

**KOMPLIKACIJE ALKOHOLNE BOLESTI JETRE I DIJAGNOSTIČKI MARKERI**

Vanja Ničković<sup>1</sup>, Jelenka Nikolić<sup>2</sup>, Gordana Kocić<sup>2</sup>, Milena Ilić i Boris Đinđić<sup>3</sup>

Alkoholizam predstavlja jednu od vodećih bolesti u većini zemalja u svetu. Od hroničnog oštećenja jetre u SAD svake godine umre blizu 30 hiljada ljudi. Jetra je centralni organ metabolizma alkohola. Alkohol je primarno hepatotoksični agens. Klinički se hepatotoksičnost alkohola manifestuje pojavom alkoholne masne jetre, alkoholnim hepatitisom i alkoholnom cirozom. Karakteriše se odgovarajućom simptomatologijom, zavisno od stepena oštećenja jetre. Prekomerno konzumiranje alkohola u dužem vremenskom periodu, pored malnutricije, genske i etničke predispozicije dovodi do alkoholne ciroze i razvoja njenih komplikacija. Portalna hipertenzija dovodi do oštećenja i drugih organa i sistema organa, kao što su hepatopulmonalni sindrom, hepatorenalni sindrom, hepatična encefalopatija, spontani bakterijski peritonitis i dr.

Iz tog razloga prioritet se daje smanjenju alkoholizma, kao i smanjenju morbiditeta i mortaliteta obolelih od alkoholnog hroničnog oštećenja jetre. Zato je potrebno rano postavljanje dijagnoze zloupotrebe alkohola, kao i pravovremena dijagnoza različitog stepena alkoholnog oštećenja jetre.

Dijagnoza hroničnog alkoholnog oštećenja jetre postavlja se na osnovu potvrđenog podatka o konzumiranju alkohola; testa funkcije jetre (serumski markeri aminotransferaza, gama glutamil transferaza, protrombinsko vreme, serumski bilirubin i nivo albumina); serumskih markera fibroze jetre. Marker fibroze su direktno uključeni u taloženje i razlaganje ekstracelularnog matriksa, odnosno u proces fibrogeneze i fibrolize tkiva jetre. Oni uključuju markere i enzime metabolizma, kao i citokine i hemokine. *Acta Medica Mediana* 2011;50(4):55-61.

**Ključne reči:** alkoholno oštećenje jetre, serumski markeri

Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet u Kosovskoj Mitrovici, Institut za Infektivne Bolesti, Kosovska Mitrovica, Srbija<sup>1</sup>  
Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Biohemijski institut, Niš, Srbija<sup>2</sup>  
Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Institut za Patofiziologiju, Niš, Srbija<sup>3</sup>

**Kontakt:** Vanja Ničković  
Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet u Kosovskoj Mitrovici, Institut za Infektivne Bolesti, Kosovska Mitrovica, Srbija  
E-mail: vanja.j@open.telekom.rs

**Uvod**

Alkoholizam kao uzrok smrti zauzima treće mesto i to posle kardiovaskularnih i onkoloških bolesti. Prema epidemiološkim podacima broj alkoholičara iznosi oko 5% osoba u opštoj populaciji, odnosno 10% odraslih muških osoba. Najveći broj alkoholičara je u najproduktivnijem životnom periodu od tridesete do pedesete godine života.

Hronično konzumiranje alkohola izaziva oštećenje jetre. Od hroničnog oštećenja jetre u SAD svake godine umre blizu 30 hiljada ljudi (1,2). Oštećenja jetre mogu da se jave u vidu alkoholne masne infiltracije, alkoholnog hepatitisa i alkoholne ciroze. Alkoholna masna jetra i alkoholni hepatitis su reverzibilne promene nakon prekida unosa alkohola, dok je alkoholna ciroza

ireverzibilno oštećenje jetre. Stepenu oštećenja jetre zavisi od doze, odnosno od koncentracije alkohola, kao i od dužine alkoholnog staža. Oštećenje jetre zavisi od polne i etničke pripadnosti, genetičke predispozicije i nutritivnog stanja (3,4).

Masna jetra se razvija u oko 20% kod teških alkoholičara. U mnogim slučajevima nema kliničkih simptoma, sem razvoja uvećanja jetre (hepatomegalija). U više od 60% slučajeva, ako se apstinira nema predispozicija za ozbiljno oštećenje jetre.

Alkoholni hepatitis se javlja pri dugom i kontinuiranom unosu alkohola. Klinički znaci alkoholnog hepatitisa su: uvećanje jetre, mučnina, povraćanje, žutica i bol u stomaku. U apstinenciji predstavlja akutni oblik oštećenja jetre. U biohemijskom smislu, u 10-35% slučajeva obuhvata spektar asimptomatskih poremećaja. Ako se nastavi sa prekomernim unosom alkohola, hepatitis će se razviti u cirozu u oko 40% slučajeva. Stopa smrtnosti pri ozbiljnom oštećenju jetre je oko 50% (5-7).

Alkoholna ciroza jetre predstavlja terminalno stanje ozbiljnog oštećenja jetre. Javlja se u 15-20% slučajeva alkoholnog oštećenja jetre. Ciroza jetre se karakteriše difoznom fibrozom vezivnog tkiva jetre, što dovodi do narušavanja njene strukture, degeneracije i destrukcije hepatocita. Cirozu jetre karakteriše i proces inflamacije, praćen oslobađanjem citokina i

medijatora zapaljenja, kao i aktivacijom limfocita i makrofaga. Oni stimuliraju stvaranje fibroblasta i vezivno-kolagenog tkiva. To je progresivna bolest koja dovodi do mnogih komplikacija vezanih za druge organe i sisteme. Krajnja komplikacija ciroze jetre je portalna hipertenzija. Karakteriše se porastom pritiska u sinusima jetre, razvojem varicesa jednjaka i želuca, splenomegalijom, spajder angiomima, abdominalnim kolateralnim venama, kao i nakupljanjem tečnosti u peritonealnoj šupljini (8). Portalna hipertenzija dalje dovodi do poremećaja arteriovenskog krvotoka u plućima, hipoksemije, odnosno do hepatopulmonalnog sindroma sa nastankom cijanoze. Hepatična encefalopatija je poremećaj funkcije mozga, koji nastaje zato što jetra nije u stanju da ukloni toksične materije, kao što je amonijak iz krvi.

Hepatorenalni sindrom je poremećaj funkcije bubrega. Karakteriše se smanjenjem bubrežnog krvotoka, retencijom natrijuma i vode, kao i pojavom azotemije. Spontani bakterijski peritonitis je najznačajnija komplikacija ciroze sa ascitesom. Karakteriše se pojavom groznice, abdominalnim bolom i leukocitozom. Kod ciroze su prisutni i hematološki poremećaji: leukopenija, trombocitopenija, anemija, koagulopatija i hemosideroza. Endokrine komplikacije u cirozi jetre su ginekomastija, testikularna atrofija, feminizam, seksualna impotencija kod muškaraca, dok kod žena nastaje infertilnost i amenoreja (9-13).

Hepatocelularni karcinom jetre je ozbiljna, kasna komplikacija hronične bolesti jetre. U najvećem broju slučajeva se razvija kod alkoholne ciroze jetre. Kod 10-15% bolesnika sa alkoholnom cirozom razvija se hepatocelularni karcinom. To je po učestalosti peta maligna bolest u svetu. U oko 90% slučajeva kod bolesnika sa cirozom koji prestanu da piju, preživljavanje je oko 5 godina, a u 70 % slučajeva kod bolesnika koji ne prestanu da piju je kraće od 5 godina. Kod bolesnika sa cirozom i razvijenim ascitesom stopa preživljavanja je veća ako prestanu da piju u odnosu na bolesnike koji ne prestanu da piju (14).

### Opšti dijagnostički markeri

Dijagnoza hroničnog alkoholnog oštećenja jetre se postavlja neinvazivnim i invazivnim metodama. Od neinvazivnih metoda radi se test sintetske funkcije jetre. Ovaj test obuhvata određivanje aktivnosti serumskih markera (transaminaza, glna i ukupnih proteina) i određivanje serumskog bilirubina i protrombinskog vremena. CBC testom mogu se potvrditi simptomi oštećenja jetre, kao i anemija. Pretpostavka je da je alkohol uzrok oštećenja jetre kod bolesnika koji hronično i u prekomernoj količini unose alkohol. Ta doza kod muškaraca iznosi više od 60 g. dnevno, dok je kod žena 40 g. dnevno.

Aminotransaminaze. U serumu zdravih osoba odnos AST/ALT je manji od 1. Kod oštećenja parenhima jetre alkoholom, aktivnost transaminaza u serumu je umereno povišena.

Kod alkoholnog hepatitisa odnos AST/ALT je veći od 2, zbog toga što se aktivnost ALT smanjuje. AST je specifičan marker za alkoholno oštećenje jetre a porast njegove aktivnosti je perzistentniji u serumu. Međutim, kod progresije hroničnog hepatitisa sa izraženom nekrozom hepatocita, aktivnost ALT se povećava i do 5-6 puta. Aktivnost AST se povećava i do 10-20 puta iznad normale (15).

Gama glutamil transferaza ( $\gamma$ -GT) je najvažniji enzim za dijagnozu alkoholnog oštećenja jetre. Kod alkoholičara sa alkoholnim hepatitisom u akutnom stadijumu oštećenja jetre, karakterističan je brz porast  $\gamma$ -GT u serumu. U tom stadijumu je usporeniji rast ALT i glutamat dehidrogenaze.

Kod početnog stadijuma oštećenja jetre, povećanje  $\gamma$ -GT u serumu je jedini znak oštećenja jetre. Aktivnost serumske  $\gamma$ -GT je povećana zbog pojačanog metabolizma etanola, koji se vrši ovim enzimom, kao i zbogolestaze nastale uzimanjem drugih droga ili lekova.

Kod bolesnika sa hroničnim konzumiranjem alkohola, koji nemaju ozbiljno oštećenje jetre, vrednosti  $\gamma$ -GT u serumu su povećane za 2 do 3 puta. Međutim, kod bolesnika sa hroničnim konzumiranjem alkohola, koji imaju oštećenje jetre, vrednosti  $\gamma$ -GT u serumu su povećane za 10 do 20 puta (16).

Serumski albumin može da bude nizak, što je obično posledica loše ishrane ili oštećenja jetre sa smanjenom funkcijom sinteze albumina.

Protrombinsko vreme (PT) je produženo kod teškog oštećenja jetre. Razlog za to je koagulacioni poremećaj koji nastaje usled smanjene sinteze faktora koagulacije, smanjenja broja trombocita i deficita vitamina K. Smanjeni broj trombocita nastaje zbog hipersplenizma, a deficit vitamina K zbogolestaze, poremećaja varenja i apsorpcije liposolubilnih vitamina.

Serumski bilirubin je pokazatelj funkcije sekrecije jetre. U početku bolesti, pri oštećenju manjeg stepena, u serumu dominira konjugovani bilirubin. U terminalnom stadijumu insuficijencije jetre ukupni bilirubin je povećan na račun povećanja nekonjugovanog bilirubina. Tada su sve funkcije hepatocita u metabolizmu žučnih boja oštećene (preuzimanje, konjugacija i ekskrecija bilirubina).

Makrocitoza sa MCV većim od 100 je posledica direktnog dejstva alkohola na koštanu srž. Malnutricija, koja dovodi do deficita folata, takođe je uzrok makrocitne anemije.

Trombocitopenija može da bude posledica direktnog toksičnog dejstva alkohola na koštanu srž ili je posledica splenomegalije. Neutrofilna leukocitoza može da bude prisutna kod alkoholnog hepatitisa i pokazatelj je infekcije i to, pre svega, izražene pneumonije ili izraženog peritonitisa (17,18).

### Dijagnostički markeri fibroze

Alkoholnu cirozu jetre karakterišu promene serumskih enzima, koje se sreću kod alkoholne

masne jetre i alkoholnog hepatitisa, kao i pojava specifičnih markera za fibrozu. Fibroza je nespecifičan odgovor na oštećenje koje podrazumeva sintezu ekstracelularnog matriksa (ECM). ECM predstavlja grupu makromolekula, kolagene i nekolagene-glikoproteine, faktor rasta matriksa, glikozaminglikane, proteoglikane i matriks proteine (19). U procesu fibrogenoze dešavaju se i kvantitativne i kvalitativne promene. Ukupni sadržaj kolagena u jetri povećava se 3-10 puta. Kvalitativne promene uključuju: povećanje filament formirajućeg kolagena (tip I, III i IV), nefilament formirajućeg kolagena (tip IV i VI), glikoproteine (fibronektin, laminin, osteonektin, tenascin, fon Vilebrand faktor), proteoglikane i glikozaminglikane (perlekan, dekorin, agrekan, lumikan i fibromodulin).

Rezultat je zamena matriksa male gustine sa matriksom velike gustine intersticijalnog tipa. U parenhimu jetre je narušen metabolizam, sinteza i funkcija hepatocita, kao i stelatnih i endotelnih ćelija.

Centralni vodeći događaj u patologiji jetre je proces aktiviranja stelatnih ćelija jetre, koji dovodi do fibroze jetre.

Aktiviranje stelatnih ćelija podrazumeva dva koraka, pokretanje "preinflamatorne faze" i promene kao što su proliferacija, hemotaksa, fibrogenaza, kontraktilnost, degradacija matriksa, gubitak retinoida i oslobađanje WBC hemokina i citokina. Marker fibroze su direktno uključeni u taloženje i razlaganje ECM, odnosno u proces fibrogenoze i fibrolize jetre (20,21).

Oni uključuju markere i enzime metabolizma taloženja i razgradnje matriksa, proliferacije veziva, kao i citokine i hemokine. Svaka faza procesa fibroze jetre zahteva prisustvo specifičnih citokina, hemokina ili drugih biološki aktivnih posrednika. Marker fibroze mogu se klasifikovati u skladu sa njihovom molekularnom strukturom. To su uglavnom komponente fibroznog tkiva, razni tipovi kolagena i njihovi prekursori, fibrilarni proteini, kao i enzimi uključeni u razgradnju vezivnog tkiva (22-26). Marker fibroze se dele na: markere taloženja u matriksu, markere razlaganja matriksa i citokine sa hemokinima (tabela 1).

### Markeri taloženja u matriksu

Kolagen I je fibril formirajući tip kolagena koji nastaje postranslacionom modifikacijom

prokolagena I. Tokom sinteze kolagena, dejstvom enzima prokolagen C i N proteinaza, prokolagen trpi enzimске promene na karboksi i amino terminalnim krajevima. Peptidi se oslobađaju u serumu kao prokolagen tip I karboksi-terminalni peptid i prokolagen tip III amino-terminalni peptid. Oni se koriste kao mera taloženja u matriksu (26).

Prokolagen tip I karboksi-terminalni peptid (P I CP) je fragment koji se dobija cepanjem prokolagena I delovanjem peptidaze pre sekrecije iz fibrocita. Zbog toga određivanje C-terminalnog peptida prokolagena I može poslužiti kao mera za deponovanje kolagena I. Kolagen I sa kolagenom III je glavna komponenta ukupnog kolagena u fibroziranoj jetri. Kolagen tipa I i III se proteolitički razgrađuju. Prokolagena tip I karboksi-terminalni peptid je značajno povišen kod ciroze i ukazuje na oštećenje jetre alkoholne etiologije (27).

Prokolagen tip III amino-terminalni peptid (P III NP). Prokolagen III se sintetiše u fibroblastima kao biosintetski prekursor kolagena III. N-terminalni peptid se dobija pri konverziji prokolagena III u kolagen III u ekstracelularnom prostoru. Postoji korelacija između nivoa ovog markera i stepena fibroze jetre u alkoholnom oštećenju jetre, virusnim hepatitisima i primarnoj bilijarnoj cirozi (28).

Kolagen IV je glavna komponenta bazalnih membrana. Javlja se u vidu tetramernih agregata. Za razliku od kolagena tipa I i III, koji se proteolitički obrađuju, kolagen tip IV se netaknut deponuje u ekstracelularnom matriksu.

Tip IV kolagena odražava stanje ekstracelularnog matriksa. Povećava se 14 puta tokom fibrogenoze u jetri. Najčešće se koristi u praksi.

Tip IV kolagen u serumu je u pozitivnoj korelaciji sa stepenom fibroze jetre, kod bolesnika sa hroničnim virusnim hepatitisom i alkoholnim oboljenjem jetre. Osetljiv je indikator prisustva hemohromatoze kod alkoholne ciroze. Vrednost veća od 110 ng/ml predviđa fazu F2, dok vrednost veća od 130 ng/ml predviđa fazu F3 ciroze (29,30)..

Protil hidrosilaza katalizuje proces hidrosilacije protil ostataka u prokolagenu u hidroksiprolin. Deficit vitamina E i selena sa povećanjem aminoterminalnog prokolagen III peptida ukazuje na aktivnu hepatičnu fibrozu.

Tabela 1. Markeri fibroze

Markeri taloženja u matriksu	Kolageni	prokolagen tipa I, III i IV, kolagen tip VI
	Glikoproteini i glikozaminoglikani	laminin i hijaluronska kiselina
Markeri razgradnje matriksa	Enzimi	kolagenpeptidaza, prolilhidrosilaza, monoaminoooksidaza, lizilhidrosilaza
	Matriks-metaloproteinaze i njihovi inhibitori	MMP-2, TIMP-1, TIMP-2, sICAM-1, sVCAM-1 i dr.
Citokini i hemokini fibroze jetre	Transformišući faktor rasta-β1	TGF-β1
	Trombocitni faktor rasta	PGF

Laminin. Jedan od glavnih glikoproteina bazalne membrane je laminin, koji se sintetizuje u hepatocitima i sinusoidnim ćelijama. Laminin se povećava tokom fibroze, zbog povećane sinteze laminina u jetri i nedostatka njegove degradacije od strane endotelnih ćelija jetre. Tokom fibroze se akumulira oko krvnih sudova, perisinusoidalno i oko portalnog trakta.

U korelaciji je sa progresijom fibroze jetre i stepenom zapaljenja kod hroničnog hepatitisa C. U korelaciji je i sa serumskim nivom ALT koji odražava stepen oštećenja jetre, posebno kod ciroze. Superiornije odražava stepen oštećenja jetre od serumskog nivoa ALT. Serumski nivo laminina odražava gradijent portalnog pritiska u jetri, kao i u veni porte (31,32). Predloženo je da merenje koncentracije laminina u serumu bude osetljiv test za određivanje stepena fibroze jetre, kao i stepen razvoja portalne hipertenzije.

Hijaluronska kiselina (HA) je glukozaaminoglikan, komponenta ECM, koja se sintetizuje u hepatocitima. U normalnim okolnostima endotelne ćelije sinusoida jetre sintetišu i degradiraju hijaluronsku kiselinu. Visok nivo serumске HA otkriven je kod bolesnika sa oboljenjem jetre različite etiologije. Izraženo je povećan kod bolesnika sa cirozom. Kada je serumski nivo manji od 60 mg / l, isključuje se izražena ciroza i izražena fibroza vena. Identifikuje se rana fibroza. Kada je serumski nivo oko 85mg/l seruma, HA ima osetljivost od 64,5% za nastanak izražene fibroze jetre. Kada je vrednost oko 110mg/l, HA ima osetljivost od 79,2% za nastanak izražene fibroze jetre (33,34). Određivanje nivoa laminina i HA ima prognostički značaj kod komplikacija ciroze jetre, kao što su hepatična encefalopatija, ascites i portala venska tromboza.

### Markeri razlaganja matriksa

Ekstracelularni matriks je aktivno tkivo, u kome se odvija dinamičan proces, što sinteza i razlaganje matriksa. To dovodi do remodeliranja ECM. Veoma je teško napraviti jasno razliku između markera taloženja i markera razlaganja ECM. U serumu ovi markeri reflektuju istovremeno oba procesa, a ukupna masa ECM prolazi kroz proces adaptacije (35).

Proizvodi razlaganja matrice su rezultat aktivnosti familije enzima matriks metaloproteinaza (MMPS). Sintetizovani intracelularno se izlučuju kao proenzimi MMPS. Aktiviraju se proteolitičkim dejstvom membranskog tipa matriks metaloproteinaza 1 (MT1-MMP) ili dejstvom plazmina, a inhibišu se vezivanjem za specifične tkivne inhibitore (TIMPs).

S obzirom na specifičnost prema supstratu postoji pet kategorija MMPS: intersticijalne kolagenaze (MMP-1, 8, 13), gelatinaze (MMP-2, 9 i proteini aktivacije fibroblasta), stromelizin (MMP-3, 7, 10, 11), membranski tip (MMP-14, 15, 16, 17, 24, 25) i metaloelastaze (MMP-12). MMPS i njihovi inhibitori uključeni su u kontrolu degradacije matriksa.

Kod hroničnih bolesti jetre istraživanje je usmereno na MMP-2 i metaloproteinaze 1 ili 2 membranskog tipa, koje aktiviraju latentne MMP-2, TIMP-1 i TIMP-2 (36). MMP-1 pokazuje specifičnost za intersticijalni kolagen tipa I i III supstrat, dok MMP-2 pokazuje specifičnost za kolagen tip IV, V, VII, X, elastin i fibronektin supstrat.

TIMPs mogu nepovratno da vežu proenzim ili aktivne oblike MMPS i da ih inaktiviraju. Višak sintetisane TIMPs u odnosu na MMPS, može biti važan faktor za napredovanje fibroze jetre. Stelatne ćelije jetre su glavni izvor MMP-2 u humanoj jetri. Za aktiviranje MMP-2 potrebna je reakcija hepatocita. TIMP-1 proizvode i stelatne ćelije i hepatociti (37,38).

Jedna studija je pokazala da je nivo MMP-2 povišen samo kod razvijene ciroze, dok je TIMP-1 imao dijagnostički značaj u otkrivanju rane faze fibroze. Serumski nivo TIMP-1 može biti značajan i za procenu fibrogeneze jetre, koja je u vezi sa aktivnim inflamatornim aktivnostima. Ova studija je pokazala da nivo TIMP-1 ima jaku korelaciju sa inflamatornim procesom, kao i da nivo MMP-2 nema veze sa fazom fibroze u necirotičnoj jetri (39). Druge studije su pokazale da nivo serumskog MMP-1 opada sa stepenom fibroze jetre i stepenom inflamacije. Visok nivo MMP-1 u serumu je kod bolesnika u podmakloj fazi fibroze. Odnos TMP-1/MMP-1 može biti koristan u dijagnozi fibroze jetre (39).

### Citokini i hemokini fibroze jetre

Transformišući faktor rasta- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1) je homodimetrički polipeptid, koji se sekretuje u vidu neaktivne forme koja zahteva aktivaciju. Ima pleotropični efekat na receptore membrana širokog spektra ćelija. U patologiji jetre, TGF- $\beta$ 1 je najvažniji podsticaj za sintezu ECM od strane stelatnih ćelija i takođe je inhibitor rasta i proliferacije hepatocita.

U biopsiji jetre, kod bolesnika sa hroničnim oštećenjem jetre, TGF- $\beta$ 1 i RNK nivoi su u korelaciji sa informacionom RNK tipa kolagena I (40,41). Postoje ograničenja serumskog nivoa TGF- $\beta$ 1 zbog vezivanja TGF- $\beta$ 1 za mesta oštećenog ECM i oštećenog vaskularnog endotela. Ograničenja su i u vezi sa zaplenom od strane rastvorljivih proteina i komplikovanja čišćenja uzorka TGF- $\beta$ 1.

Ovi faktori objašnjavaju zašto plazma nivo TGF- $\beta$ 1 je od dijagnostičkog značaja.

Neke studije su pokazale dobru korelaciju između ukupnog nivoa TGF- $\beta$ 1 serumu i stepena progresije fibroze. Neki autori postavljaju graničnu vrednost nivoa TGF- $\beta$ 1 za prognostički značaj kod bolesnika bez progresije fibroze u odnosu na one, sa progresijom bolesti. Nivo TGF- $\beta$ 1 ispod 75 ng/ml ukazuje na stabilan tok bolesti (42,43).

Trombocitni faktor rasta (PGF) je glavni stimulan za proliferaciju i migraciju stelatnih ćelija nakon oštećenja jetre. PGF-BB je glavna podjedinica sa najvažnijom ulogom u signalizaciji puta u stelatnim ćelijama. U jednoj studiji

pokazano je da najveći značaj za procenu fibroze jetre ima serumski nivo PGF-BB (44).

Može da se zaključi da se analizom serumskih biomarkera vrši procena rizika zdravstvenih problema kod alkoholičara. Analiza biomarkera doprinosi razumevanju patogeneze bolesti izazvane alkoholom, praćenju prirodnog razvoja bolesti, kao i dijagnozi i prognozi bolesti. Time se daje doprinos poboljšanju terapije kao i

poboljšanju samog ishoda lečenja bolesti. Istovremenim korišćenjem kombinacija markera taloženja i razlaganja ECM povećava se tačnost u postavljajući dijagnoze stepena razvoja fibroze. Na taj način može da se proceni proces remodeliranja i adaptacije matriksa. Određivanje markera u serumu radi se zbog kontrole unosa alkohola, što treba da utiče na smanjenje alkoholnog oštećenja jetre.

## Literatura

1. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med.* 2008 ; 168(6): 649-56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Singh GK, Hoyert DL. Social epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis mortality in the United States, 1935-1997: trends and differentials by ethnicity, socioeconomic status, and alcohol consumption. *Hum Biol.* 2000; 72(5): 801-20. [[PubMed](#)]
3. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2010 ; 51(1): 307-28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Nikolic J. Oštećenje jetre alkoholom. Monografija. Nis: Medicinski fakultet; 1999.
5. Yang SS. Alcoholic liver disease: clinical and sono graphic features. *J Med Ultrasound.* 2008; 16: 140-9.
6. Adachi M, Brenner DA. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis.* 2005 ; 23: 255-63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Menon KV, Gores GJ, Shah VH. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of alcoholic liver disease. *Mayo Clin Proc.* 2001 ; 76(10): 1021-9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010 ; 51: 1675-82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Huang YW, Hu JT, Yang SS. Complications of alcoholic liver cirrhosis: active assessment by endoscopy and sonography. *Hepatology.* 2010 ; 52: 1864-5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Dib N, Oberti F, Calès P. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *CMAJ.* 2006 ;174(10):1433-43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology.* 2009 ; 49: 2087-107. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Porto pulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet.* 2004 ; 363: 1461-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009 ; 361: 1279-90. [[PubMed](#)]
14. Yoon YH, Yi H, Grant BF et al. Surveillance Report #60: Liver Cirrhosis Mortality in the United States, 1970-99. Washington, DC: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2002.
15. Niemelä O. Biomarkers in alcoholism. *Clin Chim Acta.* 2007 ; 377: 39-49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Hietala J, Puukka K, Koivisto H, Anttila P, Niemelä O. Serum gamma-glutamyl transferase in alcoholics, moderate drinkers and abstainers: effect on GT reference intervals at population level. *Alcohol Alcohol.* 2005 ; 40: 511-4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ.* 2005 ; 172(3): 367-79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Conigrave K, Davies P, Haber P, Whitfield J. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction.* 2003 ; 98: 31-43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem.* 2000 ; 275: 2247-50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to bedside. *J Hepatol.* 2003 ; 38: S38-53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Arthur MJ. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastro enterology.* 2002 ; 122(5): 1525-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol.* 2005 ;42 : S22-36. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clin Chim Acta.* 2007 ; 381(2): 107-13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Jarcuska P, Janicko M, Veselíny E, Jarcuska P, Skladaný L. Circulating markers of liver fibrosis progression. *Clin Chim Acta.* 2010 ; 411(15-16): 1009-17. [[PubMed](#)]
25. Ponomarenko Y, Leo MA, Kroll W, Lieber CS. Effects of alcohol consumption on eight circulating markers of liver fibrosis. *Alcohol Alcohol* 2002 ; 37(3): 252-5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Nieto N, Friedman SL, Cederbaum AI. Cytochrome P450 2E1-derived reactive oxygen species mediate paracrine stimulation of collagen I protein synthesis by hepatic stellate cells. *J Biol Chem.* 2002 ; 277: 9853-64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Grigorescu M. Noninvasive Biochemical Markers of Liver Fibrosis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006 ; 15(2): 149-59. [[PubMed](#)]
28. Walsh KM, Fletcher A, MacSween RN, Morris AJ. Comparison of assays for N-amino terminal propeptide of type III procollagen in chronic hepatitis C by using receiver operating characteristic analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11(8): 827-31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Murawaki Y, Koda M, Okamoto K, Mimura K, Kawasaki H. Diagnostic value of serum type IV

- collagen test in comparison with platelet count for predicting the fibrotic stage in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 ; 16(7): 777-81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Veidal SS, Karsdal MA, Nawrocki A, Larsen MR, Dai Y, Zheng Q et al. Assessment of proteolytic degradation of the basement membrane: a fragment of type IV collagen as a biochemical marker for liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011 ; 4:22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Castera L, Hartmann DJ, Chapel F, Guettier C, Mall F, Lons T et al. Serum laminin and type IV collagen are accurate markers of histologically severe alcoholic hepatitis in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2000 ; 32(3): 412-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Körner T, Kropf J, Gressner AM. Serum laminin and hyaluronan in liver cirrhosis: markers of progression with high prognostic value. *J Hepatol.* 1996 ; 25: 684-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Guéchet J, Poupon RE, Poupon R. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis. *J Hepatol.* 1995 ; 22: S103-6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Pares A, Deulofeu R, Gimenez A et al. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology.* 1996 ; 24: 1399-403. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis.* 2001 ; 21: 351-72. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Boeker KH, Haberkorn CI, Michels D, Flemming P, Manns MP, Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chim Acta.* 2002 ; 316(1-2): 71-81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Kirimlioglu H, Kirimlioglu V, Yilmaz S. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in donor liver, cirrhotic liver, and acute rejection after human liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008 ; 40: 3574-7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Walsh KM, Timms P, Campbell S, MacSween RN, Morris AJ. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases -1 and -2 (TIMP-1 and TIMP-2) as noninvasive markers of liver disease in chronic hepatitis C: comparison using ROC analysis. *Dig Dis Sci.* 1999 ; 44(3): 624-30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Boeker KH, Haberkorn CI, Michels D, Flemming P, Manns MP, Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chim Acta.* 2002 ; 316(1-2): 71-81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Friedman SL. Cytokines and fibrogenesis. *Semin Liver Dis.* 1999 ; 19(2): 129-40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis.* 2001 ; 21: 397-416. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Nelson DR, Gonzalez-Peralta RP, Qian K, Xu Y, Marousis CG, Davis GL et al. Transforming growth factor-beta 1 in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 1997 ; 4(1): 29-35. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Breitkopf K, Lahme B, Tag CG, Gressner AM. Expression and matrix deposition of latent transforming growth factor beta-binding proteins in normal and fibrotic rat liver and transdifferentiating hepatic stellate cells in culture. *Hepatology.* 2001 ; 33: 387-96. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Zhang BB, Cai WM, Weng HL, Hu ZR, Lu J, Zheng M et al. Diagnostic value of platelet derived growth factor-BB, transforming growth factor-beta1, matrix metalloproteinase-1, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in serum and peripheral blood mononuclear cells for hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2003 ; 9(11): 2490-6. [[PubMed](#)]

## COMPLICATIONS OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE AND DIAGNOSTIC MARKERS

*Vanja Ničković<sup>1</sup>, Jelenka Nikolić<sup>2</sup>, Gordana Kocić<sup>2</sup>, Milena Ilić i Boris Đinđić<sup>3</sup>*

Alcoholism is one of the leading diseases affecting people's health and immunity worldwide. Nearly 30 thousand people in the USA die from chronic liver damage. The liver is the central organ in the metabolism of alcohol. Alcohol is primarily a hepatotoxic agent. Hepatotoxicity of alcohol is clinically manifested by the development of alcoholic fatty liver, alcoholic hepatitis and alcoholic cirrhosis. It is characterized by appropriate symptomatology, depending on the degree of liver damage. Excessive use of alcohol for a long period of time, along with malnutrition, genetic and ethnic predisposition, leads to alcoholic cirrhosis and the development of its complications. Portal hypertension damages other organs and organ systems, causing hepatopulmonary syndrome, hepatorenal syndrome, hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, etc.

For these reasons, alcoholism reduction is given priority, as well as reduction of morbidity and mortality of people with alcoholic chronic liver damage. Therefore, early diagnosis of alcohol abuse is necessary, as well as timely diagnosis of different degrees of alcoholic liver damage.

The diagnosis of chronic alcoholic liver damage is set on the basis of confirmed data of alcohol consumption; liver function test (serum markers aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, prothrombin time, serum bilirubin and albumin level); serum markers of liver fibrosis. Fibrosis markers are directly involved in sedimentation and dissolution of extracellular matrix, i.e. in the process of fibrogenesis and fibrinolysis of liver tissues. They include markers and enzymes of metabolism, as well as cytokines and chemokines. *Acta Medica Medianae 2011;50(4):55-61.*

**Key words:** *alcoholic liver damage, serum marker*