

# Diagnostika chronického abúzu alkoholu – význam CDT transferínu

K. Martiaková, P. Galajda, M. Mokáň

## Súhrn:

Tradičnými markermi chronického abúzu alkoholu sú membránovo viazaný pečňový enzým gama-glutamyltransferáza (GGT) a stredný objem erytrocytov (MCV). V ostatnom období sa za marker chronickej alkoholovej konzumácie s najvyššou diagnostickou validitou považuje karbohydrát-deficientný transferín (CDT). CDT je súhrnný názov pre transferínové izoformy, ktorým v rôznej miere chýbajú zvyšky kyseliny sialovej. Prvýkrát ho identifikovali v roku 1976 tiež aj ako štandardnú súčasť mozgovomiechového moku. Zvýšenie sérovej koncentrácie CDT zapríčiňuje denná spotreba 60 gramov etanolu počas minimálne 1 – 2 týždňov. Referenčná hodnota CDT samozrejme závisí od použitej diagnostickej metódy. Biologický polčas života CDT je približne 14 dní. K normalizácii hladiny CDT dochádza v priebehu 2 – 5 týždňov abstinencie.

## Kľúčové slová:

chronický abúzus alkoholu – markery abúzu alkoholu – karbohydrát – deficientný transferín (CDT)

## Summary:

Diagnosis of chronic alcohol abuse – the significance of CDT transferrin

The traditional markers of chronic alcohol abuse are the membrane-bound liver enzyme gamma-glutamyltransferase (GGT) and the mean corpuscular volume of red cells (MCV). Recently, carbohydrate-deficient transferrin (CDT) has been regarded as a new marker for chronic alcohol consumption with the greatest diagnostic value. CDT is a collective term referring to the isoforms of transferrin, which are deficient in sialic acid residues. It was first reported in 1976 also as a standard component of cerebrospinal fluid. Daily consumption of 60 grams of ethanol for a minimum of 1 - 2 weeks causes an increase in the serum CDT concentration. The reference value of the CDT depends on the used diagnostic method. The biological half-life of CDT is approximately 14 days. Abstinence following alcohol abuse will reduce the serum concentration of CDT to normal levels within 2 - 5 weeks.

## Key words:

chronic alcohol abuse – markers of alcohol abuse – carbohydrate – deficient-transferrin (CDT)

## ÚVOD

Alkoholizmus, resp. chronický abúzus alkoholu, má dnes vo svete stále stúpajúcu tendenciu a konzumácia alkoholu má významné sociálne, etické, ekonomické, forenzné a v neposlednom rade pre samotného jednotlivca najmä zdravotné dôsledky. 5- a 10-ročné prežívanie u pacientov s cirhózou pečene na podklade alkoholu s pretrvávajúcim alkoholovým abúzom predstavuje 23 %, resp. 7 % [1, 2]. Zároveň stúpa počet pacientov s pečňovou cirhózou alkoholovej genézy, u ktorých by transplantácia pečene znamenala život zachraňujúci výkon. Podmienkou pre zaradenie na „waiting list“ je však nutná úplná abstinencia. Upresnenie diagnostiky pretrvávajúceho abúzu tak nadobúda stále väčší význam [2]. Tradičnými diagnostickými markermi sú membránovo viazaný pečňo-

vý enzým gama-glutamyltransferáza (GGT), stredný objem erytrocytov (MCV), ďalej aspartátaminotransferáza (AST) a alanínaminotransferáza (ALT). Tiež alfa-amyláza a laktátdehydrogenáza sú parametre ovplyvnené etylizmom. Často nachádzame zvýšenú koncentráciu kyseliny močovej, býva zvýšená aktivita myokardiálnej frakcie kreatínkinázy (CK-MB), koncentrácia karcinoembryonálneho antigénu (CEA) a môže byť vyššia koncentrácia imunoglobulínu A (IgA). Prítomné sú tiež zmeny lipidového spektra (stúpa HDL cholesterol a nachádzame hypertriacylglycerolémiu). Je potrebné uvedomiť si, že diagnostika abúzu alkoholu a etylizmu je komplexná, tkvie v dobrej medziodborovej spolupráci, neexistuje jediný špecifický diagnostický marker a samozrejmom nevyhnutnosťou je dostupné laboratórne parametre výhodne

voleným spôsobom kombinovať, rovnako ako aj vylúčiť iné príčiny ich zmien [3]. V ostatnom období s rozvojom komerčných testov stúpa využitie tzv. nových markerov abúzu alkoholu, ako sú karbohydrát-deficientný transferín (CDT), etylglukuronid (Etc),  $\beta$ -hexóزامinidáza (HEX), hemoglobín-acetaldehyd (HbA1-Ac), močový pomer 5-hydroxytryptofolu (5-HTOL) a 5-hydroxyindolctovej kyseliny (5-HIAA). V súčasnom období sa za marker alkoholovej závislosti s najvyššou diagnostickou validitou považuje karbohydrát-deficientný transferín (CDT). Prvú zmienku o CDT v odbornej literatúre ako štandardnej súčasti mozgovomiešneho moku, ako aj v sére pacientov s chronickým abúzom alkoholu, zaznamenala Stilbernová a Kjellin v roku 1976 [4]. Od tohto obdobia sa obom

nálezom venovala výnimočná pozornosť a publikovalo sa množstvo štúdií.

Pre správnu analýzu a interpretáciu CDT je základom znalosť mikroheterogenity ľudského sérového transferínu. Transferín (Tf) je sérový, veľmi dôležitý transportný proteín, syntetizovaný hlavne v hepatocytoch, obsahujúci 3 subštruktúrne domény: jednoduchý polypeptidový reťazec, 2 nezávislé ión viažuce miesta pre železo (jedno v N-terminálnej doméne a druhé v C-terminálnej doméne) a 2 oligosacharidové komplexy viazané na N miesta jednoduchého polypeptidového reťazca, pripájajúce sa na molekulu „rodiačeho sa“ transferínu až posttranslačne. Tieto subštruktúry transferínu vykazujú variabilitu dokonca aj za fyziologických podmienok [5, 6]. Preto sa transferín nepovažuje za homogénnu molekulu. Z analytického pohľadu je skupinou podobných transferínových izoformiem, líšiacich sa obsahom železa, zložením, resp. substitúciou aminokyselín a stupňom vetvenia N-oligosacharidových komplexov.

#### Variabilita obsahu viazaného železa

Každá molekula transferínu môže viazať maximálne 2 ióny železa, preferenčne v  $Fe^{3+}$  forme. V závislosti od prísunu  $Fe^{3+}$  do organizmu môžu byť transferínové molekuly z hľadiska väzby železa voľné, t. j. nemusia ióny železa viazať (Fe0-transferín), s jedným (Fe1) alebo s dvomi (Fe2)  $Fe^{3+}$  iónmi železa [5, 6]. U zdravých jedincov je saturácia transferínu železom približne 30 % a v sére možno stanoviť Fe0, Fe1 a Fe2 transferínové formy. Pri hemochromatóze (nadbytku  $Fe^{3+}$ ) sa zvyšuje saturácia transferínu železom a najčastejšie izoformy v sére sú Fe2-transferíny [6].

#### Diferenciácia N-oligosacharidových komplexov

Dva transferínové N-viazané oligosacharidové komplexy sa líšia v stupni vetvenia, teda prítomnosťou naviazaných postranných reťazcov. Každý postranný reťazec transferínových N-oligosacharidových komplexov končí molekulou kyseliny sialovej (N-acetylneuramínovej), teda negatívnym nábojom. Podľa stupňa sialinizácie terminálnych častí oligosacharidových reťazcov transferínu rozoznávame asialo-transferínové a tzv. sialylované formy, od monosialo- až po okta-sialotransferín [2, 6, 7], vyskytujúce sa v sére zdravých jedincov v rôznom percentuálnom zastúpení: menej

ako 1,5 % heptasialo-Tf, 1 – 3 % hexasialo-Tf, 12 – 18 % pentasialo-Tf, 64 – 80 % tetrasialo-Tf, 4,5 – 9 % trisialo-Tf, a menej ako 2,5 % disialo-Tf [6, 8, 9, 10]. Asialo-, monosialo-Tf a oktasialo-Tf nie sú detegovateľné alebo predstavujú menej ako 0,5 % (asialo-Tf), a menej ako 0,9 % (monosialo-Tf) celkového transferínu za fyziologických podmienok [6, 10].

#### Modifikované polypeptidové reťazce (genetické varianty)

Ľudský transferín, čo sa týka substitúcie jednotlivých aminokyselín v polypeptidovom reťazci, vykazuje genetický polymorfizmus. Existuje prinajmenšom 38 transferínových genetických variantov [6, 11], napriek tomu, že len 4 z nich majú prevalenciu viac ako 1 %. Tzv. transferín C je najbežnejší fenotyp transferínu, ktorého len v beloškejskej populácii bolo zaznamenaných až 16 podtypov. Z nich (najmä belošská populácia) má najväčšiu prevalenciu transferínu C1 (viac ako 95 %). Transferín B, tzv. „busy“ a transferínové D varianty, môžu interferovať s analýzou CDT. Izoelektrický bod non-CDT transferínových D izoformiem je podobný ako izoelektrický bod CDT transferínových C variantov, čo môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom u osôb, ktoré sú heterozygotmi, teda majú transferín CD a konzumujú normálne množstvo alkoholu [6, 12, 13]. Ako sa nedávno zistilo [6, 14], transferínové D varianty nezapríčiňujú nevyhnutne falošne pozitívne výsledky pri stanovovaní CDT, čo skôr závisí od izoelektrického bodu transferínového D podtypu a od analytickej špecificity CDT analytickej metódy. Naopak transferínové B varianty vykazujú zníženie izoelektrického bodu a tak zvýšenie elektroforetickej mobility v porovnaní s transferínmi C. Spoločné sčítanie CDT izoformiem transferínových B variantov s non-CDT izoformami transferínových C variantov môže produkovať falošne negatívne výsledky u osôb, ktoré sú heterozygotmi transferínových variantov CB a sú chronickými konzumentmi alkoholu [6].

#### Paralelné zmeny vo všetkých troch subštruktúrach transferínu

Alterácie vo všetkých troch subštruktúrach sa zvyčajne objavujú súčasne [5 – 7], preto sa čoraz častejšie hovorí o mikroheterogenite ľudského sérového transferínu. Molekuly transferínu s rozdielnym obsahom železa vykazujú rozdielny obsah kyseliny

sialovej a/alebo modifikáciu polypeptidových reťazcov [5, 6]. Obsah železa, kyseliny sialovej a modifikácia v polypeptidových reťazcoch ovplyvňujú izoelektrický bod transferínovej molekuly. Zmeny v izoelektrickom bode, keď 1 alebo 2 trojmocné ióny železa sú viazané alebo chýbajú, môže byť vykompenzované prítomnosťou či neprítomnosťou zvyškov kyseliny sialovej alebo genetickými variantmi transferínu. Takže sa v sére zjavujú molekuly transferínu s rozdielnym obsahom železa a kyseliny sialovej, ale s rovnakým izoelektrickým bodom. Disialo-Fe2-Tf predstavuje hlavnú CDT izoformu a tetrasialo-Fe1-Tf je hlavná non-CDT izoforma [6].

#### DEFINÍCIA CDT

Za karbohydrát-deficientný transferín (CDT) v súčasnosti považujeme tie izoformy transferínu, ktoré obsahujú jednu (monosialo-) dve (disialo-) alebo žiadnu (asialo-) kyselinu sialovú a ich izoelektrický bod je väčší ako 5,7 [2, 6]. Donedávna bola sporná otázka trisialo-transferínu. Dibbelt však demonštroval [6, 15], že koncentrácia trisialoformy bola štatisticky rovnaká vo vzorkách „patologických“ aj „nepatologických“ hodnôt CDT. Zvýšenie hodnoty CDT izoformiem nebolo vo všeobecnosti asociované so zvýšením trisialoformy. Takže Dibbelt stanovil, že trisialo-transferín nemá diagnostickú hodnotu a nemal by sa zahŕňať do CDT. Toto zistenie potvrdili aj 2 nasledujúce štúdie [6].

#### Senzitivita a špecificita CDT

Denný príjem 60 g (rozmedzie od 50 – 80 g) etanolu počas aspoň jedného týždňa zvýši koncentráciu CDT [16]. Normálna hodnota CDT je v rozmedzí 0 – 5 %, pre abúzus svedčí 6 a viac % [2]. Treba však podotknúť, že referenčná hodnota závisí od používanej metódy stanovovania CDT. Pri abstinencii aspoň 3 týždne dochádza k normalizácii sialinizácie a zníženiu hladiny CDT [16], čo uvádzame v tab. 1 [2]. Literárne údaje o senzitivite a špecificite CDT v diagnostike chronického alkoholizmu sú rozdielne. Časté sú porovnávacie štúdie diagnostickej využiteľnosti stanovovania CDT a ďalších 2 parametrov: gamaglutamyltransferázy (GMT) a stredného objemu erytrocytov (MCV), s podobne rozdielnymi výsledkami. Podľa posledných záznamov je senzitivita CDT viac ako 83 % (rozmedzie 70 – 84 %) pri alko-

holických hepatopatiách a viac ako 94 % u alkoholikov bez pečeneového ochorenia [6]. Špecifická CDT je pomerne nízka. Hodnota CDT je závislá od množstva železa v organizme, pri nízkej hodnote železa má hodnota CDT stúpajúcu tendenciu. Pri sledovaní chorých s hereditárnou hemochromatózou bez abúzu alkoholu bola zistená štatisticky významne nižšia hodnota CDT oproti zdravým dobrovoľníkom, u etylikov s vyšším množstvom železa bola hodnota CDT rovnako signifikantne nižšia. Preto pri posudzovaní hodnoty CDT je nutné posúdiť stav metabolizmu železa [2, 17]. CDT je vhodný marker pre diagnózu akútneho aj chronického abúzu alkoholu [1, 2, 17, 18]. Iní autori ho však odporúčajú skôr pre diagnostiku „posledného“ príjmu alkoholu [2, 19, 20]. Falošne pozitívne výsledky sa uvádzajú pri pečeneových cirhózach vírusovej etiológie (až v 40 %), primárnej biliárnej cirhóze (46 %), niekedy pri hepatocelulárnom karcinóme (pokročilé štádiá), pri syndróme CDG (vzácná choroba s deficitom karbohydrátového glykoproteínu), pri vzácných genetických D-variantoch transferínu [18], v tehotenstve [21], pri užívaní estrogénov [22, 23], sideropenickej anémii [17], nízkej hladine feritínu [24], vysokej hladine celkového transferínu [25, 26], kombinovanej transplantácii pankreasu a pečene [27], pravdepodobne aj pri užívaní antiepileptík [28]. Na druhej strane falošne negatívne výsledky, okrem abnormálne nízkej koncentrácie transferínu [26], ako už bolo povedané, spôsobujú genetické varianty transferínu [29].

### Patomechanizmus etanolom indukovaného zvýšenia hladiny CDT

Patomechanizmy zvýšenia CDT izoforiem počas chronického alkoholového abúzu nie sú v súčasnosti kompletne známe. Predpokladá sa, že etanol a/alebo jeho metabolit acetaldehyd porušuje syntézu N-oligosacharidových komplexov v Golgiho aparáte inhibíciou posttranslačnej proteínovej glykozylácie, desialiláciou kompletne glykozylovanej transferínovej molekuly a poškodením väzieb asialoglykoproteínov v pečeni. Iní autori sa prikláňajú k myšlienke zvýšenej aktivity pečeneovej glykozidázy a tým k elevácii hladiny bezsacharidového transferínu [6, 30, 32].

### Ovplyvnenie biologických markerov abúzu alkoholu

Faktory ovplyvňujúce biologické markery abúzu vrátane stanovovania hladiny CDT sú dĺžka trvania abstinencie, vek a množstvo skonzumovaného alkoholu. Trvanie abstinencie pred krvnými skúškami môže zapríčiniť rozdiely vo výsledkoch, hlavne pre CDT, ktorý má relatívne krátky biologický polčas. Vplyv veku sa potvrdil v prípade GMT a MCV, ktoré sa v závislosti od veku zvyšujú. CDT je senzitívnejší u pacientov po 40. roku života ako u mladších pacientov. Senzitivita všetkých 3 markerov (GMT, CDT a MCV) je nižšia u pacientov s „hazardnou“, resp. excesívnou spotrebou alkoholu ako u pacientov od alkoholu závislých. Rovnako sa skúmal vplyv pohlavia na využiteľnosť bezsacharidového transferínu ako diagnostického markera

abúzu alkoholu. U žien sa signifikantné zvýšenie hladiny CDT nepotvrdilo [2].

### Korelácia medzi hodnotou sérového CDT a konzumáciou alkoholu

Údaje zhrňujúce koreláciu medzi množstvom konzumovaného alkoholu a hladinou sérového CDT sú nejednotné, čo na jednej strane je dôsledkom limitácie kontrolovaných alkoholových štúdií z etických dôvodov [6]. Zaujímavé však je, že pre zvýšenie CDT v sére a alkoholom indukovanú pečeneovú cirhózu je kritický príjem alkoholu rovnaký (najmenej 50 – 80 g etanolu za deň počas 7 dní) [31].

### METÓDY STANOVOVANIA CDT

Odvtedy, čo Stilbernová a Kjellin za použitia izoelektrickej fokusácie (IEF) prvýkrát stanovili CDT, použilo sa mnoho metód na oddelenie CDT od non-CDT izoforiem, ako aj na samotné stanovovanie bezsacharidového transferínu. Všetky však vyžadujú v prvom kroku saturáciu železom in vitro. Na rutinné stanovovanie sa využívajú metódy založené na separácii molekúl CDT podľa ich odlišného elektrického náboja, buď iónomeničovou chromatografiou, alebo izoelektrickou fokusáciou (IEF), a detekcia CDT izoforiem technikou radioimmunoassay (RIA), enzymoimmunoassay (EIA) alebo turbidimetricky (%CDTri TIA). Paralelne sa uskutočňuje stanovovanie celkového transferínu. Za „zlatý štandard“ sa považuje imuno-elektroforetické stanovovanie alebo imunoblotting s laserovou denzitometriou. Sľubne sa javia novonavrhané metódy kapilárnej elektroforézy [4]. Napriek tomu však naďalej hlavným problémom kontrolovaných štúdií v CDT analýze ostáva schopnosť oddelenia CDT od non-CDT izoforiem. Prehľad metód na stanovovanie CDT uvádzame v tab. 2.

### ZÁVER

CDT sa zdá byť spoľahlivým, i keď časovo limitovaným markerom detekcie chronického alkoholizmu a kontrolovania abstinencie. Ako už sme povedali, v analýze CDT problémom zostáva separácia CDT od non-CDT izoforiem, preto sa výskum zaoberá myšlienkou stanovovania len asialotransferínu ako alternatívnej CDT formy nielen pre jeho jasnejšie definovanú štruktúru a najväčší vzostup hladiny počas chronického abúzu alkoholu, ale aj pre zjednodušenú možnosť vytvorenia špeci-

**Tab. 1. Časové intervaly laboratórných markerov pri chronickom abúze alkoholu a v období abstinencie (2).**

MARKER	ZVÝŠENIE PO ABÚZE	NORMALIZÁCIA PRI ABSTINENCII
GMT	5 týždňov	5 týždňov
CDT	1 – 2 týždne	2 – 3 týždne
MCV	6 týždňov	2 – 3 mesiace

**Tab. 2. Metódy stanovovania karbohydrát-deficientného transferínu.**

Elektroforetické metódy	izoelektrická fokusácia (IEF), kapilárna elektroforéza (CEF)
Chromatografické metódy	vysokotlaková kvapalinová chromatografia, aniónvýmenná chromatografia (A-EC), chromatofokusácia (CF)
Imunologické metódy	radioimmunoassay (RIA), enzýmová immunoassay (EIA)
Turbidimetrické metódy	turbidimetrická immunoassay

fických protilátok. Treba však podotknúť, že diagnostika chronického abúzu alkoholu by mala byť komplexná, založená na klinickom pozadí, dotazníkoch a laboratórnych parametroch.

## Literatúra

- McCullough AJ. Alcoholic Liver Disease. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds). Schiff's diseases of the liver. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott 1999: 941-971.
- Wohl P, Wohl P, Trunečka P, Špičák J. Diagnostika abúzu alkoholu u nemocných s podozrením na alkoholovou závislosť. Alcohol Alcohol 2006; 37: 591-596.
- Zima T. Diagnostické markery abúzu alkoholu. Vnitr Lek 2003; 49: 92.
- Fingerová H. Nekolík poznámek na okraj práce Dastych M et al. Diagnostická výtěžnost karbohydrát deficitního transferinu, gama-glutamyl-transferázy a středního objemu erytrocytů jako laboratorních markerů chronického abúzu alkoholu. Vnitr Lek 2003; 49: 92-94.
- de Jong G, van Dijk JP, van Eijk HG. The biology of transferrin. Clin Chim Acta 1990; 190: 1-46.
- Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: A critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. Clinical Chemistry 2001; 47: 13-27.
- van Noort WL, de Jong G, van Eijk HG. Purification of isotransferrins by concanavalin A Sepharose chromatography and preparative isoelectric focusing. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1994; 32: 885-8928.
- van Eijk HG, van Noort WL, de Jong G, Koster JF. Human serum sialo-transferrins in diseases. Clin Chim Acta 1987; 165: 141-145.
- van Eijk HG, van Noort WL. The analysis of human serum transferrins with the PhastSystem: quantification of microheterogeneity. Electrophoresis 1992; 13: 354-358.
- Martensson O, Härlin A, Brandt R et al. Transferrin isoform distribution: gender and alcohol consumption. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21: 1710-1715.
- Kamboh MI, Ferrell RE. Human transferrin polymorphism. Hum Hered 1987; 37: 65-81.
- Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. Clin Chem 1991; 37: 2029-2037.
- Bean P, Peter JB. Allelic D variants of transferrin in evaluation of alcohol abuse: differential diagnosis by isoelectric focusing-immunoblotting-laser densitometry. Clin Chem 1994; 40: 2078-2083.
- Hackler R, Arndt T, Helwig-Rolig A et al. Investigation by isoelectric focusing of the initial carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and non-CDT transferrin isoform fractionation step involved in determination of CDT by the Chron Alcol.D. assay. Clin Chem 2000; 46: 483-492.
- Dibbelt L. Does trisialo-transferrin provide valuable information for the laboratory diagnosis of chronically increased alcohol consumption by determination of carbohydrate-deficient transferrin? Clin Chem 2000; 46: 1203-1205.
- Masopust J. Klinická biochemie. Požadování a hodnocení biochemických vyšetření. Část I. 1. vyd. Praha: Karolinum 1998: 190.
- de Feo TM, Fargion S, Duca L et al. Carbohydrate-deficient transferrin, a sensitive marker of chronic alcohol abuse is highly influenced by body iron. Hepatology 1999; 3: 658-663.
- Stejskal D. Karbohydrát-deficientní transferin. Fons 1998; 5: 49-53.
- Rosalki SB. Biochemical identification of alcohol abuse. IJCP 1999; 53: 138-139.
- Schmitt UM, Stiebler P, Jungst D et al. Carbohydrate-deficient transferrin is not useful marker for detection of chronic alcohol abuse. Eur J C Invest 1998; 28: 615-621.
- Stauber RE, Jauk B, Fickert P, Hausler M. Increased carbohydrate-deficient transferrin during pregnancy: relation to sex hormones. Alcohol 1996; 31: 389-392.
- La Grange L, Anton RF, Garcia S, Herrbold C. Carbohydrate-deficient transferrin levels in a female population. Alcohol Clin Exp Res 1995; 19: 100-103.
- Helander A, Vabö E, Levin K, Borg S. Intra- and interindividual variability of carbohydrate-deficient transferrin,  $\gamma$ -glutamyltransferase, and mean corpuscular volume in teetotalers. Clin Chem 1998; 44: 2120-2125.
- van Pelt J, Azimi H. False-positive CDTeCt values in patients with low ferritin values. Clin Chem 1998; 44: 2219-2220.
- Sorvajärvi K, Blake JE, Israel Y, Niemelä O. Sensitivity and specificity of carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol abuse are significantly influenced by alterations in serum transferrin: comparison of two methods. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20: 449-454.
- Helander A. Absolute or relative measurement of carbohydrate-deficient transferrin in serum? Experiences with three immunological assays. Clin Chem 1999; 45: 131-135.
- Arndt T, Hackler R, Muller T et al. Increased serum concentration of carbohydrate-deficient transferrin in patients with combined pancreas and kidney transplantation. Clin Chem 1997; 43: 334-351.
- Brathen G, Bjerre KS, Brodtkorb E Bovim. Validity of carbohydrate deficient transferrin in other markers as diagnostic aids in the detection of alcohol related seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 342-248.
- Stibler H, Borg S, Bechman G. Transferrin phenotype and level of carbohydrate-deficient transferrin in healthy individuals. Alcohol Clin Exp Res 1988; 12: 450-453.
- Aithal GP, Thornes H, Dwarakanath AD, Tanner AR. Measurement of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in a general medical clinic: Is this test useful in assessing alcohol consumption? Alcohol Alcohol 1998; 33: 304-309.
- Erlanson A, Stibler H, Kristiansson B et al. Denaturing high-performance liquid chromatography is a suitable method for PMM2 mutation screening in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type IA patients. Genet Test 2000; 4: 293-297.
- Stibler H, Borg S, Jouston M. A modified method for the assay of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in serum. Alcohol Alcohol Suppl 1991; 1: 451-4.

**MUDr. Martiaková Katarína**  
**prof. MUDr. Galajda Peter, CSc.**  
**prof. MUDr. Mokáň Marián, DrSc.**

I. interná klinika, Martinská fakultná  
 nemocnica, Martin