

Ocena stężenia transformującego czynnika wzrostu (TGF- β) w surowicy krwi mężczyzn uzależnionych od alkoholu

Evaluation of transforming growth factor-beta (TGF- β) plasma levels in men with alcohol dependence

Beata Augustyńska¹, Marcin Ziółkowski¹, Lech Grodzki²,
Izabela Kubiszewska³, Beata Łangowska-Grodzka¹, Damian Czarnecki¹

¹ Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego Collegium Medicum UMK, Bydgoszcz

² Zakład Ekonomiki Zdrowia Collegium Medicum UMK, Bydgoszcz

³ Katedra i Zakład Immunologii Collegium Medicum UMK, Bydgoszcz

Abstract – Introduction. Alcohol dependence is one of the major factors involved in development of hepatic fibrosis. Since the pathomechanism of hepatic fibrosis remains the same, regardless of its etiology, attempts have been made towards the assessment of the fibrosis based on non-invasive tests. These are based on the evaluation of extracellular matrix proteins or on the plasma levels of their metabolites.

The aim of the present study was to evaluate the plasma TGH- β levels in patients with alcohol dependence, with an attempt at the assessment of its diagnostic value in regard to the state of the liver in subjects with alcohol dependence.

Method. 55 male subjects with a diagnosis of alcohol dependence were studied. The following markers were assessed: MCV; activity of AST, ALT and GGT; and plasma level of TGF- β .

Results. The plasma level of TGF- β was significantly higher in our subjects compared to the healthy control group. The prognostic value of TGF- β level assessment and its utility as a marker of activity of hepatic diseases with fibrosis remains unclear and requires further studies.

Key words: cytokines, alcoholic hepatitis, fibrosis, TGF- β

Streszczenie – Wstęp. Uzależnienie od alkoholu jest jednym z czynników o największym znaczeniu dla powstania włóknienia wątroby. Ponieważ patomechanizm włóknienia wątroby jest taki sam, niezależnie od etiologii, próbuje się prowadzić ocenę włóknienia za pomocą testów nieinwazyjnych, opartych na badaniach stężenia niektórych składników macierzy pozakomórkowej lub produktów ich metabolizmu we krwi.

Celem niniejszej pracy była ocena stężenia TGF- β u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu i próba zbadania jego użyteczności w diagnozowaniu stanu wątroby u osób z ZZA.

Metoda. Badaniami objęto 55 mężczyzn z kliniczną diagnozą uzależnienia od alkoholu. U badanych wykonano oznaczenia MCV, aktywności AST, ALT, GGT, stężenia TGF- β .

Praca sfinansowana z grantu przyznanego na badania własne przez Uniwersytet Mikołaja Kopernika, BW 12/2005.

Wyniki. Stwierdzono znamienne statystycznie wyższe stężenie TGF u badanych pacjentów w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. Wyjaśnienia wymaga prognostyczna wartość przydatności TGF- β jako markera aktywności i chorób wątroby przebiegających z włóknieniem.

Słowa kluczowe: włóknienie wątroby, uzależnienie od alkoholu, TGF- β

WSTĘP

Uzależnienie od alkoholu jest jednym z czynników o największym znaczeniu dla rozwoju włóknienia wątroby. Proces włóknienia związany jest z przebudową macierzy zewnątrzkomórkowej i poprzedza wystąpienie marskości (1).

Obecnie wiadomo, że niezależnie od pierwotnej przyczyny przewlekłego uszkodzenia wątroby, patomechanizm włóknienia jest podobny i podlega ogólnemu schematowi procesów naprawczych tkanek (2, 3, 4).

Stałe działanie czynnika uszkadzającego powoduje wielokrotne powtarzanie cyklu naprawy, prowadzące do nadmiernej akumulacji elementów tkanki łącznej. Czynnikiem uszkadzającym powoduje uruchomienie kaskady mechanizmów prowadzących do aktywacji komórek gwiaździstych – HSC (*hepatic stellate cells*) i ich transformacji do miofibroblastów produkujących największe ilości ECM (extracellular matrix) w uszkodzonej wątrobie. Znacznie mniejsze ilości tych cząsteczek są wytwarzane przez hepatocyty i komórki śródbłonka zatok (2, 3, 4, 5, 6, 7).

Przedstawia się kilka modeli aktywacji HSC i przebiegu procesu włóknienia. Najogólniej, w początkowym etapie aktywacji następuje inicjacja, faza przedzapalna powodowana głównie przez bodźce parakrynnne z sąsiadujących komórek wątroby, uwrażliwiające HSC na działanie cytokin. Następnie ma miejsce utrwalanie i kontynuowanie procesu włóknienia, co związane jest zarówno z parakrynnym, jak i autokrynnym przekazywaniem międzykomórkowym.

Efektom aktywacji HSC jest wytwarzanie elementów ECM (2, 3, 5, 7, 8, 9, 10). W przebiegu procesu włóknienia udział biorą czynniki wzrostowe, głównie TGF- β (*transforming growth factor- β*), PDF (*platelet derived growth factor*) i inne cytokiny odpowiedzialne za magazynowanie, rozmieszczenie i aktywność biologiczną białek ECM (3, 11, 12, 13).

Spśród wielu cytokin wpływających na aktywację HSC największe znaczenie przypisuje się TGF- β (3, 14). Zawsze ma miejsce stymulacja procesu przez TGF- β (1, 2) – bądź jako bezpośredniego czynnika stymulującego proliferację HSC i transformację do miofibroblastów, bądź jako czynnika powodującego bezpośrednio nasilenie ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę cząstek, elementów ECM (5).

Ponieważ patomechanizm włóknienia wątroby jest taki sam, niezależnie od etiologii, próbuje się prowadzić ocenę włóknienia za pomocą testów nieinwazyjnych, opartych na badaniach stężenia niektórych składników macierzy pozakomórkowej lub produktów ich metabolizmu we krwi (4).

Celem niniejszej pracy była ocena stężenia TGF- β u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu i próba zbadania jego użyteczności w diagnozowaniu stanu wątroby u osób z zespołem zależności alkoholowej (ZZA).

METODA

Badaniami objęto 55 mężczyzn z kliniczną diagnozą uzależnienia od alkoholu (zgodnie z ICD-10), leczonych na Oddziale Leczenia Uzależnień Katedry i Kliniki Psychiatrii CM UMK w Bydgoszczy. Badani nie byli uzależnieni od innych substancji psychoaktywnych (z wyjątkiem nikotyny); średnia wieku 43 lata, średni czas uzależnienia 11 lat.

Grupę kontrolną stanowiło 38 osób o średniej wieku 37 lat, które na podstawie wywiadu zostały zakwalifikowane jako osoby zdrowe i nie nadużywające alkoholu.

U badanych wykonano oznaczenia MCV, aktywności AST, ALT, GGT, stężenia TGF- β . Oznaczenia wartości MCV oraz aktywności enzymów wykonano testami firmy Bio Merieux; wartości referencyjne: AST 4–34 U/l, ALT 2–41 U/l, GGT 12–64 U/l, MCV 76–96 fl.

W celu oznaczenia poziomów cytokiny TGF- β wykorzystano metodę immunoenzymatyczną ELISA. Wszystkie próby oznaczano przy użyciu zestawów OptEIATM firmy Becton Dickinson. Oznaczenia dokonano w płaskodennych, 96-dołkowych, polistyrenowych mikropłytkach firmy Labsystems, które wcześniej opłaszczono monoklonalnymi, mysimi, anty-ludzkimi przeciwciałami pierwotnymi.

Absorbancję badanych prób mierzono za pomocą automatycznego czytnika typu iEMS Reader MF (Labsystems NY, Finlandia). Obliczeń dokonano przy użyciu programu komputerowego Genesis wersja 2.2, który pozwolił na analizę danych i ich przeliczenie na bezwzględne wartości stężeń wyrażone w pg/ml.

W ocenie statystycznej wyników posłużono się programem statystycznym SPSS-12.

Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy (KB/403/2004). Po przedstawieniu pełnej informacji dotyczącej badania i wyjaśnieniu celu, pacjenci i osoby zdrowe z grupy kontrolnej wyrazili zgodę na udział w nim.

WYNIKI

Dane kliniczne i biochemiczne badanych osób zebrano w tabeli 1.

Oceniono stężenie TGF- β w grupie badanych mężczyzn z ZZA i w grupie osób zdrowych. Porównanie uzyskanych wyników przedstawiono w tabeli 2.

Stwierdzono znamienne statystycznie wyższe stężenie TGF- β u badanych pacjentów w porównaniu z grupą osób zdrowych.

Na następnym etapie analizy statystycznej dokonano podziału badanych pacjentów na podgrupy w zależności od wartości MCV oraz aktywności enzymów: AST, ALT, GGT. W jednej grupie znalazły się osoby o prawidłowych wartościach ocenianych enzymów i MCV, w drugiej o wartościach przekraczających zakres normy. Następnie w obu podgrupach oceniono stężenie TGF- β , wiek i czas trwania uzależnienia.

Tabela 1.
Dane demograficzne i biochemiczne pacjentów
Demographical and biochemical data

Badany parametr <i>Variable</i>	X <i>Average</i>	SD	Zakres <i>Range</i>
Wiek <i>Age</i>	43,14	8,651	24–59
Czas trwania uzależnienia (lata) <i>Length of dependence (years)</i>	11,20	7,67	2–33
TGF pg/ml	714,49	1789	0–8787
AST U/l	36,53	25,97	14–108
ALT U/l	40,32	30,98	6–113
GGT U/l	94,57	112,80	12–559
MCV fl	97,42	4,89	87,3–110,2

Tabela 2.
Porównanie stężenia TGF w grupie badanej i kontrolnej
Comparison in levels of TGF in alcohol dependent subjects and control group

Badany parametr <i>Variable</i>	Grupa badana <i>Alcohol dependent group</i> n = 55	Grupa kontrolna <i>Control group</i> n = 38	P
	X ± SD	X ± SD	
TGF pg/ml	714,49 ± 1789,09	63,72 ± 276,75	0,029

Porównując uzyskane wyniki stężenia TGF- β w grupach o normalnej i wysokiej wartości MCV i aktywności AST, ALT i GGT, w żadnym układzie nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Uzyskane wyniki przedstawione są odpowiednio w tabelach 3, 4, 5, 6.

Tabela 3.
Porównanie stężenia TGF u pacjentów o aktywnościach AST w normie i powyżej normy
Comparison in levels of TGF in alcohol dependent patients with AST activity with normal and above normal range

Badany parametr <i>Variable</i>	Aktywność AST w normie <i>Activity of AST</i> – normal range n = 38	Aktywność AST powyżej normy <i>Activity of AST</i> – above normal range n = 17	P
	X ± SD	X ± SD	
TGF pg/ml	595,39 ± 1446,79	980,70 ± 2419,37	0,466
Wiek <i>Age</i>	43,24 ± 9,14	42,89 ± 7,66	0,886
Czas trwania uzależnienia (lata) <i>Length of dependence (years)</i>	10,61 ± 7,70	12,56 ± 7,65	0,374

Tabela 4.

Porównanie stężenia TGF u pacjentów o aktywnościach ALT w normie i powyżej normy
Comparison in levels of TGF in alcohol dependent patients with ALT activity with normal and above normal range

Badany parametr <i>Variable</i>	Aktywność ALT w normie <i>Activity of ALT</i> – normal range n = 38	Aktywność ALT powyżej normy <i>Activity of ALT</i> – above normal range n = 17	P
	X ± SD	X ± SD	
TGF pg/ml	595,39 ± 1446,79	980,70 ± 2419,37	0,466
Wiek <i>Age</i>	42,90 ± 8,98	43,63 ± 8,12	0,764
Czas trwania uzależnienia (lata) <i>Length of dependence (years)</i>	10,80 ± 7,70	12,05 ± 7,75	0,563

Tabela 5.

Porównanie stężenia TGF u pacjentów o aktywnościach GGT w normie i powyżej normy
Comparison in levels of TGF in alcohol dependent patients with GGT activity with normal and above normal range

Badany parametr <i>Variable</i>	Aktywność GGT w normie <i>Activity of GGT</i> – normal range n = 37	Aktywność GGT powyżej normy <i>Activity of GGT</i> – above normal range n = 17	P
	X ± SD	X ± SD	
TGF pg/ml	956,86 ± 2120,43	229,01 ± 517,78	0,171
Wiek <i>Age</i>	42,53 ± 8,93	44,55 ± 8,29	0,405
Czas trwania uzależnienia (lata) <i>Length of dependence (years)</i>	10,54 ± 6,80	12,59 ± 9,33	0,358

Tabela 6.

Porównanie stężenia TGF u pacjentów o wartościach MCV w normie i powyżej normy
Comparison in levels of TGF in alcohol dependent patients with MCV with normal and above normal range

Badany parametr <i>Variable</i>	Aktywność MCV w normie <i>Activity of MCV</i> – normal range n = 37	Aktywność MCV powyżej normy <i>Activity of MCV</i> – above normal range n = 17	P
	X ± SD	X ± SD	
TGF pg/ml	563,99 ± 1438,55	816,60 ± 1987,38	0,628
Wiek <i>Age</i>	43,79 ± 7,98	42,67 ± 9,1	0,648
Czas trwania uzależnienia (lata) <i>Length of dependence (years)</i>	11,68 ± 6,90	10,41 ± 7,36	0,530

Chcąc ocenić wpływ czasu trwania uzależnienia na wartości TGF- β , a także aktywności AST, ALT, GGT, MCV, dokonano podziału badanych na osoby o czasie uzależnienia do 10 lat oraz 10 lat i dłużej. Porównano wartości TGF- β , AST, ALT, GGT, MCV w obu tych grupach. Stwierdzono, że osoby o krótszym czasie trwania uzależnienia miały znamienne wyższe wartości TGF- β w porównaniu do osób o dłuższym czasie trwania, natomiast aktywności enzymów nie różniły się znamienne. Wyniki przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7.

Porównanie wartości MCV, stężenia TGF, aktywności AST, ALT, GGT u pacjentów o czasie uzależnienia krótszym niż 10 lat oraz 10 lat i dłuższym

Comparison of values of MCV, levels of TGF, activity of AST, ALT, GGT in patients with length of alcohol dependence shorter than 10 years and longer than 10 years

Badany parametr <i>Variable</i>	Czas trwania uzależnienia < 10 lat <i>Length of dependence < 10 years</i> n = 26	Czas trwania uzależnienia 10 lat i > <i>Length of dependence 10 years and ></i> n = 29	P
	X \pm SD	X \pm SD	
TGF pg/ml	1354,61 \pm 2439,42	140,59 \pm 371,82	0,011
AST U/l	33,54 \pm 22,40	39,23 \pm 28,92	0,405
ALT U/l	37,86 \pm 29,19	42,55 \pm 32,82	0,566
GGT U/l	77,82 \pm 75,39	110,20 \pm 138,54	0,279
MCV fl	97,23 \pm 4,91	97,60 \pm 4,95	0,776

Tabela 8.

Porównanie wartości MCV, wieku, czasu trwania uzależnienia, aktywności AST, ALT, GGT u pacjentów o nieoznaczalnych wartościach TGF i u pozostałych osób

Comparison of values of MCV, age, length of dependence, activity of AST, ALT, GGT in alcohol dependent subjects

Badany parametr <i>Variable</i>	Pacjenci wartości TGF = 0 <i>Patients TGF levels = 0</i> n = 41	Pacjenci wartości TGF >0 <i>Patients TGF levels >0</i> n = 14	P
	X \pm SD	X \pm SD	
Wiek <i>Age</i>	43,93 \pm 8,24	38,07 \pm 7,40	0,022
Czas trwania uzależnienia (lata) <i>Length of dependence (years)</i>	11,40 \pm 7,39	8,96 \pm 5,95	0,270
AST U/l	36,49 \pm 25,92	35,50 \pm 27,92	0,904
ALT U/l	38,85 \pm 28,50	41,29 \pm 36,51	0,799
GGT U/l	83,53 \pm 92,72	100,21 \pm 151,75	0,629
MCV fl	97,16 \pm 4,73	97,50 \pm 5,95	0,629

Na ostatnim etapie analizy dokonano porównania wieku, czasu trwania uzależnienia, wartości MCV oraz aktywności AST, ALT i GGT u badanych ze względu na poziom stężenia TGF- β . W tym celu spośród badanych wyodrębniono grupę o nieoznaczalnej wartości stężenia TGF- β i porównano wiek, czas trwania uzależnienia oraz aktywności AST, ALT i GGT z danymi uzyskanymi u pozostałych badanych. Stwierdzono, że osoby o nieoznaczalnie niskich stężeniach TGF- β były istotnie starsze od pozostałych, natomiast nie różniły się od nich co do czasu trwania uzależnienia, wartości MCV oraz aktywności AST, ALT i GGT. Wyniki przedstawiono w tabeli 8.

DYSKUSJA

Nadużywanie alkoholu jest, obok zakażeń wirusowych, jedną z najczęstszych przyczyn chorób wątroby w Polsce (8). Istotna rola w rozwiązywaniu tego problemu przypada czulej i specyficznej diagnostyce laboratoryjnej. Alkohol wpływa na bardzo wiele różnych procesów w organizmie. Organem najbardziej narażonym na toksyczne działanie alkoholu, z racji swojej funkcji metabolizującej alkohol i detoksykacyjnej, jest wątroba – większość zatem stosowanych testów służy ocenie czynności wątroby (15).

Dane epidemiologiczne dotyczące przebiegu chorób wątroby z powodu nadużywania alkoholu są zbliżone, charakter i nasilenie zmian czynnościowych może być jednak różne. U wszystkich osób nadużywających alkoholu zmieniona jest funkcja metaboliczna wątroby (16).

Wiadomo, że pierwszym etapem w przebiegu choroby alkoholowej wątroby jest stłuszczenie, może ono przejść w zapalenie wątroby, a ostatnim etapem bywa marskość. Według oceny różnych autorów stłuszczenie wątroby rozwija się u ok. 21% osób nadużywających alkoholu (17) lub u prawie wszystkich nadużywających (18), zapalenie wątroby – u ok. 10% (15) i 17% (19). Marskość, według różnych danych, powstaje u 15–20% chorych (16, 18), ale też u 7,4% chorych (17).

Pewna rozbieżność danych epidemiologicznych wynika zapewne z faktu, że cechą szczególną alkoholowych uszkodzeń wątroby jest zmienność osobnicza, zależna od wielu nie do końca wyjaśnionych czynników, które w dużym stopniu decydują o wystąpieniu objawów (17). U części osób, mimo długotrwałego spożycia alkoholu, nie dochodzi do uszkodzenia wątroby ze zmianami morfologicznymi, a jedynie do zaburzeń czynnościowych tego narządu (16).

Najbardziej charakterystycznym skutkiem nadużywania alkoholu jest stłuszczenie wątroby. Jest ono odwracalne, choć często współistnieje ze zmianami zwłóknieniowymi mogącymi prowadzić do marskości (17). Nie ma bowiem podstaw do twierdzenia, że stłuszczenie prowadzi do trwałych zmian w postaci zwłóknienia i marskości, jednak alkohol – czynnik etiologiczny stłuszczenia – jest równocześnie substancją pobudzającą zwłóknienie i różnego rodzaju uszkodzenia komórek wątroby (16).

Alkoholowe uszkodzenie wątroby nie występuje u wszystkich osób nadużywających alkoholu. W przypadku osób spożywających systematycznie znaczne ilości alkoholu uszkodzenie wątroby występuje tylko u 77% (16).

Włóknienie wątroby jest procesem dynamicznym, zależy od nasilenia i czasu trwania uszkodzenia narządu. Uznaje się, że decydującym badaniem w rozpoznaniu włóknienia wątroby jest jej biopsja. Z uwagi na inwazyjność tego badania próbuje się dokonywać oceny stanu wątroby badaniami mniej inwazyjnymi – wprowadza się oznaczenia biochemicznych wskaźników rozwijającego się procesu włóknienia (5, 11).

Udział cytokin w przebiegu chorób wątroby nie jest ostatecznie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że działają zarówno profibrogennie, jak i antyfibrogenie (3). Uznaje się wpływ wielu cytokin na pobudzenie lipocytów i ich transformacji do miofibroblastów produkujących największe ilości ECM (3, 5). Transformujące czynniki wzrostu pobudzają włóknienie (7, 10, 13, 14).

Największe znaczenie spośród cytokin przypisuje się TGF- β . Z funkcji, jakie spełnia TGF- β w organizmie do najważniejszych należy wpływ na skład substancji pozakomórkowej ECM, związanej z procesami włóknienia. W obrębie wątroby TGF- β hamuje proliferację hepatocytów, stymuluje syntezę białek macierzy zewnątrzkomórkowej, odgrywa istotną rolę w procesie apoptozy (1, 3, 12, 13, 14, 15).

Wykazano, że stężenie tej cytokiny w wątrobie wzrasta znacząco w przebiegu przewlekłych chorób wątroby, proporcjonalnie do stopnia zaawansowania włóknienia (3, 20).

Mazur i wsp. również potwierdzają podwyższone stężenie TGF- β u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby (1). Potwierdza to w swoich badaniach Gressner i wsp., uznając, że TGF może kandydować na markera fibrogenyzy w przewlekłych chorobach wątroby (21). W badaniach własnych, zgodnie z danymi z literatury, stwierdzono istotnie wyższe stężenie TGF- β u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej, co wskazywałoby na nasilenie zmian w obrębie wątroby. Ocena zaawansowania choroby wątroby wydaje się być jednak nie do określenia przy zastosowaniu stężenia TGF- β jako wyznacznika czy parametru diagnozującego.

Wyjaśnienia wymaga prognostyczna wartość przydatności TGF- β jako markera chorób wątroby przebiegających z włóknieniem.

Ograniczeniem naszej pracy jest brak kobiet w próbie badawczej.

Wnioski

1. U pacjentów z uzależnieniem od alkoholu stwierdzono istotnie wyższe stężenie TGF- β w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej.
2. Oznaczanie stężenia TGF- β w surowicy krwi pacjentów z ZZA jest testem mało przydatnym w ocenie stopnia zaawansowania choroby wątroby.
3. Wyjaśnienia wymaga prognostyczna wartość przydatności TGF- β jako markera chorób przebiegających z włóknieniem.

PIŚMIENNICTWO

1. Mazur W, Gonciarz M, Gonciarz Z (2003) Włóknienie wątroby – aspekty kliniczne. *Medycyna po dyplomie*, 12, 10, 30–39.
2. Kozłowska J (2000) Włóknienie wątroby – próby leczenia. *Terapia*, 5, 2, 17–21.
3. Kozłowska J (2000) Patogeneza włóknienia wątroby. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* CIV, 3, 603–609.
4. Kozłowska J, Łoch T, Jabłońska J, Cianciara J (2001) Biochemiczne wykładniki włóknienia w przewlekłym zapaleniu wątroby i w marskości wątroby o etiologii wirusowej. *Przegląd Epidemiologiczny*, 55, 451–458.
5. Lebensztejn DM (2003) Współczesne poglądy na patogenezę włóknienia wątroby. *Polski Merkurusz Lekarski*, XIV, 174–175.
6. Katz GG, Shear NH, Malkiewicz IM (2001) Signaling for ethanol-induced apoptosis and repair in vitro. *Clinical Biochemistry*, 34, 219–227.
7. McClain CJ, Shedlofsky S, Barve S, Hill DB (1997) Cytokines and alcoholic liver disease. *Alcohol Health and Research World*, 21, 4, 317–320.
8. Flisiak R (1999) Cytokiny w patogenezie włóknienia wątrobowego. *Przegląd Lekarski*, 56, 9, 604–607.
9. Kmiec Z (2003) Rola komórek gwiaździstych w regulacji funkcji wątroby. II. Współdziałanie z innymi komórkami w rozwoju włóknienia wątroby. *Postępy Biologii Komórki*, 1, 61–74.
10. Frank J, Witte K, Schrodll W, Schutt Ch (2004) Chronic alcoholism causes deleterious conditioning of innate immunity. *Alcohol and Alcoholism: Medical Council on Alcohol*, 39, 5, 386–392.
11. Lebensztejn DM (2001) Metody oceny i monitorowania włóknienia wątroby u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby. *Polski Merkurusz Lekarski*, XI, 66, 522–525.
12. Neuman MG (2003) Cytokines – central factors in alcoholic liver disease. *Alcohol Research and Health*, 27, 4, 307–315.
13. Neuman MG (2001) Apoptosis in diseases of the liver. *Critical Reviews in Clinical and Laboratory Science*, 38, 109–166.
14. Flisiak R, Wiercińska-Drapała A, Tynecka E (2000) Transformujący czynnik wzrostu β w patogenezie chorób wątroby. *Wiadomości Lekarskie*, LIII, 9–10, 531–536.
15. Markowski T, Arciuch LP, Zwierz K, Bakush AA (2001) Diagnostyka laboratoryjna zespołu uzależnienia od alkoholu etylowego. *Postępy Higieny Medycyny Doświadczalnej*, 55, 113–120.
16. Habor A (1996) Alkoholowe uszkodzenie wątroby. *Medipress Gastroenterologia*, 1, 2–7.
17. Dróżdż R (2001) Problemy diagnostyki laboratoryjnej związane z konsumpcją alkoholu. *Badanie i Diagnostyka*, 7, 12, 81–85.
18. Diehl AM (1999) Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease*, 19, 221–229.
19. Węgrzynek I, Żulikowska E, Pach D, Szczepański W (2004) Stan czynnościowy i morfologiczny wątroby u osób ostro zatrutych alkoholem i przewlekłe od niego uzależnionych. *Przegląd Lekarski*, 61, 4, 229–234.
20. Beck B (2005) Współczesne poglądy na proces włóknienia wątroby. *Diagnostyka Laboratoryjna*, 41, 95–106.
21. Gressner AM, Yagmur E, Lahme B, Gressner O, Stanzel S (2006) Connective tissue growth factor in serum as a new candidate test for assessment of hepatic fibrosis. *Clinical Chemistry*, 52 (9), 1815–1817.

Adres do korespondencji

Beata Augustyńska

ul. Waryńskiego 31, 85-320 Bydgoszcz

e-mail: augustynska@op.pl

otrzymano 31.01.07

przyjęto do druku 17.04.07