

# Alkoholni steatohepatitis

---

Ćosić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:405345>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-15**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Ćosić**

# **Alkoholni steatohepatitis**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Lucije Virović Jukić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## Korištene kratice

ADH – alkoholna dehidrogenaza

AF – alkalna fosfataza

ALT – alanin-aminotransferaza

AST – aspartat-aminotransferaza

CT – kompjutorizirana tomografija

CDT – ugljikohidratima deficijentni transferin (engl. carbohydrate-deficient transferrin)

DF – Maddreyjeva diskriminantna funkcija (engl. Maddrey discriminant function)

GAH – Glasgow skor za alkoholni hepatitis (engl. Glasgow alcoholic hepatitis score)

GGT – gama-glutamil transferaza

IL-1 – interleukin-1

IL-6 – interleukin-6

INR – internacionalni normalizirani omjer (engl. international normalised ratio)

MCV – prosječni volumen eritrocita (engl. mean corpuscular volume)

MR – magnetska rezonancija

NAD<sup>+</sup> - nikotinamid-adenin-dinukleotid

PV – protrombinsko vrijeme

TGF- $\beta$  – transformirajući čimbenik rasta  $\beta$

TNF- $\alpha$  – čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (engl. tumor necrosis factor)

UZV – ultrazvuk

## Sadržaj

### Sažetak

### Summary

1. Uvod.....	1
2. Patofiziologija.....	2
3. Patologija.....	4
4. Klinička slika.....	5
5. Dijagnoza.....	7
5.1. Anamneza i fizikalni pregled.....	7
5.2. Laboratorijske pretrage.....	8
5.3. Ultrazvuk.....	10
5.4. Kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonanca.....	12
5.5. Biopsija.....	12
6. Liječenje.....	14
6.1. Standardna konzervativna terapija.....	14
6.1. Kortikosteroidi.....	16
6.2. Pentoksifilin.....	17
6.3. Transplantacija jetre.....	17
6.4. Eksperimentalne mogućnosti.....	19
7. Prognoza.....	22
Zaključak.....	24
Zahvale.....	25
Literatura.....	26
Životopis.....	29

## Sažetak

Naslov: Alkoholni steatohepatitis

Autor: Iva Ćosić

Alkoholni steatohepatitis predstavlja oblik alkoholom uzrokovanog oštećenja jetre, jedne od najčešćih jetrenih bolesti današnjice, koja se javlja kao posljedica dugotrajne i prekomjerne konzumacije alkohola. Alkoholna bolest jetre obuhvaća nekoliko entiteta, od najblaže steatoze preko alkoholnog hepatitisa s progresivnom fibrozom, do najtežeg oblika, ciroze. Redovita konzumacija štetnih količina alkohola rezultira masnom promjenom jetre koja može progredirati u upalu, fibrozu i cirozu. Alkoholni hepatitis akutna je upala jetre povezana s visokim morbiditetom i mortalitetom koja se može pojaviti u bolesnika sa steatozom ili cirozom uzrokovanom alkoholom. Patogeneza alkoholne bolesti jetre je multifaktorijska, a uključuje genetske čimbenike, oštećenje hepatocita alkoholom, reaktivnim kisikovim metabolitima i utjecaj crijevne mikrobiote. Rezultat je steatoza te regrutiranje i aktivacija makrofaga i neutrofila u jetri koji pokreću sekundarnu ozljedu jetre. Na koncu, alkohol i proupalni citokini stimuliraju stielatne stanice, odnosno razvija se progresivna fibroza. Alkoholni steatohepatitis karakteriziraju simptomi poput naglog nastupa ikterusa, anoreksije, umora, slabosti, hepatomegalije i blagih znakova sistemske upale. Iako biopsija pruža definitivnu dijagnozu, alkoholni steatohepatitis obično se dijagnosticira pomoću kliničke slike, laboratorijskih nalaza i slikovnih metoda, od kojih je najčešći ultrazvuk abdomena. Osim konzervativne terapije, kao što su apstinencija, nutritivna podrška i glukokortikoidi, zbog loših ishoda stalno se ispituju nove eksperimentalne mogućnosti. Istražuju se lijekovi koji ciljaju jetrenu upalu, kao što su antagonisti različitih proupalnih citokina i lijekovi koji smanjuju oksidativni stres, poput n-acetilcisteina i metodoksina. Razvijaju se i nove terapijske mogućnosti za indukciju jetrene regeneracije, te tvari koji utječu na osovinu crijeva-jetra kako bi se smanjio dotok štetnih metabolita i bakterija iz crijeva u jetru. Prognoza bolesti oslanja se na numeričke vrijednosti bodovnih sustava, a najčešće korišteni su Maddrey diskriminantna funkcija za određivanje težine bolesti i Glasgow skor za alkoholni hepatitis za uvođenje kortikosteroidne terapije.

Ključne riječi: alkoholna bolest jetre, alkoholni steatohepatitis, dijagnostika, klinička slika, terapija

## Summary

Title: Alcoholic steatohepatitis

Author: Iva Ćosić

Alcoholic steatohepatitis is part of the spectrum of alcohol-related liver disease, one of the most common liver diseases nowadays, which occurs as a result of long-term and excessive alcohol consumption. Alcoholic liver disease encompasses several entities, from steatosis to alcoholic hepatitis with progressive fibrosis, and the most severe form, cirrhosis. Regular alcohol abuse results in fatty changes of the liver that can progress into inflammation, fibrosis and cirrhosis. Alcoholic hepatitis represents an acute inflammation of the liver that is associated with high morbidity and mortality. The pathogenesis of alcoholic liver disease is multifactorial and includes genetic factors, alcohol-induced hepatocyte damage, reactive oxygen species and intestinal microbiota. The result is steatosis and the recruitment and activation of macrophages and neutrophils in the liver, which initiate secondary liver injury. Finally, alcohol and proinflammatory cytokines stimulate hepatic stellate cells, leading to progressive fibrosis. Alcoholic steatohepatitis is characterized by symptoms such as sudden onset of jaundice, anorexia, fatigue, weakness, hepatomegaly and mild signs of systemic inflammation. Although liver biopsy provides a definitive diagnosis, alcoholic steatohepatitis is usually diagnosed based on clinical presentation, laboratory and imaging (most commonly ultrasound) findings. In addition to standard therapy, such as abstinence, nutritional support and corticosteroids, new experimental options are emerging. Agents targeting liver inflammation, such as antagonists of various proinflammatory cytokines and drugs reducing oxidative stress, such as n-acetylcysteine and methadoxin, are being investigated. New therapeutic options for induction of liver regeneration are also being explored, and substances intended to target the gut-liver axis to reduce the translocation of harmful metabolites and bacteria from the gut to the liver. The prognosis of the disease relies on the numerical values of scoring systems, the most commonly used being Maddrey's Discriminant Function for determining the severity of the disease and the Glasgow Alcoholic Hepatitis Score for the introduction of corticosteroid therapy.

Key words: alcohol-related liver disease, alcoholic steatohepatitis, diagnosis, clinical presentation, treatment

## 1. Uvod

Alkoholni steatohepatitis jedan je od entiteta alkoholne bolesti jetre, a prezentira se simptomima poput ikterusa, umora, hepatomegalije i blagog sustavnog upalnog odgovora (1). Sama alkoholna bolest jetre uključuje nekoliko preklapajućih entiteta od steatoze, preko alkoholnog hepatitisa do fibroze i ciroze jetre (2). Prema podacima Svjetska zdravstvene organizacije iz 2016. godine alkohol je bio povezan s 3 milijuna smrti, dakle s 5,3% svih smrti te godine (3). Prekomjerna konzumacija alkohola rasprostranjena je najviše u istočnoj Europi i subsaharskoj Africi. Uočava se trend porasta konzumacije alkohola po glavi stanovnika. Godine 2005. on je iznosio 5,5 L po stanovniku, a 2010. 6,4 L po stanovniku. Očekuje se da će se do 2030. broj još više povećati, tj. da će biti 7,6 L (3). Najniža konzumacija alkohola uočava se u zemljama na Bliskom istoku i muslimanskim zemljama. Gruba procjena prevalencije alkoholne bolesti jetre u zapadnim zemljama je oko 6% (4). Alkoholna bolest jetre događa se u 20% alkoholičara, s tim da se češće razvija u žena i u težem obliku (5).

Prevalencija ekcesivnog epizodičkog pijenja u svijetu smanjila se s 22,6% u 2000. na 18,2% u 2016. Međutim, očekuje se porast na 23% u 2030. Ekcesivno epizodičko pijenje, veće od 60%, prisutno je u zemljama istočne Europe i subsaharske Afrike. Ekcesivno epizodičko pijenje rasprostranjeno je i među mladima (u dobi 15-19 godina) u Europi, SAD-u, Kanadi, Australiji i Novom Zelandu te u južnoameričkim državama, poput Čilea i Argentine (3).

Dok 10,2% ljudi u Hrvatskoj konzumira alkoholna pića svaki dan, 38,3% ne piju alkohol ili nisu pili alkohol u posljednjih godinu dana. Veći dio populacije konzumira alkohol tjedno (17,9%) ili mjesečno (21%). Prema podacima vidljivo je da muškarci u Hrvatskoj češće piju alkohol u odnosu na žene, preciznije, 18,2% muškaraca pije alkohol svaki dan, 26,5% minimalno jednom tjedno, a 21,0% manje od jednom tjedno. 63,4% žena rijetko ili nikada ne pije alkoholna pića, 20,9% manje od jednom tjedno, a 15,7% jednom tjedno ili svakodnevno (6). Prema objavi rezultata EUROSTAT-a o konzumaciji alkohola svaki dan Hrvatska se nalazi među prvih pet država Europe (6).



## 2. Patofiziologija

Najvažniji etiološki čimbenik u nastanku alkoholne bolesti jetre predstavlja dugotrajna i pretjerana konzumacija alkohola zbog čega nastaju toksični spojevi, lipopolisaharidi i acetaldehid, koji na razne načine izazivaju upalu jetre. Alkohol oštećuje hepatocite oksidativnim stresom, peroksidacijom lipida, mitohondrijskom disfunkcijom i promjenama u metabolizmu lipida (2). Metabolizam alkohola odvija se u hepatocitima pomoću tri mehanizma. Prvi sustav je citoplazmatski sustav alkoholne dehidrogenaze (ADH), koji oksidira etanol u acetaldehid pritom oslobađajući nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD<sup>+</sup>) kao kofaktor. Drugi sustav čini sustav enzima citokrom P450 2E1 koji u fiziološkim uvjetima oksidiraju male količine etanola, no tijekom dugotrajne zlouporabe raste udio metabolizma putem potonjeg. Sustav katalaze predstavlja treću komponentu metabolizma alkohola. Prema tome, ovisno o koncentraciji alkohola u organizmu razlikujemo različite mehanizme metabolizma alkohola u hepatocitima. Tako, primjerice, niska koncentracija etanola pokreće ADH mehanizam. S druge strane, visoka koncentracija etanola pobuđuje ostala dva sustava (7). U takvim uvjetima dolazi do smanjenog omjera NAD<sup>+</sup>/NADH što u konačnici inhibira beta-oksidaciju i pospješuje lipogenezu čime dolazi do steatoze. Naime, alkohol djeluje na mnoge načine negativno na metabolizam lipida: potiče povećan unos masnih kiselina u jetru, smanjuje beta-oksidaciju, stimulira *de novo* sintezu lipida i pohranu neutralnih lipida te inhibira mobilizaciju lipida iz jetre (8). Kronična konzumacija alkohola uzrokuje disbiozu crijeva, povećanu permeabilnost crijeva i poremećenu osovinu crijeva-jetra, što za posljedicu ima translokaciju lipopolisaharida i bakterijskih produkata, odnosno endotoksina u krv i jetru (2). Nadalje, lipopolisaharidi se vežu na klaster diferencijacije-14 (CD-14) i Toll-u slične receptore-4 (TLR-4), a kao rezultat nastaju reaktivni metaboliti kisika koji stimuliraju otpuštanje mnogih citokina, uključujući faktor nekroze tumora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-8 (IL-8), monocitni kemotaktični protein-1 i čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (PDGF), i interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) i interleukin-6 (IL-6) (1,2). Takav proupalni okoliš privlači neutrofile i ostale upalne stanice koje infiltriraju parenhim jetre i u konačnici dovode do sekundarne ozljede jetre. Nakon aktivacije NF $\kappa$ B signalnog puta, Kupfferove stanice zajedno s ostalim upalnim stanicama izlučuju čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita i transformirajući faktor rasta- $\beta$ , tj. profibrotičke čimbenike koji stimuliraju

jetrene stelatne stanice i miofibroblaste na produkciju kolagena, a što ima za posljedicu razvoj fibroze i ciroze (2).

Nakon jetrene ozljede slijedi regeneracija kojom jetra može povratiti svoju masu i fiziološke funkcije. Sam proces regeneracije poprilično je kompliciran postupak koji uključuje parenhimske stanice, tj. hepatocite i neparenhimske stanice, kao što su stelatne stanice, Kupfferove stanice, jetrene sinusoidalne endotelne stanice te jetrene progenitorne stanice (9). Uz to, bitne čimbenike regeneracije čine proupalni citokini, točnije interleukin-22 (IL-22), IL-6, vaskularni endotelni faktor rasta, hepatocitni faktor rasta, inzulinu sličan čimbenik rasta, epidermalni čimbenik rasta i osnovni faktor rasta fibroblasta (10). Također, postoje dva oblika regeneracije: tipična regeneracija, u kojoj glavnu ulogu imaju već postojeći hepatociti u zdravoj jetri, te alternativna regeneracija, koja nastaje nakon masivne nekroze hepatocita u završnom stadiju jetrene bolesti, a gdje su ključne jetrene progenitorne stanice (9). Unatoč tome, neki pacijenti s ozbiljnim alkoholnim hepatitisom (AH) ne uspijevaju se oporaviti zbog smanjene ekspresije TNF- $\alpha$  i IL-6, što dokazuje njihovu važnost u oporavku jetrenog oštećenja. Ozljeda jetre i regeneracija, kao i njezini neuspjesi u alkoholnoj bolesti jetre, predstavljaju potencijalne terapijske mogućnosti (2).

Upalne stanice u jetrenim sinusoidama aktiviraju stelatne stanice koje proliferiraju i sintetiziraju kolagen tako što induciraju gene uključene u fibrogenezu kao što su  $\alpha$ -aktin glatkih mišića (11). Sintetizirani kolagen odlaže se između centralnih vena i portalnih područja, a kao krajnji rezultat nastaje jetrena fibroza koja, ako se nastavi, vodi u premoštavajuću fibrozu i cirozu (11,12). Iako se prije smatralo da je jetrena fibroza ireverzibilan proces, danas se zna da može u određenim uvjetima regredirati (13).

Nakon fibroze uskoro uslijedi ciroza, stanje obilježeno difuznim morfološkim promjenama kao što je višak vezivnog tkiva koji okružuje regenerativne čvoriće i uzrokuje promjene u jetrenom krvožilnom sustavu, dovodeći do razvoja portalne hipertenzije (13). Hiroza, kao završni stadij alkoholne bolesti jetre, nosi sa sobom mogućnost dekompenzacije, a time i mnoge komplikacije. Neke od njih su ikterus uslijed oštećene jetrene funkcije te ascites, hepatska encefalopatija, hepatorenalni sindrom i krvarenje iz varikoziteta, koji nastaju kao posljedica portalne hipertenzije. Takve komplikacije zahtijevaju kompleksnu medicinsku skrb, odnosno hospitalizaciju i nose visok rizik smrtnosti (14).

### 3. Patologija

Tipična obilježja jetrenog oštećenja uzrokovnog alkoholnom bolesti jetre obuhvaćaju makrovezikularnu steatozu, lobularnu upalu, baloniranje hepatocita i centrilobularnu nekrozu. Alkoholni steatohepatitis karakterizira kombinacija steatoze, lobularne upale i baloniranja hepatocita (13). Steatoza, baloniranje hepatocita, nekroza i lobularna upala u kojoj dominiraju neutrofili predstavljaju glavna obilježja alkoholnog steatohepatitisa. S druge strane, steatozu možemo pronaći u manje od 5% parenhima, a nekada čak može biti i odsutna ako se radi o ozbiljnom alkoholnom steatohepatitisu, nakon perioda apstinencije ili u fazi ciroze. Baloniranje hepatocita označava oticanje, zaokruživanje i blijedo bojenje citoplazme koja je često ispunjena s Mallory-Denkovim tjelešcima, strukturama sastavljenim od K8/18 i ostalih proteina. U precirotičnom i cirotičnom stadiju mogu se pronaći i znakovi kolestaze (15). Nalaz perivenularne i pericelularne fibroze, koje često budu prisutne uz tipičan nalaz alkoholnog steatohepatitisa, mogu nagovijestiti buduću cirozu. Dodatne promjene mogu uključiti pojavu megamitochondrija koja se povezuje s nižom incidencijom ciroze, manje komplikacija i boljom prognozom. Veća težina upale i kolestaza pokazatelji su lošije prognoze (11). Mnoge morfološke promjene preklapaju se u alkoholnom i nealkoholnom steatohepatitisu. Međutim, neke lezije, kao što su nekroza, veliki dijelovi parenhima zahvaćeni mikrovezikularnom steatozom, fibroobliterativne promjene hepatalnih vena, akutna upala u portalnom području i kolestaza, vrlo se rijetko javljaju u izoliranoj nealkoholnoj bolesti masne jetre.

Lobularna infiltracija neutrofila, steatoza niskog stupnja i duktularna reakcija ne samo da dokazuju alkoholnu bolest jetre, nego i predviđaju terapijski odgovor na glukokortikoide (15).

#### 4. Klinička slika

Bolesnici sa steatozom u sklopu alkoholne bolesti jetre u pravilu nemaju nikakvih simptoma. U malog broja bolesnika može biti prisutna nelagoda u desnom gornjem kvadrantu abdomena i hepatomegalija uz osjetljivost na palpaciju. Iako su mnogi pacijenti s blagim alkoholnim hepatitisom bez simptoma, velik dio bolesnika manifestira se širokim rasponom kliničkih tegoba (16). Simptomi mogu biti nespecifični i blagi kao što su vrućica, gubitak apetita, mučnina i mišićna slabost. S druge strane, javljaju se simptomi i znakovi karakteristični za bolesti jetre: ikterus, bol ili nelagoda ispod desnog rebrenog luka, ascites, petehijalna krvarenja i hepatomegalija (17,18) (slika 1 i 2). Nagli nastanak žutice na koji se nadovezuju umor, hepatomegalija uz osjetljivost ispod desnog rebrenog luka i ostale komplikacije povezane s bolesti jetre – ascites, encefalopatija, bakterijske infekcije i varicealna krvarenja – kombinacija su simptoma i znakova koji uz anamnezu prekomjerne konzumacije alkohola upućuju na dijagnozu alkoholnog hepatitisa (19).



Slika 1. Klinička slika alkoholnog steatohepatitisa. Vidljivi su ikterus, ginekomastija i paukoliki angiomi prsišta. Slika iz arhiva Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju KBC „Sestre milosrdnice“



Slika 2. Klinička slika alkoholnog steatohepatitisa. Vidljiv je ascites i ginekomastija. Slika iz arhiva Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju KBC „Sestre milosrdnice“

## 5. Dijagnoza

### 5.1. Anamneza i fizikalni pregled

Iako je anamneza bitna sastavnica dijagnoze, bolesnici često znatno umanjuju količinu alkohola koju konzumiraju, a nekada čak negiraju pijenje (20). Zato je potrebno adekvatno procijeniti pacijentove navike pijenja – količinu alkohola koja se konzumira, obrazac po kojem se uzima alkohol i kronologiju pijenja. Treba se osvrnuti na godinu početka, odnosno trajanje konzumacije i otkriti je li konzumacija svakodnevna ili sporadična. Od velike koristi su heteroanamneze članova obitelji, a u zapadnim zemljama često se koriste i upitnici poput CAGE i AUDIT koje ispunjava sam bolesnik (21).

Tablica 1. CAGE upitnik

<p>C: Have you ever felt you should <b>C</b>ut down on your drinking? A: Have people <b>A</b>nnoyed you by criticizing your drinking? G: Have you ever felt <b>G</b>uilty about your drinking? E: Have you ever had a drink first thing in the morning? (<b>E</b>ye opener)</p>
---

Mjerna jedinica količine konzumiranog alkohola nekada se izražava standardnom jedinicom pića, a ona određuje količine koje se smatraju neškodljivima za žene i muškarce (21). Prosječni dnevni unos alkohola od 30 g ili više, odnosno 3 standardna pića za muškarce, i 20 g ili više, odnosno 2 jedinice pića za žene smatra se rizičnim čimbenikom za razvijanje alkoholne bolesti jetre (15). Nagli nastup progresivne žutice uz kroničnu konzumaciju velikih količina alkohola, koja traje najmanje 6 mjeseci, treba uputiti kliničara na dijagnozu alkoholnog hepatitisa (19). Nadalje, fizikalni status može otkriti znakove jetrene bolesti: hepatomegaliju, ikterus, ascites, paukolike angiome i encefalopatiju (17).

## 5.2. Laboratorijske pretrage

Pri sumnji na alkoholnu bolest jetre, a tako i na alkoholni steatohepatitis, inicijalne pretrage koje se izvode jesu kompletna krvna slika, INR, jetreni enzimi, bilirubin, transferin i serološki biljezi virusnog hepatitisa. Aspartat-aminotransferaza (AST) i alanin-aminotransferaza (ALT) su iznad referentnih vrijednosti, tipično unutar vrijednosti od 300 do 500 IU/L, s time da je u 70% bolesnika omjer AST/ALT veći od 2. Povišeni bilirubin, obično veći od 50  $\mu\text{mol/L}$ , povišeni INR i GGT te sniženi albumin neki su od dodatnih laboratorijskih nalaza tipičnih za alkoholni hepatitis. Također, često se pojavljuju anemija, makrocitoza, leukopenija i trombocitopenija (11,15). Produženo protrombinsko vrijeme i hipoalbuminemija pokazatelji su teško oštećene sintetske funkcije jetre u sklopu alkoholne bolesti jetre i alkoholnog hepatitisa. Ono što razlikuje alkoholni hepatitis od ishemijskog hepatitisa i jetrenog oštećenja uzrokovanog lijekovima jesu blaže povišene vrijednosti ALT-a i AST-a, koje rijetko prelaze preko 300-500 IU/L. Serološke pretrage na virusne hepatitise, metaboličke i autoimunosne bolesti jetre služe kako bi se isključile druge etiologije jetrenog oštećenja u diferencijalnoj dijagnozi (22). Uz ove nalaze, često se zamjećuju hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija (16). Iako ovi laboratorijski parametri ukazuju na alkoholnu bolest jetre, ne omogućavaju određivanje težine upale. Zbog toga su različite studije pokušavale otkriti neinvazivne biomarkere koji mogu procijeniti stupanj konzumacije alkohola i oštećenje jetre uzrokovano alkoholom, a sve u svrhu boljih dijagnostičkih, prognostičkih i terapijskih mogućnosti (16). Posebni serumski biomarkeri oštećenja hepatocita koji su važni u alkoholnom hepatitisu uključuju cirkulirajuće fragmente citokeratina-18 (CK-18), M65 i M30 (22). Visoko specifičan biomarker za kroničnu zlouporabu alkohola jest ugljikohidratima deficijentni transferin (CDT, od eng. carbohydrate-deficient transferrin) koji ukazuje na kroničnu zloupotrebu alkohola (7). Ugljikohidratima deficijentni transferin (CDT, od eng. Carbohydrate-deficient transferrin) je indirektni alkoholni marker, a koristan je za potvrdu kritične konzumacije alkohola u pacijenata koji negiraju ili umanjuju konzumaciju alkohola. Međutim, ugljikohidratima deficijentni transferin (CDT) pozitivan je samo u slučajevima kada je dnevni unos etanola od 50 do 80 g tijekom perioda od 1 do 2 tjedna (15).

Tablica 2. Biljezi zlouporabe alkohola. Preuzeto i prilagođeno iz EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease (15)

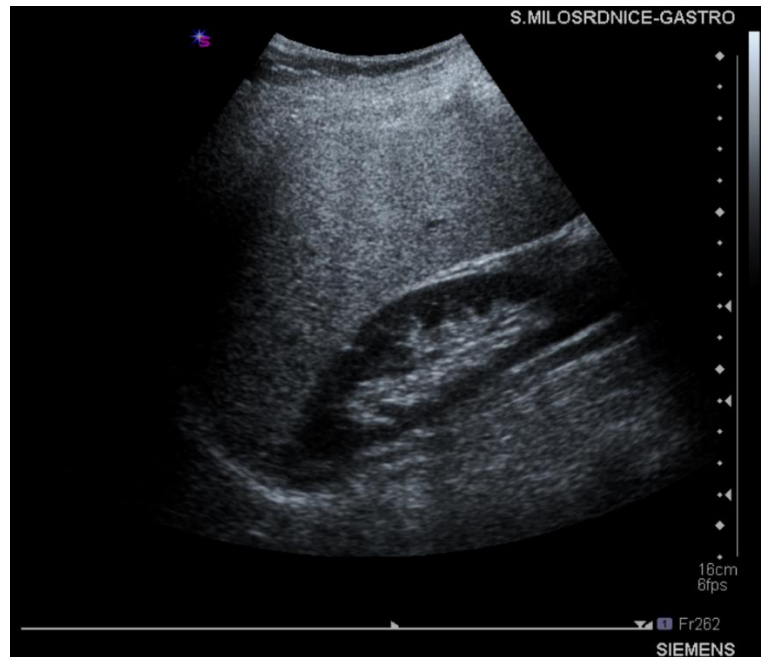
<b>BIOMARKER</b>	<b>KOLIČINA ETANOLA</b>	<b>OSJETLJIVOST</b>	<b>SPECIFIČNOST</b>	<b>ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA REZULTAT</b>
<b>GGT</b>	Kronična ekcesivna	42-86%	40-84%	Bolest jetre, ITM, spol, lijekovi
<b>AST</b>	Kronična ekcesivna	43-68%	56-95%	Bolest jetre, mišićne bolesti, BMI, spol, lijekovi
<b>ALT</b>	Kronična ekcesivna	30-50%	51-92%	Bolest jetre, ITM, spol, lijekovi
<b>MCV</b>	Kronična ekcesivna	24-75%	56-92%	Deficit vitamina B12, deficit folne kiseline, hematološke bolesti
<b>%CDT</b>	50-80 g/d tijekom 1-2 tjedna	25-84%	70-98%	Ciroza jetre, bolesti jetre, nikotin, transferin, TM, spol, trudnoća, rijetke genetske varijacije



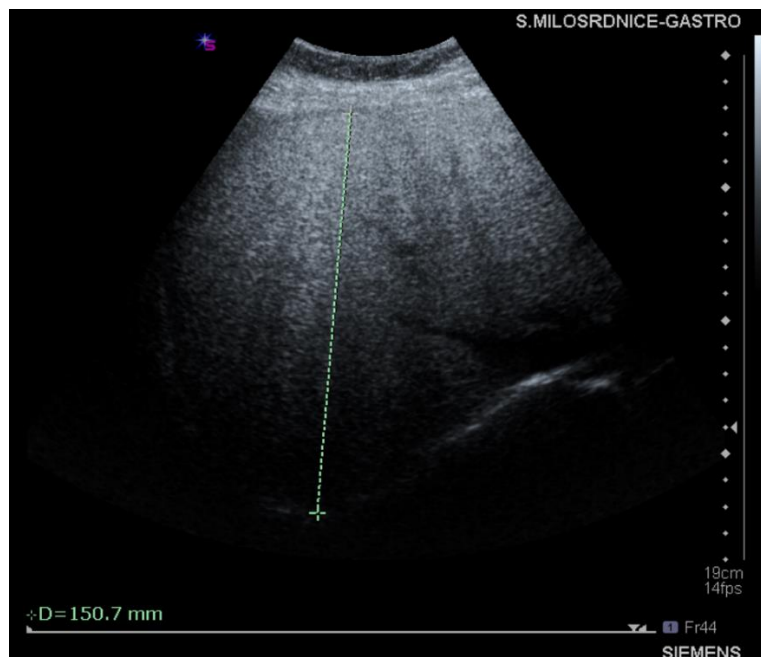
Kratice: ALT – alanin aminotransferaza, AST – aspartat aminotransferaza, CDT – ugljikohidratima deficijenti transferin, GGT – gama-glutamil transferaza, ITM – indeks tjelesne mase, MCV – prosječni volumen eritrocita, TM – tjelesna masa

### 5.3. Ultrazvuk

Ultrazvuk se često koristi u dijagnostici bolesti jetre zbog brojnih prednosti: neinvazivnosti, dostupnosti, sigurnosti, jednostavnosti i dobre učinkovitosti (7). Osjetljivost za otkrivanje početne steatoze (<20%) je relativno mala. Neki nedostaci ultrazvuka su ovisnost o liječniku koji izvodi pregled, konstituciji i pripremi pacijenta te nemogućnosti diferenciranja fibroze od steatoze (12). Ultrazvuk abdomena može detektirati umjereno i tešku steatozu, procijeniti progresiju bolesti jetre u cirozu i njezine komplikacije te isključiti druge uzroke kao što su bolesti bilijarnog trakta i tumor jetre (20). Određivanje veličine jetre i njezina infiltracija mastima bitni su elementi u dijagnostici alkoholnog hepatitisa (16). Ultrazvučni nalaz u alkoholnom hepatitisu obuhvaća hepatomegaliju, masnu promjenu u jetrenom parenhimu, znakove prisutne ciroze i ascites (slika 3 i 4). Uključivanjem dopplera, moguće je zamijetiti i promjene u jetrenoj cirkulaciji, primjerice povišenu vršnu brzinu protoka krvi i povećanje promjera hepatičke arterije (11). Uz to, usporeni ili obrnuti protok kroz portalnu venu uslijed portalne hipertenzije, tromboza portalne vene, pojava ascitesa i postojanje intraabdominalnih kolaterala nagoviještaju ozbiljno oštećenje jetre, odnosno cirozu i malu mogućnost za reverzibilnost jetrene bolesti (16).



Slika 3. Masna jetra: usporedba parenhima bubrega i jetre. Slika iz arhiva Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju KBC „Sestre milosrdnice“



Slika 4. Distalna atenuacija ultrazvučnog snopa u masnoj jetri: jetra zaobljene konture i nejasnog prikaza ogranaka hepatičnih vena, nejasan prikaz dijafragme. Slika iz arhiva Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju KBC „Sestre milosrdnice“

#### 5.4. Kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonanca

Kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR) najbolje prikazuju abnormalnosti jetrenog parenhima, manifestacije portalne hipertenzije i druge morfološke promjene u jetri. MR i CT su superiorni pred ultrazvukom glede komplikacija, kao što je ciroza jetre i portalna hipertenzija (23). S druge strane, MR i CT omogućuju isključivanje ostalih jetrenih bolesti, primjerice metaboličkih i bolesti nagomilavanja, kao što su hematokromatoza i steatoza ili tromboza portalne vene (24). Važna primjena ovih slikovnih metoda je mogućnost razlikovanja žarišnih promjena u jetri. Općenito vrijedi pravilo da je svaka žarišna promjena ili čvor otkriven ultrazvukom u cirotičnoj jetri sumnjiva na hepatocelularni karcinom dok se ne dokaže suprotno. Stoga, iduća dijagnostička metoda za detaljniji prikaz tumora treba biti CT s kontrastom (dinamički CT) ili MR. Arterijska hipervaskularnost i rano ispiranje („washout“) su klasični znakovi hepatocelularnog karcinoma na CT-u s kontrastom (25). Ostale metode koje počivaju na MR-u, npr. spektroskopija magnetnom rezonancom, pouzdane su za mjerenje steatoze jetre. Međutim, ova metoda ne izvodi se rutinski zbog visoke cijene i dugog vremena pregleda (12). Velika prednost ovih radioloških metoda je njihova neinvazivnost (26). Nedostatak CT-a je izlaganje bolesnika zračenju i potencijalna nefrotoksičnost kontrasta, a dodatna prednost je mogućnost vođenja za ciljane biopsije žarišnih promjena sumljivih na hepatocelularni karcinom radi njihove histološke potvrde. Prednost je MR-a visoka razlučivost i neškodljivost jer nema izlaganja zračenju, a nedostatci su visoka cijena, dugo trajanje pretrage, relativno ograničena dostupnost i primjena u slučaju klaustrofobije, kao i nemogućnost intervencije. Ipak, sve nabrojane prednosti čine ove metode vrijednim dodatkom ultrazvuku u odabranih bolesnika s alkoholnom bolešću jetre i alkoholnim steatohepatitisom.

#### 5.5. Biopsija

Alkoholni steatohepatitis najčešće se dijagnosticira temeljem anamneze, kliničke slike, laboratorijskih nalaza i ultrazvuka. No, klinička dijagnoza nosi rizik od 10-50% od pogrešne klasifikacije alkoholnog hepatitisa. Prema praktičnim smjernicama za

alkoholnu bolest jetre Europskog društva za bolesti jetre (EASL) biopsija jetre može se izvesti u bolesnika sa sumnjom na teški alkoholni hepatitis. Također, biopsija se preporuča u bolesnika s kliničkom slikom alkoholnog hepatitisa i jednim od sljedećih čimbenika: 1. hipotenzija/masivno krvarenje pri prijemu; 2. sepsa pri prijemu; 3. sumnja na malignu bolest jetre temeljem kliničkih i radioloških kriterija; 4. neadekvatna procjena navika i konzumacije alkohola; 5. upotreba kokaina unazad 3 mjeseca; ili 6. nedavna upotreba potencijalne hepatotoksične tvari. Drugim riječima, u svih bolesnika u kojih je klinička dijagnoza alkoholne bolesti jetre ili alkoholnog hepatitisa nejasna ili dvojbena predlaže se učiniti biopsiju jetre (11). Biopsija jetre obično se izvodi perkutanom putem pod kontrolom ultrazvuka. Međutim, u bolesnika s trombocitopenijom i produljenjem protrombinskog vremena kod kojih postoji opasnost od krvarenja, a koji su najčešće prisutni u bolesnika sa sumnjom na alkoholni steatohepatitisom, biopsija jetre izvodi se transjugularnim pristupom. Iako histološki nalaz dobiven biopsijom jetre pruža definitivnu dijagnozu, zbog invazivnosti ne preporuča se u svih bolesnika sa sumnjom na alkoholnu bolest jetre, te je prije njezine izvedbe potrebno pažljivo razmotriti kliničke koristi i rizike (20). Osim potvrde dijagnoze, biopsija jetre može isključiti druge uzroke oštećenja jetre. Histološki, tipični znakovi steatohepatitisa koji razlikuju ovaj entitet od ostalih entiteta alkoholne bolesti jetre, jesu steatoza, baloniranje hepatocita, upalni infiltrat s neutrofilima, bilirubinostaza i tzv. chicken-wire fibroza. Glavni nedostaci biopsije su teškoće transjugularnog pristupa, potencijalni rizik od krvarenja i komplikacija, cijena zahvata i nepostojanje kvalitetnih bodovnih sustava za procjenu težine alkoholnog hepatitisa (22). Najpoznatiji histološki bodovni sustav je The Alcoholic Hepatitis Histologic Score koji uključuje 4 patološka nalaza bioptata, a koji se povezuju s preživljenjem. Četiri ključna nalaza su stadij fibroze, infiltracija neutrofila, dokaz kolestaze i prisutstvo megamitohondrija. Prema nalazu, pacijenti se stratificiraju u kategorije mortaliteta unutar razdoblja od 90 dana (11).

## 6. Liječenje

Iako je klinička slika alkoholnog steatohepatitisa dobro poznata i dijagnoza se u većine bolesnika postavlja relativno brzo, mogućnosti liječenja ovog su entiteta i dalje vrlo ograničene i nezadovoljavajuće. Osnovu liječenja čine apstinencija od alkohola uz suportivne i simptomatske mjere, dok je primjena protuupalnih lijekova rezervirana za najteže slučajeve s očekivanim lošim ishodom. Transplantacija jetre predstavlja konačnu terapijsku mogućnost s dugoročnim preživljenjem za bolesnike s uznapredovalom bolešću jetre, ali je u većini transplantacijskih centara rezervirana za bolesnike koji su uspjeli postići i održati apstinencijski period od najmanje 6 mjeseci.

### 6.1. Standardna konzervativna terapija

Uz apstinenciju, koja čini temelj liječenja alkoholne bolesti jetre a tako i alkoholnog hepatitisa, veliku ulogu u liječenju ima i nutritivna podrška te simptomatska i suportivna terapija. Potpuna apstinencija od konzumacije alkohola poboljšava klinički ishod u svim stadijima alkoholne bolesti jetre. Kako bi se apstinencija što dulje održala preporuča se multidisciplinarni pristup uz farmakološku terapiju, bihevioralne intervencije i promjene životnih navika. Jedna komplikacija naglog prestanka ili smanjenja konzumiranja alkohola je sindrom ustezanja ili apstinencijski sindrom koji se javlja unutar nekoliko dana od zadnje konzumacije, a uključuje različite simptome povezane s hiperaktivnosti autonomnog živčanog sustava, poput agitacije, tremora, iritabilnost, anksioznosti, hiperrefleksije, konfuzije, hipertenzije, tahikardije, vrućice i dijaforeze. Apstinencijski sindrom kao posljedicu može imati i životno ugrožavajuća stanja, kao što su konvulzije, koma, kardijalni arrest, pa čak i smrt. U liječenju sindroma ustezanja koriste se uglavnom benzodiazepini, a kao dodatna terapija beta-blokatori i alfa-2-agonisti. Savjetuje se i redovita tjelesna aktivnost i nutritivna potpora (12,27).

Lijekovi koji se trenutno mogu koristiti za prevenciju relapsa su disulfiram, naltrekson i akamprosot. Disulfiram inhibira enzim acetaldehid dehidrogenazu, što prilikom pijenja alkohola rezultira visokim razinama acetaldehida koji uzrokuje neugodne učinke, kao što su dijaforeza (znojenje), palpitacije, crvenilo lica, mučnina, vrtoglavice, hipotenzija i tahikardija (12,28). Naltrekson djeluje kao antagonist opioidnih receptora koji smanjuje oslobađanje dopamina u sustavu

nagrađivanja mozga. Oba lijeka, disulfiram i naltrekson, metaboliziraju se u jetri, što znači da se u bolesnika sa uznapredovalom alkoholnom bolesti jetre ne bi trebali primjenjivati zbog moguće hepatotoksičnosti. Akamprosatski antagonist N-metil-D-aspartat receptora, metabolizira se putem bubrega, no u nedavnoj meta-analizi pokazalo se da nije učinkovit u liječenju (29). Ostala farmakoterapija uključuje antagonist opioidnih receptora, nalmefen i GABA-agonist, baklofen (12).

Budući da je većina bolesnika s alkoholnim hepatitisom pothranjena, jasno je da nutritivna potpora igra veliku ulogu u simptomatskoj terapiji. Malnutricija označava gubitak tjelesne mase, mišića i mišićne snage, masnog tkiva, razine visceralnih proteina i imunološke funkcije, a u pacijenata s alkoholnom bolesti jetre povezuje se s lošijom prognozom. Uzroci malnutricije su razni, uključujući promijenjenu olfaktornu i gustatornu percepciju, izmjene u hormonima koji reguliraju apetit te promjenu crijevne flore (12).

Prema preporukama Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN, od eng. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) bolesnicima s alkoholnim hepatitisom potreban je dnevni unos energije od 35-40 kcal/kg tjelesne mase i dnevni unos proteina oko 1.2-1.5 g/kg tjelesne mase. Iako je oralni unos uvijek najbolji, takav dijetalni režim ponekad je teško provediv u praksi, stoga je u određenim slučajevima opravdano primijeniti prehranu putem nazogastrične sonde ili parenteralnu prehranu. Nedostatak hranjenja putem nazogastrične sonde je slaba tolerancija sonde od strane bolesnika, dok parenteralna prehrana nosi komplikacije kao što je veći rizik od infekcije, odnosno sepse (15). Osim visokog kalorijskog i proteinskog unosa te održavanja niskog unosa masti, bitno je dodati vitamine B, C, K i folnu kiselinu, jer je u studijama dokazano da takva dijeta poboljšava stanje pacijenta. Od najvećeg značaja za sprječavanje Wernickeove encefalopatije je dodatak vitamina B (7,30,31). Laktuloza i rifaksiminska kiselina dodaju se radi sprečavanja nastanka ili liječenja hepatske encefalopatije. Restrikcija unosa soli važan je dio nutritivne terapije ascitesa ukoliko isti postoji.

Pacijenti s teškim alkoholnim hepatitisom imaju povećan rizik za razvoj akutne bubrežne ozljede koja ima nepovoljan utjecaj na preživljenje. Kako bi se prevenirala akutna bubrežna ozljeda, izbjegava se korištenje diuretika i nefrotoksičnih lijekova, po potrebi uz nadoknadu volumena tekućina. U svrhu sprečavanja varicealnog

krvarenja, koriste se beta-blokatori. S druge strane, beta-blokatori povećavaju rizik za akutnu bubrežnu ozljedu (15). Zato je nedavno osmišljen bodovni sustav za procjenu rizika akutne bubrežne ozljede tzv. "AKI risk score" koji pomaže identificirati bolesnike pod povećanim rizikom za zatajenje bubrega (21).

Infekcija je jedna od komplikacija alkoholnog hepatitisa. Otprilike 20-25% bolesnika s alkoholnim hepatitisom ima infekciju pri prijemu u bolnicu. Čak 20% do 60% bolesnika s alkoholnim hepatitisom manifestira se sindromom sistemskog upalnog odgovora (SIRS) koji može biti inicijalni okidač kaskade događaja koji vode u neželjeni ishod, odnosno smrt bolesnika (21). Jedan od pokazatelja SIRS-a povezanog s infekcijom, koji omogućuje ranu detekciju i poboljšava izgled za preživljenje, je razina prokalcitonina veća od 0.45 ng/mL. U tom slučaju potrebna je empirijska antibiotska terapija do prispjeća mikrobioloških kultura, nakon čega ide ciljana primjena antibiotika. Prilikom prijema najčešći oblik infekcije je spontani bakterijski peritonitis, dok se nakon prijema najčešće radi o respiratornim infekcijama. Bez uspješnog liječenja infekcija ne smiju se primijeniti kortikosteroidi (21).

### 6.1. Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su najčešće istraživana skupina lijekova koji se primjenjuju u teškom alkoholnom hepatitisu. Njihov mehanizam djelovanja je takav da smanjuju razinu proupalnih citokina, a povećavaju razinu protuupalnih citokina. Ipak, zbog relativno malog dokazanog učinka na preživljenje te rizika povezanih uz primjenu kortikosteroida, za njihovu primjenu preporuča se izračunati Maddreyeva diskriminantna funkcija. Formula prema kojoj se računa Maddrey skor je  $DF = (4.6 \times [\text{protrombinsko vrijeme (s)} - \text{kontrolno protrombinsko vrijeme (s)}]) + (\text{serumski bilirubin})$  (32). Granična vrijednost Maddreyeva skora od 32 određuje kojim bolesnicima se preporučuje uvođenje kortikosteroidne terapije (12). Budući da je korištenje kortikosteroida povezano s povišenim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja i infekcija, odnosno sepse, važno je na vrijeme prepoznati bolesnike koji ne reagiraju na terapiju kortikosteroidima, kako bi se ona što ranije obustavila (15). U tu svrhu primjenjuje se tzv. Lille model koji se računa iz dobi, renalne funkcije, albumina, PV-a, serumskog bilirubina i promjene bilirubina 7. dana (21). Lilleov skor procijenjuje odgovor bolesnika na kortikosteroide te ukoliko je veći od 0.45, smatra

se da bolesnik nije postigao klinički odgovor na kortikosteroide, i u takva pacijenta treba razmotriti ostale terapijske mogućnosti. Važno je naglasiti kako je nedavna meta-analiza pokazala da kortikosteroidi samo skromno poboljšavaju preživljenje tijekom 28 dana te da ne daju dugoročne rezultate, što dovodi u pitanje njihovu efikasnost. Najteža komplikacija terapije kortikosteroidima predstavljaju infekcije, a otprilike 20% bolesnika s alkoholnim hepatitisom, a koji su na terapiji kortikosteroidima, razvije infekciju. Prema tome, kortikosteroidi se mogu koristiti samo u bolesnika bez infekcije, što značajno sužava udio bolesnika koji smiju biti na kortikosteroidnoj terapiji (12,33,34). Najčešće se terapija započinje s 40 mg prednizolona ili 32 mg metilprednizolona i primjenjuje kroz 28 dana, a terapija se može prekinuti odmah ili postupno reducirajući dozu kroz nekoliko tjedana (15).

## 6.2. Pentoksifilin

Pentoksifilin je neselektivni inhibitor fosfodiesteraze. Može smanjiti stvaranje TNF- $\alpha$  i ostalih proupalnih citokina i isprva se testirao kao terapijska opcija u liječenju alkoholnog hepatitisa. Ispostavilo se da nije učinkovit u smanjenju mortaliteta, ali smanjuje rizik razvoja hepatorenalnog sindroma (12). U različitim istraživanjima procjenjivala se uspješnost kombinacije kortikosteroida i pentoksifilina u pacijenata s teškim alkoholnim hepatitisom. Tijekom 28 dana dokazalo se da se kratkoročno preživljenje pacijenata koji su primali kombiniranu terapiju pentoksifilinom i kortikosteroidima te onih koji su primali samo kortikosteroide nije razlikovalo. Također, u velikom istraživanju STOPAH dokazano je da preživljenje nije bilo bolje u bolesnika koji su liječeni pentoksifilinom u odnosu na bolesnike koji ga nisu primali. Konačno, ne postoje čvrsti dokazi za korištenje pentoksifilina u terapiji teškog alkoholnog hepatitisa, stoga se trenutno ne preporuča njegova uporaba (15,33).

## 6.3. Transplantacija jetre

Za bolesnike s teškim alkoholnim hepatitisom koji ne odgovaraju na standardnu konzervativnu i medikamentoznu terapiju jedina preostala mogućnost je



transplantacija jetre. Iako transplantacija jetre poboljšava preživljenje i kvalitetu života, ona ne rješava problem alkoholizma koji može ponovno dovesti do relapsa bolesti (7). Uz to, transplantacija jetre moguća je samo za manji broj bolesnika i zahtijeva doživotnu terapiju imunosupresivima (35). Teški alkoholni hepatitis koji ne odgovara na farmakoterapiju povezan je s jednogodišnjom stopom smrtnosti do 90%. Budući da većina transplantacijskih centara za transplantaciju jetre zahtijeva šestomjesečnu apstinenciju od alkohola, a većina pacijenata s teškim akutnim alkoholnim hepatitisom neće doživjeti taj period, postavlja se pitanje treba li protokol postati popustljiviji glede tog pravila. Čak postoje novije studije koje zbog visoke stope smrtnosti preporučaju transplantaciju jetre iako nije prošlo šestomjesečno razdoblje apstinencije (36). Nadalje, dugotrajna konzumacija alkohola često ošteti ostale organe, tako da pacijenti osim jetrene bolesti imaju i bolesti poput kardiomiopatije, kronične bubrežne bolesti, pankreatitisa, sarkopenije i periferne neuropatije. Upravo te ekstrahepatičke manifestacije mogu negativno utjecati na ishode nakon transplantacije. Postoje mnoge zapreke transplantaciji jetre u bolesnika s alkoholnom bolesti jetre, a samo neke su oskudica donora, imunološko odbacivanje, složenost i troškovi operacije i, možda najvažnije, etičko pitanje (12). Postavlja se pitanje treba li transplantirati jetru bolesnicima za koje postoji strah da će doći do recidiva i relapsa nakon transplantacije. Ogroman problem je u odabiru bolesnika kojima će se razmotriti mogućnost transplantacije. Prema tome, trebaju se odabrati oni bolesnici koji vjerojatno neće konzumirati alkohol nakon transplantacije i koji imaju veću vjerojatnost za smrt bez transplantacije (37). S druge strane, teško je procijeniti koji bolesnici imaju ta dva kriterija. Dodatan problem predstavlja činjenica da se čak do 25% bolesnika koji ne odgovaraju na liječenje kortikosteroidima oporavi spontano ili s drugim lijekovima. Upravo zbog toga, postoji potreba za razvijanjem novijih kriterija za transplantaciju. Jedan od glavnih kriterija za transplantaciju jetre u Republici Hrvatskoj je apstinencija od alkohola u trajanju od minimalno šest mjeseci. Nakon transplantacije postoji rizik za relaps, a glavni čimbenici rizika za relaps su slaba socijalna podrška, apstinencija kraća od šest mjeseci i pozitivna obiteljska anamneza za ovisnost o alkoholu. Psihijatrijski komorbiditeti su također povezani s povećanim rizikom za relaps. Nakon transplantacije potrebna je socijalna i psihološka podrška jer ona dokazano smanjuje rizik od relapsa (37).

#### 6.4. Eksperimentalne mogućnosti

Budući da upala igra veliku ulogu u patogenezi alkoholnog hepatitisa, posebna važnost pridaje se upravo lijekovima koji djeluju protuupalno. Značajna molekula u patogenezi alkoholne bolesti jetre je interleukin-1 $\beta$ , a antagoniziranjem te molekule u miševa, smanjuje se inflamasijskim posredovani alkoholni steatohepatitis. Antagonist interleukina-1 $\beta$  (IL-1Ra) natječe se s interleukinom-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) i interleukinom-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) za vezanje na IL-1 receptor, ali ne inicira signalni put za upalu (35). Trenutno traju istraživanja na ljudima. Osim pokretanja upale, alkohol pokreće apoptozu i aktivira makrofage, što dodatno pokreće abnormalno obnavljanje jetrenog tkiva i upalu. U tu svrhu istražuje se emrikan, pankinazni inhibitor, koji smanjuje aktivnost aminotransferaza i koristan je u bolesnika s hepatitisom C (35).

Uz to, istražuju se lijekovi koji smanjuju oksidativni stres, kao što su n-acetilcistein i metilmetionin. N-acetilcistein je antioksidans koji oporavlja glutation, najznačajniji zaštitni čimbenik protiv oksidativnog stresa u hepatocitima. U kombinaciji s prednizonom poboljšao je 1-mjesečno preživljenje i smanjio razvoj hepatorenalnog sindroma i infekcija (35). Još jedan antioksidans je metilmetionin, lijek koji povećava razine glutationa i adenozin-trifosfata u hepatocitima, smanjuje nakupljanje slobodnih masnih kiselina i inhibira izlučivanje TNF- $\alpha$  (35). Također, u kombinaciji s kortikosteroidom (ili pentoksifilinom) poboljšava 1-mjesečno i 3-mjesečno preživljenje, smanjuje stopu encefalopatije i hepatorenalnog sindroma, i produljuje apstinencijski period (12,35). Ipak, potrebne su još mnoge studije da se pokaže njihova efikasnost (12).

Budući da jetra ima veliki regeneracijski potencijal, istražuje se mogućnost primjene stimulirajućeg faktora rasta granulocita (G-CSF). G-CSF djeluje tako da potiče koštanu srž na proizvodnju i otpuštanje matičnih stanica u cirkulaciju te olakšava proliferaciju jetrenih progenitornih stanica (12). Nekoliko manjih kliničkih studija pokazalo je da terapija G-CSF-om poboljšava preživljenje i smanjuje rizik od infekcija u bolesnika s alkoholnim hepatitisom koji ne odgovaraju na kortikosteroide (12,35).

Transplantacija hepatocita još je jedna terapijska mogućnost (9). Nakon što se hepatociti izoliraju iz presadaka koji nisu pogodni za transplantaciju, transplantiraju

se intraportalnim, intraspleničnim ili intraperitonealnim putem. U odnosu na ortotopičnu transplantaciju jetre, transplantacija hepatocita nosi brojne prednosti kao što su manja invazivnost, niža cijena, mogućnost ponavljanja i poticanje regeneracije. Nedostatci su imunosupresivna terapija, histološka nepodudanost i nedostatak visokokvalitativnog usađivanja. Trenutno se transplantacija hepatocita istražuje kao prenosnica do transplantacije jetre (9).

Ciljanje osovine crijeva-jetra predstavlja još jedan eksperimentalni pristup u terapiji alkoholnog hepatitisa. Prvo se radi proces dekontaminacije crijeva antibioticima. Najčešće se koristi rifaksim, antibiotik širokog spektra koji se slabo resorbira u crijevima što omogućuje njegovo lokalno djelovanje (35). Također, oralno se može primijeniti kombinacija vankomicina, gentamicina i meropenema. Nedavno se istraživala primjena goveđeg kolostruma u cilju smanjivanja upale izazvane translokacijom bakterija (35). Goveđi kolostrum bogat je različitim imunoglobulinima, a sadrži antitijela protiv lipopolisaharida. U štakorskom modelu goveđi kolostrum pokazao se uspješnim u smanjenju translokacije bakterijskih produkata i smanjenju upale (35). Trenutno traje istraživanje u ljudi s pročišćenim hiperimunim goveđim kolostrumom, IMM-124E obogaćenim s IgG protutijelima protiv lipopolisaharida (12). Primjena cinka alternativna je mogućnost u pokušaju dekontaminacije crijeva jer cink regulira nepropusne spojeve između enterocita i tako kontrolira bakterijsku translokaciju (35). Nakon dekontaminacije crijeva, slijedi administracija probiotika. Uglavnom se koriste *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* koji smanjuju upalu u jetri i poboljšavaju jetrene nalaze (35). U svrhu obnavljanja zdrave crijevne flore može se koristiti i transplantacija fekalne mikrobiote koja pokazaje povećano preživljenje, smanjenu razinu patogena i povećanu razinu dobrih bakterijskih sojeva u bolesnika s teškim alkoholnim hepatitisom koji ne odgovaraju na kortikosteroide (12,35).

Regulatori određenih proteina koji sudjeluju u oksidativnom stresu, upalnom odgovoru i metabolizmu lipida čine miRNA molekule i zbog toga predstavljaju nove strateške mogućnosti u regeneraciji tkiva. Postoji više vrsta miRNA molekula, a najpoznatije su miRNA-122 i miRNA-155 (12). miRNA-122 čini 70% svih miRNA u zrelih hepatocitima i može senzibilizirati monocite na stimulaciju lipopolisaharidom i povećati razine proupalnih citokina u hepatocitima oštećenima etanolom. Inhibitor miRNA-122, Miravirsen, prethodno ispitan u liječenju hepatitisa C, također može imati terapijski potencijal za alkoholnu bolest jetre (12). S druge strane, miRNA-155

povećava aktivaciju Kupfferovih stanica i proizvodnju TNF- $\alpha$ . Uz to, uključena je u fibrozu jetre izazvanu etanolom i steatohepatitis posredovanjem elementa odgovora receptora aktiviranog proliferatorom peroksisoma (PPRE) i putanje peroksisom proliferator aktivator receptora  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ). Inhibicija miR-155 može dovesti do smanjenja etanolom inducirane osjetljivosti Kupfferovih stanica na lipopolisaharide *in vivo*. Trenutno ne postoje klinička ispitivanja koja se tiču ciljanja miRNA u liječenju alkoholne bolesti jetre, a budućnost će otkriti njihovo terapijsko značenje (12).

Mezenhimalne matične stanice još su jedna mogućnost u terapiji alkoholne bolesti jetre. Štoviše, mezenhimalne matične stanice podržavaju hematopoetske matične stanice i započinju hematopoezu. Na razini jetre, potiču transdiferencijaciju parenhimskih stanica i proliferaciju hepatocita, promoviraju regeneracijsku sposobnost, mijenjaju upalni odgovor i inhibiraju fibrozu (12).

## 7. Prognoza

Prognoza bolesnika s alkoholnim hepatitisom je loša, a ovisi o težini bolesti, stanju bolesnika i komorbiditetima te odgovoru na liječenje. U svrhu određivanja težine bolesti, predviđanja mortaliteta i usmjeravanja terapije razvijeni su različiti bodovni modeli i sustavi za alkoholni hepatitis (11). Najstariji modeli su Child-Turcotte-Pugh (CTP) i MELD (Model for End-Stage Disease) bodovni sustavi koji procijenjuju težinu bolesti i mortalitet, ali nisu predviđeni da usmjeravaju liječenje alkoholnog hepatitisa. Najčešće korišteni bodovni sustavi za određivanje težine bolesti, prognoze i koristi primjene kortikosteroida su Maddrey diskriminantna funkcija i Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS) (11). Diskriminantna funkcija se koristi kako bi usmjerila terapiju i predvidjela ozbiljnost bolesti i individualni mortalitet, a izračun uključuje serumski bilirubin i protrombinsko vrijeme u sekundama. Ukoliko je rezultat veći od 32, bolest se klasificira kao teška epizoda alkoholnog hepatitisa, uz predviđeni visoki kratkoročni mortalitet oko 30-60% zbog čega se preporučuje primjena kortikosteroida. Ako je rezultat manji od 32, bolest se ne smatra teškom, te se ne preporučuje primjena kortikosteroida, a predviđeni kratkoročni mortalitet je oko 10% (11).

Glasgow Alcoholic Hepatitis Score razvio se kao precizniji prediktor sveukupnih ishoda u odnosu na diskriminantnu funkciju i selekcionira bolesnike s teškim alkoholnim hepatitisom kod kojih se očekuje korist od kortikosteroidne terapije. Ovaj prognostički sustav uzima u obzir dob, broj leukocita u krvi, koncentraciju ureje i bilirubina u serumu te protrombinsko vrijeme (11). Granična vrijednost od 9 dijeli bolesnike u one s lošom i dobrom prognozom. Pacijenti koji imaju GAHS veći od 9 imaju lošu prognozu. U studiji je pokazano da su bolesnici koji su imali DF veći od 32 i GAHS veći od 9 i primali kortikosteroidnu terapiju pokazali poboljšanje nakon 28 i 84 dana. S druge strane, bolesnici koji su imali DF manji od 32 i GAHS manji od 9 nisu imali koristi glede preživljenja ukoliko su primali kortikosteroidnu terapiju (11).

ABIC skor (od engleskog Age, Bilirubin, INR, Creatinine) je funkcija dobi, serumskog bilirubina, INR-a i serumskog kreatinina te predviđa tromjesečni mortalitet bolesnika s alkoholnim hepatitisom, ali uglavnom se ne koristi niti za određivanje težine bolesti ni započinjanje kortikosteroidne terapije (11). ABIC skor klasificira pacijente u određenu klasu težine bolesti, kojoj je pridružen određeni 90-dnevni mortalitet. Preciznije, postoji niska klasa (ABIC < 6.71) koja ima 90-dnevni mortalitet od 0%, intermedijarna klasa s

90-dnevnim mortalitetom od 30% (ABIC=6.71-8.99) i visoka klasa (ABIC> 9.0) u koje 90-dnevni mortalitet iznosi čak 75% (11).

Za procjenu odgovora na kortikosteroidnu terapiju koristimo Lille skor. Računa se pomoću dobi, albumina, protrombinskog vremena i bilirubina na 0. dan liječenja, a uzima u obzir i postojanje ili odsustvo bubrežnog zatajenja i promjenu bilirubina 7. dana liječenja. Lille skor manji od 0.45 povezuje se s 15% mortalitetom unutar 6 mjeseci. Lille skor veći od 0.45 pokazuje čak 75% mortalitet (11). Sedmi dan od započinjanja kortikosteroidne terapije ponovno se računa Lilleov score i ako je on veći ili jednak 0.45, smatra se da bolesnik ne odgovara na kortikosteroidnu terapiju. U zadnje vrijeme sve češće se sugerira da se Lilleov skor izmjeri odredi i 4.dan, te da on može predvidjeti odgovor na terapiju. Preporuča se ponavljati mjerenja Lille skora tijekom hospitalizacije (11).

Nadalje, postoje i histološki bodovni sustavi, a najpoznatiji je The Alcoholic Hepatitis Histologic Score koji uključuje 4 patološka nalaza bioptata, a koji se povezuju s preživljenjem. Četiri ključna nalaza su stadij fibroze, infiltracija neutrofila, dokaz kolestaze i prisutstvo megamitohondrija. Prema nalazu, pacijenti se stratificiraju u kategorije mortaliteta unutar razdoblja od 90 dana (11).

Iako su svi navedeni bodovni sustavi korisni, posljednje smjernice Europskog društva za bolesti jetre iz 2018. preporučuju korištenje MDF-a i GAHS-a u svrhu procjenjivanja težine alkoholnog hepatitisa i započinjanja kortikosteroidne terapije. Također, preporuka je odrediti Lille skor kako bi se na vrijeme prepoznali pacijenti koji ne odgovaraju na terapiju da bi se ista ukinula (11).

Općenito preživljenje bolesnika s alkoholnim hepatitisom ovisi o ozbiljnosti bolesti. Bolesnici s teškim oblikom alkoholnog hepatitisa, u kojih je DF<32 imaju lošiju prognozu. Stopa smrtnosti bolesnika s teškim alkoholnim hepatitisom je od 20 do 30% nakon 1 mjeseca, a 30 do 40 % nakon 6 mjeseci. Bolesnici s blagim alkoholnim hepatitisom imaju bolju prognozu, a rizik od smrtnosti je manji od 10% (1,2).

## Zaključak

U današnje vrijeme kronična konzumacija alkohola i alkoholom uzrokovana bolest jetre predstavljaju sve veći javno-zdravstveni problem. Štoviše, alkoholna bolest jetre je ne samo medicinski, nego i ekonomski problem, a bolesnika stavlja u društveno stigmatizirajući položaj. Alkoholni hepatitis je klinički značajan entitet u sklopu alkoholom uzrokovane bolesti jetre jer ima visok morbiditet i mortalitet, a konzervativno liječenje daje suboptimalne rezultate. Dapače, terapija se nije promijenila unazad nekoliko desetljeća, a mortalitet je ostao i dalje visok (15-50%). Osnovu liječenja čini apstinencija od alkohola, adekvatna prehrana te simptomatska i suportivna terapija radi liječenja komplikacija bolesti. Kao specifična terapija kod dijela bolesnika se mogu primijeniti kortikosteroidi, koji su pokazali određenu korist u smislu poboljšanja kratkoročnog preživljenja, ali nose visoki rizik od nuspojava. Danas se stoga i dalje istražuju nove vrste liječenja koje ciljaju na smanjenje upale posredovane citokinima i poboljšanje funkcije crijevne barijere. Brzo pogoršanje i loša prognoza dijela bolesnika s alkoholnim hepatitisom potaknulo je neke centre da razmotre mogućnost transplantacije jetre kao terapijske mogućnosti i u ovih bolesnika, no ova opcija smatra se kontroverznom u većini centara. U tijeku su mnoga istraživanja različitih terapijskih pristupa, a budućnost će pokazati njihovu učinkovitost i mogućnost unapređenja, te uspješnosti liječenja i prognoze bolesnika.

## Zahvale

Zahvaljujem voditeljici rada i mentorici izv.prof.dr.sc. Luciji Virović Jukić na savjetima i pomoći tijekom pisanja ovog rada. Također, zahvaljujem svojoj obitelji na pomoći, podršci i ohrabrivanju tijekom cijelog života.



## Literatura

1. Shah NJ, Royer A, John S. Alcoholic Hepatitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Feb 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470217/>
2. Virovic-Jukic L, Ljubas D, Stojisavljevic-Shapeski S, Ljubičić N, Filipec Kanizaj T, Mikolasevic I, et al. Liver regeneration as treatment target for severe alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2022 Aug 28;28(32):4557–73.
3. Park SH, Kim DJ. Global and regional impacts of alcohol use on public health: Emphasis on alcohol policies. *Clin Mol Hepatol*. 2020 Oct 1;26(4):652–61.
4. Xiao J, Wang F, Wong NK, Lv Y, Liu Y, Zhong J, et al. Epidemiological Realities of Alcoholic Liver Disease: Global Burden, Research Trends, and Therapeutic Promise. *Gene Expr*. 2020 Nov 11;20(2):105–18.
5. Dukić M, Radonjić T, Jovanović I, Zdravković M, Todorović Z, Krašnik N, et al. Alcohol, Inflammation, and Microbiota in Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 13;24(4):3735.
6. Objava rezultata EUROSTAT-a o konzumaciji alkohola i ekscesivnom epizodičnom pijenju! [Internet]. [cited 2023 Apr 20]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/objava-rezultata-eurostat-a-o-konzumaciji-alkohola-i-ekscesivnom-epizodicnom-pijenju/>
7. Kong LZ, Chandimali N, Han YH, Lee DH, Kim JS, Kim SU, et al. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 2;20(11):2712.
8. Jeon S, Carr R. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism. *J Lipid Res*. 2020 Apr;61(4):470–9.
9. Li Y, Lu L, Cai X. Liver Regeneration and Cell Transplantation for End-Stage Liver Disease. *Biomolecules*. 2021 Dec 20;11(12):1907.
10. Lv Y, So KF, Xiao J. Liver regeneration and alcoholic liver disease. *Ann Transl Med*. 2020 Apr;8(8):567.
11. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2019 Jul;54(4):408–16.
12. Liu SY, Tsai IT, Hsu YC. Alcohol-Related Liver Disease: Basic Mechanisms and Clinical Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021 May 13;22(10):5170.
13. Lackner C, Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019 Feb 1;70(2):294–304.
14. Mansour D, McPherson S. Management of decompensated cirrhosis. *Clin Med*. 2018 Apr 1;18(Suppl 2):s60–5.

15. Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):154–81.
16. Subramaniyan V, Chakravarthi S, Jegasothy R, Seng WY, Fuloria NK, Fuloria S, et al. Alcohol-associated liver disease: A review on its pathophysiology, diagnosis and drug therapy. *Toxicol Rep.* 2021 Jan 1;8:376–85.
17. Sohail U, Satapathy SK. Diagnosis and Management of Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2012 Nov 1;16(4):717–36.
18. Sharma P, Arora A. Clinical presentation of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: spectrum and diagnosis. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr 5;5:19.
19. Clemente-Sánchez A, Oliveira-Mello A, Bataller R. MODERATE ALCOHOLIC HEPATITIS. *Clin Liver Dis.* 2021 Aug;25(3):537–55.
20. Kim E, Park SH. Diagnosis and Severity Assessment of Alcohol-Related Liver Disease. *Korean J Gastroenterol.* 2020 Aug 25;76(2):60–4.
21. Cabezas J. Management of Alcohol-Related Liver Disease and Its Complications. *Clin Drug Investig.* 2022;42(Suppl 1):47–53.
22. Degré D, Wandji LCN, Moreno C, Louvet A. Alcoholic hepatitis: Towards an era of personalised management. *United Eur Gastroenterol J.* 2020 Nov;8(9):995–1002.
23. Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, et al. Diagnostic Accuracy of Imaging for Liver Cirrhosis Compared to Histologically Proven Liver Cirrhosis. *Intervirology.* 2008;51(Suppl. 1):17–26.
24. Mortele KJ, Ros PR. Imaging of Diffuse Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2001;21(2):195–212.
25. Rao PN. Nodule in Liver: Investigations, Differential Diagnosis and Follow-up. *J Clin Exp Hepatol.* 2014 Aug;4(Suppl 3):S57–62.
26. Rofsky NM, Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MRI.* 1995 Feb 1;16(1):16–33.
27. Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F, et al. IDENTIFICATION AND MANAGEMENT OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME. *Drugs.* 2015 Mar;75(4):353–65.
28. Stokes M, Abdijadid S. Disulfiram. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459340/>
29. Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, Locher C, Boussageon R, Laviolle B, et al. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses

on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addict Abingdon Engl.* 2018 Feb;113(2):220–37.

30. GAO B, BATALLER R. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutic Targets. *Gastroenterology.* 2011 Nov;141(5):1572–85.
31. Suk KT, Kim MY, Baik SK. Alcoholic liver disease: Treatment. *World J Gastroenterol WJG.* 2014 Sep 28;20(36):12934–44.
32. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978 Aug;75(2):193–9.
33. Forrest E, Mellor J, Stanton L, Bowers M, Ryder P, Austin A, et al. Steroids or pentoxifylline for alcoholic hepatitis (STOPAH): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2013 Aug 19;14:262.
34. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, Labreuche J, Atkinson SR, Sidhu SS, et al. Corticosteroids Reduce Risk of Death Within 28 Days for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Compared With Pentoxifylline or Placebo—a Meta-analysis of Individual Data From Controlled Trials. *Gastroenterology.* 2018 Aug;155(2):458-468.e8.
35. Tornai D, Szabo G. Emerging medical therapies for severe alcoholic hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2020 Sep 28;26(4):686–96.
36. Obed A, Bashir A, Stern S, Jarrad A. Severe acute alcoholic hepatitis and liver transplant: A never-ending mournful story. *Clin Mol Hepatol.* 2018 Oct 24;24(4):358–66.
37. Daswani R, Kumar A, Sharma P, Singla V, Bansal N, Arora A. Role of liver transplantation in severe alcoholic hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2018 Jan 10;24(1):43–50.

## Životopis

### Osobni podaci

Ime i prezime: Iva Ćosić

Datum i mjesto rođenja: 7.8.1998., Zagreb, Hrvatska

E-mail: [cosiciva555@gmail.com](mailto:cosiciva555@gmail.com)

### Obrazovanje

2017.-2023. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2013.-2017. V. gimnazija u Zagrebu

2005.-2013. OŠ Antuna Augustinčića Zaprešić

### Dodatne vještine

engleski jezik i njemački jezik, aktivno u govoru i pisanju