

## MARKERII CONSUMULUI NOCIV DE ALCOOL ÎN DIAGNOSTICUL BOLII HEPATICE ALCOOLICE

**Elina BERLIBA,**

Disciplina Gastroenterologie, Departamentul  
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu

### Summary

#### *Harmful drinking markers in diagnosis of alcoholic liver disease*

*Alcoholic liver disease (ALD) is the main cause of liver-related mortality in Europe. Mortality from liver disease is directly proportional to population level alcohol consumption within each country in the EU. According to data published by the World Health Organization (WHO), the adult population (aged over 15 years) in Moldova consumes the largest amount (18.22 liters per capita) of pure alcohol in the world (WHO, 2011). For the diagnosis of ALD, the presence of heavy drinking, which is a prerequisite, must be confirmed through history and questionnaires and may be supplemented by blood tests. Although no single laboratory marker definitely establishes chronic alcohol consumption, carbohydrate deficient transferrin (CDT) and GGT are the most frequently used markers to detect previous alcohol consumption. Combination of these routine blood test further increases the accuracy to diagnose ALD.*

**Keywords:** *alcoholic liver disease, chronic alcohol intoxication, markers*

### Резюме

#### *Маркеры хронической алкогольной интоксикации в диагностике алкогольной болезни печени*

*Алкогольная болезнь печени (АБП) является основной причиной смертности от заболеваний печени в Европе. Смертность от болезней печени прямо пропорциональна потреблению алкоголя на уровне населения в каждой стране в ЕС. Согласно данным, опубликованным Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), взрослое население (в возрасте старше 15 лет) Республики Молдова потребляет наибольшее количество (18,22 литров на душу населения) чистого алкоголя в мире (ВОЗ, 2011). Диагностика АБП основана на выявлении хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) с помощью анамнеза, тестировании пациентов, определении маркеров ХАИ в крови. Хотя ни один маркер, безусловно, не устанавливает хроническое злоупотребление алкоголем, среди высокоспецифичных, в отношении алкогольной этиологии поражения печени, лабораторных показателей рассматривают углеводдефицитный*

*(десуализированный) трансферрин сыворотки крови и гаммаглобулинотранспептидаза (ГГТП). Сочетание этих маркеров увеличивает точность диагностирования АБП.*

**Ключевые слова:** *алкогольная болезнь печени, хроническая алкогольная интоксикация, маркеры*

### Introducere

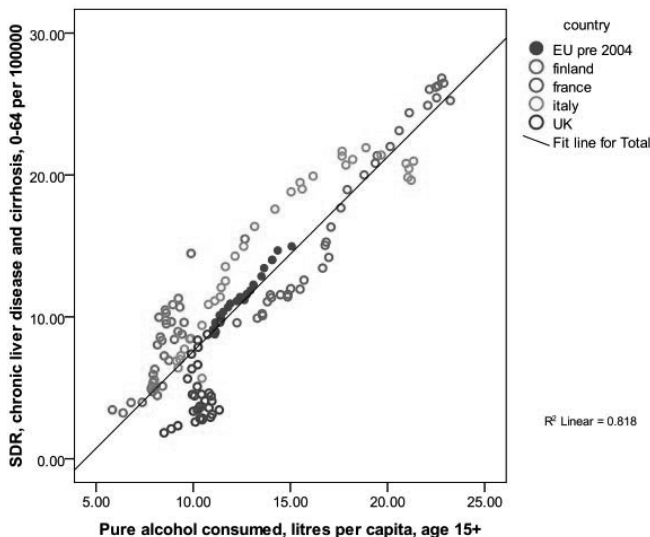
Consumul nociv de alcool constituie una din cele mai importante preocupări sociale și de sănătate atât la nivel global și regional, cât și la nivel național. Alcoolul, sub diferite forme, concentrații, gusturi, dar cu același tip de efecte este drogul cel mai utilizat în întreaga lume, având avantajul legalității și, mai ales, al acceptării fără rezerve de către societate, deținând de multe ori valori de ritual. Pe plan global, alcoolul este identificat ca factor de risc primordial în producerea cazurilor de mortalitate și de dizabilitate, cauzând 3,8% din totalul de decese și 4,5% din anii pierduți din viață ca urmare a dizabilității (OMS, 2009) [13]. Conform datelor OMS, anual în lume decedază 2,5 milioane de persoane din cauza consumului nociv de alcool [13].

Alcoolul dispune de potențialul de a afecta aproape toate organele corpului uman, contribuind la apariția a mai mult de 60 de maladii și la traumatisme.

Conform datelor publicate de Organizația Mondială a Sănătății, populația adultă (cu vârsta mai mare de 15 ani) din Republica Moldova consumă cea mai mare cantitate (18,22 litri pe cap de locuitor) de alcool pur din lume (OMS, 2011) [13]. Conform raportului realizat de OMS *The European health report 2012*, Republica Moldova se află pe primul loc la volumul consumului de alcool, cu un indicator de circa 21 de litri de alcool pur pe cap de locuitor. Impactul unui astfel de consum de alcool asupra sănătății populației este accentuat de faptul că în Moldova este înregistrat cel mai mare număr de decese cauzate de ciroze hepatice din Europa.

Mortalitatea prin bolile aparatului digestiv se plasează printre principalele cauze de deces în structura mortalității în țara noastră, ocupând locul trei după maladiile cardiovasculare și tumori. Riscul relativ pentru morbiditatea și mortalitatea prin ciroză hepatică crește odată cu cantitatea de alcool consumat pe zi [12]. Cel mai important factor de mediu ce influențează producerea cirozei hepatice alcoolice este consumul de alcool per se, afișând o relație clară între cantitatea de alcool și riscul de ciroză alcoolică. Studiile efectuate au arătat că steatoza alcoolică este întâlnită la aproximativ 60% din subiecții care beau > 60 g/zi, iar riscul de a dezvolta ciroza este cel mai mare în rândul celor cu un consum de alcool pur > 120 g/zi [3, 4].

### Relația dintre mortalitatea prin bolile ficatului și nivelul consumului de alcool al populației:



În diagrama de mai sus vedem relația dintre cota-standard de decese prin bolile ficatului (la 100.000) și consumul de alcool global (litri alcool pur pe cap de locuitor, vârstă 15+) în 4 țări din UE (2004), cu cele mai mari creșteri sau scăderi în mortalitate prin bolile ficatului între 1970 și 2008 (datele sunt din: World Health Organisation. *European Health for All database (HFA-DB)*: <http://data.euro.who.int/hfad/> [1]).

Pacienții cu patologie hepatică alcoolică prezintă tablouri clinice diverse, pe măsura variabilității morfopatologiei acesteia, influențate de stadiul evolutiv al bolii, de prezența unui consum de alcool excesiv acut, de boli extrahepatice induse de alcool. Stabilirea diagnosticului de boală hepatică alcoolică este dificil și prin faptul că mai mult de 50% din pacienți neagă consumul excesiv de alcool și, totodată, nu există un marker sigur care ar argumenta etiologia alcoolică a patologiei hepatice. În contextul argumentelor expuse, prezintă un interes deosebit studierea particularităților clinice ale patologiei hepatice alcoolice și a markerilor consumului de alcool, necesari pentru recunoașterea cât mai timpurie a patologiei hepatice alcoolice și pentru preîntâmpinarea lezării hepatice grave.

Scopul studiului constă în evaluarea markerilor consumului nociv de alcool la pacienții cu patologie hepatică cronică.

#### Material și metode

Pacienții au fost selectați pe baza unui protocol de studiu, care a inclus date anamnestice (chestionar de studiu), date clinice obiective și explorări paraclinice. Pentru aprecierea stării de intoxicație alcoolică cronică, s-au folosit chestionarele CAGE, AUDIT, care sunt cele mai cunoscute și aprobate teste pentru detectarea consumului ascuns de alcool, cu potențial informațional major. Astfel, în studiu au fost incluși 64

de pacienți care, în funcție de prezența sau absența consumului excesiv de alcool conform rezultatelor chestionării, au fost repartizați în 2 loturi.

Primul lot consta din 34 pacienți, la care a fost apreciată prezența intoxicației cronice cu alcool și a fost stabilit diagnosticul de hepatită cronică de genă alcoolică (HCA). Bărbații au constituit majoritatea în acest lot – 58,8% (20), vârsta medie în acest grup fiind de  $48,6 \pm 1,7$  ani. Al II-lea grup a fost alcătuit din 30 de persoane, neconsumatori de alcool în doze toxice pentru ficat, la care s-a stabilit diagnosticul de hepatită cronică virală (HCV). Persoanele de sex masculin au alcătuit 53,4% (16) din acest grup, femeile – 46,6% (14); vârsta medie fiind de  $36,7 \pm 1,9$  ani. Lotul-martor a fost constituit din 20 de persoane sănătoase – 55% (11) bărbați și 45% (9) femei, fără patologie hepatică și gastrointestinală sau consum de alcool.

Gradul de afectare hepatică a fost evaluat prin cercetări de laborator ce reflectă sindroamele patologice hepatice de bază. Toți subiecții incluși în studiu au fost examinați clinic, s-au efectuat investigațiile de laborator conform sindroamelor de afectare hepatică, examene instrumentale – ecografia abdominală, scintigrafia hepatică, FGDS. Pentru evaluarea hepatitei virale s-au determinat markerii serici ai infecțiilor virale B, D și C prin metoda imunoenzimatică. Au fost investigați markerii utili pentru atestarea consumului de etanol – gama-glutamyltranspeptidaza (GGTP), glutamatdehidrogenaza (GDH), alcooldehidrogenaza (ADH) și dozarea transferinei carbohidrat deficiente (CDT).

#### Rezultate și discuții

Studiind indicii de laborator ai sindroamelor patologice hepatice, au fost evidențiate unele particularități interesante, care ar deosebi hepatita cronică indusă de alcool de cea virală. Astfel, cercetarea sindromului citolitic a relevat hipertransaminazemie marcată în ambele loturi, dar mai evidentă în hepatita virală, unde activitatea ALT ( $111,7 \pm 13,6$  U/l) a depășit veridic valorile respective ale persoanelor sănătoase ( $p < 0,001$ ), precum și ale pacienților cu HCA ( $p < 0,01$ ), la care ALT a constituit  $67,7 \pm 8,8$  U/l. Nivelul AST atât în HCA ( $61,36 \pm 10,4$  U/l;  $p < 0,001$ ), cât și în HCV ( $76,65 \pm 7,9$  U/l;  $p < 0,001$ ) a fost înalt comparativ cu lotul-martor, dar nu au fost constatate deferențe statistice între grupurile cercetate. Coeficientul AST/ALT la pacienții cu HCA a constituit  $0,94 \pm 0,07$ , fiind crescut comparativ cu HCV –  $0,71 \pm 0,05$  ( $p < 0,01$ ).

Cercetarea sindromului colestatic a relevat modificări mai evidente la pacienții cu HCA. S-a constatat o tendință de creștere a valorilor bilirubinei totale ( $27,19 \pm 2,9$  mcmol/l) și ale fracției conjugate ( $7,36 \pm 1,29$  mcmol/l) față de valorile respective ale pacienților cu HCV –  $20,41 \pm 2,5$  mcmol/l și  $5,73 \pm 1,17$

mcmol/l. Nivelul fosfatazei alcaline ( $263,9 \pm 18,72$  U/l) a depășit limitele normei și s-a dovedit a fi crescut față de valoarea respectivă din lotul-martor ( $p < 0,001$ ), precum și mai majorat versus HCV, unde acest indice a constituit  $231,18 \pm 28,81$  U/l.

Merită atenție modificările spectrului lipidic, care a evidențiat majorarea trigliceridelor la bolnavii cu HCA ( $2,38 \pm 0,21$  mmol/l) comparativ cu subiecții sănătoși ( $p < 0,001$ ) și versus HCV ( $1,20 \pm 0,07$  mmol/l) ( $p < 0,001$ ). Valorile  $\beta$ -lipoproteinelor ( $65,2 \pm 3,44$  IU/l;  $p < 0,001$ ) și lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) ( $2,06 \pm 0,17$  mmol/l;  $p < 0,001$ ) la pacienții cu HCA au fost semnificativ crescute față de valorile respective la persoanele din lotul-martor. De asemenea, s-au constatat deosebiri statistic veridice cu datele similare ale pacienților cu HCV, la care valorile  $\beta$ -lipoproteinelor ( $43,22 \pm 3,0$  IU/l;  $p < 0,001$ ) și HDL ( $0,93 \pm 0,13$  mmol/l;  $p < 0,001$ ) s-au dovedit a fi mult mai scăzute.

Un rol deosebit în diferențierea diagnosticului îl are evaluarea indicilor imunității umorale. Cei mai informativi, în sensul detectării perturbărilor răspunsului imun, la pacienții cu HCA s-au dovedit a fi IgA ( $4,67 \pm 0,27$  g/l;  $p < 0,001$ ), IgM ( $2,02 \pm 0,14$  g/l;  $p < 0,001$ ), IgG ( $17,54 \pm 0,69$  g/l;  $p < 0,001$ ), valorile cărora au fost semnificativ crescute față de datele respective ale lotului-martor. O valoare semnificativă are și faptul că IgA a fost veridic crescută față de indicele similar al pacienților cu HCV ( $p < 0,01$ ).

În imunitatea umorală a pacienților cu HCV au fost constatate modificări importante, manifestate prin creșterea IgM ( $1,92 \pm 0,11$  g/l;  $p < 0,001$ ) și IgG ( $28,71 \pm 10,26$  g/l;  $p < 0,001$ ) versus valorile respective ale lotului-martor. La acești pacienți s-a apreciat cel mai înalt nivel al IgG, comparativ cu HCA ( $p < 0,01$ ).

O semnificație deosebită pentru diagnosticul diferențial al hepatitei etilice o au indicii biochimici specifici consumului de alcool –  $\gamma$ -GT și transferina carbohidrat deficientă. Astfel, la pacienții cu HCA, nivelul  $\gamma$ -GT ( $153,4 \pm 18,2$  U/l) s-a determinat semnificativ crescut versus lotul-martor ( $p < 0,001$ ), depășind acest indice de 4,8 ori, precum și la pacienții cu HCV, la care valoarea  $\gamma$ -GT a fost puțin crescută ( $68,9 \pm 6,44$  U/l;  $p < 0,001$ ). Cercetarea CDT a arătat valori esențial mărite la pacienții cu HCA ( $11,07 \pm 0,42\%$ ) comparativ cu subiecții sănătoși ( $p < 0,001$ ) și cei cu HCV, la care acest indice s-a determinat în limitele normei –  $5,17 \pm 0,2\%$  ( $p < 0,001$ ). Concomitent, valorile raportului CDT/transferină ( $5,31 \pm 0,35$ ) sunt superioare celor atestate în lotul subiecților sănătoși ( $p < 0,001$ ) și al bolnavilor cu HCV ( $p < 0,001$ ).

La pacienții cu hepatită alcoolică, activitatea GDH ( $10,46 \pm 1,35$  U/l) devansează esențial valoarea similară la persoanele sănătoase, depășind-o de 2 ori, iar nivelul ADH ( $8,95 \pm 0,79$  IU/l) a fost de 4,5 ori mai ridicat versus lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Concomitent

s-au constatat diferențe statistic veridice ale acestor indici cu valorile respective ale pacienților cu HCV ( $p < 0,001$ ). Evaluarea interconexiunilor markerilor specifici consumului de alcool a evidențiat corelații directe între nivelul  $\gamma$ -GT și GDH ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,49$ ), ADH ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,30$ ), CDT ( $p < 0,01$ ;  $r = 0,43$ ) la pacienții acestui lot.

O atenție deosebită se acordă modificărilor indicilor de laborator ai sindroamelor hepatice patologice, care ar facilita atât recunoașterea hepatopatiei alcoolice, cât și evaluarea gradului leziunilor hepatice induse de alcool. Conform surselor bibliografice, transaminazele, deși fără specificitate, sunt utile în evaluarea hepatopatiei alcoolice [7, 8]. Majoritatea cercetătorilor susțin că transaminazele sunt constant, dar moderat crescute, rareori depășind 300 U/l, la pacienții cu hepatopatie alcoolică; dacă AST depășește acest prag, trebuie suspectată altă etiologie, inclusiv virală [6, 8, 10]. La bolnavii cu HCA incluși în studiul nostru au fost determinate creșteri moderate ale aminotransferazelor, nivele mai înalte fiind depistate în hepatita cronică de etiologie virală.

Merită de menționat, însă, intervenția alcoolului în modificările markerilor ce caracterizează sindromul de colestază, expresivitatea căruia a fost mai evidentă în hepatita alcoolică versus cea virală. Etanolul influențează metabolismul bilirubinei și al sărurilor biliare, producând o scădere semnificativă a ratei de excreție a bilirubinei în bilă și o inhibiție a excreției biliare a sărurilor biliare [4]. Studiile clinice menționează creșterea ușoară sau moderată a bilirubinei serice în peste 90% din cazuri de hepatită alcoolică. Hiperbilirubinemia se produce predominant pe contul fracției conjugate și atinge concentrații deosebit de înalte în formele colestatice [8, 10]. Se menționează creșterea moderată a fosfatazei alcaline (de obicei sub 300 U/dl în absența colestazei), aceasta corelându-se cu stadiul hepatitei alcoolice, reflectând atât o creștere a turnoverului proteic în hepatocitele lezate și regenerarea activă, cât și implicarea colestazei în creșterea valorilor serice ale enzimei [7, 8, 9].

Există numeroase date în literatură care demonstrează relația dintre consumul de alcool și imactul metabolismului lipidic [2, 4, 7]. La om, ca și la animalele experimentale, administrarea de alcool determină o ușoară hiperlipemie, care interesează mai ales lipoproteinele cu densitate foarte joasă și lipoproteinele cu densitate mare (HDL) [6]. Se remarcă faptul că consumul de alcool mărește sinteza hepatică a lipoproteinelor și stimulează activitatea L-alfa-glicerolfosfat-aciltransferazei [1]. Catabolizarea lipoproteinelor cu conținut bogat în trigliceride este anormală din cauza defectului în triglicerid-lipază. Sinteza crescută a lipoproteinelor ar putea fi explicată și prin creșterea disponibilității de acizi grași, ca urmare a reducerii oxidării sau exacerării sintezelor [2, 3, 5].

Unii autori menționează și creșterea producției de glicerolipide, a activității glicosiltransferazei din aparatul Golgi și a sintezei componentei proteice a lipoproteinelor [1, 3, 5]. Sinteza colesterolului, având sediul în reticulul endoplasmatic neted, sub acțiunea stimulantă a alcoolului, apare crescută. Cele realitate condiționează alterarea metabolismului lipidic, cu hiperlipidemia prezentă în hepatopatia etilică. Studiul prezentat a evidențiat creșterea HDL ( $p < 0,001$ ), trigliceridelor ( $p < 0,001$ ) și  $\beta$ -lipoproteinelor ( $p < 0,001$ ) la pacienții cu HCA, comparativ cu valorile respective la cei cu HCV. Cercetările științifice efectuate arată creșterea HDL la majoritatea consumatorilor activi și scăderea la valori normale după o săptămână de abținere, considerând acest indice ca un criteriu suplimentar în diagnosticul leziunilor hepatice induse de alcool [4, 7, 8].

Majoritatea autorilor remarcă creșterea predominantă a IgA în hepatopatia etilică [8, 9, 11]. În studiul efectuat s-a constatat majorarea esențială a IgA în hepatita cronică alcoolică-indusă –  $4,25 \pm 0,45$  g/l versus hepatita virală cu  $3,78 \pm 0,27$  g/l ( $p < 0,01$ ). Hazanov A. (2003) evidențiază creșterea conținutului de IgA în ser la 60-70% persoane cu impregnare alcoolică prelungită în doze toxice [10]. Hepatita cronică alcoolică poate progresa spre ciroză chiar și după întreruperea consumului de alcool datorită includerii mecanismelor autoimune – sensibilizarea T-limfocitelor față de hialinul alcoolic [2, 5].

Evaluarea indicilor consumului abuziv de alcool la pacienții studiați a relevat modificări importante care ar contribui la diagnosticarea patologiei hepatice alcoolice. Valoarea  $\gamma$ -GT s-a determinat evident crescută la pacienții cu HCA față de cei cu HCV ( $p < 0,001$ ). Conform surselor bibliografice, valorile mărite ale  $\gamma$ -GT reprezintă cea mai frecventă anomalie biochimică prezentă la alcoolici, fiind condiționată de inducția enzimatică exercitată de etanol în cadrul oxidării sale microzomale prin sistemul MEOS, deși nu se ignorează și o colestază discretă la nivelul canaliculilor biliari [5, 6, 10].

Studiul nostru a estimat importanța determinării CDT la pacienții cu ficat alcoolic. În grupul cu patologii hepatice etilice, valoarea CDT a fost veridic crescută, comparativ cu valorile respective la pacienții cu patologii virale. Spre deosebire de  $\gamma$ -GT, care s-a apreciat nesemnificativ crescută și la bolnavii cu patologii hepatice virale, valoarea transferinei carbohidrat deficiente, atât la pacienții cu HCV, cât și la cei cu CHV, nu a deviat esențial de la valoarea similară la subiecții sănătoși. Surse recente consideră CDT unul dintre cei mai specifici markeri ai consumului de alcool, iar asocierea CDT și  $\gamma$ -GT asigură un grad mai înalt de certitudine în detectarea consumului zilnic de alcool și ar crește siguranța diagnosticului corect [3, 7, 9].

## Concluzii

1. Sindromul de colestază este mai pronunțat în HCA, iar sindromul citolitic predomină la pacienții cu HCV.

2. Modificările imunologice esențiale se caracterizează prin creșterea IgA la pacienții cu hepatită cronică de genă alcoolică și a IgG la cei cu hepatită cronică virală.

3. Determinarea gama-glutamyltranspeptidazei și transferinei carbohidrat deficiente poate fi utilizată ca marker de diagnostic al hepatitei cronice etilice.

## Bibliografie

1. *Alcoholic Liver Disease*. EASL postgraduate course. Barcelona. Spain, april 18-19/2012
2. Haber P, Warner Ross, Seit Devanshi et al. *Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis*. In: Journal of Gastroenterology, Hepatology, 2003, Vol. 18 (12), p. 1332-1344.
3. Kuntz E., Kuntz H.D. *Alcohol-induced liver damage*. In: Hepatology Principles and Practise. Heidelberg, Germany, 2002, p. 470-488.
4. Lieber C.S. *Alcoholic liver disease. New insights in pathogenesis lead to new treatments*. In: J. Hepatol., 2000, Vol. 32, suppl. 1, p. 113-128.
5. Maher J.J. *Alcoholic Liver Disease*. In: Feldman M., Scharshmidt F.B., Sleisenger H.M. eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases*. 6 ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1998, p. 1199-1214.
6. Trifan A., Carol Stanciu. *Alcoolul și ficatul*. În: M. Grigorescu. *Tratat de hepatologie*. București, 2004, p. 487-507.
7. Буеверов А.О. *Алкогольная болезнь печени*. Болезни печени и желчевыводящих путей. Под ред. В. Т. Ивашкина, 2002, с. 102-112.
8. Подымова С.Д. *Алкогольная болезнь печени: механизмы прогрессирования, патогенетическая терапия*. В: Лечащий врач, 2001, № 05-06, с. 18-23.
9. Хазанов А.И. *Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени*. В: Рос. Журн. Гастроэнтерол., Гепатол., Колопроктол., 2003, № 2, с. 13-20.
10. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей*. Пер. с англ. Под ред. Апросиной З., Мухина Н. Москва, 1999, с. 440-462.
11. Dumbrava V.-T., Berliba E., Lupașco I.U. *Ficatul și alcoolul*. Chișinău: „Primex Com”, 2008, 298 p.
12. EASL Clinical Practical Guidelines: *Management of Alcoholic Liver Disease*. In: Journal of Hepatology, 2012, vol. 57, p. 399-420.
13. Marcela Țirdea, Angela Ciobanu, Tudor Vasiliev, Liliana Buzdugan. *Reducerea consumului nociv de alcool: analiza cost-eficienței strategiilor de control al alcoolului în Republica Moldova*. În: Republica Moldova. Seria de lucrări în domeniul politicilor de sănătate, nr. 3, 2011.

**Elina Berliba**, dr. șt. med., conf. univ.,  
Disciplina Gastroenterologie,  
Departamentul Medicină Internă,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
Tel.: +37322791243; +37379689636  
E-mail: alina\_berliba@yahoo.com