8 Anoreksia

Tabela 73 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e anoreksisë në bazë të llojit të mjekimit të hepatitit.

Anoreksia rezulton më prevalente në grupin e të sëmurëve të trajtuar me peginterferon ndjekur nga TNF (33.3 %) dhe vetëm me peginterferon (18.5 %), ndërsa rezulton zero në të sëmurët e trajtuar vetëm me TNF. Këto ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.153$).

Tabela 73. Shpërndarja e pranisë së anoreksisë në bazë të llojit të mjekimit

Variabli	Total	Skema e mjekimit				Vlera e P-së
		PegINF	PegINF + ribavirinë	PegINF/TNF	Mono TNF	
Anoreksi						
Jo	93 (89.4) *	22 (81.5)	57 (91.9)	2 (66.7)	12 (100.0)	0.153 †
Po	11 (10.6)	5 (18.5)	5 (8.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	

* Numri i individëve dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Mospërputhjet me numrin total vijnë si pasojë e mungesës së informacionit.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit hi katror.

4.8.9 Çrregullimet e gjumit

Tabela 74 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e çrregullimeve të gjumit në bazë të llojit të mjekimit të hepatitit.

Çrregullimet e gjumit rezultojnë shumë pak prevalente tek të gjithë të sëmurët në studim (1.9 % në total), duke qenë më prevalente tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon (3.7 %) dhe peginterferon + ribavirinë (1.6 %), sikundër zero në dy grupet e tjera. Këto ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.854$).

Tabela 74. Shpërndarja e pranisë së çrregullimeve të gjumit në bazë të llojit të mjekimit

Variabli	Total	Skema e mjekimit				Vlera e P-së
		PegINF	PegINF + ribavirinë	PegINF/TNF	Mono TNF	
Çrregullime të gjumit						
Jo	102 (98.1) *	26 (96.3)	61 (98.4)	3 (100.0)	12 (100.0)	0.854 †
Po	2 (1.9)	1 (3.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	

* Numri i individëve dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Mospërputhjet me numrin total vijnë si pasojë e mungesës së informacionit.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit hi katror.

4.8.10 Çrregullimet endokrine

Tabela 75 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e çrregullimeve endokrine në bazë të llojit të mjekimit të hepatitit.

Çrregullimet endokrine janë të pranishme në 7.7 % të të gjithë të sëmurëve në studim, duke qenë më prevalente tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon (7.4 %) dhe peginterferon + ribavirinë (9.7 %), sikundër zero në dy grupet e tjera. Këto ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.660$).

Tabela 75. Shpërndarja e pranisë së çrregullimeve endokrine në bazë të llojit të mjekimit

Variabli	Total	Skema e mjekimit				Vlera e P-së
		PegINF	PegINF + ribavirinë	PegINF/ TNF	Mono TNF	
Çrregullime endokrine						
Jo	96 (92.3) *	25 (92.6)	56 (90.3)	3 (100.0)	12 (100.0)	0.660 †
Po	8 (7.7)	2 (7.4)	6 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	

* Numri i individëve dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Mospërputhjet me numrin total vijnë si pasojë e mungesës së informacionit.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit hi katror.

4.8.11 Sëmundjet autoimune

Tabela 76 në vijim paraqet të dhënat lidhur me praninë e sëmundjeve autoimune në bazë të llojit të mjekimit të hepatitit.

Sëmundjet autoimune rezultojnë me prevalencë të ulët në të gjithë subjektet në studim (1% në total), duke qenë më prevalente tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon (3.7 %) dhe zero në tre grupet e tjera. Këto ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore ($P = 0.411$).

Tabela 76. Shpërndarja e pranisë së sëmundjeve autoimune në bazë të llojit të mjekimit

Variabli	Total	Skema e mjekimit				Vlera e P-së
		PegINF	PegINF + ribavirinë	PegINF/ TNF	Mono TNF	
Sëmundje autoimune						
Jo	103 (99.0)	26 (96.3)	62 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)	0.411 †
Po	1 (1.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

* Numri i individëve dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa). Mospërputhjet me numrin total vijnë si pasojë e mungesës së informacionit.

† Vlera e P-së (domethënies statistikore) sipas testit hi katror.

KAPITULLI 5. DISKUTIMI

5.1 Përmbledhje e gjetjeve të studimit

Studimi aktual ofroi disa të dhëna interesante përsa i përket profilit të përgjithshëm të të sëmurëve të prekur nga hepatitit kronik, sikurse ofroi të dhëna dhe lidhur me ndryshimet metabolike dhe endokrine të hasura përgjatë trajtimit të këtyre patologjive.

Në vijim po paraqesim një përmbledhje të gjetjeve kryesore të studimit.

5.2.1 Përmbledhje e të dhënave të përgjithshme për subjektet në studim

Ndër 106 të sëmurë që u përfshinë në studim, pjesa më e madhe (59 %) u diagnostikua me hepatit kronik C, pasuar nga diagnoza e hepatitit kronik B e pranishme në 32 % të të sëmurëve. Me hepatit kronik B + D rezultuan 8 % e të sëmurëve, kurse me hepatit kronik B + C rezultoi 1 % e tyre.

Rreth dy të tretat e të sëmurëve në studim (65 %) ishin meshkuj, rreth 39 % ishin mbi 50 vjeç, mbi dy të tretat (68 %) kishin arsim të mesëm dhe pjesa dërrmuese (84 %) banonin në zonat urbane.

Konsumi i duhanit dhe alkoolit u raportua respektivisht nga 24 % dhe 14 % e të sëmurëve. Rreth dy të tretat e të sëmurëve (63 %) ishin mbipeshë (duke përfshirë këtu dhe obezitetin) në çastin e diagnozës së hepatitit kronik. Ndër të sëmurët në studim, prevalenca e diabetit melitus, sëmundjeve të zemrës, insuficiensës renale kronike dhe hipertensionit ishte respektivisht 15 %, 6 %, 4 % dhe 20 %.

Skema kryesore e trajtimit të hepatitit kronik rezultoi kombinimi peginterferon + ribavirinë (në 59 % të rasteve), tipikisht për të sëmurët me hepatit kronik C, pasuar nga trajtimi me vetëm peginterferon (në 27 % të rasteve), vetëm TNF (në 11 %) dhe nga kombinimi peginterferon ndjekur nga TNF (pegINF/TNF) që u evidentua në 3 % të rasteve.

Në 43 % të të sëmurëve, ecuria e trajtimit rezultoi pozitive, në 31 % të rasteve nuk u vunë re ndryshime, ndërsa në 5 % të rasteve, ecuria e trajtimit rezultoi negative (pra dështoi).

5.2.2 Përmbledhje e rezultateve lidhur me parametrat laboratorikë përgjatë kohës

Rreth një vit pas fillimit të trajtimit, vlera mesatare e glicemisë esëll u ul në mënyrë monotone, por ky ndryshim nuk rezultoi statistikisht domethënës. Ulja e nivelit mesatar të glicemisë esëll u vu re tek të sëmurët e trajtuar me çdo skemë mjekimi, me përjashtim të rasteve të trajtuara me peginterferon ndjekur nga TNF. I njëjti trend u vu re edhe gjatë ecurisë të trajtimit, me përjashtim të rasteve ku trajtimi nuk prodhoi ndryshime të gjendjes shëndetësore. Asnjë prej këtyre ndryshimeve nuk rezultoi statistikisht domethënës.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, vlera mesatare e azotemisë u ul në mënyrë monotone, por ky ndryshim nuk rezultoi statistikisht domethënës. Ulja e nivelit mesatar të azotemisë u vu re tek të gjitha skemat e mjekimit, me përjashtim të rasteve të trajtuara me peginterferon ndjekur nga TNF. I njëjti trend u vu re edhe gjatë ecurisë të trajtimit, me

përrjashtim të rasteve ku trajtimi nuk prodhoi ndryshime të gjendjes shëndetësore ose u ndërpre. Asnjë prej këtyre ndryshimeve nuk rezultoi statistikiisht domethënës.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, vlera mesatare e kreatininës u ul në mënyrë monotone, por ky ndryshim nuk rezultoi statistikiisht domethënës. Edhe ndryshimet e vlerës mesatare të kreatininës në kohë dhe në varësi të llojit të mjekimit të përdorur apo ecurisë së tij, nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, vlera mesatare e fosfatazës alkaline u ul në mënyrë monotone dhe ky ndryshim **rezultoi statistikiisht domethënës (P = 0.032)**. Fosfataza alkaline u ul në mënyrë domethënëse tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë (P = 0.017), ndërsa në grupet e tjera ndryshimet ishin statistikiisht jo domethënëse.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, vlera mesatare e aspartat aminotransferazës u ul në mënyrë monotone dhe ky **ndryshim rezultoi statistikiisht domethënës (P = 0.018)**. Aspartat aminotransferaza u ul në mënyrë domethënëse tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë (P = 0.036) dhe tek të sëmurët që e ndërprejnë trajtimin (P = 0.034), kurse në grupet e tjera ndryshimet ishin statistikiisht jo domethënëse. Sidoqoftë, në çdo grup ky parametër erdhi duke u ulur me kalimin e kohës.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, vlera mesatare e alaninë aminotransferazës u ul në mënyrë monotone dhe ky ndryshim **rezultoi statistikiisht domethënës (P = 0.005)**. Alaninë aminotransferaza u ul në mënyrë domethënëse tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë (P = 0.031) dhe tek të sëmurët që e ndërprejnë trajtimin (P = 0.015), kurse në grupet e tjera ndryshimet ishin statistikiisht jo domethënëse. Sidoqoftë, në çdo grup ky parametër erdhi duke u ulur me kalimin e kohës.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, vlera mesatare e gama-glutamil transpeptidazës u ul në mënyrë monotone, por ky ndryshim nuk rezultoi statistikiisht domethënës (P = 0.234). Gama-glutamil transpeptidaza u ul në mënyrë domethënëse tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë (P = 0.005), kurse në grupet e tjera ndryshimet ishin jo domethënëse. Sidoqoftë, në çdo grup ky parametër erdhi duke u ulur me kalimin e kohës.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, vlera mesatare e bilirubinës totale u ul në mënyrë monotone, por ky ndryshim nuk rezultoi statistikiisht domethënës (P = 0.666). Ndryshimet e vlerës mesatare të bilirubinës totale në kohë ishin jo domethënëse nga ana statistikore për secilin grup në studim, por në përgjithësi ky parametër erdhi duke u ulur në kohë për të gjitha grupet.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, vlera mesatare e kolesterolit total varioi pa ndonjë trend të qartë, duke shënuar rritje 12 muaj pas trajtimit krahasuar me vlerën 1 muaj pas trajtimit. Gjithësesi, këto ndryshime nuk rezultuan statistikiisht domethënëse (P = 0.269). Për çdo grup në studim, ndryshimet e vlerës mesatare të kolesterolit total në kohë ishin jo domethënëse nga ana statistikore, por ndërsa në grupet e tjera kolesteroli total u ul, tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë dhe tek ata me ecuri pozitive apo normale të trajtimit, kolesteroli total pati prirje të rritej në kohë.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, vlera mesatare e triglicerideve kishte prirje të rritej, por këto ndryshime nuk rezultuan statistikiisht domethënëse (P = 0.292). Për çdo grup

në studim, ndryshimet e vlerës mesatare të triglicerideve në kohë ishin jo domethënëse nga ana statistikore dhe në shumicën e grupeve të studimit prirja rezultoi rritëse.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, vlera mesatare e proteinave rezultoi pothuajse e qendrueshme në kohë (me ndryshime të lehta), por kjo e dhënë nuk pati domethënie statistikore ($P = 0.920$). Për çdo grup në studim, ndryshimet e vlerës mesatare të proteinave në kohë ishin jo domethënëse nga ana statistikore.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, vlera mesatare e raportit të normalizuar ndërkombëtar rezultoi pothuajse e qendrueshme në kohë (me ndryshime të lehta), por këto të dhëna nuk rezultuan statistikisht domethënëse ($P = 0.589$). Për çdo grup në studim, ndryshimet e vlerës mesatare të raportit të normalizuar ndërkombëtar në kohë ishin jo domethënëse nga ana statistikore.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, numri mesatar i rruazave të bardha të gjakut pësoi ulje në kohë dhe ky ndryshim **rezultoi statistikisht domethënëse ($P = 0.016$)**. Ky parametër u ul në mënyrë domethënëse tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon ($P = 0.001$) dhe tek sëmurët me ecuri normale të mjekimit ($P = 0.029$). Te grupet e tjera të studimit, ndryshimet (në ulje ose në ngritje) nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore.

Në mënyrë të ngjashme, tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, numri mesatar i rruazave të kuqe të gjakut pësoi ulje në kohë dhe ky ndryshim **rezultoi gjithashtu statistikisht domethënëse ($P = 0.020$)**. Ky parametër u ul në mënyrë domethënëse tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon ($P = 0.002$) dhe tek të sëmurët që e ndërprejnë mjekimin për arsye të ndryshme ($P = 0.013$). Tek grupet e tjera të studimit, ndryshimet (në pjesën dërrmuese ulje e numrit mesatar të rruazave të kuqe të gjakut) nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, vlera mesatare e hemoglobinës pësoi ulje (në mënyrë jo monotone) dhe ky ndryshim **rezultoi statistikisht domethënëse ($P = 0.026$)**. Vlera mesatare e hemoglobinës u ul në mënyrë domethënëse tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon ($P < 0.001$), tek të sëmurët me ecuri normale të trajtimit ($P = 0.007$) dhe tek të sëmurët që e ndërprejnë trajtimin ($P = 0.036$), kurse në grupet e tjera ndryshimet ishin statistikisht jo domethënëse. Sidoqoftë, në shumicën e grupeve të studimit ky parametër pësoi ulje me kalimin e kohës.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, vlera mesatare e hematokritit pësoi ulje (në mënyrë jo monotone), por ky ndryshim nuk rezultoi statistikisht domethënëse ($P = 0.404$). Vlera mesatare e hematokritit u ul në mënyrë domethënëse tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon ($P = 0.011$) dhe tek të sëmurët me ecuri normale të trajtimit ($P = 0.019$, kurse në grupet e tjera ndryshimet rezultuan statistikisht jo domethënëse. Sidoqoftë, në shumicën e grupeve të studimit ky parametër ishte pësoi ulje me kalimin e kohës.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, numri mesatar i trombociteve pësoi ulje në kohë (në mënyrë jo monotone), por ky ndryshim nuk rezultoi statistikisht domethënëse ($P = 0.684$). Për të gjithë grupet në studim, ndryshimet e këtij parametri në kohë nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, numri mesatar i limfociteve pësoi ulje në kohë (në mënyrë pothuajse monotone), por ky ndryshim nuk rezultoi statistikisht domethënëse ($P = 0.807$). Për të gjithë grupet në studim, ndryshimet e këtij parametri në kohë nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore.

Tek të sëmurët e diagnostikuar me hepatit kronik, numri mesatar i granulociteve pësoi ulje në kohë (në mënyrë monotone), por ky ndryshim nuk rezultoi statistikisht domethënës ($P = 0.291$). Numri mesatar i granulociteve në kohë **u ul në mënyrë domethënëse tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon ($P = 0.015$)** dhe tek të sëmurët me ecuri normale të trajtimit ($P = 0.001$), kurse në grupet e tjera ndryshimet ishin statistikisht jo domethënëse. Sidoqoftë, në shumicën e grupeve të studimit ky parametër prirej të ulej me kalimin e kohës.

5.2.3 Përmbledhje e rezultateve lidhur me praninë e shenjave, simptomave dhe sëmundjeve të tjera në bazë të skemës së trajtimit të hepatitit

Rezultatet e këtij studimi raportuan se prevalenca e sindromit gripal rezultoi në mënyrë domethënëse më e lartë tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon, peginterferon ndjekur nga TNF dhe tek ata të trajtuar me mono TNF, krahasuar me të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë.

Prevalenca e dhembjeve të kokës nuk paraqiti ndryshime statistikore domethënëse në bazë të grupeve të mjekimit, por rezultoi më e ulët ndërmjet të sëmurëve të trajtuar me interferon.

Prevalenca e simptomave gastrointestinale rezultoi zero tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon ndjekur nga TNF dhe tek ata të trajtuar me mono TNF, kurse tek të sëmurët e tjerë luhatej midis 6.5 % dhe 11 %. Këto ndryshime gjithsesi nuk rezultuan domethënëse nga ana statistikore.

Prevalenca e dhembjeve muskulore nuk paraqiti ndryshime statistikore domethënëse në bazë të grupeve të mjekimit, duke qendruar në nivele pak a shumë të ngjashme tek të gjithë grupet në studim (midis 58 % dhe 67 %).

Prevalenca e acarimit nervor gjithashtu nuk paraqiti ndryshime statistikore domethënëse në bazë të grupeve të mjekimit, duke qënë më e lartë tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon ndjekur nga TNF dhe më e ulët ndër ata të trajtuar vetëm me TNF.

Lodhja/këputja përfaqëson simptomën më të shpeshtë tek të sëmurët e trajtuar për hepatit kronik, duke variuar midis 87 % dhe 100 %. Sidoqoftë, prevalenca e lodhjes/këputjes gjithashtu nuk paraqiti ndryshime statistikore domethënëse në varësi të grupeve të mjekimit. Ajo rezultoi më e lartë tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon ndjekur nga TNF (100 %) dhe tek ata të trajtuar me TNF (100 %), sikundër rezultoi më e ulët ndër të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë (87 %).

Prevalenca e acarimit nervor gjithashtu nuk paraqiti ndryshime statistikore domethënëse në bazë të grupeve të mjekimit. Rezultoi më e lartë tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon ndjekur nga TNF dhe më e ulët ndër të sëmurët e trajtuar vetëm me TNF.

Rashi/pruriti, çrregullimet e gjumit dhe çrregullimet autoimune përfaqësojnë simptomat më pak të shpeshta tek të sëmurët e trajtuar për hepatit kronik, duke variuar midis 4 % dhe 2 %. Prevalenca e rashit/priritit, çrregullimeve të gjumit dhe sëmundjeve autoimune rezultoi zero tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon ngjekur nga TNF dhe tek ata të trajtuar vetëm me TNF (edhe tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë për sëmundjet autoimune).

Prevalenca e anoreksisë nuk paraqiti ndryshime statistikore domethënëse në bazë të grupeve të mjekimit; rezultoi më e lartë tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon/TNF dhe tek ata të trajtuar me peginterferon. Të sëmurët e trajtuar me mono TNF nuk paraqitën anoreksi.

Prevalenca e çrregullimeve endokrine gjithashtu nuk paraqiti ndryshime statistikore domethënëse në bazë të grupeve të mjekimit; rezultoi zero tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon ndjekur nga TNF dhe u luhat mes vlerave 7 % dhe 10 % tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon dhe peginterferon + ribavirinë, përkatësisht.

5.2 Krahasimi i rezultateve të studimit tonë kundrejt studimeve në arenën ndërkombëtare

Rezultatet e studimit tonë janë deri diku të krahasueshme me të dhënat që raportohen në literaturën ndërkombëtare.

Përsa i përket pranisë së sëmundjeve shoqëruese, një studim midis rreth 1400 të sëmurësh me hepatit kronik B në 79 spitale italiane raportoi se 9.5 % e tyre ishin gjithashtu të prekur nga hepatiti C (hepatit kronik B + C), 4.3 % ishin të prekur edhe nga hepatiti kronik D (hepatit kronik B + D). Prevalenca e abuzimit me alkoolin rezultoi 10.2 %, kurse 8 % kishin të paktën dy sëmundje shoqëruese (480). Disa prej këtyre rezultateve janë të ngjashme me ato që raportohen në studimin tonë. Në studimin tonë prevalenca e sëmundjeve bashkëshoqëruese të hepatitit kronik rezultoi më e lartë (22 %), krahasuar me raportimet ndërkombëtare, kurse prevalenca e hepatitit kronik B + C rezultoi më e ulët (rreth 1 %) dhe prevalenca e hepatitit kronik B + D më e lartë (rreth 8 %). Kjo vjen për shkak se studimi italian u krye ndërmjet të sëmurëve me hepatit kronik B, kurse zanafilla e studimit tonë ishin të gjithë të sëmurët me hepatit kronik, pavarësisht llojit të hepatitit. Për këtë arsye, këto shifra janë të ndryshme. Nga ana tjetër, prevalenca e konsumit të alkoolit në studimin tonë rezultoi rreth 14 %, çka krahasohet mirë me raportimet ndërkombëtare (480). Studimi italian konkludoi se abuzimi me alkoolin dhe bashkëshoqërimi i hepatitit kronik B me hepatitin kronik D janë faktorët kryesorë që ndikojnë në gravitetin e ecurisë së hepatitit kronik B, kurse hepatiti kronik C luan një rol më të vogël në këtë drejtim (480).

Një tjetër studim ndër të sëmurë me hepatit kronik B raportoi se prevalenca e diabetit melitus ishte 6.6 % (14 % në studimin tonë), e hipertensionit 20 % (po 20 % në studimin tonë), e sëmundjeve të zemrës 1.3 % (6 % në studimin tonë), e sëmundjes renale kronike 1.2 % (4 % në studimin tonë), dhe e obezitetit 1 % (21 % në studimin tonë) [481]. Natyrisht, ndryshimet vijnë për shkak të popullatave të ndryshme të studimit në secilin rast.

Një tjetër studim, zhvilluar me 7411 të sëmurë të infektuar me virusin e hepatitit C në Shtetet e Bashkuara, raportoi se 99 % e tyre kishin të paktën një sëmundje shoqëruese dhe se pjesa më e madhe e këtyre sëmundjeve ishin të lidhura me trajtimin antiviral të hepatitit kronik C ose me progresin e sëmundjes (482). Sipas këtij studimi, sëmundjet shoqëruese më të shpeshta ishin sëmundjet e tjera të mëlçisë dhe sëmundjet e indit lidhor në 38 % të rasteve, secila, dhembjet abdominale në 36 % të rasteve, infeksionet e traktit të sipërm respirator në 36 % të rasteve, dhe sëmundjet e rrugëve të poshtme respiratore në 34 % të rasteve (482). Prevalenca e sëmundjeve të tjera bashkëshoqëruese jo të lidhura me trajtimin antiviral të hepatitit kronik C ose progresin e sëmundjes rezultoi si vijon: neoplazmat beninje në 24 % të rasteve, simptoma genitourinare dhe gjendje të tjera në 15 % të rasteve dhe infeksione virale në 14 % të rasteve, duke evidentuar kështu prevalencën e lartë të gjendjeve shëndetësore bashkëshoqëruese ndër të sëmurët me hepatit kronik (482).

Një tjetër studim, në një kohort prej 10,000 të sëmurësh të infektuar me VHC dhe të rekrutuar nga 59 klinika të kujdesit shëndetësor sekondar në Angli, Skoci dhe Wells, gjatë periudhës 2012-2014, raportoi të dhëna lidhur me stilin e jetesës dhe sëmundjet shoqëruese të hepatitit

kronik (483). Sipas këtij studimi (483), prevalenca e konsumit të alkoolit midis të sëmurëve me HKC, të cilët e morën infeksionin jo nëpërmjet drogave të injektueshme (ky është grupi i ngjashëm me të sëmurët e përfshirë në studimin tonë), ishte 34 % (14 % në studimin tonë, por midis të gjithë të sëmurëve me hepatit kronik), prevalenca e duhanpirjes rezultoi 30 % (24 % në studimin tonë), prevalenca e diabetit rezultoi 18 % (15 % në studimin tonë), dhe prevalenca e insuficiencës renale kronike 2.4 % (4 % në studimin tonë). Studimi në Angli gjithashtu raportoi se prevalenca e historisë familjare për diabet melitus ishte 18 % (12 % në studimin tonë), historia e depresionit 28 %, kurse sëmundjet malinje u hasën në 7 % të këtyre rasteve (483). Siç mund të vihet re, raportimet e literaturës lidhur me faktorët e stilit të jetesës dhe sëmundjeve bashkëshoqëruese të hepatitit kronik janë të ngjashme me ato që raportohen në studimin tonë.

Një studim me rreth 44,000 të sëmurë me HKB në Shtetet e Bashkuara, raportoi se në vitin 2015 prevalenca e diabetit melitus varioonte midis 13 % - 41 % (15 % në studimin tonë), e hipertensionit midis 27 % - 76 % (20 % në studimin tonë), kurse prevalenca e hiperlipidemisë varioonte midis 21 % dhe 58 %, në varësi të popullatës së të sëmurëve të përfshirë në studim. Në përgjithësi prevalenca e sëmundjeve bashkëshoqëruese rritej me rritjen e moshës së të sëmurëve (484). Gjithashtu, autorët vunë re se mosha mediane e të sëmurëve me HKB u rrit midis viteve 2006-2015 dhe u rrit gjithashtu në mënyrë domethënëse edhe proporcioni i të sëmurëve me HKB që vuajnë edhe nga sëmundje të tjera bashkëshoqëruese. Situata e raportuar sugjeron se mosha e të sëmurëve dhe sëmundjet bashkëshoqëruese të tyre duhet të merren në konsideratë për menaxhimin e kësaj popullate të sëmurësh (484).

Një tjetër studim ndër të sëmurët me hepatit kronik (485) raportoi këto prevalenca të sëmundjeve bashkëshoqëruese: diabet melitus 21 % (në studimin tonë 15 %); sëmundje kardiovaskulare 4 % - 40 % (në studimin tonë 6 %); prurit dhe gjendje të tjera dermatologjike 15 % - 20 % (në studimin tonë 2 %); lodhje 35 % - 54% (në studimin tonë 90 %); çrregullime endokrine 10 % - 25 % (në studimin tonë 8 %).

Një studim i vitit 2014 theksoi se të sëmurët me HKC paraqiten shpesh me steatozë, e cila është e varur fuqimisht nga gjenotipi viral dhe korrelohet mirë me ngarkesën virale, sikurse reduktohet në përgjigje të terapisë së suksesshme (486). Për më tepër, steatoza virale nuk është e lidhur me progresin e shpejtë të fibrozës ose përgjigjes jo të mirë ndaj interferonit- α , por mund të jetë faktor rreziku për karcinomën hepatoqelizore (KHQ) [486]. Po kështu, infeksioni me VHC është i lidhur me rezistencën insulinike që mund të progresojë deri në diabet melitus tip 2 tek të sëmurët e predispozuar, duke çuar në vijim në përgjigje të dobët ndaj interferonit- α ; të sëmurët me HKC janë gjithashtu në rrezik të lartë për sëmundje kardiovaskulare dhe terapia antivirale e suksesshme mund të reduktojë rrezikun e zhvillimit të diabetit tip 2 dhe goditjes ishemike në këta të sëmurë (486).

Literatura ndërkombëtare sugjeron që çrregullimet hepatike dhe ekstrahepatike të lidhura me hepatitin kronik (kryesisht hepatitin kronik C) përfshijnë: 1) çrregullimet hepatike - si inflamacion, steatozë, fibrozë/cirrozë, karcinomë hepatoqelizore, karcinomë kolangioqelizore dhe 2) ekstrahepatike - si krioblobulinemi mikse, glomerulonefrit membranoproliferativ, limfomë e qelizave B, sindromë Sicca, tiroidit autoimun, aterosklerozë, rezistencë insulinike/diabet tip 2, disfunktion të miokardit, çrregullime kognitive, sindrom fibromialgjie, etj. (486).

Të dhënat që sugjerojnë se infeksioni me VHC alteron homeostazën e glukozës janë të shumta tashmë. Kështu, një meta-analizë raportoi se infeksioni me VHC lidhet me rritjen e rrezikut të

diabetit tip 2, krahasuar me të sëmurët pa hepatit kronik dhe të sëmurët e infektuar me VHB (487). Midis studimeve kros-seksionale të bazuara në popullatë, spikat studimi i Mehta dhe kolegëve të tij (488) që raportuan se infeksioni me VHC lidhet me diabetin tip 2 tek të sëmurët me moshë 40 vjeç e lart. Studime të tjera longitudinale te personat imunokompetentë dhe tek të sëmurët që kanë kryer transplant të mëlçisë ose veshkave kanë konfirmuar se infeksioni me VHC përbën faktor madhor rreziku për zhvillimin e diabetit tip 2, veçanërisht tek të sëmurët me rrezik të lartë për diabet, siç janë p. sh., personat obezë dhe ata me moshë të madhe (489-493).

Më tej, studimet sugjerojnë se infeksioni me VHC i paraprin diabetit (494) dhe nuk është thjesht infeksion jatrogjenik i shfaqur tek të sëmurët diabetikë. Në vija të përgjithshme, infeksioni me VHC duket se e përshpejton shfaqjen e diabetit tip 2 tek individët e predispozuar: te personat imunokompetentë, kjo duket se ndodh të paktën një dekadë më herët krahasuar me personat e painfektuar me VHC (488).

Mekanizmi nëpërmjet të cilit infeksioni me VHC stimulon shfaqjen e diabetit tip 2 është rezistenca insulinike (RI), siç e kemi përmendur edhe më herët në hyrjen e këtij punimi shkencor. Megjithatë, për rikujtesë, mund të përmendim që të sëmurët me HKC kanë nivel më të lartë të RI-së krahasuar me kontrollet e painfektuara (495) ose kontrollet me hepatit kronik B të çiftëzuar për faktorët e tjerë të rrezikut të RI-së, të tillë si BMI, perimetri i këllqeve, mosha dhe gjinia (496). Lidhja e infeksionit mes HKC dhe dëmtimit të metabolizmit të glukozës ende nuk është vërtetuar plotësisht (497, 498), siç e kemi përmendur edhe më herët në këtë punim shkencor.

Për t'u kthyer tek lidhja midis HKC dhe diabetit tip 2, literatura ndërkombëtare sugjeron se RI dhe diabeti tip 2 janë modifikues madhorë të sëmundjes së HKC, ku përfshihen: përshpejtimi i fibrozës hepatike, ngjarjet kardiovaskulare, reduktimi i përgjigjes antivirale të qendrueshme, etj. (499). Sugjerohet që steatoza – veçanërisht kur është pasojë e ndryshimeve metabolike, më tepër se sa pasojë e replikimit viral, ka korrelacion të fuqishëm me fibrozën (500). Nga ana tjetër, diabeti tip 2 është padyshim faktor rreziku për zhvillimin e HKC (501).

Literatura ndërkombëtare gjithashtu sugjeron se, nëse infeksioni me VHC ndryshon metabolizmin e glukozës, atëherë trajtimi i HKC duhet të rezultojë në përmirësimin e këtyre çrregullimeve dhe në uljen e incidencës së diabetit tip 2 tek të sëmurët në rrezik.

Me të vërtetë, studimet sugjerojnë se përgjigjja e qendrueshme ndaj terapisë antivirale për trajtimin e hepatitit kronik C, parandalon zhvillimin e rezistencës insulinike tek këta të sëmurë, krahasuar me të sëmurët ku trajtimi i HKC nuk është i suksesshëm (502, 503). Përveç kësaj, terapia antivirale mund të reduktojë komplikacionet e diabetit tek të sëmurët me HKC, duke reduktuar kështu incidencën e nefropatisë në fazën e fundit dhe goditjen cerebrale ishemike (499, 504). Gjithashtu, terapia antivirale mund të reduktojë edhe rrezikun e çrregullimeve të tjera të metabolizmit të glukozës, përfshirë diabetin tip 2 (505, 506). Kështu, një studim i madh që përfshiu rreth 3,000 të sëmurë me HKC të trajtuar me regjime të ndryshme peginterferoni, raportoi se çrënjësja e virusit shkaktoi reduktim me dy të tretat të incidencës së diabetit tip 2, në mënyrë të pavarur nga mosha, prania e cirrozës dhe e pre-diabetit para terapisë (506).

Në linjë me këto të dhëna, në studimin tonë ne evidentuam se niveli mesatar i glicemisë esëll pësoi ulje monotone përgjatë kohës së trajtimit, vlerat e së cilës shkuan nga 102.3 mg/dl 1 muaj pas mjekimit, deri në 92.8 mg/dl dymbëdhjetë muaj pas mjekimit. Pavarësisht se ky ndryshim nuk rezultoi domethënës nga ana statistikore, klinikisht gjetja është me rëndësi pasi sugjeron për një përmirësim të kontrollit glicemik si rezultat i trajtimit tek të sëmurët me hepatit kronik

në Shqipëri. Në përputhje me të dhënat e literaturës, ulja e nivelit mesatar të glicemisë esëll rezultoi me e shprehur tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë (pothuajse të gjitha rastet me HKC). Nga ana tjetër, tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon ndjekur nga TNF u vu re një përkeqësim i kontrollit glicemik 12 muaj pas mjekimit.

Aplikimi i trajtimit antiviral tek të sëmurët me HKB nuk rezultoi në ndonjë ndryshim të nivelit mesatar të glicemisë në kohë, çka përputhet me raportimet ndërkombëtare që ende nuk kanë vendosur ndonjë lidhje përfundimtare midis HKB dhe metabolizmit të glukozës, në kontrast me HKC ku kjo lidhje është tashmë e njohur. Po kështu, në përputhje me raportimet ndërkombëtare, në studimin tonë u vu re se tek të sëmurët me ecure pozitive të terapisë antivirale kemi ulje të vazhdueshme të nivelit mesatar të glicemisë esëll, lidhje kjo që nuk u evidentua në regjimet e tjera të trajtimit, duke theksuar edhe një herë rëndësinë e terapisë së suksesshme antivirale në kontrollin e metabolizmit të glukozës, parandalimin e RI dhe të diabetit tip 2 tek të sëmurët me HKC.

Natyrisht, përgjigja virologjike e qëndrueshme dhe çrrënjosja e VHC tek të sëmurët me sindrom metabolik, nuk duhet të shmangë apo anashkalojë menaxhimin e përshtatshëm të RI-së ose diabetit tip 2, çka arrihet nëpërmjet ndryshimeve në stilin e jetesës dhe përdorimit të barnave të përshtatshëm sipas rastit. Aktiviteti i shtuar fizik mund të reduktojë RI-në dhe aspekte të tjera të sindromës metabolike (507). Tek të sëmurët me sëmundje të mëlçisë së dhjamosur jo-alkoolike (*ang.* NAFLD), edhe veprimtaritë fizike me intensitet të ulët deri mesatar, mund të përmirësojnë profilin metabolik në mënyrë të pavarur nga ndryshimet e peshës trupore (508). Ndërkohë, programet intensive të humbjes së peshës trupore dhe aktiviteti fizik mund të reduktojnë statozën hepatike dhe shkallën e fibrozës hepatike tek të sëmurët e prekur (509). Edhe barnat anti-diabetike mund të reduktojnë disa pasoja hepatike. Ky efekt pozitiv është raportuar për metforminën, e cila redukton në mënyrë domethënëse rrezikun e zhvillimit të KHQ-së (510, 511). Kontrolli optimal i glicemisë është tejet i rëndësishëm për të reduktuar këtë rrezik, pasi që incidensa e KHQ-së rezultoi në mënyrë domethënëse më e lartë tek të sëmurët me hemoglobinë të glukozuar $\geq 7\%$, se sa tek të sëmurët ku niveli i saj ishte $< 7\%$ (512). Me sa duket, edhe të sëmurët e trajtuar për hepatitin kronik C në Shqipëri përfitojnë nga trajtimi antiviral i përzgjedhur dhe në mënyrë specifike në mbajtjen nën kontroll të metabolizmit të glukozës.

Megjithatë, prania e steatozës dhe rezistencës insulinike ul gjasat e arritjes së SVR-ës tek të sëmurët me HKC të trajtuar me peginterferon + ribavirinë (513-516). Steatoza gjithashtu rrit rrezikun e rishfaqjes së infeksionit, pavarësisht nga ngarkesa virale, tek të sëmurët e infektuar me VHC gjenotip 3 (517, 518).

Ndryshime të tjera metabolike që hasen tek të sëmurët me hepatit kronik përfshijnë një sërë parametrash. Një studim midis të sëmurëve me HKC pa sindrom metabolik dhe që kishin ndërprerë mjekimin me interferon para të paktën 3 muajsh (519), raportoi se: niveli i alaninë aminotransferazës ishte 68 U/L (në studimin tonë 80.7 U/L); niveli i aspartat aminotransferazës 53.7 U/L (në studimin tonë 69.1 U/L); niveli i fosfatazës alkaline 80 U/L (në studimin tonë 97.2 U/L); niveli i gama-glutamil transpeptidazës 83 U/L (në studimin tonë 42.2 U/L); niveli i kolesterolit total 157.1 mg/dl (në studimin tonë 154.7 mg/dl); niveli i triglicerideve 87.6 mg/dl (në studimin tonë 122.3 mg/dl). Tek të sëmurët me HKC dhe sindrom metabolik të gjithë këta parametra ishin në vlera më të larta (519). Vlerat më të larta të këtyre parametrave metabolikë sugjerojnë që të sëmurët tanë me hepatit kronik ose janë më të disavantazuar për shkak të nivelit të dëmtimit të mëlçisë (dëmtim i mëlçisë në një shkallë më të madhe) ose që të sëmurët me hepatit kronik në vendin tonë kanë njëkohësisht edhe sindrom metabolik shoqëruar. Në

fakt, vlerat e parametrave të mësipërm tek të sëmurët tanë janë shumë afër parametrave përkatës të të sëmurëve me hepatiti kronik C dhe sindrom metabolik të raportuar në literaturë (519). Faktorët e pavarur të rrezikut për sindromën metabolike përfshinin: gjininë femërore, nivelin e lartë të gama-glutamil transferazës, nivelin e lartë të glukozës esëll, nivelin e ulët të HDL-kolesterolit, hipertriglicerideminë, rritjen e perimetrit të këllqeve, mbipeshën dhe rritjen e përqindjes së dhjamit në trup (519).

Niveli i alaninë aminotransferazës është tregues i dëmtimit indor, veçanërisht të mëlçisë. Niveli normal i saj është < 35 U/L (520); rritja është tregues i dëmtimit të mëlçisë dhe sa më e lartë rritja, aq më i madh dëmtimi (520). Tek të sëmurët tanë ky tregues rezulton i rritur, duke dëshmuar për dëmtimin e mëlçisë. Nga ana tjetër, treguesi vjen duke u ulur në mënyrë domethënëse në vijim të trajtimit, duke sugjeruar kështu për efektshmërinë e mjekimit, veçanërisht ndër të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë. Ky efekt vërehet edhe tek të sëmurët që trajtohen vetëm me peginterferon dhe me peginterferon ndjekur nga TNF. Ndërkohë, mjekimi vetëm me TNF nuk duket se ndikon në këtë parametër.

Niveli i aspartat aminotransferazës është tregues i dëmtimit indor, veçanërisht të mëlçisë dhe zemrës. Niveli normal i saj është 8-35 U/L (521); rritja është tregues i dëmtimit të mëlçisë ose zemrës dhe sa më e lartë rritja, aq më i madh dëmtimi (521). Tek të sëmurët tanë ky tregues rezulton i rritur, duke dëshmuar kështu për dëmtimin e mëlçisë. Nga ana tjetër, treguesi vjen duke u ulur në mënyrë domethënëse në vijim të trajtimit, aq sa në muajin e 6-të dhe 12-të pas mjekimit hyn në kufijtë e normës, duke sugjeruar kështu për efektshmërinë e mjekimit, veçanërisht ndër të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë. Ky efekt vërehet edhe tek të sëmurët që trajtohen vetëm me peginterferon dhe peginterferon ndjekur nga TNF. Ndërkohë, mjekimi vetëm me TNF nuk duket se ndikon në këtë parametër.

Niveli i fosfatazës alkaline është tregues i dëmtimit indor, veçanërisht të mëlçisë, tëmthit dhe kockave. Niveli normal i saj është 20-140 U/L (522); rritja është tregues i dëmtimit të mëlçisë ose organeve të tjera dhe sa më e lartë rritja, aq më i madh dëmtimi (522). Tek të sëmurët tanë ky tregues rezulton në normë një muaj pas mjekimit dhe vjen duke u ulur në mënyrë domethënëse në vijim të trajtimit, çka sugjeron për efektshmërinë e mjekimit, veçanërisht ndër të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë. Ky efekt vërehet edhe tek të sëmurët që trajtohen vetëm me peginterferon, peginterferon ndjekur nga TNF apo mono TNF.

Niveli i gama-glutamil transpeptidazës është tjetër tregues i dëmtimit indor, veçanërisht të mëlçisë, por edhe tëmthit, shpretkës, pankreasit dhe veshkave. Niveli normal i saj është 9-48 U/L (523); rritja është tregues i dëmtimit kryesisht të mëlçisë dhe saa më e lartë rritja, aq më i madh dëmtimi (523). Tek të sëmurët tanë, ky tregues rezulton në normë një muaj pas mjekimit, dhe vjen duke u ulur në vijim të trajtimit (edhe pse në mënyrë jo domethënëse nga ana statistikore). Sidoqoftë, domethënia klinike e uljes së këtij parametri pas mjekimit sugjeron për efektshmërinë e mjekimit, veçanërisht ndër të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë. Ky efekt vërehet në përgjithësi edhe tek të sëmurët që trajtohen vetëm me peginterferon, peginterferon ndjekur nga TNF apo mono TNF.

Niveli i kolesterolit total është tregues i sasisë së yndyrnave në trupin e njeriut (524). Niveli normal i kolesterolit total është < 200 mg/dl; sa më i ulët ky tregues, aq më mirë është (524). Rritja e nivelit të kolesterolit total mund të çojë në aterosklerozë, sëmundje të zemrës dhe goditje cerebrale (524). Tek të sëmurët tanë, ky tregues rezulton në normë një muaj pas mjekimit dhe mbetet i qendrueshëm në vijim, ndonëse haset prirje për rritje të lehtë 12 muaj pas mjekimit, prirje që gjithsesi nuk e tejkalon kufirin e sipërm të normës (edhe pse këto

ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore). Sidoqoftë, domethënia klinike e ecurisë së këtij parametri pas mjekimit sugjeron për efektshmërinë e mjekimit, pasi që niveli mesatar i kolesterolit total rezulton brenda normës për të gjitha grupet e mjekimit dhe gjatë gjithë ecurisë së mjekimit. Natyrisht, në këtë rezultat mund të ndikojnë ndryshimet dhe përshtatjet në stilin e jetesës të të sëmurëve në fjalë.

Niveli normal i triglicerideve sillet rreth vlerave 10-150 mg/dl dhe sa më i ulët ky tregues, aq më mirë është (524). Rritja e nivelit të triglicerideve mund të çojë në aterosklerozë, sëmundje të zemrës dhe goditje cerebrale (524). Tek të sëmurët tanë, ky tregues rezulton në normë një muaj pas mjekimit, por vjen duke u rritur në vijim të trajtimit, ndonëse mbetet brenda kufijve të normës 12 muaj pas trajtimit (edhe pse këto ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore). Sidoqoftë, domethënia klinike e rritjes së këtij parametri 12 muaj pas mjekimit përtej vlerave normale tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon dhe ata të trajtuar me peginterferon ndjekur nga TNF, sugjeron për domosdoshmërinë e rishikimit të mjekimit dhe/ose ndryshimeve shtesë në stilin e jetesës. Tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë, ky parametër rritet 12 muaj pas mjekimit, por mbetet brenda kufijve të normës, duke sugjeruar për një kontroll të mirë të tij tek ky grup të sëmurësh.

Matja e nivelit të bilirubinës totale ndihmon për të zbuluar dëmtimet e mundshme të mëlçisë. Niveli normal i bilirubinës totale sillet midis 0.3-1.0 mg/dl; rritja e këtij treguesi tregon për dëmtime të caktuara të mëlçisë ose shkatërrim të tepruar të rruazave të kuqe të gjakut (525). Tek të sëmurët tanë, ky tregues rezulton lehtësisht mbi normë, por vjen duke u ulur në vijim të trajtimit dhe hyn brenda kufijve të normës në muajin e 6-të pas mjekimit e në vijim (edhe pse këto ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore). Sidoqoftë, domethënia klinike e futjes së këtij parametri brenda vlerave normale tek të gjithë grupet e të sëmurëve 12 muaj pas mjekimit, sugjeron për efektshmërinë e trajtimit të tyre.

Testi i proteinave totale mund të kryhet edhe kur ka dyshime për dëmtimin e mëlçisë. Niveli normal i proteinave totale sillet rreth vlerave 6 - 8.3 g/dl; ulja e nivelit të proteinave tregon për dëmtime të caktuara të mëlçisë, si në rastin e hepatitit viral B ose C (526). Tek të sëmurët tanë, ky tregues rezulton në normë 1 muaj pas mjekimit dhe mbetet i qendrueshëm në vijim (edhe pse këto ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore). Sidoqoftë, domethënia klinike e stabilitetit të këtij parametri 12 muaj pas mjekimit dhe tek të gjithë grupet e të sëmurëve, sugjeron për efektshmërinë e trajtimit të tyre.

Raporti i normalizuar ndërkombëtar (INR) ka lidhje me kohën e protrombinës, por është mënyrë alternative për të vlerësuar kohën që i duhet gjakut për t'u mpiksuar. Testi i INR mund të kryhet nëse ka dyshime për dëmtim të mëlçisë (527). Niveli normal i INR te një person që nuk merr hollues të gjakut varion midis vlerave 0.9 - 1.1, kurse tek të sëmurët që marrin varfarinë duhet të jetë midis vlerave 2 - 3.5 (527). Tek të sëmurët, tanë ky tregues është lehtësisht mbi normë 1 muaj pas mjekimit dhe mbetet i qendrueshëm gjatë periudhës në vijim (edhe pse këto ndryshime nuk janë domethënëse nga ana statistikore). Sidoqoftë, domethënia klinike e stabilitetit të këtij parametri, 12 muaj pas mjekimit, ndonëse pak mbi vlerat normale tek të gjithë grupet e të sëmurëve, sugjeron për ndikim të lehtë në parametrat e koagulimit të gjakut tek këta të sëmurë.

Numri i rruazave të bardha të gjakut matet për të zbuluar infeksione të ndryshme në trupin e njeriut. Numri mesatar normal i rruazave të bardha të gjakut tek adultët varion midis 5,000-10,000 (528); rritja e këtij treguesi sugjeron për infeksion. Tek të sëmurët, tanë ky tregues rezulton në normë 1 muaj pas mjekimit dhe vjen duke u zvogëluar në mënyrë domethënëse në

vijim, madje duke arritur nën vlerat minimale të normës. Domethënia klinike e rënies së këtij parametri nën vlerën minimale të normës, 12 muaj pas mjekimit, duket se lidhet me interferonin, sikurse sugjeron edhe literatura ndërkombëtare (529, 530). Kjo situatë mund të rrisë rrezikun e infeksioneve, prandaj kërkon vëmendje të shtuar ndaj të sëmurëve.

Numri i rruazave të kuqe të gjakut matet për të zbuluar aneminë në trupin e njeriut; ky parametër lidhet ngushtësisht edhe me nivelin e hemoglobinës dhe hematokritit (531). Numri mesatar normal i rruazave të kuqe të gjakut tek meshkujt adultë luhet mes vlerave 4.7 - 6.1 milionë për mikrolitër (mcl), kurse te femrat adulte varion midis 4.2 - 5.4 milionë/mcl (531). Vlerat normale të hemoglobinës variojnë midis vlerave 13 - 16.5 g/dl te meshkujt adultë dhe 12 - 16 g/dl te femrat adulte jo shtatzëna (532). Vlerat normale të hematokritit variojnë midis 38.8 % - 50 % te meshkujt adultë dhe 34.9 % - 44.5 % te femrat adulte (533). Mjekimi me interferon dhe ribavirinë mund të ulë nivelet e hemoglobinës dhe hematokritit (534), dhe ulja e dozës së ribavirinës mund të ndihmojë në rritjen e niveleve të hemoglobinës dhe hematokritit drejt normës.

Tek të sëmurët tanë, numri mesatar i rruazave të kuqe të gjakut ulet në mënyrë domethënëse përgjatë trajtimit; ulja rezulton domethënëse tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon, kurse tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon + ribavirinë ulja rezulton më e vogël dhe jo-domethënëse. Sidoqoftë, këto të dhëna janë në përputhje me literaturën (534) që sugjeron uljen e numrit të rruazave të kuqe gjatë dhe pas trajtimit të hepatitit kronik.

Edhe niveli i hemoglobinës ulet në mënyrë domethënëse përgjatë trajtimit, në përputhje me literaturën ndërkombëtare (530, 534), por gjithsesi mbetet në nivele normale ose pak nën kufirin e poshtëm të normës; megjithatë të sëmurët e trajtuar me peginterferon shfaqin ulje domethënëse. Edhe rënia e hematokritit 12 muaj pas trajtimit është shumë e vogël dhe jo domethënëse, por rezulton domethënëse tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon.

Niveli mesatar i trombociteve varion midis vlerave 150,000 - 450,000 (535). Në studimin tonë evidentuam se numri mesatar i trombociteve qendroi përgjithësisht i stabilizuar dhe lehtësisht mbi kufirin e poshtëm të normës, gjatë gjithë periudhës së trajtimit dhe për të gjitha grupet e mjekimit. Ndërkohë, të dhënat e ndikimit të mjekimit me interferon në numrin e trombociteve tek të sëmurët me HKC janë ende të diskutueshme (536).

Numri mesatar i limfociteve varion midis vlerave 800 - 5,000/mcl (537). Në studimin tonë evidentuam një ulje të numrit mesatar të limfociteve 12 muaj pas mjekimit (ndryshimet jo domethënëse); uljet më të mëdha u vërejtën tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon dhe peginterferon + ribavirinë, çka përputhet me të dhënat e literaturës ndërkombëtare (538, 539).

Niveli i azotemisë është tregues i mirëfunksionimit të veshkave. Niveli mesatar i azotemisë varion midis vlerav 8 - 24 mg/dl te meshkujt adultë dhe 6 - 21 mg/dl te femrat adulte (540). Tek të sëmurët tanë, vlera e azotemisë rezultoi mbi normë 1 muaj pas trajtimit. Ajo mbeti sërish më e lartë se norma tek të gjitha grupet e trajtimit dhe gjatë gjithë ecurisë së trajtimit, pavarësisht se ulja nuk rezultoi domethënëse. Kjo sugjeron për ndonjë dëmtim të mundshëm të veshkave të lidhur me mjekimin. Këto gjetje janë në përputhje me literaturën ndërkombëtare (541).

Testi i kreatininës mat nivelin e kreatininës në gjak, që është produkt që formohet kur metabolizohet kreatina, që gjendet në muskuj. Ky nivel është tregues i mirëfunksionimit të veshkave. Niveli mesatar i kreatininës në gjak varion midis vlerave 0.9 - 1.3mg/dl te meshkujt adultë dhe 0.6 - 1.1 mg/dl te femrat adulte (542). Rritja e këtij niveli tregon se veshkat nuk po

funksionojnë siç duhet. Tek të sëmurët tanë, vlera e kreatininës qendron vazhdimisht në normë gjatë të gjithë kohës së mjekimit, edhe pse vërehet ulje monotone e nivelit mesatar të saj 12 muaj pas trajtimit (këto ndryshime nuk janë domethënëse statistikisht). Ulja e nivelit të kreatininës në kohë gjatë trajtimit është në përputhje me literaturën ndërkombëtare (541).

Lidhur me parametrat e funksionimit të veshkave tek të sëmurët me HKC, literatura sugjeron që infeksioni me VHC mund të shoqërohet me mikroabluminuri, e cila mund të reduktohet nëpërmjet përdorimit të terapisë së kombinuar peginterferon + ribavirinë (543), duke evidentuar edhe një herë përfitimet shitesë të këtij trajtimit për hepatitin kronik C.

Në përfundim, mund të pohojmë që 48 javë pas terapisë, të sëmurët me hepatit kronik që patën ecuri pozitive ose normale të mjekimit, shfaqën përgjigje premtuese ndaj trajtimit përkatës, e shprehur kjo në terma të ndryshimeve metabolike përgjithësisht të favorshme.

KAPITULLI 6. KONKLUZIONE

Konkluzionet e studimit tonë mund të përmbliidhen si vijon:

- Afërsisht 2/3 (59 %) e të sëmurëve me hepatit kronik që kërkojnë trajtim pranë Shërbimit të Gastrohepatologjisë në QSUT ishin të prekur nga hepatiti kronik C; rreth 1/3 nga hepatiti kronik B (32 %), 8 % nga hepatiti kronik B + D dhe 1 % nga hepatiti kronik B + C.
- Ndër të sëmurët me hepatit kronik, prevalenca e përdorimit të alkoolit rezulton rreth 14 %, ndërsa prevalenca e sëmundjeve bashkëshoqëruese është relativisht e lartë.
- Ndër të sëmurët me hepatit kronik C, gjenotipi mbizotërues rezulton gjenotipi 1 (1a dhe 1b), i cili është i pranishëm në rreth 53 % të të sëmurëve.
- Skema dominuese e mjekimit të të sëmurëve me hepatit kronik kryesohet nga kombinimi peginterferon + ribavirinë që u aplikua në 59 % të të gjithë subjekteve me hepatit kronik (ose gati tek të gjithë të sëmurët me hepatit kronik C), ndjekur nga mjekimi me peginterferon në 27 % të subjekteve.
- Në rreth 4 në 10 të sëmurë me hepatit kronik, ecuria e mjekimit rezulton pozitive dhe me përgjigje virologjike të qëndrueshme, tipikisht tek të sëmurët e trajtuar me skemën peginterferon + ribavirinë. Ndërprerja e terapisë haset në 13 % të të gjithë të sëmurëve me hepatit kronik.
- 5 % të rasteve terapia dështon. Ndërprerja e terapisë haset në 13 % të të gjithë të sëmurëve me hepatit kronik.

Përgjatë ecurisë së trajtimit të hepatitit kronik vihen re:

- Përmirësim i kontrollit glicemik.
- Rënie e nivelit mesatar të azotemisë.
- Rënie e nivelit mesatar të kreatininës.
- Nivel i qëndrueshëm i proteinave totale.
- Nivel i qëndrueshëm, por disi mbi normë i INR-ës.
- Rënie e numrit të leukociteve, veçanërisht tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon.
- Rënie domethënëse e numrit të eritrociteve dhe nivelit të hemoglobinës, tipikisht tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon.
- Prevalencë e rritur e çrregullimeve endokrine (rreth 8 %), tipikisht tek të sëmurët e trajtuar me peginterferon dhe peginterferon + ribavirinë.

KAPITULLI 7. REKOMANDIME

Bazuar në rezultatet dhe konkluzionet e këtij punimi shkencor, ne rekomandojmë si vijon:

- Depistimi dhe trajtimi i hepatitit C mbeten prioritete të shërbimit dhe kujdesit shëndetësor, aq me tepër, kur dihet se shumë nga të infektuarit e kontaktojnë virusin në mënyrë të pa vullnetshme, nga manipulimet e bëra në praktikat mjekësore, nga transfuzionet me gjak të infektuar, gjatë kryerjes së procedurave dentare, gjatë kontakteve seksuale ndërmjet partnerëve, apo me anë të trasmetimit vertikal nga nëna te fëmija.
- Përpjekjet edukuese dhe informuese lidhur me hepatitin kronik (kryesisht hepatitin kronik C) duhet të targetojnë grupet më vulnerabël (meshkujt, të sëmurët me nivel arsimor të ulët dhe të mesëm, si dhe ata që jetojnë në zonat urbane).
- Përpjekjet edukuese duhet gjithashtu të përfshijnë reduktimin e përdorimit të alkoolit ndër të sëmurët e prekur nga hepatiti kronik.
- Stafi shëndetësor, sikurse edhe institucionet e tjera përgjegjëse, duhet të bëjnë përpjekje maksimale për të reduktuar indeksin e masës trupore të të sëmurve me hepatit kronik, duke qenë se rreth 2/3 e kësaj popullate janë mbipeshë dhe/ose obezë në kohën e diagnozës së sëmundjes.
- Të monitorohet vazhdimisht niveli i glicemisë, për të reduktuar mundësitë e shfaqjes së rezistencës ndaj insulinës dhe/ose diabetit tip 2, meqenëse mbipeshë/obeziteti janë faktorë rreziku për thellimin e rezistencës insulinike, zhvillimin e diabetit, steatozën hepaticë, përkeqësimin e hepatitit kronik dhe uljen e efektivitetit të trajtimit të tij.
- Mbetet i nevojshëm monitorimi i vazhdueshëm i enzimave hepaticë, të tilla si fosfataza alkaline, aspartat aminotransferaza, alaninë aminotransferaza, gama-glutamil transpeptidaza, në mënyrë që të gjykohet lidhur me dëmtimin e funksionit hepatic dhe ecurinë e tij përgjatë mjekimit. Përkeqësimi i këtyre parametrave duhet të shërbejë si alarm për mundësinë e dështimit të trajtimit dhe kërkimin e trajtimeve të tjera alternative, nëse është e mundur.
- Nevojiten hulumtime më të kujdesshme për të vlerësuar arsyet se përse tek subjektet e trajtuar për hepatit kronik dhe kryesisht me peginterferon niveli i azotemisë mbetet vazhdimisht i lartë; nëse shkaku lidhet me skemën e mjekimit, atëherë duhen marrë masa që ajo të ndryshohet/përshtatet.
- Të bëhen përpjekje për uljen e nivelit të kolesterolit total dhe triglicerideve ndër të sëmurët me hepatit kronik, duke qenë se këto parametra mbeten përgjithësisht në kufirin e sipërm të normës dhe se rritja e tyre do të shoqërohej me rritjen e rrezikut për një sërë gjendjesh të tjera shëndetësore që mund të komplikojnë menaxhimin e vetë hepatiti kronik.

- Mbetet i rëndësishëm monitorimi i kohës së protrombinës, numrit të trombociteve dhe INR-ës, pasi vetë hepatiti kronik mund të shkaktojë çrregullime të koagulimit të gjakut, sikurse evidentimi i tyre në kohë mund të ndihmojë për t'iu përgjigjur situatës në mënyrë të përshtatshme.
- Duke qenë se trajtimi me interferon dhe ribavirinë, në përgjithësi, çon në ulje të numrit të rruazave të bardha të gjakut dhe limfociteve, atëherë është e domosdoshme që niveli i tyre të monitorohet dhe të merren masat përkatëse nëse ky nivel ulet shumë.
- Gjithashtu, duke qenë se terapia me pinterferon + ribavirinë shoqërohet me ulje të numrit të rruazave të kuqe të gjakut, nivelit të hemoglobinës dhe hematokritit, edhe këto parametra duhet të mbahen nën kontroll të vazhdueshëm, për t'iu përgjigjur në kohë çdo situatë të papërshtatshme.

Në përfundim, sugjerojmë që personeli i kujdesit shëndetësor që i vjen në ndihmë të sëmurëve me hepatit kronik të jetë i përditësuar me:

- Të rehat më të fundit shkencore lidhur me mënyrën e trajtimit të hepatitit kronik
- Efektet anësore të skemave të trajtimit
- Agjentët e rinj që po futen në përdorim.
- Në këtë kuadër, është e domosdoshme që edhe vendim-marrësit dhe politikë-bërësit të informohen për këto ndryshime, në mënyrë që të futen në skemat e rimbursimit barna sa më të përshtatshëm përsa i përket efektshmërisë së trajtimit.
- Përveç sa më sipër, nga vendim-marrësit dhe politikë-bërësit priten gjithashtu masa shtesë në dobi të mbështetjes financiare dhe sociale të të sëmurëve.

REFERENCAT

1. Lavanchy D, The global burden of hepatitis C. *Liver International*, 2009; 29(1):74–81.
2. Petta S. Insulin resistance and diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C: spectators or actors?. *Digestive and Liver Disease*, 2012; 44(5):359–360.
3. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. the interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter?. *Journal of Hepatology*, 2012; 56 (supplement 1):S56–S65.
4. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*, 2005; 42(5):987–1000.
5. Zimmet P, Alberti KGMM. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001; 414(6865):782–787.
6. Petta S, Camma C, Marco VD et al. Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. *American Journal of Gastroenterology*, 2008;103(5):1136–1144.
7. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*, 2004;126(3):840–848.
8. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2008;134(2):416–423.
9. Negro F. Abnormalities of lipid metabolism in hepatitis C virus infection. *Gut*, 2010; 59(9):1279–1287.
10. Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology*, 2003;125(6):1695–1704.
11. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2009;49(3):739–744.
12. Vanni E, Abate ML, Gentilcore E, et al. Sites and mechanisms of insulin resistance in nonobese, nondiabetic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2009;50(3):697– 706.
13. Parvaiz F, Manzoor S, Tariq H, Javed F, Fatima K, Qadri I. Hepatitis C virus infection: molecular pathëays to insulin resistance. *Virology Journal*, 2011;8:article 474.
14. Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Friedman JE, Sanyal AJ. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology*, 2008;47(6):2127–2133.

15. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut*, 2010;59(10):1410–1415.
16. Cua IHY, Hui JM, Kench JG, George J. Genotype- specific interactions of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2008;48(3):723–731.
17. Camma C, Bruno S, Di Marco V, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2006;43(1):64–71.
18. Broëning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *Journal of Clinical Investigation*, 2004;114(2):147–152.
19. Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario A, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells: differential effects on signal transduction pathways. *Hepatology*, 1999;29(6):1743–1751.
20. Giordanino C, Ceretto S, Bo S, et al. Type 2 diabetes mellitus and chronic hepatitis C: which is worse? Results of a long-term retrospective cohort study. *Digestive and Liver Disease*, 2012;44(5):406–412.
21. Camma C, Petta S, Di Marco V, et al. Insulin resistance is a risk factor for esophageal varices in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology*, 2009;49(1):195–203.
22. M. A. Vincent, M. Montagnani, and M. J. Quon, “Molecular and physiologic actions of insulin related to production of nitric oxide in vascular endothelium,” *Current Diabetes Reports*, vol. 3, no. 4, pp. 279–288, 2003.
23. Y. Iëakiri and R. J. Groszmann, “Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis,” *Journal of Hepatology*, vol. 46, no. 5, pp. 927– 934, 2007.
24. Chen CL, Yang HI, Yang WS, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology*, 2008;135(1):111–121.
25. Nkontchou G, Bastard JP, Ziol M, et al. Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2010;53(5):827–833.
26. Petta S, Craxi A. Hepatocellular carcinoma and non- alcoholic fatty liver disease: from a clinical to a molecular association. *Current Pharmaceutical Design*, 2010;16(6):741–752.
27. Romero-Gomez M, del Mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*, 2005;128:636–641.
28. Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE, et al. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2007;45(1):80–87.

29. Poustchi H, Negro F, Hui J, et al. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Journal of Hepatology*, 2008;48(1):28–34.
30. De Nicola S, Aghemo A, Grazia Rumi M, et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology*, 2012;55(2):336–342.
31. Deltenre P, Louvet A, Lemoine M, et al. Impact of insulin resistance on sustained response in HCV patients treated with pegylated interferon and ribavirin: a meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 2011;55(6):1187–1194.
32. Grasso A, Malfatti, Leo PD, et al. Insulin resistance predicts rapid virological response in non-diabetic, non-cirrhotic genotype 1 HCV patients treated with peginterferon alpha-2b plus ribavirin. *Journal of Hepatology*, 2009;51(6):984–990.
33. Franceschini L, Realdon S, Marcolongo M, Mirandola S, Bortoletto G, Alberti A. Reciprocal interference between insulin and interferon-alpha signaling in hepatic cells: a vicious circle of clinical significance?. *Hepatology*, 2011;54(2):484–494.
34. Fattovich G, Svegliati Baroni G, Pasino M, et al. Postload insulin resistance does not predict virological response to treatment of chronic hepatitis C patients without the metabolic syndrome. *Digestive and Liver Disease*, 2012;44(5):419–425.
35. Petta S, Amato A, Cabibi D, et al. Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *Hepatology*, 2010;52(5):1543–1552.
36. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alpha-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology*, 2003;38(1):75–85.
37. Petta S, Rosso C, Leung R, et al. Effects of IL28B rs12979860 CC genotype on metabolic profile and sustained virologic response in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2013;11:311–317.
38. Serfaty L, Forns X, Goeser T, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon α and ribavirin in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1. *Gut*, 2012;61:1473–1480.
39. Younossi Z, Negro F, Serfaty L, et al. The homeostasis model assessment of insulin resistance does not seem to predict response to telaprevir in chronic hepatitis C in the REALIZE trial. *Hepatology*, 2013; 58(6):1897-906.
40. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi M-F, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*, 2001;33(6):1358–1364.

41. Thomopoulos KC, Arvaniti V, Tsamantas AC, et al. Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: a study of associated factors and of relationship with fibrosis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2006;18(3):233–237.
42. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology*, 2004;126(2):586–597.
43. Mihm S, Fayyazi A, Hartmann H, Ramadori G. Analysis of histopathological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype. *Hepatology*, 1997;25(3):735–739.
44. Abid K, Paziienza V, de Gottardi A, et al. An in vitro model of hepatitis C virus genotype 3a-associated triglycerides accumulation. *Journal of Hepatology*, 2005;42(5):744–751.
45. Piodi A, Chouteau P, Lerat H, Hezode C, Pawlotsky JM. Morphological changes in intracellular lipid droplets induced by different hepatitis C virus genotype core sequences and relationship with steatosis. *Hepatology*, 2008;48(1):16–27,.
46. Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, 2006;12(42):6756–6765.
47. Larter CZ, Farrell GC. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: which is the best target to treat?" *Journal of Hepatology*, 2006;44(2):253–261.
48. Petta S, Camma C, di Marco V, et al. Retinol-binding protein 4: a new marker of virus-induced steatosis in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology*, 2008;48(1):28–37.
49. Petta S, Tripodo C, Grimaudo S, et al. High liver RBP4 protein content is associated with histological features in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and with nonalcoholic steatohepatitis. *Digestive and Liver Disease*, 2011;43(5):404–410.
50. Mihm S. Hepatitis C virus, diabetes and steatosis: clinical evidence in favor of a linkage and role of genotypes. *Digestive Diseases*, 2010;28(1):280–284.
51. Patton HM, Patel K, Behling C, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *Journal of Hepatology*, 2004;40(3):484–490.
52. Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*, 2006;130(6):1636–1642.
53. Fartoux L, Chazouilleres O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology*, 2005;41(1):82–87.

54. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut*, 2003;52(2):288–292.
55. Okuda M, Li K, Beard MR, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*, 2002;122(2):366–375.
56. Lerat H, Honda M, Beard MR, et al. Steatosis and liver cancer in transgenic mice expressing the structural and non- structural proteins of hepatitis C virus. *Gastroenterology*, 2002;122(2):352–365.
57. Kitase A, Hino K, Furutani T, et al. In situ detection of oxidized n-3 polyunsaturated fatty acids in chronic hepatitis C: correlation with hepatic steatosis. *Journal of Gastroenterology*, 2005;40(6):617–624.
58. Gochee PA, Jonsson JR, Clouston AD, Pandeya N, Purdie DM, Powell EE. Steatosis in chronic hepatitis C: association with increased messenger RNA expression of collagen I, tumor necrosis factor- α and cytochrome P450 2E1. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2003;18(4):386–392.
59. Hora C, Negro F, Leandro G, et al. Is connective tissue growth factor (CTGF) the missing link between steatosis, insulin resistance and fibrosis in patients with chronic hepatitis C?. *Journal of Hepatology*, 2006;44(S2):S199.
60. Aleffi S, Petrai I, Bertolani C, et al. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. *Hepatology*, 2005;42(6):1339–1348.
61. Walsh MJ, Vanags DM, Clouston AD, et al. Steatosis and liver cell apoptosis in chronic hepatitis C: a mechanism for increased liver injury. *Hepatology*, 2004;39(5):1230–1238.
62. Seidel N, Volkman X, Langer F, et al. The extent of liver steatosis in chronic hepatitis C virus infection is mirrored by caspase activity in serum. *Hepatology*, 2005;42(1):113–120.
63. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, 2007;132(6):2169–2180.
64. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 2006;44(7121):881–887.
65. Chan DC, Watts GF, et al. Measurement of liver fat by magnetic resonance imaging: relationships with body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipids in healthy men. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2006;8(6):698–702.
66. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut*, 2005;54(1):122–127.

67. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*, 2008;48(2):449–457.
68. Gonzalez-Reimers E, Castellano-Higuera A, Aleman-Valls R, et al. Relation between body fat and liver fat accumulation and cytokine pattern in non-alcoholic patients with chronic HCV infection. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2009;55(4):351–357.
69. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*, 1999;29(4):1215–1219.
70. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 2010;33(4):920–922.
71. Ticehurst JR, Hamzeh FM, Thomas DL. Factors affecting serum concentrations of hepatitis C virus (HCV) RNA in HCV genotype 1-infected patients with chronic hepatitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2007;45(8):2426–2433.
72. Chen W, Wong T, Tomlinson G, Krahn M, Heathcote EJ. Prevalence and predictors of obesity among individuals with positive hepatitis C antibody in a tertiary referral clinic. *Journal of Hepatology*, 2008;49(5):711–717.
73. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology*, 2009;137(2):549–557.
74. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology*, 2012;143:608–618.
75. Volzke H, Schwahn C, Wolff B, et al. Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population. *Atherosclerosis*, 2004;174(1):99–103.
76. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *Journal of Infectious Diseases*, 2012;206:469–477.
77. MBoddi M, Abbate R, Chellini B, et al. HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques. *Digestive and Liver Disease*, 2007;39(S1):S55–S60.
78. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *Journal of Hepatology*, 2007;46(6):1126–1132.
79. Ishizaka Y, Ishizaka N, Takahashi E et al. Association between hepatitis C virus core protein and carotid atherosclerosis. *Circulation Journal*, 2003;67(1):26–30.

80. Ishizaka Y, Ishizaka N, Takahashi E et al. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *The Lancet*, 2002;359(9301):133–135.
81. Marzouk D, Sass J, Bakr I, et al. Metabolic and cardiovascular risk profiles and hepatitis C virus infection in rural Egypt. *Gut*, 2007;56(8):1105–1110.
82. Petta S, Torres D, Fazio G, et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. *Hepatology*, 2012;55(5):1317–1323.
83. Lee MH, Yang HI, Wang CH, et al. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke*, 2010;41(12):2894–2900.
84. Boddi M, Abbate R, Chellini B, et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *Journal of Clinical Virology*, 2010;47(1):72–75.
85. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis*, 2012;221(2):496–502.
86. Mostafa A, Mohamed MK, Saeed M, et al. Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors. *Gut*, 2010;59(8):1135–1140.
87. Miyajima I, Kawaguchi T, Fukami A, et al. Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: a population-based study in an HCV hyperendemic area. *Journal of Gastroenterology*, 2013;48:93–100.
88. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2013;37:647–652.
89. Mancone C, Steindler C, Santangelo L, et al. Hepatitis C virus production requires apolipoprotein A-I and affects its association with nascent low-density lipoproteins. *Gut*, 2011;60(3):378–386.
90. Corey KE, Kane E, Munroe C, et al. Hepatitis C virus infection and its clearance alter circulating lipids: implications for long-term follow-up. *Hepatology*, 2009;50(4):1030–1037.
91. Ramcharran D, Wahed AS, Conjeevaram HS, et al. Associations between serum lipids and hepatitis C antiviral treatment efficacy. *Hepatology*, 2010;52(3):854–863.
92. Harrison SA, Rossaro L, Hu KQ, et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology*, 2010;52(3):864–874.
93. Angelico F, Francioso S, del Ben M, et al. Clinical trial: low plasma cholesterol and oxidative stress predict rapid virological response to standard therapy with peginterferon and ribavirin in HCV patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2009;30(5):444–451.

94. Petta S, Camma C, di Marco V, et al. Time course of insulin resistance during antiviral therapy in non-diabetic, non-cirrhotic patients with genotype 1 HCV infection. *Antiviral Therapy*, 2009;14(5):631–639.
95. Li JH, Lao XQ, Tillmann HL, et al. Interferon-lambda genotype and low serum low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology*, 2010;51(6):1904–1911.
96. Lonardo A, Loria P, Leonardi F, et al. Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study. *Digestive and Liver Disease*, 2002;34(3):204–211.
97. Li Y, Xu C, Yu C, et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Journal of Hepatology*, 2009;50(5):1029–1034.
98. Lee YJ, Lee HR, Lee JH, et al. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults,” *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2010;48(2):175–180.
99. Yamada T, Suzuki S, Fukatsu M, et al. Elevated serum uric acid is an independent risk factor for nonalcoholic fatty liver disease in Japanese undergoing a health checkup. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 2010;73(1):12–17.
100. Xu C, Yu C, Xu L, et al. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS ONE*, 2010;5(7):Article ID e11578.
101. Ryu S, Chang Y, Kim SG, et al. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism*, 2011;60(6):860–866.
102. Lee JW, Cho YK, Ryan MC, et al. Serum uric acid as a predictor for the development of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. *Gut and Liver*, 2010;4(3):378–383.
103. Petta S, Camma C, Cabib D et al. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2011;34(7):757–766.
104. Afzali A, Weiss NS, Boyko EJ, Ioannou GN. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology*, 2010;52(2):578–589.
105. Pellicano R, Puglisi G, Ciancio A, et al. Is serum uric acid a predictive factor of response to IFN-treatment in patients with chronic hepatitis C infection? *Journal of Medical Virology*, 2008;80(4):628–631.
106. Petta S, F. Macaluso S, Camma C, di Marco V, Cabibi D, Craxi A. Hyperuricaemia: another metabolic feature affecting the severity of chronic hepatitis because of HCV infection. *Liver International*, 2012;32:1443–1450.

107. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Medical progress: uric acid and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*, 2008;359(17):1811–1821.
108. Edwards NL. The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Current Opinion in Rheumatology*, 2009;21:132–137.
109. Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W, et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nature Genetics*, 2013;45:164–171.
110. Hepatitis C. World Health Organisation Media Center (2013).
111. Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, Estes C, Pasini K, Poynard T, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*, 2013; 57(6):2164–70.
112. Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci*, 2003;325(3):135–48.
113. Jacobson IM, Cacoub P, Dal ML, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010;8(12):1017–29.
114. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*, 2008;49(5):831–44.
115. Montenegro L, De MA, Misciagna G, Guerra V, Di LA. Virus C hepatitis and type 2 diabetes: a cohort study in southern Italy. *Am J Gastroenterol*, 2013;108(7):1108–11.
116. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1999;29(2):328–33.
117. Montano-Loza AJ, Sultan A, Falanga D, Loss G, Mason AL. Immunogenetic susceptibility to diabetes mellitus in patients with liver disease. *Liver Int*, 2009;29(10):1543–51.
118. Simo R, Hernandez C, Genesca J, Jardi R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care*, 1996;19(9):998–1000.
119. Soma J, Saito T, Taguma Y, Chiba S, Sato H, Sugimura K, et al. High prevalence and adverse effect of hepatitis C virus infection in type II diabetic-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2000;11(4):690–9.
120. Guo X, Jin M, Yang M, Liu K. Type 2 diabetes mellitus and the risk of hepatitis C virus infection: a systematic review. *Sci Rep*, 2013;18(3):2981.
121. Chen LK, Chou YC, Tsai ST, Hwang SJ, Lee SD. Hepatitis C virus infection-related type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2005;22(3):340–3.

122. Masuda H, Atsumi T, Fujisaku A, Shimizu C, Yoshioka N, Koike T. Acute onset of type 1 diabetes accompanied by acute hepatitis C: the potential role of proinflammatory cytokine in the pathogenesis of autoimmune diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007;75(3):357–61.
123. Tomer Y. Hepatitis C and interferon induced thyroiditis. *J Autoimmun*, 2010;34(3):J322–6.
124. Hasham A, Zhang W, Lotay V, Haggerty S, Stefan M, Concepcion E, et al. Genetic analysis of interferon induced thyroiditis (IIT): evidence for a key role for MHC and apoptosis related genes and pathways. *J Autoimmun*, 2013;44:61–70.
125. Fabris P, Floreani A, Tositti G, Vergani D, De LF, Betterle C. Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003;18(6):549–58.
126. Niewold TB, Swedler WI. Systemic lupus erythematosus arising during interferon-alpha therapy for cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C. *Clin Rheumatol*, 2005;24(2):178–81.
127. Cacopardo B, Benanti F, Pinzone MR, Nunnari G. Rheumatoid arthritis following PEG-interferon-alfa-2a plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*, 2013;6:437.
128. Borgia G, Reynaud L, Gentile I, Borrelli F, Cerini R, Ciampi R, et al. Pernicious anemia during IFN-alpha treatment for chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res*, 2003;23(1):11–2.
129. Kawazoe T, Araki M, Lin Y, Ogawa M, Okamoto T, Yamamura T, et al. New-onset type 1 diabetes mellitus and anti-aquaporin-4 antibody positive optic neuritis associated with type 1 interferon therapy for chronic hepatitis C. *Intern Med*, 2012;51(18):2625–9.
130. Tomasiewicz K, Modrzewska R, Semczuk G. Vitiligo associated with pegylated interferon and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C: a case report. *Adv Ther*, 2006;23(1):139–42.
131. Kruszynska YT, McIntyre N. Carbohydrate metabolism. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford, England: Oxford University press, 1991.
132. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJ. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol*, 1994;21(6):1135–9.
133. Lonardo A, Adinolfi LE, Petta S, Craxi A, Loria P. Hepatitis C and diabetes: the inevitable coincidence? *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009;7(3):293–308.

134. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*, 2005;128(3):636–41.
135. Grimbert S, Valensi P, Levy-Marchal C, Perret G, Richardet JP, Raffoux C, et al. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C. A case-control study. *Gastroenterol Clin Biol*, 1996;20(6–7):544–8.
136. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology*, 2003;38(1):50–6.
137. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc*, 2000;75(4):355–9.
138. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G, Marmo R, Bruno F, Villani MR, et al. HCV and diabetes mellitus: evidence for a negative association. *Am J Gastroenterol*, 1998;93(12):2363–7.
139. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Savvas S, Sevastianos V, Kafiri G, Petraki K, et al. Diabetes mellitus in chronic hepatitis B and C: prevalence and potential association with the extent of liver fibrosis. *J Viral Hepat*, 2006;13(5):303–10.
140. Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology*, 2008;134(6):1699–714.
141. Fraser GM, Harman I, Meller N, Niv Y, Porath A. Diabetes mellitus is associated with chronic hepatitis C but not chronic hepatitis B infection. *Isr J Med Sci*, 1996;32(7):526–30.
142. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/ PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology*, 2003;38(6):1384–92.
143. el-Zayadi AR, Selim OE, Hamdy H, Dabbous H, Ahdy A, Moniem SA. Association of chronic hepatitis C infection and diabetes mellitus. *Trop Gastroenterol*, 1998;19(4):141–4.
144. Ozyilkan E, Arslan M. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*, 1996;91(7):1480–1.
145. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol*, 2000;32(2):209–17.
146. Elhawary EI, Mahmoud GF, El-Daly MA, Mekky FA, Esmat GG, Abdel-Hamid M. Association of HCV with diabetes mellitus: an Egyptian case-control study. *Virology*, 2011;8:367.

147. Memon MS, Arain ZI, Naz F, Zaki M, Kumar S, Burney AA. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in hepatitis C virus infected population: a Southeast Asian study. *J Diabetes Res*, 2013;2013:539361.
148. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med*, 2000;133(8):592–9.
149. Soverini V, Persico M, Bugianesi E, Forlani G, Salamone F, Massarone M, et al. HBV and HCV infection in type 2 diabetes mellitus: a survey in three diabetes units in different Italian areas. *Acta Diabetol*, 2011;48(4):337–43.
150. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Goglia F, et al. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005;28(10):2548–50.
151. Ryu JK, Lee SB, Hong SJ, Lee S. Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in Korean patients. *Korean J Intern Med*, 2001;16(1):18–23.
152. Arao M, Murase K, Kusakabe A, Yoshioka K, Fukuzawa Y, Ishikawa T, et al. Prevalence of diabetes mellitus in Japanese patients infected chronically with hepatitis C virus. *J Gastroenterol*, 2003;38(4):355–60.
153. Chen HF, Li CY, Chen P, See TT, Lee HY. Seroprevalence of hepatitis B and C in type 2 diabetic patients. *J Chin Med Assoc*, 2006;69(4):146–52.
154. Sangiorgio L, Attardo T, Gangemi R, Rubino C, Barone M, Lunetta M. Increased frequency of HCV and HBV infection in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000;48(2):147–51.
155. Jadoon NA, Shahzad MA, Yaqoob R, Hussain M, Ali N. Seroprevalence of hepatitis C in type 2 diabetes: evidence for a positive association. *Virology*, 2010;7:304.
156. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1999;30(4):1059–63.
157. Harrison TA, Hindorff LA, Kim H, Wines RC, Bowen DJ, McGrath BB, et al. Family history of diabetes as a potential public health tool. *Am J Prev Med*, 2003;24(2):152–9.
158. Lau JY, Davis GL, Prescott LE, Maertens G, Lindsay KL, Qian K, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. Hepatitis interventional therapy group. *Ann Intern Med*, 1996;124(10):868–76.

159. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology*; 2003;125(6):1695–704.
160. Pazhanivel M, Jayanthi V. Diabetes mellitus and cirrhosis liver. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2010;56(1):7–11.
161. Custro N, Carroccio A, Ganci A, Scafidi V, Campagna P, Di PL, et al. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Diabetes Metab*, 2001;27(4 Pt 1):476–81.
162. Huang YW, Yang SS, Fu SC, Wang TC, Hsu CK, Chen DS, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology*, 2014;60(3):807–14.
163. Giordanino C, Bugianesi E, Smedile A, Ciancio A, Abate ML, Olivero A, et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study. *Am J Gastroenterol*, 2008;103(10):2481–7.
164. Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2012;56(5):1681–7.
165. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2009;49(3):739–44.
166. Cimino L, Oriani G, D'Arienzo A, Manguso F, Loguercio C, Ascione A, et al. Interactions between metabolic disorders (diabetes, gallstones, and dyslipidaemia) and the progression of chronic hepatitis C virus infection to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. A cross-sectional multicentre survey. *Dig Liver Dis*, 2001;33(3):240–6.
167. Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, Pollera M, et al. Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes Care*, 2005;28(4):940–1.
168. Mihm S. Hepatitis C virus, diabetes and steatosis: clinical evidence in favor of a linkage and role of genotypes. *Dig Dis*, 2010;28(1):280–4.
169. Bureau C, Bernad J, Chaouche N, Orfila C, Beraud M, Gonindard C, et al. Nonstructural 3 protein of hepatitis C virus triggers an oxidative burst in human monocytes via activation of NADPH oxidase. *J Biol Chem*, 2001;276(25):23077–83.
170. Gong G, Waris G, Tanveer R, Siddiqui A. Human hepatitis C virus NS5A protein alters intracellular calcium levels, induces oxidative stress, and activates STAT-3 and NF-kappa B. *Proc Natl Acad Sci USA*; 2001;98(17):9599–604.

171. Korenaga M, Wang T, Li Y, Showalter LA, Chan T, Sun J, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production. *J Biol Chem*, 2005;280(45):37481–8.
172. Tardif KD, Mori K, Siddiqui A. Hepatitis C virus subgenomic replicons induce endoplasmic reticulum stress activating an intracellular signaling pathway. *J Virol*, 2002;76(15):7453–9.
173. Durante-Mangoni E, Zampino R, Marrone A, Tripodi MF, Rinaldi L, Restivo L, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumour necrosis factor-alpha in chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006;24(9):1349–57.
174. Elsammak M, Refai W, Elsawaf A, Abdel-Fattah I, Abd EE, Ghazal A. Elevated serum tumor necrosis factor alpha and ferritin may contribute to the insulin resistance found in HCV positive Egyptian patients. *Curr Med Res Opin*, 2005;21(4):527–34.
175. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*, 2004;126(3):840–8.
176. Knobler H, Zhornicky T, Sandler A, Haran N, Ashur Y, Schattner A. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus-diabetes association. *Am J Gastroenterol*, 2003;98(12):2751–6.
177. McGuinness PH, Painter D, Davies S, McCaughan GW. Increases in intra- hepatic CD68 positive cells, MAC387 positive cells, and proinflammatory cytokines (particularly interleukin 18) in chronic hepatitis C infection. *Gut*, 2000;46(2):260–9.
178. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest*, 1994;94(4):1543–9.
179. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993;259(5091):87–91.
180. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology*, 1992;130(1):43–52.
181. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cyto- kines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*, 2002;32(Suppl 3):24–34.
182. Hotamisligil GS. The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*, 1999;245(6):621–5.

183. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994;91(11):4854–8.
184. Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, Ray R. Hepatitis C virus core protein upregulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs the downstream akt/protein kinase B signaling pathway for insulin resistance. *J Virol*, 2008;82(6):2606–12.
185. Peltier HJ, Latham GJ. Normalization of microRNA expression levels in quantitative RT-PCR assays: identification of suitable reference RNA targets in normal and cancerous human solid tissues. *RNA*, 2008;14(5):844–52.
186. Im SS, Kwon SK, Kim TH, Kim HI, Ahn YH. Regulation of glucose transporter type 4 isoform gene expression in muscle and adipocytes. *IUBMB Life*, 2007;59(3):134–45.
187. Nolte LA, Hansen PA, Chen MM, Schluter JM, Gulve EA, Holloszy JO. Short-term exposure to tumor necrosis factor- α does not affect insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle. *Diabetes*, 1998;47(5):721–6.
188. Bose SK, Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes*, 2014;5(1):52–8.
189. Bose SK, Shrivastava S, Meyer K, Ray RB, Ray R. Hepatitis C virus activates the mTOR/S6K1 signaling pathway in inhibiting IRS-1 function for insulin resistance. *J Virol*, 2012;86(11):6315–22.
190. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol*, 2004;165(5):1499–508.
191. Paziienza V, Clement S, Pugnale P, Conzelman S, Foti M, Mangia A, et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. *Hepatology*, 2007;45(5):1164–71.
192. Narita R, Abe S, Kihara Y, Akiyama T, Tabaru A, Otsuki M. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2004;41(1):132–8.
193. Knobler H, Schattner A. TNF- α , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad. *QJM*, 2005;98(1):1–6.
194. Huang JF, Dai CY, Yu ML, Huang CF, Huang CI, Yeh ML, et al. Pegylated interferon plus ribavirin therapy improves pancreatic beta-cell function in chronic hepatitis C patients. *Liver Int*, 2011;31(8):1155–62.
195. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Ito M, Sumie S, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol*, 2007;102(3):570–6.

196. Koivisto VA, Pelkonen R, Cantell K. Effect of interferon on glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes*, 1989;38(5):641–7.
197. Ito Y, Takeda N, Ishimori M, Akai A, Miura K, Yasuda K. Effects of long-term interferon-alpha treatment on glucose tolerance in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 1999;31(2):215–20.
198. Rother KI, Brown RJ, Morales MM, Wright E, Duan Z, Campbell C, et al. Effect of ingested interferon-alpha on beta-cell function in children with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2009;32(7):1250–5.
199. Brod SA, Atkinson M, Lavis VR, Brosnan PG, Hardin DS, Orlander PR, et al. Ingested IFN-alpha preserves residual beta cell function in type 1 diabetes. *J Interferon Cytokine Res*, 2001;21(12):1021–30.
200. Fiorino S, Cuppini A, Castellani G, Bacchi-Reggiani ML, Jovine E. HBV- and HCV-related infections and risk of pancreatic cancer. *JOP*, 2013;14(6):603–9.
201. Hussain SP, Schwank J, Staib F, Wang XW, Harris CC. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene*, 2007;26(15):2166–76.
202. Hieronimus S, Fredenrich A, Tran A, Benzaken S, Fenichel P. Antibodies to GAD in chronic hepatitis C patients. *Diabetes Care*, 1997;20(6):1044.
203. Piquer S, Hernandez C, Enriquez J, Ross A, Esteban JI, Genesca J, et al. Islet cell and thyroid antibody prevalence in patients with hepatitis C virus infection: effect of treatment with interferon. *J Lab Clin Med*, 2001;137(1):38–42.
204. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1957;147(927):258–67.
205. Fabris P, Betterle C, Floreani A, Greggio NA, de LF, Naccarato R, et al. Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alfa therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet*, 1992;340(8818):548.
206. Fattovich G, Giustina G, Favaro S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol*, 1996;24(1):38–47.
207. Nakanishi K, Saitoh S. Clinical and genetic characteristics of patients with type 1 diabetes associated with interferon therapy. *Diabetes Care*, 2011;34(2):471–3.
208. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 1996;25(3):283–91.

209. Nakamura K, Kawasaki E, Imagawa A, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, et al. Type 1 diabetes and interferon therapy: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care*, 2011;34(9):2084–9.
210. Schreuder TC, Gelderblom HC, Weegink CJ, Hamann D, Reesink HW, Devries JH, et al. High incidence of type 1 diabetes mellitus during or shortly after treatment with pegylated interferon alpha for chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int*, 2008;28(1):39–46.
211. Oka R, Hiroi N, Shigemitsu R, Sue M, Oshima Y, Yoshida-Hiroi M. Type 1 diabetes mellitus associated with pegylated interferon-alpha plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C: case report and literature review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2011;4:39–45.
212. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2002; 347(13):975–82.
213. Molleston JP, Mellman W, Narkewicz MR, Balistreri WF, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, et al. Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013;56(3):304–10.
214. Minami T, Kishikawa T, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Meta-analysis: mortality and serious adverse events of peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*, 2013;48(2):254–68.
215. Wesche B, Jaeckel E, Trautwein C, Wedemeyer H, Falorni A, Frank H, et al. Induction of autoantibodies to the adrenal cortex and pancreatic islet cells by interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Gut*, 2001;48(3):378–83.
216. Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007;36(4):1051–66.
217. Koivisto VA. Interferon alfa and development of type 1 diabetes mellitus. *Lancet*, 1992;340(8829):1236.
218. Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991;88(6):2451–5.
219. Takada N, Takase S, Takada A, Date T. Differences in the hepatitis C virus genotypes in different countries. *J Hepatol*, 1993;17(3):277–83.
220. Takada A, Tsutsumi M, Okanoue T, Matsushima T, Komatsu M, Fujiyama S. Distribution of the different subtypes of hepatitis C virus in Japan and the effects of interferon: a nationwide survey. *J Gastroenterol Hepatol*, 1996;11(3):201–7.
221. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev*, 2000;13(2):223–35.

222. Dong ZX, Zhou HJ, Wang JH, Xiang XG, Zhuang Y, Guo SM, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Chinese patients with chronic hepatitis C: correlation with patients' characteristics and clinical parameters. *J Dig Dis*, 2012;13(11):564–70.
223. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunol Res*, 2012;54(1–3):204–13.
224. Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int*, 2010;30(3):342–55.
225. Ogihara T, Katagiri H, Yamada T, Kudo H, Imai J, Ishigaki Y, et al. Peginterferon (PEG-IFN) plus ribavirin combination therapy, but neither interferon nor PGE-IFN alone, induced type 1 diabetes in a patient with chronic hepatitis C. *Intern Med*, 2009;48(16):1387–90.
226. European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2014;60(2):392–420.
227. Alsabbagh ME, Eisa N, Alraiyes AH, Alraies MC. Chronic hepatitis C therapy: a rare complication revisited. *BMJ Case Rep*, 2013;2013:bcr2013200514.
228. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev*, 2008;29(6):697–725.
229. Nakanishi K, Kobayashi T, Murase T, Naruse T, Nose Y, Inoko H. Human leukocyte antigen-A24 and -DQA1*0301 in Japanese insulin-dependent diabetes mellitus: independent contributions to susceptibility to the disease and additive contributions to acceleration of beta-cell destruction. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999;84(10):3721–5.
230. Kakizaki S, Takagi H, Murakami M, Takayama H, Mori M. HLA antigens in patients with interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 1999;30(5):794–800.
231. Oppenheim Y, Kim G, Ban Y, Unger P, Concepcion E, Ando T, et al. The effects of alpha interferon on the development of autoimmune thyroiditis in the NOD H2h4 mouse. *Clin Dev Immunol*, 2003;10(2–4):161–5.
232. Guo D, Dunbar JD, Yang CH, Pfeffer LM, Donner DB. Induction of Jak/STAT signaling by activation of the type 1 TNF receptor. *J Immunol*, 1998;160(6):2742–50.
233. Haque SJ, Williams BR. Signal transduction in the interferon system. *Semin Oncol*, 1998;25(1 Suppl 1):14–22.
234. Nguyen KB, Watford WT, Salomon R, Hofmann SR, Pien GC, Morinobu A, et al. Critical role for STAT4 activation by type 1 interferons in the interferon-gamma response to viral infection. *Science*, 2002;297(5589):2063–6.

235. Foulis AK, Farquharson MA, Meager A. Immunoreactive alpha-interferon in insulin-secreting beta cells in type 1 diabetes mellitus. *Lancet*, 1987;2(8573):1423–7.
236. Somoza N, Vargas F, Roura-Mir C, Vives-Pi M, Fernandez-Figueras MT, Ariza A, et al. Pancreas in recent onset insulin-dependent diabetes mellitus. Changes in HLA, adhesion molecules and autoantigens, restricted T cell receptor V beta usage, and cytokine profile. *J Immunol*, 1994;153(3):1360–77.
237. Huang X, Yuang J, Goddard A, Foulis A, James RF, Lernmark A, et al. Interferon expression in the pancreases of patients with type I diabetes. *Diabetes*, 1995;44(6):658–64.
238. Stewart TA, Hultgren B, Huang X, Pitts-Meek S, Hully J, MacLachlan NJ. Induction of type I diabetes by interferon-alpha in transgenic mice. *Science*, 1993;260(5116):1942–6.
239. Akeno N, Smith EP, Stefan M, Huber AK, Zhang W, Keddache M, et al. IFN-alpha mediates the development of autoimmunity both by direct tissue toxicity and through immune cell recruitment mechanisms. *J Immunol*, 2011;186(8):4693–706.
240. Harrison LC, Campbell IL, Allison J, Miller JF. MHC molecules and beta- cell destruction. Immune and nonimmune mechanisms. *Diabetes*, 1989;38(7):815–8.
241. Srivastava S, Koch MA, Pepper M, Campbell DJ. Type I interferons directly inhibit regulatory T cells to allow optimal antiviral T cell responses during acute LCMV infection. *J Exp Med*, 2014; 211(5):961–74.
242. Mozzillo N, Ascierto P. Reduction of circulating regulatory T cells by intravenous high-dose interferon alfa-2b treatment in melanoma patients. *Clin Exp Metastasis*, 2012;29(7):801–5.
243. Feng L, Kang H, Liu LN, Cao YM. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells contribute in liver fibrosis improvement with interferon alpha. *Inflammation*, 2013;36(6):1374–82.
244. Nkontchou G, Bastard JP, Ziol M, Aout M, Cosson E, Ganne-Carrie N, et al. Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. *J Hepatol*, 2010;53(5):827–33.
245. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*, 1997;349(9055):825–32.
246. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*, 2008;134(6):1655–69.
247. Hui JM, Kench J, Farrell GC, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, et al. Genotype-specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002;17(8):873–81.

248. Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, Hsu SJ, Chen CL, Hwang JJ, et al. Association of metabolic profiles with hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010;25(5):970–7.
249. Svegliati-Baroni G, Bugianesi E, Bouserhal T, Marini F, Ridolfi F, Tarsetti F, et al. Post-load insulin resistance is an independent predictor of hepatic fibrosis in virus C chronic hepatitis and in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 2007;56(9):1296–301.
250. Merchante N, Rivero A, de LS-G I, Merino D, Marquez M, Lopez-Ruz MA, et al. Insulin resistance is associated with liver stiffness in HIV/HCV co-infected patients. *Gut*, 2009;58(12):1654–60.
251. Elgouhari HM, Zein CO, Hanouneh I, Feldstein AE, Zein NN. Diabetes mellitus is associated with impaired response to antiviral therapy in chronic hepatitis C infection. *Dig Dis Sci*, 2009;54(12):2699–705.
252. Dai CY, Huang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, et al. Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*, 2009;50(4):712–8.
253. Romero-Gomez M, Diago M, Andrade RJ, Calleja JL, Salmeron J, Fernandez-Rodriguez CM, et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naive genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology*, 2009;50(6):1702–8.
254. Fattovich G, Covolo L, Pasino M, Perini E, Rossi L, Brocco G, et al. The homeostasis model assessment of the insulin resistance score is not predictive of a sustained virological response in chronic hepatitis C patients. *Liver Int*, 2011;31(1):66–74.
255. Deltenre P, Louvet A, Lemoine M, Mourad A, Fartoux L, Moreno C, et al. Impact of insulin resistance on sustained response in HCV patients treated with pegylated interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Hepatol*, 2011;55(6):1187–94.
256. In: Boyle P, Bernard L, editors. *World Cancer Report 2008* [Article Online]. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2008.
257. Lai SW, Chen PC, Liao KF, Muo CH, Lin CC, Sung FC. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*, 2012;107(1):46–52.
258. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2008;47(6):1856–62.
259. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006;4(3):369–80.

260. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*, 2005;115(2):209–18.
261. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in non- alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2001;34(4 Pt 1):738–44.
262. Garcia-Monzon C, Lo IO, Mayoral R, Gonzalez-Rodriguez A, Miquilena- Colina ME, Lozano-Rodriguez T, et al. Hepatic insulin resistance is associated with increased apoptosis and fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2011;54(1):142–52.
263. Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, Ballestri S, Romagnoli D, Baldelli E, et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen. *World J Gastroenterol*, 2014;20(23):7089–103.
264. Capeau J. Insulin resistance and steatosis in humans. *Diabetes Metab*, 2008;34(6 Pt 2):649–57.
265. Frohnert BI, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran A, Steffen LM, Sinaiko AR. Relation between serum free fatty acids and adiposity, insulin resistance, and cardiovascular risk factors from adolescence to adulthood. *Diabetes*, 2013;62(9):3163–9.
266. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guechot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut*, 2005;54(7):1003–8.
267. Goto K, Lin W, Zhang L, Jilg N, Shao RX, Schaefer EA, et al. The AMPK- related kinase SNARK regulates hepatitis C virus replication and pathogenesis through enhancement of TGF-beta signaling. *J Hepatol*, 2013;59(5):942–8.
268. del Campo JA, Lopez RA, Romero-Gomez M. Insulin resistance and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C: mechanisms and management. *Dig Dis*, 2010;28(1):285–93.
269. Garcia-Ruiz I, Solis-Munoz P, Gomez-Izquierdo E, Munoz-Yague MT, Valverde AM, Solis-Herruzo JA. Protein-tyrosine phosphatases are involved in interferon resistance associated with insulin resistance in HepG2 cells and obese mice. *J Biol Chem*, 2012;287(23):19564–73.
270. Franceschini L, Realdon S, Marcolongo M, Mirandola S, Bortoletto G, Alberti A. Reciprocal interference between insulin and interferon-alpha signaling in hepatic cells: a vicious circle of clinical significance? *Hepatology*, 2011;54(2):484–94.
271. Huang H, Kang R, Wang J, Luo G, Yang W, Zhao Z. Hepatitis C virus inhibits AKT-tuberous sclerosis complex (TSC), the mechanistic target of rapamycin (MTOR) pathway, through endoplasmic reticulum stress to induce autophagy. *Autophagy*, 2013;9(2):175–95.

272. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Yan BZ. The effect of metformin on the efficacy of antiviral therapy in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and insulin resistance. *Int J Infect Dis*, 2012;16(6):e436–41.
273. Sharifi AH, Mohammadi M, Fakharzadeh E, Zamini H, Zaer-Rezaee H, Jabbari H, et al. Efficacy of adding metformin to pegylated interferon and ribavirin in treatment naive patients with chronic hepatitis C: a randomized double-blind controlled trial. *Middle East J Dig Dis*, 2014;6(1):13–7.
274. Ishida H, Li K, Yi M, Lemon SM. p21-activated kinase 1 is activated through the mammalian target of rapamycin/p70 S6 kinase pathway and regulates the replication of hepatitis C virus in human hepatoma cells. *J Biol Chem*, 2007;282(16):11836–48.
275. Douglas MW, George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 2009;15(35):4356–64.
276. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2008;134(2):416–23.
277. Myers RP, Patel K, Pianko S, Poynard T, McHutchison JG. The rate of fibrosis progression is an independent predictor of the response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2003;10(1):16–22.
278. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*, 2010;33(7):1674–85.
279. Zelenko Z, Gallagher EJ. Diabetes and cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014;43(1):167–85.
280. Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications*, 2010;24(5):345–53.
281. Taniguchi CM, Ronald Kahn C. Chapter 2 insulin/IGF-1 signaling nodes and their role in carcinogenesis. In: George Fantus, editor. *Energy Balance and Cancer*. Springer, 2011.
282. Chettouh H, Fartoux L, Aoudjehane L, Wendum D, Claperon A, Chretien Y, et al. Mitogenic insulin receptor-A is overexpressed in human hepatocellular carcinoma due to EGFR-mediated dysregulation of RNA splicing factors. *Cancer Res*, 2013;73(13):3974–86.
283. Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, antihyperglycemic medications and cancer risk: smoke or fire? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013;20(5):485–94.
284. Ferguson RD, Gallagher EJ, Scheinman EJ, Damouni R, LeRoith D. The epidemiology and molecular mechanisms linking obesity, diabetes, and cancer. *Vitam Horm*, 2013;93:51–98.

285. Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP- 1), IGFBP-3, and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994;79(3):872–8.
286. Wu Y, Yakar S, Zhao L, Hennighausen L, LeRoith D. Circulating insulin-like growth factor-I levels regulate colon cancer growth and metastasis. *Cancer Res*, 2002;62(4):1030–5.
287. Flemming JA, Yang JD, Vittinghoff E, Kim WR, Terrault NA. Risk prediction of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: the ADRESS-HCC risk model. *Cancer*, 2014;120(22):3485–93.
288. Sharma D, Wang J, Fu PP, Sharma S, Nagalingam A, Mells J, et al. Adiponectin antagonizes the oncogenic actions of leptin in hepatocellular carcinogenesis. *Hepatology*, 2010;52(5):1713–22.
289. Wang SN, Lee KT, Ker CG. Leptin in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2010;16(46):5801–9.
290. Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning. *Cancer Discov*, 2012;2(9):778–90.
291. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care*, 2007;30(3):734–43.
292. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrond B, Gough SC, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013;37(2):234–42.
293. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care*, 2014;37(Suppl 1):S14–80.
294. Tai YK, Wu CS, Tsai CY. Combination effect of ribavirin and erythropoietin treatment on hemoglobin A1c in a diabetic patient with chronic hepatitis C. *J Chin Med Assoc*, 2012;75(10):539–42.
295. Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I, et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96(8):2601–8.
296. Brackett CC. Clarifying metformin’s role and risks in liver dysfunction. *J Am Pharm Assoc*, 2003;50(3):407–10.
297. Van Wagner LB, Rinella ME. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Therap Adv Gastroenterol*, 2011;4(4):249–63.

298. Kihara Y, Ogami Y, Tabaru A, Unoki H, Otsuki M. Safe and effective treatment of diabetes mellitus associated with chronic liver diseases with an alpha-glucosidase inhibitor, acarbose. *J Gastroenterol*, 1997;32(6):777–82.
299. Ito M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sumie S, Oriishi T, Mitsuyama K, et al. Altered expression of glucagon-like peptide-1 and dipeptidyl peptidase IV in patients with HCV-related glucose intolerance. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008;23(2):244–51.
300. Liu J, Wang G, Jia Y, Xu Y. GLP-1 receptor agonists: effects on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014;31(4):329–35.
301. Blaslov K, Bulum T, Zibar K, Duvnjak L. Incretin based therapies: a novel treatment approach for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 2014;20(23):7356–65.
302. Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, et al. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by chronic liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatol Res*, 2011;41(6):524–9.
303. Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, Shirachi M, Tateishi I, Nagata E, et al. Association of exogenous insulin or sulphonylurea treatment with an increased incidence of hepatoma in patients with hepatitis C virus infection. *Liver Int*, 2010;30(3):479–86.
304. Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int*, 2010;30(5):750–8.
305. Donadon V, Balbi M, Ghersetti M, Grazioli S, Perciaccante A, Della VG, et al. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2009;15(20):2506–11.
306. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2013;108(6):881–91.
307. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2012;142:1264-1273.e1.
308. Syed GH, Amako Y, Siddiqui A. Hepatitis C virus hijacks host lipid metabolism. *Trends Endocrinol Meta,b* 2010;21:33-40.
309. Chang ML, Tsou YK, Hu TH, Lin CH, Lin WR, Sung CM, Chen TH, Cheng ML, Chang KC, Chiu CT, Yeh CT, Pang JH, Shiao MS. Distinct patterns of the lipid alterations between genotype 1 and 2 chronic hepatitis C patients after viral clearance. *PLoS One*, 2014;9:e104783.
310. Koike K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K. Lipid metabolism and liver disease in hepatitis C viral infection. *Oncology*, 2010;78(Suppl 1):24-30.

311. Goldwasser J, Cohen PY, Lin W, Kitsberg D, Balaguer P, Polyak SJ, Chung RT, Yarmush ML, Nahmias Y. Naringenin inhibits the assembly and long-term production of infectious hepatitis C virus particles through a PPAR-mediated mechanism. *J Hepatol*, 2011;55:963-971.
312. McPherson S, Jonsson JR, Barrie HD, O'Rourke P, Clouston AD, Powell EE. Investigation of the role of SREBP-1c in the pathogenesis of HCV-related steatosis. *J Hepatol*, 2008;49:1046-1054.
313. Enjoji M, Kohjima M, Kotoh K, Nakamuta M. Metabolic disorders and steatosis in patients with chronic hepatitis C: metabolic strategies for antiviral treatments. *Int J Hepatol*, 2012;2012:264017.
314. Barba G, Harper F, Harada T, Kohara M, Goulinet S, Matsuura Y, Eder G, Schaff Z, Chapman MJ, Miyamura T, Bréchet C. Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997;94:1200-1205.
315. Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T, Suzuki R, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T. Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor alpha modulates its transcriptional activity. *Hepatology*, 2002;35:937-946.
316. Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Friedman JE, Sanyal AJ. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology*, 2008;47:2127-2133.
317. Parvaiz F, Manzoor S, Iqbal J, McRae S, Javed F, Ahmed QL, Waris G. Hepatitis C virus nonstructural protein 5A favors upregulation of gluconeogenic and lipogenic gene expression leading towards insulin resistance: a metabolic syndrome. *Arch Virol*, 2014;159:1017-1025.
318. Shi ST, Polyak SJ, Tu H, Taylor DR, Gretch DR, Lai MM. Hepatitis C virus NS5A colocalizes with the core protein on lipid droplets and interacts with apolipoproteins. *Virology*, 2002;292:198-210.
319. Castera L, Chouteau P, Hezode C, Zafrani ES, Dhumeaux D, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus-induced hepatocellular steatosis. *Am J Gastroenterol*, 2005;100:711-715.
320. Ramière C, Rodriguez J, Enache LS, Lotteau V, André P, Diaz O. Activity of hexokinase is increased by its interaction with hepatitis C virus protein NS5A. *J Virol*, 2014;88:3246-3254.
321. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM, Weinman SA. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*, 2002;122:366-375.
322. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol*, 2015; 2:S87-S99.
323. Chan HL, Sung JJ. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Semin Liver Dis*, 2006;26:153-161.

324. Hsu CS, Liu CH, Wang CC, Tseng TC, Liu CJ, Chen CL, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Impact of hepatitis B virus infection on metabolic profiles and modifying factors. *J Viral Hepat*, 2012;19:e48-e57.
325. Chiang CH, Lai JS, Hung SH, Lee LT, Sheu JC, Huang KC. Serum adiponectin levels are associated with hepatitis B viral load in overweight to obese hepatitis B virus carriers. *Obesity (Silver Spring)*, 2013;21:291-296.
326. Wong VW, Wong GL, Chu WC, Chim AM, Ong A, Yeung DK, Yiu KK, Chu SH, Chan HY, Woo J, Chan FK, Chan HL. Hepatitis B virus infection and fatty liver in the general population. *J Hepatol*, 2012;56:533-540.
327. Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Does increased body mass index with hepatic steatosis contribute to seroclearance of hepatitis B virus (HBV) surface antigen in chronic HBV infection? *Int J Obes (Lond)*, 2007;31:871-875.
328. Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol*, 2014;61:1407-1417.
329. Siasos G, Tousoulis D, Kollia C, Oikonomou E, Siasou Z, Stefanadis C, Papavassiliou AG. Adiponectin and cardiovascular disease: mechanisms and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem*, 2012;19:1193-1209.
330. Cua IH, Hui JM, Bandara P, Kench JG, Farrell GC, McCaughan GW, George J. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines. *Hepatology*, 2007;46:66-73.
331. Jonsson JR, Moschen AR, Hickman IJ, Richardson MM, Kaser S, Clouston AD, Powell EE, Tilg H. Adiponectin and its receptors in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2005;43:929-936.
332. Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, Gallegos C, Coit D, Medina-Selby R, Barr PJ. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991;88:2451-2455.
333. Piñeiro D, Martinez-Salas E. RNA structural elements of hepatitis C virus controlling viral RNA translation and the implications for viral pathogenesis. *Viruses*, 2012;4:2233-2250
334. Masaki T, Suzuki R, Murakami K, Aizaki H, Ishii K, Murayama A, Date T, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Interaction of hepatitis C virus nonstructural protein 5A with core protein is critical for the production of infectious virus particles. *J Virol*, 2008;82:7964-7976.
335. Gastaminza P, Cheng G, Wieland S, Zhong J, Liao W, Chisari FV. Cellular determinants of hepatitis C virus assembly, maturation, degradation, and secretion. *J Virol*, 2008;82:2120-2129.

336. Colpitts CC, Lupberger J, Doerig C, Baumert TF. Host cell kinases and the hepatitis C virus life cycle. *Biochim Biophys Acta*, 2015;1854:1657-1662.
337. Boyer A, Dumans A, Beaumont E, Etienne L, Roingard P, Meunier JC. The association of hepatitis C virus glycoproteins with apolipoproteins E and B early in assembly is conserved in lipoviral particles. *J Biol Chem*, 2014;289:18904-18913.
338. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*, 2005;436:933-938.
339. Lohmann V, Körner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science*, 1999;285:110-113.
340. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, Murthy K, Habermann A, Kräusslich HG, Mizokami M, Bartenschlager R, Liang TJ. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med*, 2005;11:791-796.
341. Lindenbach BD, Evans MJ, Syder AJ, Wölk B, Tellinghuisen TL, Liu CC, Maruyama T, Hynes RO, Burton DR, McKeating JA, Rice CM. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science*, 2005;309:623-626.
342. Lindenbach BD, Meuleman P, Ploss A, Vanwolleghem T, Syder AJ, McKeating JA, Lanford RE, Feinstone SM, Major ME, Leroux-Roels G, Rice CM. Cell culture-grown hepatitis C virus is infectious in vivo and can be recultured in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006;103:3805-3809.
343. Hsu M, Zhang J, Flint M, Logvinoff C, Cheng-Mayer C, Rice CM, McKeating JA. Hepatitis C virus glycoproteins mediate pH-dependent cell entry of pseudotyped retroviral particles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003;100:7271-7276.
344. Ye J. Reliance of host cholesterol metabolic pathways for the life cycle of hepatitis C virus. *PLoS Pathog*, 2007;3:e108.
345. Yokoyama C, Wang X, Briggs MR, Admon A, Wu J, Hua X, Goldstein JL, Brown MS. SREBP-1, a basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that controls transcription of the low density lipoprotein receptor gene. *Cell*, 1993;75(1):187-97.
346. Wang X, Sato R, Brown MS, Hua X, Goldstein JL. SREBP-1, a membrane-bound transcription factor released by sterol-regulated proteolysis. *Cell*, 1994;77(1):53-62.
347. Gasic GP. Basic-helix-loop-helix transcription factor and sterol sensor in a single membrane-bound molecule. *Cell*, 1994;77(1):17-9.
348. Adams CM, Reitz J, De Brabander JK, Feramisco JD, Li L, Brown MS, Goldstein JL. Cholesterol and 25-hydroxycholesterol inhibit activation of SREBPs by different mechanisms, both involving SCAP and Insigs. *J Biol Chem*, 2004;279:52772-52780.

349. Ye J, Wang C, Sumpter R, Brown MS, Goldstein JL, Gale M. Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of host protein geranylgeranylation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003;100:15865-15870.
350. Kapadia SB, Chisari FV. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005;102:2561-2566.
351. Nishimura-Sakurai Y, Sakamoto N, Mogushi K, Nagaie S, Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka-Fujita M, Onuki-Karakama Y, Suda G, Mishima K, Yamamoto M, Ueyama M, Funaoka Y, Watanabe T, Azuma S, Sekine Osajima Y, Kakinuma S, Tsuchiya K, Enomoto N, Tanaka H, Watanabe M. Comparison of HCV-associated gene expression and cell signaling pathways in cells with or without HCV replicon and in replicon-cured cells. *J Gastroenterol*, 2010;45:523-536.
352. Amako Y, Munakata T, Kohara M, Siddiqui A, Peers C, Harris M. Hepatitis C virus attenuates mitochondrial lipid β -oxidation by downregulating mitochondrial trifunctional-protein expression. *J Virol*, 2015;89:4092-4101.
353. Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Vona G, Topilco A, Chrétien Y, Koike K, Pessayre D, Chapman J, Barba G, Bréchet C. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J*, 2002;16:185-194.
354. Dharancy S, Lemoine M, Mathurin P, Serfaty L, Dubuquoy L. Peroxisome proliferator-activated receptors in HCV-related infection. *PPAR Res*, 2009;2009:357204.
355. Khan M, Jahan S, Khaliq S, Ijaz B, Ahmad W, Samreen B, Hassan S. Interaction of the hepatitis C virus (HCV) core with cellular genes in the development of HCV-induced steatosis. *Arch Virol*, 2010;155:1735-1753.
356. Jhaveri R, McHutchison J, Patel K, Qiang G, Diehl AM. Specific polymorphisms in hepatitis C virus genotype 3 core protein associated with intracellular lipid accumulation. *J Infect Dis*, 2008;197:283-291.
357. Roingard P. Hepatitis C virus diversity and hepatic steatosis. *J Viral Hepat*, 2013;20:77-84.
358. Norman KL, Sarnow P. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance and the isoprenoid biosynthesis pathway by microRNA miR-122 involves distinct mechanisms. *J Virol*, 2010;84:666-670.
359. Shoji I, Deng L, Hotta H. Molecular mechanism of hepatitis C virus-induced glucose metabolic disorders. *Front Microbiol*, 2011;2:278.
360. Qadri I, Iwahashi M, Capasso JM, Hopken MW, Flores S, Schaack J, Simon FR. Induced oxidative stress and activated expression of manganese superoxide dismutase during hepatitis C virus replication: role of JNK, p38 MAPK and AP-1. *Biochem J*, 2004;378:919-928.

361. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol*, 2012;56(Suppl 1):S56-S65.
362. Brault C, Levy PL, Bartosch B. Hepatitis C virus-induced mitochondrial dysfunctions. *Viruses*, 2013; 5: 954-980.
363. Yao W, Cai H, Li X, Li T, Hu L, Peng T. Endoplasmic reticulum stress links hepatitis C virus RNA replication to wild-type PGC-1 α / liver-specific PGC-1 α upregulation. *J Virol*, 2014;88:8361-8374.
364. Diamond DL, Syder AJ, Jacobs JM, Sorensen CM, Walters KA, Proll SC, McDermott JE, Gritsenko MA, Zhang Q, Zhao R, Metz TO, Camp DG, Waters KM, Smith RD, Rice CM, Katze MG. Temporal proteome and lipidome profiles reveal hepatitis C virus-associated reprogramming of hepatocellular metabolism and bioenergetics. *PLoS Pathog*, 2010;6:e1000719.
365. Sugiyama K, Ebinuma H, Nakamoto N, Sakasegawa N, Murakami Y, Chu PS, Usui S, Ishibashi Y, Wakayama Y, Taniki N, Murata H, Saito Y, Fukasawa M, Saito K, Yamagishi Y, Wakita T, Takaku H, Hibi T, Saito H, Kanai T. Prominent steatosis with hypermetabolism of the cell line permissive for years of infection with hepatitis C virus. *PLoS One*, 2014;9:e94460.
366. Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007;22(Suppl 1):S108-S111.
367. Woodhouse SD, Narayan R, Latham S, Lee S, Antrobus R, Gangadharan B, Luo S, Schroth GP, Klenerman P, Zitzmann N. Transcriptome sequencing, microarray, and proteomic analyses reveal cellular and metabolic impact of hepatitis C virus infection in vitro. *Hepatology*, 2010;52:443-453.
368. Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Aoyama T. Hepatitis C virus core protein induces spontaneous and persistent activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transgenic mice: implications for HCV-associated hepatocarcinogenesis. *Int J Cancer*, 2008;122:124-131.
369. Chang ML, Yeh HC, Tsou YK, Wang CJ, Cheng HY, Sung CM, Ho YP, Chen TH, Yeh CT. HCV core-induced nonobese hepatic steatosis is associated with hypoadiponectinemia and is ameliorated by adiponectin administration. *Obesity (Silver Spring)*, 2012;20:1474-1480.
370. Chang ML, Yeh CT, Chen JC, Huang CC, Lin SM, Sheen IS, Tai DI, Chu CM, Lin WP, Chang MY, Liang CK, Chiu CT, Lin DY. Altered expression patterns of lipid metabolism genes in an animal model of HCV core-related, nonobese, modest hepatic steatosis. *BMC Genomics*, 2008;9:109.
371. Sun H, Zhang A, Yan G, Piao C, Li W, Sun C, Wu X, Li X, Chen Y, Wang X. Metabolomic analysis of key regulatory metabolites in hepatitis C virus-infected tree shrews. *Mol Cell Proteomics*, 2013;12:710-719.

372. Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, Carulli N, Ruggiero G. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal. *J Viral Hepat*, 2006;13:73-80.
373. Chang ML, Hsu CM, Tseng JH, Tsou YK, Chen SC, Shiau SS, Yeh CT, Chiu CT. Plasminogen activator inhibitor-1 is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease whereas leptin and adiponectin vary between genders. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015;30:329-336.
374. Marzouk D, Sass J, Bakr I, El Hosseiny M, Abdel-Hamid M, Rekacewicz C, Chaturvedi N, Mohamed MK, Fontanet A. Metabolic and cardiovascular risk profiles and hepatitis C virus infection in rural Egypt. *Gut*, 2007;56:1105-1110.
375. Dai CY, Yeh ML, Huang CF, Hou CH, Hsieh MY, Huang JF, Lin IL, Lin ZY, Chen SC, Wang LY, Chuang WL, Yu ML, Tung HD. Chronic hepatitis C infection is associated with insulin resistance and lipid profiles. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015;30:879-884.
376. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Dhumeaux D, Pawlotsky JM. Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. *J Viral Hepat*, 2004;11:455-458.
377. Hanounch IA, Feldstein AE, Lopez R, Yerian L, Pillai A, Zein CO, Zein NN. Clinical significance of metabolic syndrome in the setting of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008;6:584-589.
378. Reddy KR, Govindarajan S, Marcellin P, Bernstein D, Dienstag JL, Bodenheimer H, Rakela J, Messinger D, Schmidt G, Ackrill A, Hadziyannis SJ. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: baseline host and viral characteristics and influence on response to therapy with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *J Viral Hepat*, 2008;15:129-136.
379. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilcore E, Cua IH, Vanni E, Rizzetto M, George J. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: Role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology*, 2006;44:1648-1655.
380. Hofer H, Bankl HC, Wrba F, Steindl-Munda P, Peck-Radosavljevic M, Osterreicher C, Mueller C, Gangl A, Ferenci P. Hepatocellular fat accumulation and low serum cholesterol in patients infected with HCV-3a. *Am J Gastroenterol*, 2002;97:2880-2885.
381. Petta S, Rosso C, Leung R, Abate ML, Booth D, Salomone F, Gambino R, Rizzetto M, Caviglia P, Smedile A, Grimaudo S, Cammà C, Craxì A, George J, Bugianesi E. Effects of IL28B rs12979860 CC genotype on metabolic profile and sustained virologic response in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013;11:311-7.e1.
382. van der Poorten D, Shahidi M, Tay E, Sessa J, Tran K, McLeod D, Milliken JS, Ho V, Hebbard LW, Douglas MW, George J. Hepatitis C virus induces the cannabinoid receptor 1. *PLoS One*, 2010;5(9). pii: e12841.

383. Rouabhia S, Malek R, Bounecer H, Dekaken A, Bendali Amor F, Sadelaoud M, Benouar A. Prevalence of type 2 diabetes in Algerian patients with hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 2010;16:3427-3431.
384. Shaheen M, Echeverry D, Oblad MG, Montoya MI, Tekle- haimanot S, Akhtar AJ. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007;75:320-326.
385. Mostafa A, Mohamed MK, Saeed M, Hasan A, Fontanet A, Godslan I, Coady E, Esmat G, El-Hoseiny M, Abdul-Hamid M, Hughes A, Chaturvedi N. Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors. *Gut*, 2010;59:1135-1140.
386. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, Sobesky R, Martinot-Peignoux M, Maylin S, Nicolas- Chanoine MH, Paradis V, Vidaud M, Valla D, Bedossa P, Marcellin P. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2008;134:416-423.
387. Patel K, Thompson AJ, Chuang WL, Lee CM, Peng CY, Shanmuganathan G, Thongsawat S, Tanwandee T, Mahachai V, Pramoolsinsap C, Cho M, Han KH, Shah SR, Foster GR, Clark PJ, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG. Insulin resistance is independently associated with significant hepatic fibrosis in Asian chronic hepatitis C genotype 2 or 3 patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011;26:1182-1188.
388. Sersté T, Nkuize M, Moucari R, Van Gossum M, Reynders M, Scheen R, Vertongen F, Buset M, Mulkay JP, Marcellin P. Metabolic disorders associated with chronic hepatitis C: impact of genotype and ethnicity. *Liver Int*, 2010;30:1131-1136.
389. Huang HC, Chuang CS, Hsieh YY, Chang TS, Wei KL, Shen CH, Wu CS, Tung SY. Serum HCV RNA level is not associated with insulin resistance and metabolic syndrome in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection. *Chang Gung Med J*, 2011;34:487-495.
390. Persico M, Capasso M, Persico E, Svelto M, Russo R, Spano D, Crocè L, La Mura V, Moschella F, Masutti F, Torella R, Tiribelli C, Iolascon A. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: Insulin resistance and response to antiviral therapy. *Hepatology*, 2007;46:1009-1015.
391. Tsochatzis E, Manolakopoulos S, Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, Triantos C, Zisimopoulos K, Goulis I, Tzourmakliotis D, Akriviadis E, Manesis EK, Archimandritis AJ. Serum HCV RNA levels and HCV genotype do not affect insulin resistance in nondiabetic patients with chronic hepatitis C: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009;30:947-954.
392. Kallwitz ER, Layden-Almer J, Dhamija M, Berkes J, Guzman G, Lepe R, Cotler SJ, Layden TJ. Ethnicity and body mass index are associated with hepatitis C presentation and progression. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010;8:72-78.

393. Tsuzura H, Genda T, Sato S, Hirano K, Kanemitsu Y, Narita Y, Kikuchi T, Iijima K, Wada R, Ichida T. Association of visceral obesity with high viral load and histological findings in elderly patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Intern Med*, 2013;52:1665-1673.
394. Huang JF, Chuang WL, Yu ML, Yu SH, Huang CF, Huang CI, Yeh ML, Hsieh MH, Yang JF, Lin ZY, Chen SC, Dai CY, Chang WY. Hepatitis C virus infection and metabolic syndrome-a community-based study in an endemic area of Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci*, 2009;25:299-305.
395. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013;37:647-652
396. Li WC, Lee YY, Chen IC, Wang SH, Hsiao CT, Loke SS. Age and gender differences in the relationship between hepatitis C infection and all stages of Chronic kidney disease. *J Viral Hepat*, 2014;21:706-715.
397. Adinolfi LE, Restivo L, Guerrera B, Sellitto A, Ciervo A, Iuliano N, Rinaldi L, Santoro A, Li Vigni G, Marrone A. Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke. *Atherosclerosis*, 2013;231:22-26.
398. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Arcaro G, Day C. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J Hepatol*, 2007;46:1126-1132.
399. Vespasiani-Gentilucci U, Gallo P, De Vincentis A, Galati G, Picardi A. Hepatitis C virus and metabolic disorder interactions towards liver damage and atherosclerosis. *World J Gastroenterol*, 2014;20:2825-2838.
400. Boddi M, Abbate R, Chellini B, Giusti B, Solazzo V, Soft F, Pratesi G, Pratesi C, Gensini G, Zignego AL. HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques. *Dig Liver Dis*, 2007;39(Suppl 1):S55-S60.
401. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*, 2010;139:120-9.e18.
402. Tarantino G, Conca P, Sorrentino P, Ariello M. Metabolic factors involved in the therapeutic response of patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006;21:1266-1268.
403. Poustchi H, Negro F, Hui J, Cua IH, Brandt LR, Kench JG, George J. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *J Hepatol*, 2008;48:28-34.

404. Del Campo JA, Ampuero J, Rojas L, Conde M, Rojas A, Maraver M, Millán R, García-Valdecasas M, García-Lozano JR, González- Escribano MF, Romero-Gómez M. Insulin resistance predicts sustained virological response to treatment of chronic hepatitis C independently of the IL28b rs12979860 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013;37:74-80.
405. Dai CY, Huang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL, Yu ML. Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*, 2009;50:712-718.
406. Westin J, Lagging M, Dhillon AP, Norkrans G, Romero AI, Pawlotsky JM, Zeuzem S, Schalm SW, Verheij-Hart E, Negro F, Missale G, Neumann AU, Hellstrand K. Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection. *J Viral Hepat*, 2007;14:29-35.
407. Chu CJ, Lee SD, Hung TH, Lin HC, Hwang SJ, Lee FY, Lu RH, Yu MI, Chang CY, Yang PL, Lee CY, Chang FY. Insulin resistance is a major determinant of sustained virological response in genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alpha-2b plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009;29:46-54.
408. Kosmacheva ED, Sergakova LM, At'kov OIu, Akchurin RS, Arabidze GG, Ataullakhanova DM. [Effects of surgical treatment on hypertrophy of the myocardium of the left ventricle in patients with symptomatic arterial hypertension]. *Kardiologiia*, 1991;31:25-28.
409. Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Ruggiero L, Adinolfi LE. Steatosis is the predictor of relapse in HCV genotype 3- but not 2-infected patients treated with 12 weeks of pegylated interferon- α - 2a plus ribavirin and RVR. *J Viral Hepat*, 2012;19:346-352.
410. Shah SR, Patel K, Marcellin P, Foster GR, Manns M, Kottlil S, Healey L, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG, Sulkowski MS, Zeuzem S, Nelson DR. Steatosis is an independent predictor of relapse following rapid virologic response in patients with HCV genotype 3. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011;9:688-693.
411. Fattovich G, Baroni GS, Pasino M, Pierantonelli I, Covolo L, Ieluzzi D, Passigato N, Tonon A, Faraci MG, Guido M, Negro F. Post-load insulin resistance does not predict virological response to treatment of chronic hepatitis C patients without the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*, 2012;44:419-425.
412. Fattovich G, Covolo L, Pasino M, Perini E, Rossi L, Brocco G, Guido M, Cristofori C, Belotti C, Puoti M, Gaeta GB, Santantonio T, Raimondo G, Bruno R, Minola E, Negro F, Donato F. The homeostasis model assessment of the insulin resistance score is not predictive of a sustained virological response in chronic hepatitis C patients. *Liver Int*, 2011;31:66-74.
413. Fernández-Rodríguez CM, López-Serrano P, Alonso S, Gutiérrez ML, Lledó JL, Pérez-Calle JL, Temiño R, Cacho G, Nevado M, Casas ML, Gasalla JM, Bonet B. Long-term reversal of hypocholesterolaemia in patients with chronic hepatitis C is related to sustained viral response and viral genotype. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006;24:507-512.

414. Ramcharran D, Wahed AS, Conjeevaram HS, Evans RW, Wang T, Belle SH, Yee LJ. Associations between serum lipids and hepatitis C antiviral treatment efficacy. *Hepatology*, 2010;52:854-863.
415. Giordanino C, Bugianesi E, Smedile A, Ciancio A, Abate ML, Olivero A, Pellicano R, Cassader M, Gambino R, Bo S, Ciccone G, Rizzetto M, Saracco G. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study. *Am J Gastroenterol*, 2008;103:2481-2487.
416. Huang JF, Dai CY, Yu ML, Huang CF, Huang CI, Yeh ML, Yang JF, Hou NJ, Hsiao PJ, Lin ZY, Chen SC, Shin SJ, Chuang WL. Pegylated interferon plus ribavirin therapy improves pancreatic β -cell function in chronic hepatitis C patients. *Liver Int*, 2011;31:1155-1162.
417. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Ikeda K, Kumada H. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2009;49:739-744.
418. Thompson AJ, Patel K, Chuang WL, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Rustgi VK, Flisiak R, Pianko S, Diago M, Arora S, Foster GR, Torbenson M, Benhamou Y, Nelson DR, Sulkowski MS, Zeuzem S, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG. Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3. *Gut*, 2012;61:128-134.
419. Conjeevaram HS, Wahed AS, Afdhal N, Howell CD, Everhart JE, Hoofnagle JH. Changes in insulin sensitivity and body weight during and after peginterferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Gastroenterology*, 2011;140:469-477.
420. Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, De Nicola S, Degasperis E, Grancini V, Colombo M. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2012;56:1681-1687.
421. Hanouneh IA, Feldstein AE, McCullough AJ, Miller C, Aucejo F, Yerian L, Lopez R, Zein NN. The significance of metabolic syndrome in the setting of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2008;14:1287-1293.
422. Younossi Z, Stepanova M, Saab S, Trimble G, Mishra A, Henry L. The association of hepatitis C virus infection and post-liver transplant diabetes: data from 17 000 HCV-infected transplant recipients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015;41:209-217.
423. Petta S, Amato M, Cabibi D, Cammà C, Di Marco V, Giordano C, Galluzzo A, Craxì A. Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *Hepatology*, 2010;52:1543-1552.
424. Forde KA, Haynes K, Troxel AB, Trooskin S, Osterman MT, Kimmel SE, Lewis JD, Lo Re V. Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis C virus infection: a population-based cohort study. *J Viral Hepat*, 2012;19:271-277.

425. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, Wang CH, Chen WJ, Chen CJ. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis*, 2012;206:469-477.
426. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, Kao YH, Huang YT, Hsiao NW, Wu MS, Liu YY, Wu CY. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology*, 2014;59:1293-1302.
427. Hsu YC, Ho HJ, Huang YT, Wang HH, Wu MS, Lin JT, Wu CY. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut*, 2015;64:495-503.
428. Liu ZW, Zhang N, Han QY, Zeng JT, Chu YL, Qiu JM, Wang YW, Ma LT, Wang XQ. Correlation of serum leptin levels with anthropometric and metabolic parameters and biochemical liver function in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 2005;11:3357-3362.
429. Durante-Mangoni E, Zampino R, Marrone A, Tripodi MF, Rinaldi L, Restivo L, Cioffi M, Ruggiero G, Adinolfi LE. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumour necrosis factor-alpha in chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006;24:1349-1357.
430. Liu CJ, Chen PJ, Jeng YM, Huang WL, Yang WS, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2005;43:235-242.
431. Derbala M, Rizk N, Al-Kaabi S, Amer A, Shebl F, Al Marri A, Aigha I, Alyaesi D, Mohamed H, Aman H, Basem N. Adiponectin changes in HCV-Genotype 4: relation to liver histology and response to treatment. *J Viral Hepat*, 2009;16:689-696.
432. Wang AY, Hickman IJ, Richards AA, Whitehead JP, Prins JB, Macdonald GA. High molecular weight adiponectin correlates with insulin sensitivity in patients with hepatitis C genotype 3, but not genotype 1 infection. *Am J Gastroenterol*, 2005;100:2717-2723.
433. Palmer C, Hampartzoumian T, Lloyd A, Zekry A. A novel role for adiponectin in regulating the immune responses in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2008;48:374-384.
434. Khattab MA, Eslam M, Shatat M, Abd-Aalhalim H, Mousa YI, Samir F, Aly H, Shaker O, Shaker Y. Changes in adipocytokines and insulin sensitivity during and after antiviral therapy for hepatitis C genotype 4. *J Gastrointest Liver Dis*, 2012;21:59-65.
435. Corbetta S, Redaelli A, Pozzi M, Bovo G, Ratti L, Redaelli E, Pellegrini C, Beck-Peccoz P, Spada A. Fibrosis is associated with adiponectin resistance in chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Clin Invest*, 2011;41:898-905.

436. Korah TE, El-Sayed S, Elshafie MK, Hammouda GE, Safan MA. Significance of serum leptin and adiponectin levels in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus associated hepatic steatosis and fibrosis. *World J Hepatol*, 2013;5:74-81.
437. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2007;3:716-724.
438. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guéchet J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut*, 2005;54:1003-1008.
439. Miki D, Ohishi W, Ochi H, Hayes CN, Abe H, Tsuge M, Imamura M, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. Serum PAI-1 is a novel predictor for response to pegylated interferon- α -2b plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*, 2012;19:e126-e133.
440. Huang JF, Huang CF, Yu ML, Dai CY, Huang CI, Yeh ML, Hsieh MH, Yang JF, Hsieh MY, Lin ZY, Chen SC, Chuang WL. Serum visfatin is correlated with disease severity and metabolic syndrome in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011;26:530-535.
441. Huang JF, Dai CY, Yu ML, Shin SJ, Hsieh MY, Huang CF, Lee LP, Lin KD, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL. Serum retinol-binding protein 4 is inversely correlated with disease severity of chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2009;50:471-478.
442. Iwasa M, Hara N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Fujita N, Kobayashi Y, Kojima Y, Kaito M, Takei Y. Patients achieving clearance of HCV with interferon therapy recover from decreased retinol-binding protein 4 levels. *J Viral Hepat*, 2009;16:716-723
443. Tiftikci A, Atug O, Yilmaz Y, Eren F, Ozdemir FT, Yapali S, Ozdogan O, Celikel CA, Imeryuz N, Tozun N. Serum levels of adipokines in patients with chronic HCV infection: relationship with steatosis and fibrosis. *Arch Med Res*, 2009;40:294-298.
444. Baranova A, Jarrar MH, Stepanova M, Johnson A, Rafiq N, Gramlich T, Chandhoke V, Younossi ZM. Association of serum adipocytokines with hepatic steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Digestion*, 2011;83:32-40.
445. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology*, 2009;50:957-969.
446. Sjöwall C, Cardell K, Boström EA, Bokarewa MI, Enocsson H, Ekstedt M, Lindvall L, Frydén A, Almer S. High prevalence of autoantibodies to C-reactive protein in patients with chronic hepatitis C infection: association with liver fibrosis and portal inflammation. *Hum Immunol*, 2012;73:382-388.
447. Durazzo M, Belci P, Niro G, Collo A, Grisoglio E, Ambrogio V, Spandre M, Fontana R, Gambino R, Cassader M, Bo S. Variations of serum levels of adiponectin and resistin in chronic viral hepatitis. *J Endocrinol Invest*, 2013;36:600-605.

448. Zografos TA, Liaskos C, Rigopoulou EI, Togousidis E, Makaritsis K, Germenis A, Dalekos GN. Adiponectin: a new independent predictor of liver steatosis and response to IFN-alpha treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2008;103:605-614.
449. Carey WD. The prevalence and natural history of hepatitis B in the 21st century. *Cleve Clin J Med*, 2009;76(Suppl 3):S2-5.
450. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2002;2(7):395-403.
451. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*, 2009;49(5 Suppl):S13-21.
452. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*, 1997;337(24):1733-1745.
453. Baig S, Alamgir M. The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2008;18(7):451-457.
454. Cesur S, Akin K, Albayrak F, et al. [Prevalence of extrahepatic illnesses in patients with chronic hepatitis b and hepatitis c: retrospective study of 435 patients]. *Mikrobiyol Bul*, 2003;37(2-3):187-193.
455. Lee JG, Lee S, Kim YJ, et al. Association of chronic viral hepatitis B with insulin resistance. *World J Gastroenterol*, 2012;18(42):6120-6126.
456. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med*, 2006;119(5 Suppl 1):S10-16.
457. Li-Ng M, Tropp S, Danoff A, Bini EJ. Association between chronic hepatitis B virus infection and diabetes among Asian Americans and Pacific Islanders. *Dig Liver Dis*, 2007;39(6):549-556.
458. Iroezindu MO, Isiguzo GC, Young EE. Prevalence and predictors of impaired fasting glucose among Nigerian patients with hepatitis B virus infection. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012;98(2):338-345.
459. Shin H-J, Park Y-H, Kim S-U, et al. Hepatitis B Virus X Protein Regulates Hepatic Glucose Homeostasis via Activation of Inducible Nitric Oxide Synthase. *Journal of Biological Chemistry*, 2011;286(34):29872-29881.
460. Mavrogiannaki A, Karamanos B, Manesis EK, et al. Prevalence of glucose intolerance in patients with chronic hepatitis B or C: a prospective case-control study. *J Viral Hepat*, 2009;16(6):430-436.
461. Lao TT, Chan BC, Leung WC, Ho LF, Tse KY. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. *J Hepatol*, 2007;47(1):46-50.

462. Wang CC, Hsu CS, Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Association of chronic hepatitis B virus infection with insulin resistance and hepatic steatosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008;23(5):779-782.
463. Huang ZS, Huang TS, Wu TH, et al. Asymptomatic chronic hepatitis B virus infection does not increase the risk of diabetes mellitus: a ten-year observation. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010;25(8):1420-1425.
464. Dai FH, Zeng WQ, Jiang CY. Assessment of the factors associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis B infection. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2012;20(7):517-521.
465. Gao C, Zhao HC, Li JT, Yao SK. Diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma: comparison of Chinese patients with and without HBV-related cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 2010;16(35):4467-4475.
466. Cerner Multum, Inc. Australian Product Information.
467. Cerner Multum, Inc. UK Summary of Product Characteristics.
468. Dove LM, Rosen RC, Ramcharran D, et al. Decline in male sexual desire, function, and satisfaction during and after antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2009;137:873-84.
469. Product Information. Pegasys (peginterferon alfa-2a). Roche Laboratories, Nutley, NJ.
470. Guilabert A, Bosch X, Julia M, Iranzo P, Mascaro JM Jr. Pegylated interferon alfa-induced sarcoidosis: two sides of the same coin. *Br J Dermatol*, 2005;152:377-9.
471. Brito MO, Doyle T. Movement and extrapyramidal disorders associated with interferon use in HIV/hepatitis C coinfection. *AIDS*, 2007;21:1987-9.
472. Mlika RB, Kerkeni N, Marrak H, Fenniche S, Mokhtar I, Debbiche A. Tongue hyperpigmentation during PEG-interferon-alfa/ribavirin therapy in a non-Caucasian patient with chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol*, 2013;52:643-4.
473. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-Kraml M, et al. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha. *Gastroenterology*, 2002;123::41-51
474. Espinosa M, Arenas MD, Aumente MD, et al. Anemia associated with pegylated interferon-alpha2a and alpha2b therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 2007;67:366-73.
475. Mize DS, Riley TR. Retrospective analysis of the effect of pegylated interferon alpha on platelet count in patients with chronic Hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2003;98(9S):S96.

476. Arcasoy MO, Rockey DC, Heneghan MA Pure red cell aplasia following pegylated interferon alpha treatment. *Am J Med*, 2004;117:619-20.
477. Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2012;73:1128-38.
478. Gheorghe L, Cotruta B, Trifu V, Cotruta C, Becheanu G, Gheorghe C. Drug-induced Sweet's syndrome secondary to hepatitis C antiviral therapy. *Int J Dermatol*, 2008;47:957-9.
479. Lin J, Lott JP, Amorosa VK, Kovarik CL. Iatrogenic hyperpigmentation in chronically infected hepatitis C patients treated with pegylated interferon and ribavirin. *J Am Acad Dermatol*, 2009;60:882-3.
480. Sagnelli E1, Stroffolini T, Mele A, Imperato M, Sagnelli C, Coppola N, Almasio PL. Impact of comorbidities on the severity of chronic hepatitis B at presentation. *World J Gastroenterol*, 2012;18(14):1616-21.
481. Chen CH1, Lin CL, Kao CH. Association Between Chronic Hepatitis B Virus Infection and Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*, 2015;94(50):e2276.
482. Louie KS1, St Laurent S, Forssen UM, Mundy LM, Pimenta JM. The high comorbidity burden of the hepatitis C virus infected population in the United States. *BMC Infect Dis*, 2012;12:86.
483. Hudson B, Walker AJ, Irving WL. Comorbidities and medications of patients with chronic hepatitis C under specialist care in the UK. *J Med Virol*, 2017;89(12):2158-2164.
484. Nguyen MH, Lim JK, Ozbay BO, Fraysse J, Liou I, Moore-Schiltz L, Dusheiko G, Gordon SC. Advancing age and comorbidities in chronic hepatitis b Patients: results of 10-year longitudinal analysis of a Diverse population-based cohort of 44,026 chronic hepatitis B patients in the united states. *Gastroenterology*, 2017;152(5)S1:S1084.
485. Patients with chronic hepatitis C and comorbidities. Paris Hepatitis Conference, 12&13 January 2015. E disponueshme nē: <https://pdfs.semanticscholar.org/presentation/408b/dba1a402dc8eaa023566f23516b0bb7c996c.pdf>.
486. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol*, 2014;61(1 Suppl):S69-78.
487. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*, 2008;49:831–844.
488. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med*, 2000;133:592–599.

489. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology*, 2003;38:50–56.
490. Khalili M, Lim JW, Bass N, Ascher NL, Roberts JP, Terrault NA. New onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C infection. *Liver Transpl*, 2004;10:349–355.
491. Delgado-Borrego A, Liu YS, Jordan SH, Agrawal S, Zhang H, Christofi M, et al. Prospective study of liver transplant recipients with HCV infection: evidence for a causal relationship between HCV and insulin resistance. *Liver Transpl*, 2008;14:193–201.
492. Chen T, Jia H, Li J, Chen X, Zhou H, Tian H. New onset diabetes mellitus after liver transplantation and hepatitis C virus infection: meta-analysis of clinical studies. *Transpl Int*, 2009;22:408–415.
493. Kamar N, Mariat C, Delahousse M, Dantal J, Al Najjar A, Cassuto E, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation: a French multicentre observational study. *Nephrol Dial, Transplant*, 2007;22:1986–1993.
494. Rudoni S, Petit JM, Bour JB, Aho LS, Castaneda A, Vaillant G, et al. HCV infection and diabetes mellitus: influence of the use of finger stick devices on nosocomial transmission. *Diabetes Metab*, 1999;25:502–505.
495. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology*, 2003;125:1695–1704.
496. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2008;134: 416–423.
497. Wang CC, Hsu CS, Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Association of chronic hepatitis B virus infection with insulin resistance and hepatic steatosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008;23(5):779-782.
498. Huang ZS, Huang TS, Wu TH, et al. Asymptomatic chronic hepatitis B virus infection does not increase the risk of diabetes mellitus: a ten-year observation. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010;25(8):1420-1425.
499. Massard J, Ratziu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2006;44:S19–S24.
500. Kumar D, Farrell GC, Fung C, George J. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes. Genotype-specific reversal of hepatic steatosis after sustained response to antiviral therapy. *Hepatology*, 2002;36: 1266–1272.

501. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2008;47: 1856–1862.
502. Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, De Nicola S, Degasperis E, Grancini V, Colombo M. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2012; 56(5):1681-7.
503. Giordanino C, Bugianesi E, Smedile A, Ciancio A, Abate ML, Olivero A, et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study. *Am J Gastroenterol*, 2008;103:2481–2487
504. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, Wang MC, Yao M, Hwang WL, Kao WY, Chiu CF, Lin SF, Lin J, Chang CS, Tien HF, Liu TW, Chen PJ, Cheng AL; Taiwan Cooperative Oncology Group. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology*, 2014;59(6):2092-100.
505. Romero-Gómez M, Fernández-Rodríguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2008;48:721–727.
506. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2009;49:739–744.
507. Konishi I, Hiasa Y, Tokumoto Y, Abe M, Furukawa S, Toshimitsu K, et al. Aerobic exercise improves insulin resistance and decreases body fat and serum levels of leptin in patients with hepatitis C virus. *Hepatol Res*, 2011;41:928–935.
508. St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2009;50:68–76.
509. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut*, 2002;51:89–94.
510. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2013;108:881–891.
511. Zhang H, Gao C, Fang L, Zhao HC, Yao SK. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*, 2013;48:78–87.

512. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2013;57:964–973.
513. Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Ruggiero L, Adinolfi LE. Steatosis is the predictor of relapse in HCV genotype 3- but not 2-infected patients treated with 12 weeks of pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin and RVR. *J Viral Hepat*, 2012;19(5):346–352.
514. Romero-Gomez M, Del mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*, 2005;128(3): 636–641.
515. Brandman D, Bacchetti P, Ayala CE, Maher JJ, Khalil M. 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(5):1090–1094.
516. Aziz H, Gill U, Raza A, Gill ML. Metabolic syndrome is associated with poor treatment response to antiviral therapy in chronic hepatitis C genotype 3 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014;26(5): 538–543.
517. Rafi H, Kabbaj N, Salihoun M, et al. Influence of steatosis on progression of fibrosis and virological response in chronic hepatitis C cases. *Arab J Gastroenterol*, 2011;12(3):136–138.
518. Harrison SA, Brunt EM, Qazi RA, et al. Effect of significant histologic steatosis or steatohepatitis on response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005;3(6): 604–609.
519. Oliveira LP, Jesus RP, Boulhosa RS, Mendes CM, Lyra AC, Lyra LG. Metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who do not have obesity or type 2 diabetes. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012;67(3):219-23.
520. Alanine aminotransferase. E disponueshme në: <http://www.medfriendly.com/alanine-aminotransferase.html>.
521. Aspartat aminotransferase. E disponueshme në: <http://www.medfriendly.com/aspartate-aminotransferase.html>.
522. ALP (Alkaline Phosphatase Level) Test. E disponueshme në: <https://www.healthline.com/health/alp>.
523. Gamma-Glutamyl Transpeptidase (GGT) Test. E disponueshme në: <https://www.healthline.com/health/gamma-glutamyl-transpeptidase>.
524. Cholesterol Test. E disponueshme në: <https://www.healthline.com/health/cholesterol-test>.
525. Bilirubin Blood Test. E disponueshme në: <https://www.healthline.com/health/bilirubin-blood>.

526. Total Protein Test. E disponueshme në: <https://www.healthline.com/health/total-protein>.
527. Prothrombin Time Test. E disponueshme në:
<https://www.healthline.com/health/prothrombin-time-pt>.
528. WBC (White Blood Cell) Count. E disponueshme në:
<https://www.healthline.com/health/wbc-count>.
529. Colombatto P, Oliveri F, Leandro G, Baldi M, Capalbo M, Rocca G, Brunetto MR, Bonino F. Platelet and white blood cell counts during therapy with different types of alpha interferon in patients with chronic viral hepatitis. Investigators of the Alpha Interferon Study Group of Piemonte, Italy. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1997;29(5):441-7.
530. Suwantarant N, Tice AD, Khawcharoenporn T, Chow DC. Weight loss, leukopenia and thrombocytopenia associated with sustained virologic response to Hepatitis C treatment. *Int J Med Sci*, 2010;7(1):36-42.
531. Red Blood Cell Count (RBC). E disponueshme në:
<https://www.healthline.com/health/rbc-count>.
532. Hemoglobin (Hgb) Test Results. E disponueshme në:
<https://www.healthline.com/health/hgb>.
533. Hematocrit Test. E disponueshme në: <https://www.healthline.com/health/hematocrit>.
534. Viral Hepatitis. E disponueshme në:
<https://www.hepatitis.va.gov/patient/hcv/diagnosis/labtests-hemoglobin.asp>.
535. What are Platelets and Why are They Important?. E disponueshme në:
https://www.hopkinsmedicine.org/heart_vascular_institute/clinical_services/centers_excellence/womens_cardiovascular_health_center/patient_information/health_topics/platelets.html.
536. Rajan S, Liebman HA. Treatment of hepatitis C related thrombocytopenia with interferon alpha. *Am J Hematol*, 2001;68(3):202-9.
537. Everything You Should Know About Lymphocytes. E disponueshme në:
<https://www.healthline.com/health/lymphocytes>.
538. Harrington PR, Fleischer R, Connelly SM, Lewis LL, Murray J. Ribavirin Reduces Absolute Lymphocyte Counts in Hepatitis C Virus-Infected Patients Treated With Interferon-Free, Direct-Acting Antiviral Regimens. *Clin Infect Dis*, 2015 Sep 15;61(6):974-7.
539. Schmid M1, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, Ferenci P, Peck-Radosavljevic M. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut*, 2005;54(7):1014-20.

540. Blood Urea Nitrogen (BUN) Test. E disponueshme në:
<https://www.healthline.com/health/bun>.

541. Alzubaide BA, Yousif JJ, Almaory RT. Effects of treatment with Interferon alfa on some biochemical indices among hepatitis C patients. Journal of Kerbala University, 2015;13(1):115-122.

542. Creatinine Blood Test. E disponueshme në:
<https://www.healthline.com/health/creatinine-blood>.

543. Elshahawi Y, Sany D, Abd Elmohsen WA, Tantawi T. Microalbuminuria and pegylated interferon in hepatitis-C patients. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2015;26(6):1183-9.