

BOALA HEPATICA ALCOOL INDUSA (BHA) – SPECTRU CLINIC SI ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

M. MANUC¹, D. MANUC², M. DICULESCU¹,

1 - Centrul National de Gastroenterologie si Hepatologie, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti,

2 - Ministerul Sanatatii si Familiei, Bucuresti

Rezumat

Boala hepatica alcoolica (BHA) este o afectiune comuna cu o morbiditate si mortalitate semnificativa. Motivul pentru care doar un procent mic din marii consumatori de etanol evolueaza catre boala severa hepatica ramane necunoscut.

Articolul descrie aspecte epidemiologice ale BHA si variatele forme clinice ale acesteia, cu accent pe factorii incriminati in dezvoltarea leziunilor hepatice.

In cazul consumatorilor cronici de etanol, boala hepatica evolueaza de la steatoza hepatica (prezenta la peste 90% din marii potatori), catre hepatita etanolica si ciroza hepatica (prezenta la 15% din marii potatori), implicand o crestere a mortalitatii generale. Mai mult, alcoolul este incriminat si in aparitia hepatocarcinomului.

Desi cei mai importanti factori in aparitia BHA sunt doza si durata consumului de alcool, multipli alti factori intervin in geneza acestor afectiuni : polimorfismul genetic, sexul feminin, etnicitatea, malnutritia, comorbiditatile – infectiile cronice virale VHB,VHC ; incarcarea hepatica cu fier, etc.

In concluzie, consumul cronic de alcool, respectiv BHA, trebuie sa ramana probleme majore pentru serviciile de sanatate publica. Mai mult in Romania este necesara efectuarea unor studii epidemiologice care sa identifice magnitudinea problemei, si sa genereze masuri eficiente de profilaxie.

Cuvinte cheie : Alcoolism – boala hepatica alcoolica - epidemiologie - spectru clinic – factori de risc

Summary : Alcoholic liver disease – clinical and epidemiological aspects

Alcoholic liver disease (ALD) is an extremely common disease with significant morbidity and mortality. The reason why only a small proportion of heavy drinkers progress to advanced liver disease is still under debate.

The article describes the epidemiology of ALD and the various clinical forms, with particular emphasis on the factors that account for the development of these diseases.

Alcoholics may progress from fatty liver (present in over 90% of heavy drinkers), to alcoholic hepatitis and liver cirrhosis (developed in 15% of heavy drinkers), generating an increased overall mortality. Moreover, chronic alcohol consumption and alcoholic liver cirrhosis are associated with an increased risk of developing hepatocellular carcinoma.

Although the most potent factors in the development and the of alcoholic liver disease (ALD) are the dose and duration of alcohol consumption, several other genetic or environmental factors contribute to the development and severity of the disease (genetic polymorphism, female gender, ethnicity, comorbidities like chronic VHC infection, iron hepatic overload).

In conclusion chronic alcohol consumption has to remain a major objective for public health services. Moreover, Romania need epidemiologic studies to establish the local burden of the disease, and to provide specific prophylactic measures.

Key words: Alcoholism – alcoholic liver disease -epidemiology- clinical spectrum – risk factors

Introducere

Consumul de alcool face parte din cotidianul societatii moderne, constituind aproape o “norma comportamentala”, fiind legal, usor accesibil si ieftin. Totusi, consumul excesiv si sustinut poate duce la dependenta si genera multiple afectiuni, intre care boala hepatica alcool indusa (BHA) are impactul cel mai mare asupra morbiditatii si mortalitatii generale, si implicit a serviciilor de sanatate publica.

BHA nu trebuie privita ca o simpla afectare toxica hepatica, ci ca o boala “de sistem”, ce afecteaza in general “modul de viata” al consumatorului cronic de etanol. In fapt este o afectiune plurifactoriala,

guvernata de relatia genetica-mediu, in care exista o interactiune intre etanol si multipli alti factori (sex feminin, dieta, fier, tutun, medicamente, comorbiditati – diabet, hepatite cronice virale) (1).

BHA reprezinta in fapt un spectru variat de afectiuni clinice si modificari morfologice, de la steatoza hepatica la hepatita etanolica si ciroza hepatica cu complicatiile sale.

Istoric

Prima data legatura intre alcool si boala cronica hepatica a fost prezentata de Baillie in 1793. Primele studii stiintifice legate de mortalitatea

indusa de consumul cronic de alcool au fost publicate de Pearl și colab în 1926 (2). Primele studii experimentale pe animale de laborator s-au desfășurat în anii 30. După al II-lea război mondial, creșterea consumului de etanol a determinat o creștere semnificativă a morbidității și mortalității, determinând o creștere a interesului medical pentru aceste afecțiuni.

Sub egida ONU în 1975 se realizează prima recenzie a tuturor studiilor publicate anterior – “Politicele de control a etilismului în perspectiva sănătății publice” (3). În această lucrare se statuează rolul major al etanolului în creșterea mortalității prin ciroza hepatică.

Începând cu anii 1970, în Europa de Vest și SUA s-a constatat o scădere a prevalenței (BHA), legată parțial de scăderea consumului de alcool, dar și de alți factori încă incomplet elucidați (4).

În ultimii ani, au fost publicate numeroase studii privind alcoolul și relația cu boala hepatică cronică, la ora actuală statistica Medline consemnând peste 16000 articole cu această temă.

Acest fapt dovedește interesul major acordat de serviciile de sănătate acestei probleme în lumea întreagă. Aceasta, cu atât mai mult cu cât s-a raportat în unele țări o creștere a consumului în populația generală (Europa de Est), și creșterea consumului în rândul tinerilor în întreaga lume. Având în vedere durata de peste 10 ani necesară pentru dezvoltarea leziunilor hepatice severe, sunt premise că în viitor să avem o recrudescență semnificativă a bolii hepatice etanolice.

Evaluarea consumului de alcool- cât de mult e prea mult

Având în vedere faptul că pe de o parte există o mare varietate de băuturi alcoolice, cu concentrații extrem de variabile de etanol, și pe de altă parte în lume sunt folosite diverse unități de măsură a cantității (ex. grame vs. uncii), s-a luat măsura introducerii unui termen care să fie general valabil – “unitatea standard” – care corespunde la 14 grame de alcool absolut.

Pentru calculul cantității de alcool absolut consumate, trebuie să se cunoască concentrațiile în diversele băuturi alcoolice:

- bere – circa 5% alcool
- vinuri de masă - circa 12% alcool
- vinuri desert (porto, sherry) – circa 17% alcool
- lichioruri, aperitive – circa 24% alcool
- distilate (țuică, whisky, vodka, gin) – circa 40% alcool.

Trebuie de la început menționat că în ceea ce privește toxicitatea hepatică, nu este important tipul de băutură consumată, ci doar cantitatea de alcool absolut consumată, deși unii autori consideră că bautorii de vin sunt mai puțin expuși decât cei ce consumă distilate (5). De aceea, pentru a se evita neclaritățile, pacienților trebuie să li se explice clar termenii, și consumul de etanol trebuie obiectivat (cât de mult se bea?, cât de des se bea?, ce tip de băutură se consumă?), datele rezultate fiind ulterior exprimate în unități standard.

În acord cu datele epidemiologice, un bărbat care consumă peste 4 unități/zi, sau 14 unități/săptămână, respectiv o femeie care consumă 3 unități/zi, sau 7 unități/săptămână, sunt expuși riscului de a dezvolta o boală cronică hepatică (6,7).

Epidemiologie

Studiile populationale arată că în SUA și Europa de Vest, 68% din populație consumă cel puțin odată pe luna alcool. Circa 10% din populație consumă minim 2 unități/zi. Consecințele acestui fapt sunt următoarele:

- 10% din consumatorii de etanol sunt raspunzători de 50% din consumul total
- 3,8 milioane de americani intrunesc condițiile de abuz sau dependență de alcool (American Psychiatric Association)
- 15% din consumatori vor dezvolta boala hepatică alcool indusă (8).
- marii consumatori prezintă în imensă majoritate boala cronică hepatică
 - 80-100 % steatoză hepatică
 - 10-35% hepatită etanolică
 - 10-20% ciroză hepatică
- creșterea mortalității
 - supraviețuirea la cirozi – 23% la 5 ani și 7% la 10 ani
 - 50% din mortalitatea prin boala cronică hepatică este indusă de alcool
 - 3 - 5% din mortalitatea generală poate fi atribuită direct sau indirect consumului de etanol, alcoolismul fiind în primele 10 cauze de deces (9).
 - mortalitatea este mică la tineri, însă crește exponențial la vârsta medie, atingând un peak la grupa de vârstă > 60 ani. Ponderea semnificativă în decesele pe grupe de vârstă apare însă la grupa 45-54 ani, grupa de vârstă unde reprezintă a 4-a cauză de deces (10).

Spectrul clinic al bha

BHA se refera la un spectru larg de afectiuni hepatice acute si cronice, atribuibile direct sau indirect consumului excesiv de alcool (11).

1. Steatoza hepatica

Peste 90% din consumatorii cronici de etanol dezvoltă steatoza hepatică. În majoritatea cazurilor acești pacienți sunt asimptomatici, examenul clinic putând releva hepatomegalie. De asemenea pot fi decelate clinic stigmatul de etilism cronic.

Evoluție și prognostic – steatoza este reversibilă parțial sau total la oprirea consumului de etanol, însă în contextul persistenței consumului, poate evolua către forme severe de afectare hepatică.

2. Hepatita etanolică

Această entitate reunește un spectru clinic larg - de la forme subclinice, asimptomatice (caracterizate prin anomalii biochimice și histologice), până la insuficiența hepatică acută fulminantă. Aceasta mare variabilitate clinică reprezintă și principala cauză pentru care această boală este subdiagnosticată. Pe de altă parte apariția steatohepatitei este un factor de prognostic important în evoluția bolii cronice hepatice (12).

Clinic - formele severe prezintă subfebră, anorexie, hepatomegalie dureroasă (90%), splenomegalie (50%), icter, ascită (40-50%), encefalopatie.

În cazul evoluției nefavorabile apare insuficiența renală, și starea generală se alterează. Pacienții ce necesită spitalizare pentru această afecțiune au o mortalitate pe termen scurt (o lună) de 40-50% (13).

Biologic - este evidențiată leucocitoză cu neutrofilie (corelată cu severitatea afectării hepatice), și hipertransaminazemie (în general sub 400 UI/l). Nivelurile serice de bilirubină și timpul de protrombină crescute sunt corelate cu gradul afectării hepatice, fiind incluse în scorurile de stratificare a severității bolii.

Stratificarea pacienților pentru alocarea terapiei și aprecierea prognosticului este importantă în practica medicală curentă. Există mai multe sisteme de scorificare ce pot fi aplicate în boala hepatică alcoolică indusă (Child-Pugh (14), Maddrey (15), MELD (16), GAHS (17), Lille (18)).

Histopatologic - apar leziuni necroinflamatorii predominante în zona centrolobulară, corpi Mallory și steatoză micro și macroveziculară. Biopsia hepatică este uneori singura în măsură să deosebească o hepatită etanolică de o ciroză hepatică. Mai mult leziunile de hepatită etanolică pot fi suprapuse la un pacient cu ciroză etanolică

preexistentă (19).

3. Ciroza hepatică

Este cea mai severă formă de afectare hepatică indusă de etanol. Circa 10-15% din etilicii cronici vor dezvolta ciroza hepatică de-a lungul vieții. În formele compensate pot fi asimptomatici, diagnosticul putând fi unul necroptic (în 30-40% din cazuri).

Clinic - examenul obiectiv relevă stigmatul periferic de hepatopatie cronică (eritem palmar, circulație colaterală abdominală, buze carminate, hepatosplenomegalie), stigmatul de etilism cronic (retracție Dupuytren, etc.), semne ale complicațiilor (ascită, edeme, flapping tremor, etc.).

Prognosticul este mai bun comparativ cu cirozele cu altă etiologie, supraviețuirea generală la 5 ani fiind de 90% (dacă este întrerupt consumul de etanol), respectiv 70% (dacă este continuat consumul). Chiar și în condițiile unei ciroze etanolice complicate, supraviețuirea la 5 ani atinge 60% (la abținerea), respectiv 35% (dacă bea în continuare).

Odată ce a apărut ciroza, persistența consumului de alcool se corelează cu un prognostic nefavorabil, scăzând rata de supraviețuire la jumătate.

4. Cancerul hepatic

Alcoolul poate fi incriminat în apariția hepatocarcinomului. Ideea că alcoolul este agent carcinogen a fost postulată, însă prezenta cirozei hepatice pare să fie importantă pentru dezvoltarea cancerului hepatic (20).

Intervenția poate fi directă, prin mecanisme variate (stresul oxidativ, producerea de acetaldehidă care este mutagenă, anomalii ale metilării DNA prin scăderea glutatationului, creșterea fierului intrahepatocitar, alterarea expresiei unor gene) cât și indirectă, prin stimularea acțiunii diversilor carcinogeni din mediu (virusuri, aflatoxine, clorura de vinil), sau prin scăderea toleranței imune neoplazice (21). În mod particular, asocierea alcoolului cu infecțiile cronice virale (VHC), determină un efect sinergic în dezvoltarea hepatocarcinomului (22).

Și în cazul hepatocarcinomului există o relație doză dependentă, acesta neperand la doze sub 50 gr alcool/zi, și sub 10 ani de consum.

Factorii ce influențează injuria hepatică a etanolului

Injuria hepatică este rezultatul interacțiunii diferiților factori genetici sau de mediu la nivel hepatic (doza și durata consumului, factorii genetici, comorbiditățile, malnutriția, etc.). Gradul și durata de intervenție a fiecărui mecanism determină tipul și severitatea leziunilor hepatice alcool induse.

1. Doza și durata consumului de etanol

Multiple studii au demonstrat că durata și doza consumului sunt primordiale în dezvoltarea bolii hepatice. Una din cele mai bune demonstrații, îi aparține lui Lelbach (23), care a studiat pacienții alcoolici cronici (tabel 1), demonstrând corelarea între doza și durata consumului de etanol, și prezenta și severitatea leziunilor hepatice.

Tabelul 1 - Relația doză/durată consum alcool și frecvența și severitatea leziunilor hepatice

Afectarea hepatică	Nr cazuri	Cantitatea medie de alcool (mg/kgc./ora)	Durata consumului (ani)
Fără afectare hepatică	70	90	7,7
Steatoză necomplicată	118	109	7,8
Steatofibroză	48	127	10,3
Hepatită etanolică	78	125	11,9
Ciroză hepatică	39	147	17,1

(modificat după Lelbach, 1974)

De asemenea studiile epidemiologice au demonstrat corelarea dozei și duratei consumului cu mortalitatea prin ciroză hepatică (24). Un consum zilnic de peste 40-80 gr alcool/zi la bărbați, respectiv de 20-40 gr/zi la femei va conduce cu siguranță la dezvoltarea BHA după un interval de 10 ani (25).

Totuși, relația BHA - alcool nu este una liniară. Deși relația doză-efect este certă, nu este stabilit clar ce cantitate de alcool va determina “cu siguranță” dezvoltarea bolii. În fapt, nici dependența de alcool nu este o cauză sin-qua-non pentru asocierea leziunilor hepatice, existând un număr mare de pacienți care dezvoltă ciroza fără un istoric de dependență de alcool. Mai mult, sunt comunități cu consum de alcool excesiv (>50 g alcool/zi), ce au doar un mic procent de pacienți cu BHA.

În aceste condiții, apare evident faptul că diferiți factori de mediu sau genetici vor juca un rol important în dezvoltarea BHA.

2. Factorii genetici

Toate fazele ce se derulează în dezvoltarea BHA au și un determinism genetic. Gene unice sau în combinație pot influența reacția biologică la alcool. Predispoziția genetică la dependență de alcool și BHA a fost dovedită de studii familiale și pe gemeni, estimându-se o “ereditate” de 50-60% (26, 27, 28).

a) Polimorfismul genic al genelor ce codează enzimele ce intervin în metabolizarea etanolului: alcool dehidrogenaza (ADH), aldehyd dehidrogenaza (ALDH) și citocromul CYP2E1, generează diverse variante ale acestor enzime.

Au fost puse în evidență:

- variante de ADH mai puțin active ce facilitează toxicitatea directă a etanolului prin întârzierea formării acetaldehidei, sau prin devierea metabolizării etanolului către mecanismul non-ADH, potențial mai toxic (29).
- variante de ALDH care cresc sensibilitatea hepatică la etanol,
- determinând leziuni hepatice la consum mic (30).
- variante CYP2E1 care au o mai mare abilitate de a metaboliza etanolul,
- crescând procentul etanolului metabolizat pe această cale, și generând metaboliți intermediari toxici (29).

b) Polimorfismul genic al genelor ce intervin în mecanismele imunologice ale BHA:

- variante ale genei ce codează expresia CD14 la nivelul celulelor Kupfer ce determină o hipersensibilitate a acestora la endotoxemie (31).
- variante ale genelor ce codează citokinele proinflamatorii (TNF-alfa) sau antiinflamatorii (IL-10) ce determină un răspuns imun alterat (32).

În prezent, asocierea BHA cu polimorfismul genic este departe de a fi clarificată. Rolul componentei genetice este cert, însă fără îndoială că pentru fiecare individ BHA apare ca rezultatul unei combinații proprii de variante genetice și factori externi.

3. Sexul

Faptul că morbiditatea și mortalitatea indusă de BHA este de 2 ori mai mare la bărbați decât la femei este rezultatul direct al procentului mult mai mare de bărbați în rândul consumatorilor cronici de etanol, și a cantității de alcool mai mare consumată de aceștia.

În realitate, a fost dovedit faptul că la orice nivel de alcool, femeile sunt mai expuse riscului de a dezvolta boala hepatică alcoolică decât bărbații (33). Mai mult, durata de apariție a BHA la femeile etanolice este mai mică decât la bărbați la aceeași cantitate de alcool ingerată. Astfel într-un studiu prospectiv ce a urmărit apariția cirozei hepatice la un consum de 28-41 unități/săptămână timp de 12 ani, s-a constatat un risc relativ la bărbați de 7, iar la femei de 17, certificând riscul crescut pentru sexul feminin (34).

Mecanismele etiopatogenice sunt incomplet elucidate, fiind incriminate diferențele de farmacocinetica a etanolului (femeile au o alcoolemie mai mare la aceeași cantitate ingerată (35)), scăderea activității ADH gastrice, rolul estrogenilor în hiperpermeabilitatea intestinală și creșterea endotoxinemiei (36).

4. Diferențele etnice

Există diferențe semnificative în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea prin BHA în diverse grupuri etnice sau arii geografice. Mortalitatea etanol-indusă în Franța, Italia, Spania (țări cu consum mare de etanol), este crescută față de țările în care în mod tradițional nu se consumă alcool (Islanda, Norvegia, Noua Zeelandă) (10).

În SUA, comunitățile hispanice și negrii au o morbiditate și mortalitate mai mare prin BHA față de caucazieni (37).

Cauzele sunt variate, și incomplet elucidate, fiind incriminate: determinismul genetic, tipul și doza etanolului, factorii sociali, nutriția, accesul la serviciile medicale (38).

5. Factorii nutriționali

a) Malnutriția - este prezentă la un procent semnificativ de pacienți, are etiologii multiple și consecințe importante în augmentarea toxicității

etanolului (39). Factorii incriminați sunt: creșterea stresului oxidativ, depleția antioxidantilor (vitamine A,E,C), deficitul de folati, tiamina, piridoxina). Trebuie subliniat faptul că malnutriția reprezintă factor independent de mortalitate în hepatita etanolică.

b) Obezitatea - are un rol controversat ca factor de risc pentru BHA. Unele studii au arătat că ar fi un factor independent de risc (40), însă aceste date nu au fost confirmate de trialurile largi.

6. Comorbiditățile

a) încălcarea cu fier

Sinergismul fierului cu alcoolul în apariția BHA este dovedit la pacienții cu hemocromatoză, unde consumul de alcool s-a asociat cu o frecvență mai mare a cirozei și o mortalitate crescută. Mai mult, conținutul hepatocitar de fier a reprezentat un factor de risc de deces independent la alcoolici. Deci încălcarea cu fier la nivel hepatocitar are rolul ei în patogeniza BHA (41). Totuși nu este clar de ce se încarcă hepatocitele cu fier, și nici rolul jucat de acesta în dezvoltarea ulterioară a leziunilor hepatice.

b) infecția cronică VHC

Relația particulară alcool-VHC este dovedită de faptul că 70% din pacienții infectați cu C au un istoric de consum de etanol, și 30% din pacienții cu BHA au infecție cronică VHC (42).

Consumul de alcool la cei cu hepatită cronică VHC duce mai rapid la evoluția către ciroză, doza > 50 gr/zi, reprezentând factor de risc independent de dezvoltare a cirozei. Mai mult, etanolicii au nivele mai crescute ale viremiei VHC și o rată de răspuns mai mică la terapia antivirală (43). Nu în ultimul rând, această asociere generează un număr mai mare de hepatocarcinoame.

c) infecția cronică VHB

Datele sunt controversate, unele studii relevând scăderea supraviețuirii, în timp ce altele raportează mortalități similare în rândul etanolicilor AgHBs pozitivi și AgHBs negativi (44).

Concluzii

Alcoolismul rămâne o problemă majoră de sănătate publică, fiind responsabil de morbiditate variată și o mortalitate semnificativă. Consumul cronic de etanol generează o patologie variată, în care afectarea hepatică este primordială.

Patofiziologia BHA este complexă și plurifactorială incluzând - doza și durata consumului, determinismul genetic, sexul, etnicitatea,

comorbiditățile. Acest mozaic etio-patogenic generează un mozaic de manifestări clinice, de la cele benigne cum ar fi steatoza hepatică, până la afectări cu mortalitate semnificativă cum ar fi ciroza hepatică sau cancerul hepato-celular.

Sunt necesare studii epidemiologice și în țara noastră, care să releve situația actuală a BHA, și implicit să genereze strategii de prevenție a acestor afecțiuni.

Bibliografia

1. Tsukamoto, H. Conceptual importance of identifying alcoholic liver disease as a lifestyle disease. *J. Gastroenterol.* 2007, 42, 603-9.
2. Pearl, R. *Alcohol and longevity*, New-York, Knopf, 1926.
3. Bruun, K., Edwards, G., Lumio, M. et al. *Alcohol Control Policies in Public Health Perspective*. Helsinki, Finnish Foundation for Alcohol Studies, 1975.
4. Gual A, Colom J. Why has alcohol consumption declined in countries of southern Europe. *Addiction*, 1997, 92, (suppl.1), S21-S31.
5. Kerr, W.D., Fillimore, K.M., Marvy, P. Beverage specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of english-speaking beer countries. *Addiction*, 95, 2000, 339-46.
6. Meyerhoff DJ., Bode C., Nixon, S.J., de Bruin EA, Bode, J.C. Setiz HK. Health risks of chronic moderate and heavy alcohol consumption: how much is too much? *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2005, 29, 1334-40.
7. Dawson, D.A., Grant, B.F., Li, T.K. Quantifying the risks associated with exceeding recommended drinking limits. *Alcohol Clin Exp Res.* 29 (5), 902-908, 2005.
8. Sorenson, T.L., Orholm, M., Bentsen, K.D. et al. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet*, 1984, 2, 241-4.
9. Kim WR, Brown RS Jr, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002; 36: 227-242.
10. Mann, E.R., Smart, S., Govoni, R. The epidemiology of alcoholic liver disease., 2003, 27(3), 209-19.
11. Adachi, M., Brenner, D.A. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis.* 2005, 23, 255-63.
12. Reuben EA. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007, 23, (3), 283-91
13. Tome S, Lucey MR. Review article: current management of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:707-14.
14. Sarin SK, Chari S, Sundaram KR, Ahuja RK, Anand BS, Broor SL. Young v adult cirrhotics: a prospective, comparative analysis of the clinical profile, natural course and survival. *Gut* 1988; 29: 101-107.
15. Kulkarni K, Tran T, Medrano M, Yoffe B, Goodgame R. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 453-459.
16. Forrest EH. Prognostic evaluation of alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005; 43: 738-739.
17. Forrest T.H. et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids, *GUT*, 2007, 56 (12), 1743-6.
18. Louvet, A et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*, 2007, 45 (6), 1348-54.
19. Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 37-53.
20. Onishi, K. Alcohol and hepatocellular carcinoma. In Watson RR. (Ed.). *Alcohol and the cancer*. Boca-Raton, CRC press. 1992, 179-202.
21. Stikel, F. Schuppman, D. Hahn, E.G. Seitz, H.K. Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis. *GUT*, 2002, 51, 132-130.
22. Morgan, T.R., Mandayam, S. Jamal, M.M. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004, 127, suppl.1, S87-S96.
23. Leibel, W.K. Organic pathology related to volume and patterns of alcohol use. In Gibbins, R.S. Israel, Y. Kalant et al. (Eds.) *Research advances in alcohol and drugs problems*. Vol.1, New-York, J. Wiley and Sons, 1974, 93-198.
24. Ramsted, M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. *Addiction*, 96, 2001, S19-S34.
25. Bellentani S, Tribelli, C. Spectrum of liver disease in the general population: Lessons from the Dionysos study. *Journ. Hepatol.* 2001, 35, 531-7.

26. Shuckit MA. , Smith TL. , Kalmjin J. The search for the genes contributing to the low level of response to alcohol : patterns of findings across studies. *Alcohol. Clin.Res.* 2004, 28, 1449-58.
27. Shukit, MA, Smith TL. The relationship of a fammily history of alcohol dependence, a low level of response to alcohol and six domanis of life functioning to the development of alcohol use disorders. *J.Stud.Alcohol.*200, 61, 827-5.
28. Eng MY. , Shuckit MA. , Smit TL. The level of response to alcohol in daughters of alcoholics and controls. *Drug Alcohol Depend.* 2005, 79, 83-93.
29. Monzoni A. , Massuti, F. Saccoccio, G. , et al. Genetic determinants of ethanol-induced damage. *Mol.Med.* , 2001, 7, 255-62.
30. Tanaka, F. , Shiratory, I. , Yokosuka O. et al. Polymorphysm of alcohol – metabolizing genes affect drinking behaviour and alcoholic liver disease in Japanese man. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1997, 21, 596-1.
31. Poullis, AP. , Shetty AK, Risley, PD. Et al. Effect of the CD14 promoter polymorphism on liver function tests and its association with alcohol and obesity. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003, 15, 1317-22.
32. Grove, J. Daly, AK. , Bassendine MF. Et al. Il-10 promoter region polymorphism and susceptibility to advanced kliver disease. *GUT*, 2000, 46, 540-5.
33. Sato, N. Lindros, K.O. Baraona, E. et al. Sex differences in alcohol-related organ injury. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001, 25 (suppl.5), 40S-45S.
34. Becker, U. Deis, A, Sorensen, T.L. et al. Prediction of risk of liver disease, by alcohol intake, sex and age : a prospective population study. *Hepatology*, 1996, 23, 1025-9.
35. Frezza, M. DiPadova, C, Pozzato, G. et al. High blood alcohol levels in women: the role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activityt and first-pass metabolism. *New Engl. Journ. Med.* , 1990, 322, 95-9.
36. Ikejima, K, Enomoto, M. , Iimuro, I. et al. Estrogen increases sensitivity of hepatic Kupfer cells to endotoxin. *Am.J. Physiol*, 1998, 275, G605-11.
37. Stranges, S., Freudenheim, J.L. Muti, P. et al. Greater hepatic vulnerability after alcohol intake in African americans compared with caucasians : a population-based study. *J.Natl. Med. Assoc.* 2004, 96, 1185-92.
38. Stewart, SH., Connors, GJ. Ethnicity, alcohol drinking and changes in transaminase activity among heavy drinkers, *J.Natl. Med. Assoc.*, 2007, 99, 564-9.
39. Leevy, C.M. , Moroianu, S.A. Nutritional aspects of alcoholic liver disease. *Clin. Liv. Dis.* 2005, 9, 67-81.
40. LuXL, Luo, JY. , Tao, M. et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World. J. Gastroenterol.* 2004, 10, 2423-6.
41. Rouault, T.A. Hepatic iron overload in alcoholic li8ver disease: why does it occur and what is its role in the pathogenesis. *Alcohol* , 2003, 30, 103-6.
42. Schiff, E.R. The alcoholic patient with hepatitis C infection. *Am.J.Med*, 1999, 107, 95S-99S.
43. Longuercio, C. , Di Pierro, M. , DiMarino, MP et al. Drnking habits of subjects with hepatitis C virus-related chronic liver disease. Prevalence, and effect on clinical, virological and pathological aspects. *Alcohol Alcohol*, 2000, 35, 296-31.
44. Chen, CC. , Kuo, CJ. , Tsay, SY et al. relation of genotypes of alcohol metabolizing enzymes and mortality of liver diseases in patients with alcohol dependence. *Addict Biol*, 2004, 9, 233-7.