

Kronik Alkolizm ve Nonalkolik Karaciğer Yağlanması Serüm Karbonhidratı Eksik Transferrin (CDT) Düzeyleri*

Dr. Mustafa ÇAKMAK (1), Dr. Sembol TÜRKMEN (2), Dr. Güvenç GÜVENEN (3),
Dr. Yüksel BARUT (4), Dr. Hülya ÇERÇİ CEBECİ (5)

ÖZET

Serüm karbonhidrat takısı eksik transferrin (CDT) düzeylerinin alkolizmin tanısı ve takibindeki klinik yararlılığı giderek önem kazanmaktadır. Çalışmamızda alkole bağımlı 22, nonalkolik karaciğer yağlanması olan 22 ve sağlıklı 22 kişide serum total transferrin (TF), CDT, Aspartat Transaminaz (AST), Alanin Transaminaz (ALT), Gamaglutamiltransferaz (GGT), Laktat Dehidrogenaz (LDH), Alkalen Fosfataz (ALP), eritrosit mean corpuscular volume (MCV) düzeyleri ile % CDT değerleri ölçüldü. Alkole bağımlı, karaciğer yağlanması olan ve sağlıklı gruplarda serum total TF düzeyleri (mg / L) sırasıyla 7124 ± 1668 ; 9630 ± 3556 ; ve 8420 ± 3538 ; serum CDT düzeyleri (mg / L) 16 ± 3.1 ; 6.0 ± 1.8 ; 6.9 ± 2.3 ; % CDT düzeyleri 5.3 ± 1.2 ; 0.70 ± 0.08 ; 1.1 ± 0.5 olarak bulundu. Serum total TF düzeyleri karaciğer yağlanması olan grupta, diğer iki gruba göre ($p < 0.05$), serum CDT ve % CDT düzeylerinin alkole bağımlı grupta diğer iki gruba göre ($p < 0.01$) anlamlı derecede yüksek bulundu. % CDT'nin tanılabilir duyarlılık ve özgünlüğü %78-%100 idi. Serum CDT düzeyleri, alkole bağımlı grupta karaciğer yağlanması olan ve sağlıklı gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmasına rağmen, bir negatif akut faz reaktanı olan total TF'nin çeşitli klinik durumlarda değişebileceği göz önüne alınarak, %CDT değerlerinin alkolizmin tanısı ve takibinde daha objektif bir parametre olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Karbonhidratı eksik transferrin, Alkolizm, Karaciğer Yağlanması.

SUMMARY

Serum Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT) in Chronic Alcoholism and Non-Alcoholic Fatty Liver

The determination of Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT) for diagnosing alcoholism and following treatment has gained importance. In our study, we determined the levels of total transferrin (TF), CDT, Aspartate Transaminase (AST), Alanin Transaminase (ALT), Gamma-glutamyl-transferase (GGT), Lactate Dehydrogenase (LDH), Alkaline Phosphatase (ALP), Mean Corpuscular Volume (MCV) and % CDT in 22-alcohol-dependent subjects, 22 patients having non-alcoholic fatty liver and in 22 healthy control subjects. In alcohol dependent subjects, patients having non-alcoholic fatty liver and in control subjects, serum total TF (mg / L), serum CDT (mg / L) and % CDT levels were found as 7124 ± 1668 ; 9630 ± 3556 , 8420 ± 3538 ; 16.0 ± 3.1 , 6.0 ± 1.8 , 6.9 ± 2.3 ; 5.3 ± 1.2 , 0.70 ± 0.08 , 1.1 ± 0.5 respectively.

The levels of serum total TF were found significantly higher in the patients having non-alcoholic fatty liver comparing to those of other groups ($p < 0.05$). Serum CDT and % CDT values were significantly higher in alcohol-dependent group than those of other group than those of other groups ($p < 0.01$). The diagnostic sensitivity and specificity of % CDT were 78% and 100% respectively.

Although we determined significantly higher CDT levels of alcohol dependent subjects comparing to those of patients having non-alcoholic fatty liver and control subjects, CDT % levels seems to be a more objective tool since TF which is a negative acute phase reactant may have different values in various clinical situations.

Key Words: Carbohydrate Deficient Transferrin, Alcoholism, Fatty Liver.

GİRİŞ

SSK Isparta Hastanesi Biyokimya, Uzm. (1)
SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Biyokimya, Şef (2)
SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Biyokimya Şef (3),
Radyoloji, Şef (4)
SSK Çerkezköy Dispanseri Biyokimya Uzm. (5)
* "The First International Biociences Days" de poster bildirisi olarak sunuldu. 20-24 Nisan 1999, Antalya.

Aşırı alkol tüketimi batı toplumlarında ve ülkemizde önemli bir sağlık problemidir. Alkole ilgili problemlerle başa çıkabilmek için, hastalığın ilerlemiş aşamalarına ulaşmadan önce, erken dönemre yakalama, bilgilendirme ve tedavi bir bütün halinde gerçekleştirilmelidir. Hastanın alkol tüketimine ilişkin doğru veriler tedavinin kalitesini artırır. Bu amaçla

kan alkol düzeyi, kan asetatı, gama glutamil transferaz, dehidrataz gibi biyokimyasal testler kullanılmaktadır. Öte yandan sürekli yüksek miktarda alkol kullanımının, sialik asit takısından yoksun transferrin izoformlarının (CDT) oluşumuna yol açtığı saptanmasından sonra (1,2,3), alkolizmin tanı ve izlenmesinde CTD'nin rolü araştırılmaya başlanmıştır.

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda herhangi bir septomatik bulgusu olmayan, sürekli yüksek miktarda alkol tüketen ve karaciğer ultrasonografisi normal olan 22 ve radyolojik ve histopatolojik olarak karaciğer yağlanması saptanan 22 hasta ile 22 sağlıklı kişide serum total transferrin, CDT, AST, ALT, GGT, LDH, ALP ve eritrosit MCV düzeylerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda kendi ifadesine göre hergün düzenli olarak 60 g'dan daha fazla alkol tüketen ancak herhangi bir şikayeti ve hastalığı olmayan 22 kişide ve ultrasonografide karaciğer yağlanması dışında herhangi bir hastalığı olmayan 22 kişide serum total transferrin, CDT, AST, ALT, GGT, LDH, ALP, eritrosit, MCV, Htc, Hb düzeyleri ile % CDT değerleri saptandı. Kontrol grubunu 22 sağlıklı ve alkol kullanmayan kişi oluşturdu.

Alkol grubunda (21 erkek, 1 kadın) yaş ortalaması 43 ± 6 , karaciğer yağlanması grubunda (8 erkek, 14 kadın) 52 ± 10 ve kontrol grubunda (10 erkek, 12 kadın) 29 ± 8 idi.

Hastalardan 12 saatlik açlık sonrasında 7 ml düz kan ve 2 ml EDTA'lı kan alındı. CDT ve total transferrin için ayrılan serum -20°C 'de bekletildi, 3 ay içinde çalışıldı. Diğer testler hemen çalışıldı.

Total transferrin, CDT ve %CDT ölçümünde Boehringer Mannheim firmasının Tina-quant %CDT kiti kullanıldı. Tina-quant %CTD, numunenin önceden muamelesinden (kolon seperasyonu) sonra CDT'nin turbidimetrik olarak belirlendiği immunolojik bir testtir. Ek olarak total transferrin turbidimetrik olarak belirlenir. Sonra CDT'nin % içeriği hesaplanır. %CDT'nin belirlenmesi farklı transferrin konsantrasyonlarının etkisini ortadan kaldırır.

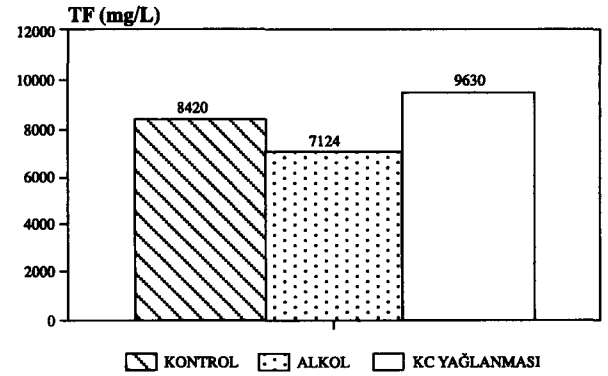
AST, ALT, GGT, LDH ve ALP düzeyleri Olympus AU-5200 otoanalizöründe, Hb, Htc, MCV ise Coulter kan sayım cihazında tayin edildi.

İstatistik hesaplamalarda varyans analizi, Oneway Duncan, Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

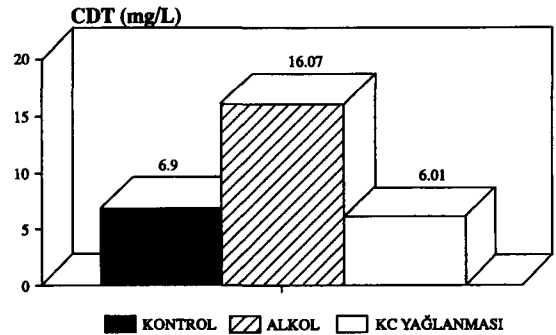
Çalışmamızda alkol grubu (n=22) ve karaciğer yağlanması grubunda (n=22) total transferrin, CDT, %CDT, MCV, AST, ALT, GGT, LDH, ALP düzeyleri saptandı ve sağlıklı kontrol grubunkilerle (n=22) kıyaslandı.

a) Serum total transferrin değerleri karaciğer yağlanması grubunda kontrol ve alkol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$); alkol ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 1).



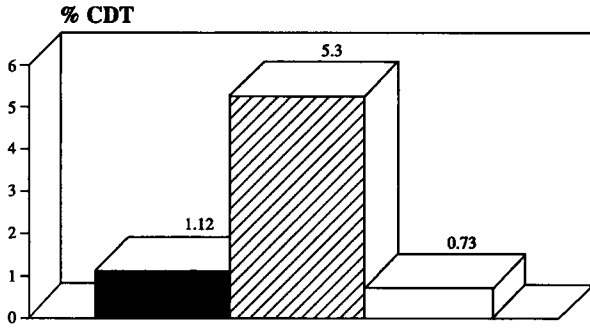
Şekil 1: Kontrol, alkol ve karaciğer yağlanması gruplarına total transferrin düzeyleri

b) Serum CDT düzeyleri alkol grubunda kontrol ve karaciğer grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$) (Şekil 2).



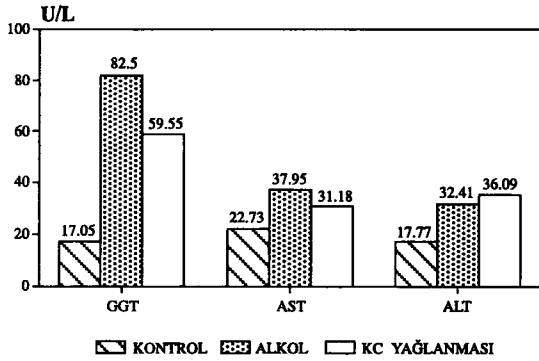
Şekil 2: Kontrol, alkol ve karaciğer yağlanması gruplarında CDT düzeyleri

c) %CDT değerleri, alkol grubunda, karaciğer yağlanması ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken karaciğer yağlanması ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p < 0.001$) (Şekil 3).



Şekil 3: Kontrol, alkol ve karaciğer yağlanması gruplarında %CDT düzeyleri

- d) MCV değerleri; alkol grubunda karaciğer yağlanması ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0.001$), karaciğer yağlanması ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farka rastlanmadı.
- e) GGT değerleri için alkol ve karaciğer grupları arasında anlamlı bir fark rastlanmazken, her iki grupta GGT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$) (Şekil 4).



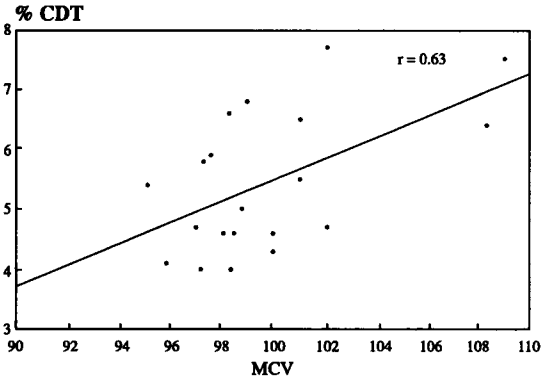
Şekil 4: Kontrol, alkol ve karaciğer yağlanması gruplarında GGT, AST ve ALT düzeyleri

- f) AST değerleri alkol grubunda karaciğer yağlanması ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, karaciğer yağlanması ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farka rastlanmadı (Şekil 4).
- g) ALT değerleri için alkol ve karaciğer yağlanması grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı halde; her iki grupta ALT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$) (Şekil 4).
- h) LDH ve ALP düzeyleri için gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Sonuçlar Tablo 1'de toplu halde sunulmaktadır.

Korelasyon analizi sonucunda, alkol grubunda % CDT ile MCV (Şekil 5); AST ile GGT; AST ile ALT ve ALT ile GGT arasında aynı yönde ve güçlü bir ilişki saptanırken (Sırasıyla $r= 0.63$; 0.77 ; 0.91 ; 0.68), %CDT ile AST, ALT ve GGT arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Karaciğer yağlanması grubunda ise AST ve ALT arasında aynı yönde ve güçlü bir ilişki saptanırken ($r=0.89$), %CDT ile MVC, AST, ALT ve GGT arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

AST, GGT ve MCV'nin kombinasyonu alkolizmin



Şekil 5: Alkol grubunda %CDT ile MCV arasındaki ilişki

tanısında %100 sensitiviteye ve %100 spesifiteye sahip bulundu.

Eğer MCV+GGT+AST gold standart olarak kabul edilirse, %CDT'nin alkolizmde tanı testi olarak özgün oranları şu şekilde bulundu: Sensitivitesi %79, spesifitesi %100, PPV'si (positive predictive value) %100, NPV'si (negative predictive value) %73.

TARTIŞMA

Transferrin olağan dışı formları (CDT) ile aşırı alkol kullanımı arasında bir ilişkinin saptanması, aşırı alkol kullanımının belirlenmesi konusunda CDT düzeylerinin araştırıldığı çalışmalara ışık tutmuştur (1, 2, 3).

Ayrıca %CTD değerlerinin aşırı alkol kullanımını takiben en çok kısa bir süre içinde yükselmesi ve alkolün bırakılmasından sonra, yaklaşık 14 gün gibi çok kısa bir zaman içinde normal değerlere dönmesi, alkolizmin takip ve tedavisinde çok yararlı bir test olduğunu düşündürmektedir (4,5,6,7,8,9). Nitekim bu amaçla kullanılan GGT, MCV, AST ve ALT düzeylerinde %CDT'deki gibi çabuk yükselme ve düşme gözlenmemektedir (10,11).

CDT'nin yükselmesindeki mekanizmanın etanol ve metabolitlerinin, transferrinin golgi bağlantılı

Grup	n	Yaş (yıl)	Total Transferrin (mg/L)	CDT (mg/L)	%CDT	MCV	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	ALP (U/L)
Kontrol	22	29±8	8420±3538	6,9±2,3	1,1±0,5	90±3,8	23±8,2	18±8	17±7,3	274±60	184±103
Alkol	22	43±6	7124±1668	16±3,1***	5,2±1,2***	99±4,2***	38±20***	32±20+	82±76+	355±49	227±35
Karaciğer yağlanması	22	52±	9630±3556*	6±1,8	0,7±0,8	91±7,4	31±16	36±26+	59±66+	380±81	249±122

*p<0,05 (Kontrol ve alkol grubuna göre)

**p<0,01 (Kontrol ve KC yağlanması grubuna göre)

***p<0.001 (Kontrol ve KC yağlanması grubuna göre)

+p<0.01 (Kontrol grubuna göre)

Tablo 1: Kontrol, alkol ve karaciğer yağlanması gruplarında total transferrin, CDT, %CDT, MCV, AST, ALT, GGT, LDH ve ALP değerleri (Ort±SD)

glükolizasyonuna müdahale etmesi sonucunda olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (12,13). Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıklarında eğer şiddetli karaciğer yetmezliği gibi nadir bir durumla beraber değilse yükselmiş CDT değerleri gözlenmemektedir (5,6,7,8,). Ancak nadiren hepatik malinoma, primer bilier siroz ve kronik hepatit C'de yanlış pozitif sonuçlar ile karşılaşılabilmektedir (14).

Bell ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, 420 bireyin CDT düzeyleri incelendi: 100 sağlıklı kan verici, kronik alkole bağlı olmayan farklı karaciğer hastalıkları olan 70 alkol kullanan hasta, alkolik karaciğer sirozu olan 16 hasta, alkolik karaciğer sirozu olan 50 alkol bırakmış hasta, alkolik yağlı karaciğeri olan 25 aşırı alkol içici, alkolik karaciğer sirozu 41 aşırı içici, kan alınmadan önce 4 hafta boyunca günde 173+-120 gram alkol alan 36 hasta araştırmaya alındı. Kontrollerde CDT'nin serum düzeyleri bayanlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksekti. Alkolik karaciğer hastalığı olan aşırı içicilerin CDT düzeyleri, alkolik karaciğer hastalığı olan alkolü bırakmış olan hastalardan daha yüksekti. Hastaların GGT,AST ve ALT düzeyleri ile MCV'leri de ölçüldü. Serum CDT için tanısal sensitivite ve spesifite sırasıyla %61, %92 idi. Bu oran GGT için %85 ve 18, MCV için %70 ce %66 bulundu. Bell ve arkadaşlarının bu çalışmasına göre CDT kronik alkol tüketimi için spesifik bir göstergedir. Serum CDT ise, GGT, AST ve MCV'ye göre alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda daha iyi bir göstergedir (15). Meragalli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre CDT uzun süreli ağır alkol tüketiminin iyi bir göster-

gesi olarak tanıtılmaktadır. Bu çalışmada CDT, karaciğer hastalığı olan aşırı alkol kullanan ve kullanmayan kişilerde GGT ve MCV ile karşılaştırıldı. CDT'nin sensitivitesinin GGT ve MCV'den daha az olmasına rağmen spesifitesi, GGT ve MCV'den daha yüksek idi. Bu bulgular CDT'nin, karaciğer hasarından sadece kısmen etkilendiği, bununla birlikte GGT ve MCV'nin karaciğer hasarı ve ilaçlar da dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden büyük oranda etkilendikleri fikrini destekledi. Daha ileri olarak CDT'nin sensitivite ve spesifitesinin daha genç içicilerde GGT ve MCV'ye göre daha büyük olduğu gözlenildi (16).

Helander ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalara göre hem CDT hem de GGT'nin ölçümleri aşırı alkol tüketiminin tanı olasılığını arttıracaktır. CDT ve GGT değerlerindeki değişiklikleri takip ederek alkol bırakma periyodunda hassas bir takip yapılabilir. Bu sayede poliklinik hastalarının uzun süreli takibinde tekrar içmeye başlayıp başlamadıkları daha iyi izlenebilir (17).

Nicolet ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmaya göre CDT alkol tüketimi için GGT'ye göre daha spesifiktir. CDT'nin sensitivitesi ise diğer markerlerle aşağı yukarı aynıdır. Ancak genç yaştaki erkeklerde daha yüksek bir sensitivite gözlenmiştir (18).

Stauber ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda CDT'nin sensitivite ve spesifitesinin GGT ve MCV'ye göre daha yüksek olduğunu saptadılar (14).

Gronbaek ve arkadaşları da yine benzer şekilde yaptıkları çalışmalar sonucunda CDT'nin sensitivite ve spesifitesinin AST'den daha iyi olduğunu ve CDT

ile AST'nin kombinasyonunun zararlı alkol alımının tespiti için daha iyi bir gösterge olduğunu belirlediler (19).

Seitz ve arkadaşları serum CDT düzeylerinin, karaciğer hasara bağlı olarak kronik alkol kullanımında önemli derecede yükseldiği sonucuna vardılar (20).

Yine benzer şekilde Yamauchi ve arkadaşları da alkolik karaciğer hastalığında CDT düzeylerinin, karaciğer hastalığı olmayan alkoliklerden daha yüksek olduğunu ve Serum CDT düzeylerinin, alkol tüketiminin değil ama alkolik karaciğer hastalığının belirlenmesinde yararlı bir gösterge olduğunu rapor ettiler (21).

Niemela da, alkolik karaciğer hastalığında, CDT değerlerinin karaciğer patolojisi olmayan alkoliklerden daha yüksek olduğunu gösterdi. Niemela, bu hastaların, karaciğer hastalığının klinik, laboratuvar ve morfolojik şiddetine göre sınıflandırıldığında, CDT'nin primer olarak alkolik karaciğer hastalığının erken döneminde yükseldiğini iddia etmektedir (22).

Tersine olarak Rosman ve arkadaşları aşırı alkol tüketiminin yeni bir göstergesi olan CTD'nin genellikle karaciğer hastalığından etkilenmediğini ve böylece alkolik hastaların alkolü bırakıp bırakmadıklarını takipte kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (23).

Halvard ve arkadaşları CDT başta olmak üzere, aşırı alkol tüketim göstergelerinin, alkol bırakmayı veya kullanımı azaltmayı takipte kullanılabileceğini, ancak AST, ALT veya GGT seviyelerinde azalmanın olmamasının kesin olarak alkolün bırakılmadığı anlamına gelmediğini rapor etmişlerdir. Halvard'a göre çok sayıda aşırı alkol içicisi, yükselmiş GGT veya MCV seviyelerine sahip olmayabilir. Böylece çok sayıda içici bu göstergeleri kullanarak tesbit edilemeyebilir. Bununla birlikte aşırı içicilerin yüksek bir yüzdesi yükselmiş CDT seviyelerine sahiptir ve yükselmiş CDT, aşırı içicilerin tanımlanmasında daha güçlü bir parametredir (11).

Çalışmamıza göre kronik olarak aşırı alkol kullanımının tesbitinde, %CDT ölçümü yararlı bir testtir. Benzer sonuçlar Caldwell ve arkadaşlarının çalışmalarında (24), Xin ve arkadaşlarının çalışmalarında (12), Radosavljevic ve arkadaşlarının çalışmalarında (25) bulunmuştur.

Ayrıca çalışmamızda, %CDT'nin tek tek AST, ALT, GGT ve MCV ölçümlerinden alkolizmin tanısında daha yararlı bir gösterge olduğu ancak AST, GGT ve MCV'nin üçlü kombinasyonunun tek başına %CDT'den daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu saptanmıştır.

Caldwell ve arkadaşları alkole bağlı, klinik olarak ağır karaciğer hastalıklarında bile eğer son zamanlarda aşırı alkol tüketimi olmadıysa CDT seviyelerinde yükselmenin olmadığını göstermişlerdir (24). Ancak

tersine olarak Laposata, yükselmiş CDT'nin karaciğer hastalıklarında kronik alkol kullanımının tespiti için kullanılmasının uygun olmayacağını çünkü bu hastaların yükselmiş CDT'ye sahip olduklarını iddia etmektedir (25). Yine benzer şekilde Radosavljevic ve arkadaşları karaciğer hastalığı olan hastalarda CDT'nin kronik alkol kullanımı için güvenilir bir test olmadığını ileri sürmektedir (26).

Bizim çalışmamızda ise alkol grubundaki hastaların herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmamaktaydı. Karaciğer yağlanmasına sahip hasta grubunda ise CDT düzeyleri normal sınırlarda bulundu.

Araştırmamızda, %CDT MCV ile pozitif korelasyon gösterirken, GGT, AST ve ALT ile korelasyon göstermedi. Bunun sebebi muhtemelen denek sayısının az olmasıdır.

%CDT testinin GGT'ye ve alkolizmin tanısı için kullanılan diğer göstergelere (AST, ALT, MCV) karşı başlıca avantajı, CDT'yi yükselten mekanizmanın direkt olarak alkol metabolitleri olmasıdır. Örneğin serumda mevcut olan GGT aktivitesi bütün karaciğer hastalıklarında yükselir. Ayrıca diğer markerlerin, bazı ilaçların kullanımı ile kan seviyeleri yükselirken, CDT düzeyini yükselten herhangi bir ilaç veya uyuşturucu madde belirlenememiştir (10,11,17).

CTD düzeylerinin genetik, biyolojik faktörlerden etkilenebileceği ve bizim çalışmamızdan önce Türkiye'de benzer bir çalışma yapılmamış olması nedeniyle, CDT'nin alkolizmin tanısında kullanılabilmesi için ülkemizde bu konuda daha ayrıntılı araştırmalar yapılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- **Stibler H, Borg S:** Cırbohydrate composition of serum transferrin in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10: 61-64.
- 2- **Konig P, Niederhofer H, Steurer H, Haller R, Wolfe R., Fritzsche H; Weiss P:** Changes of CDT in chronic alcoholism. *Neuropsychobiology* 1995; 32 (4): 192-6.
- 3- **Stephen H, Caldwell June W Halliday, Linda M Fletcher:** CDT in alcoholics with liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1995; 10: 174-178.
- 4- **Stibler H, Borg S, Joustra M:** Microanion exchange chromatography of CDT in serum in relation to alcohol consumption. *Alcohol Clin Res* 1986; 10:534-544.
- 5- **Stibler H, Hulerantz R:** CDT in serum in patients with liver diseases. *Alcohol Clin Exp Res*

- 1987; 11: 468-473.
- 6- **Gjerde H, Johnsen J, Bjorneboe A, Bjorneboe G.E, Morland J:** A comparison of serum CDT with other biological markers of excessive drinking. *Scand J. Clin. Lab. Invest* 1988; 48: 1-6.
 - 7- **Bahrens V, Worner T, Braly L, Schaffner F, Lieber C:** CDT, a marker for chronic alcohol consumption in different ethnic population. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12: 427-432.
 - 8- **Stibler H, Borg S:** The value of CDT; as a marker of high alcohol consumption. In: *Biomedical and Social Aspects of Alcohol and Alcoholism*. Elsevier Science Publishers B.V., 1988; 503-506.
 - 9- **Schellenberg F, Benarg J, LeGoff A, Bourdin C, Weill J:** Evaluation of carbohydrate deficient transferrin compared with Tf index and other markers of alcohol abuse. *Alcohol Clin Exp Res* 1989; 13: 605-610.
 - 10- **Stibler H.** Diagnosis of alcohol-related neurological diseases by analysis of CDT in serum. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 279-283.
 - 11- **Gjerde H, Johnsen J, Bjorneboe A.** A comparison of serum CDT; with other biological markers of excessive drinking. *Scand J. Clin lab. Invest* 1988; 48-1-6.
 - 12- **Xin Y, Lasker JM, Lieber CS:** Serum CDT, mechanism of increase after chronic alcohol intake. *Hepatology* 1995; (22) 5: 1462-8.
 - 13- **Stibler H, Borg S:** Glycoprotein glycosyltransferaz activities in serum in alcohol abusing patients. *Alcohol and Alcoholism* 1984; 24(4): 388.
 - 14- **Stauber RE, Stepan V, Trauner M, Wilders - Truschinig M, Leb G, Krejs GY:** Evaluation of CDT for detection of alcohol abuse in patients with liver dysfunction. *Alcohol and Alcohol* 1995; 30(2): 171-6.
 - 15- **Bell H, Tallaksen C, Sjaheim T, Weberg R, Rakwerd N, Orjaseter H, Try K., Hag E:** Serum CDT as a marker of alcohol consumption in patients with chronic liver diseases. *Alcohol Clin Exp Res* 1993 Apr 17(2): 246-52.
 - 16- **Meregalli M, Giacomini V, Lino S, Marchetti L, deFeco T, Cappelini M, Fiorelli G:** CDT in alcohol and non-alcohol abusers with liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1995 ; 19 (6) 1527-7.
 - 17- **Halender A, Carlsson AV, Borg S, Longitudinal comparison of CDT and GGT:** Complementary markers of excessive alcohol consumption. *Alcohol and Alcohol* 1996; 31 (1): 101-7.
 - 18- **JF Nicolet H, Duerey M, Burnier JJ.** Congervs A pecoud, B.Yerein. Policliniue Mediale Univresitaire Lavssane, Switzerland: Specificity and sensitivity of CDT: Resuts in unselected medical patients and in chronic liver diseases.
 - 19- **Gronbaek M, Henriksen JM, Becker V, CDT a valid marker of alcoholism in population studies.** Results from the Copanhagen City Heart Study. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19 (2) : 457-61.
 - 20- **Seitz G: Stickel F: Fichn W, Werle E, Simanowski VA, Seitz HK:** CDT, a new highly specific marker for chronic alcohol consumption. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 24 120 (12) 392-5.
 - 21- **Yamauchi M, Hirakawa J, Maezawa Y, Nishikawa F, Mizuhara Y, Ohata M, Nakajima H, Toda G.** Serum levels of CDT as a marker of alcoholic liver disease. *Alcohol and Alcoholism* 1988; 28 (5): 427.
 - 22- **Stibler H, CDT in serum:** A new marker of potentially harmful alcohol consumption. *Rev Clin Chem* 1991; 37: 2029-2037.
 - 23- **Rosman AS, Lieber CS:** Diagnostic utility of laboratory tests in alcoholic liver disease. *Clin Chem* 1994; 40 (8): 1641-51.
 - 24- **Caldwell SH, Halliday JW, Fletcher LM, Kulaga M, Murphy TL, Li-W, Dickson RC, Kiyash PK, Featherson P:** CDT in alcoholics with liver disease. *J. Gastroenterol- Hepatol* 1995;10(2): 174-8.
 - 25- **Laposata M.** Fatty acid ethyl esters: short term and long term serum markers of ethanol intake *Clin Chemistry* 1997; 43;8, 1527-1534.
 - 26- **Radosavljevic M, Temsch E, Hammer J, Pfeffel F, Majer G, Renner F, Pidlich J, Muller C:** Elevated levels of CDT are not specific for alcohol abuse with liver disease. *J. Hepatol* 1995; 23 (6): 706-11.
-