

EWA OCHWANOWSKA¹, BOŻENA WITEK¹, KRZYSZTOF KUMAŃSKI²

¹*Zakład Fizjologii Zwierząt*

Instytut Biologii

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Świętokrzyska 15, 25-406 Kielce

²*Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej*

Miejski Ośrodek Profilaktyki i Terapii Uzależnień im. bł. Rafała Chylińskiego w Łodzi

Niciarniana 41, 92-320 Łódź

E-mail: Ewa.Ochwanowska@ujk.edu.pl

bozena.witek@ujk.edu.pl

ALKOHOL A WITAMINY

Alkohol towarzyszy ludzkości od zarania dziejów. Większość ludzi pije w sposób odpowiedzialny, są jednak i tacy, dla których spożycie nawet małych ilości alkoholu może stać się przyczyną poważnych problemów zdrowotnych. Jak powiedziano już wcześniej, o biologicznej podatności organizmu na alkohol decyduje wiele czynników, a mianowicie: ogólny stan zdrowia, przebyte choroby czy uwarunkowania genetyczne. Płeć, rasa i wiek wpływają natomiast na metabolizm alkoholu i sposób reakcji organizmu (YOKOYAMA i współaut. 2010).

Alkohol etylowy, jak i produkty jego metabolizmu (głównie aldehyd octowy), wywołują ogólnoustrojowe oraz miejscowe zaburzenia metaboliczne, prowadząc do powstania zmian morfologicznych, zwłaszcza hepatocytów (REUBEN 2006). Wchłonięty etanol prawie w 98–100% ulega utlenieniu, przede wszystkim w wątrobie, a tylko śladowe jego ilości wydalane są przez płuca i nerki w postaci niezmienionej. Szybkość biotransformacji alkoholu etylowego wynosi średnio 7g/h u dorosłego człowieka. Wątroba jest więc głównym miejscem zachodzenia metabolizmu alkoholu i zwykle ulega najpoważniejszym uszkodzeniom. Toksyczne działanie alkoholu etylowego wpływa na przelyk, dwunastnicę, żołądek, trzustkę, naczynia krwionośne, mięsień sercowy, komórki nerwowe w korze mózgowej (PEDRYCZ i współaut. 2011).

Witaminy, ze względu na swoje regulacyjne funkcje fizjologiczne, są niezbędne do prawidłowej przemiany materii. Przewlekłe, intensywne spożywanie alkoholu może prowadzić do niedoboru wielu witamin, gdyż jest związane ze zmniejszonym przyjmowaniem pokarmów, jak również osłabia w znaczny sposób przyswajanie, metabolizm i wykorzystywanie składników pokarmowych w nich zawartych (RONIS i współaut. 2011). Ogólnoustrojowy poziom witamin w przypadkach ekspozycji na alkohol etylowy pozostaje wciąż dyskusyjny w świetle badań naukowych i nie został jeszcze dostatecznie poznany.

Alkohol wywiera ogólnie depresyjny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Niewątpliwą rolę w długotrwałym działaniu alkoholu na układ nerwowy odgrywa niedobór witaminowy, dotyczący w głównej mierze witaminy B₁ i witaminy B₃ oraz kaloryczny. Alkohol, dostarczając organizmowi pewną ilość kalorii (z 1 grama etanolu około 7 kcal, tzw. „puste kalorie”), zmienia między innymi metabolizm witamin grupy B zaburzając ich wchłanianie z przewodu pokarmowego oraz uszkadzając narządy mięsiste, przez co przyczynia się do zaburzeń podaży białkowej (KOZUBSKI 2002).

Nadmierne picie alkoholu (CRAVO i współaut. 1996) oraz palenie papierosów (VERMAAK i współaut. 1990) mogą podwyższać stężenie homocysteiny we krwi. Homo-

cysteina uczestniczy w przemianie aminokwasów siarkowych, stanowi bowiem łącznik pomiędzy egzogenną metioniną a endogenną cysteiną. Mechanizmem obronnym przed nagromadzeniem się homocysteiny jest jej metylacja do nietoksycznej metioniny, gdzie donorem grupy metylowej jest jedna z najważniejszych witamin, kwas foliowy (folian), natomiast kofaktorem enzymu syntazy metioninowej, witamina B₁₂ (kobalamina). Stężenie homocysteiny w osoczu modyfikowane jest przez zmiany koncentracji kwasu foliowego, witamin B₁₂ i B₆, zależy również od wieku (wzrasta u osób starszych) i płci (jest wyższe u mężczyzn niż u kobiet) (UBBINK i współaut. 1995, DANKNER i współaut. 2010). Prawidłowe wartości stężenia homocysteiny w osoczu na czczo mieszczą się w zakresie 5–15 μmol/l. Czynniki istotnie podwyższającymi stężenie homocysteiny są alkohol, kawa, papierosy. Nadmierne spożywanie alkoholu przyczynia się do hiperhomocysteinemii wywołanej zaburzeniami w metabolizmie grup jednowęglowych (metylowa, metylenowa, metenylowa, formylowa, formiminowa), prowadząc jednocześnie do niedoborów koenzymów tych przemian metabolicznych, a mianowicie kwasu foliowego, witaminy B₁₂ i witaminy B₆ (OLAS i współaut. 2008). Witamina B₁₂ uczestniczy w reakcji remetylacji homocysteiny do metioniny katalizowanej przez syntazę metioniny oraz w reakcji izomeryzacji L-metylo-malonylo-CoA do sukcyntylo-CoA katalizowanej przez mutazę L-metylomalonylo-CoA (SELHUB i MILLER 1991). Substratem w pierwszej reakcji jest pochodna kwasu foliowego, N-5-metylotetrahydrofolian. Jak już wspomniano, niedobór folianów uważa się obecnie za główną przyczynę hiperhomocysteinemii u osób uzależnionych od alkoholu (JACQUES i współaut. 2001, HALSTED i współaut. 2002, FAVA i Mischoulon 2009).

KAWAKAMI i współaut. (2009) stwierdzili, że suplementacja szczurów cysteiną istotnie obniża stężenie homocysteiny w osoczu tylko wtedy, gdy cysteinę dodaje się do diety o niskiej zawartości białka i niskim poziomie metioniny. Wyniki przeprowadzonych badań sugerują również, że wzrost stężenia cysteiny w osoczu, z jednoczesnym mniejszym wykorzystaniem metioniny w metabolizmie homocysteiny, związane są z działaniem cysteiny w kierunku hypohomocysteinemii. SIMON i współaut. (1999) zwrócili uwagę na związek między ilością spożywanego alkoholu a stężeniem homocysteiny u mężczyzn, wskazując na foliany i witaminę B₁₂ jako najważniejsze

czynniki regulujące jej poziom w tkankach. Wśród badanych z umiarkowaną hiperhomocysteinemią aż 40% osobników charakteryzowało się obniżoną koncentracją kwasu foliowego bądź witaminy B₁₂, zaś 17% badanych ujawniało obniżone stężenie obu witamin.

SAVAGE i współaut. (2000) wskazali na alkohol jako główną przyczynę makrocytozy i wzrostu stężenia homocysteiny we krwi pacjentów z alkoholową chorobą wątroby. Do najczęstszych przyczyn makrocytozy, obok alkoholu, należą również retykulocytoza, choroby wątroby, niedoczynność tarczycy, pierwotna dysplazja szpiku kostnego oraz niektóre leki, np. antymetabolity kwasu foliowego czy leki przeciwdrgawkowe (ASLAN i współaut. 2008, KAERLE i STRZODA 2009).

W ostrej intoksykacji alkoholowej CYLIK i CHROSTEK (2011) zaobserwowali ponad dwukrotnie wyższe stężenie homocysteiny, porównując je do wartości stwierdzonych u alkoholików po leczeniu oraz osób zdrowych, pijących jedynie okazjonalnie.

Wzrost makrocytozy wywołany niedoborem witaminy B₁₂ w surowicy prowadzi do podwyższenia poziomu homocysteiny oraz kwasu metylomalonowego. U osób nadmiernie spożywających alkohol makrocytoza wywołana jest nie tylko niedoborem witaminy B₁₂ czy kwasu foliowego, ale również toksycznym działaniem aldehydu octowego na erytroblasty, który powstaje miejscowo na skutek utleniania alkoholu przez makrofagi szpiku kostnego. Wartości MCV (ang. mean corpuscular volume, średnia objętość krwinki czerwonej) wracają do normy w okresie 2–3 miesięcy od zaprzestania spożywania alkoholu (CASAGRANDE i MICHOT 1989). MARUYAMA i współaut. (2001) zbadali 423 pacjentów z różnymi chorobami wątroby, w tym z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby (ang. acute viral hepatitis, AVH), z przewlekłym zapaleniem wątroby (ang. chronic hepatitis, CH) oraz z alkoholową chorobą wątroby (ang. alcoholic liver disease, ALD). Wśród tych ostatnich byli pacjenci z nie potwierdzoną alkoholową marskością wątroby (ang. non-alcoholic liver cirrhosis, NALC), z potwierdzoną alkoholową marskością wątroby (ang. alcoholic liver cirrhosis, ALC) oraz chorzy na raka wątrobowokomórkowego (ang. hepatocellular carcinoma, HCC). Średnia objętość krwinki czerwonej była istotnie wyższa u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby (ALD) i z nie potwierdzoną alkoholową marskością wątroby (NALC), natomiast makrocytoza występowała najczęściej u pacjentów z alkoholową

marskością wątroby (ALC). W alkoholowej chorobie wątroby, wartość średniej objętości erythrocytu (MCV) była ściśle skorelowana z ilością spożytego alkoholu zaś odwrotnie skorelowana z poziomem kwasu foliowego w surowicy krwi. Po odstawieniu alkoholu wartości MCV zostały znacznie zredukowane, co wiązało się bezpośrednio z rosnącym w surowicy poziomem kwasu foliowego. Etanol wywiera działanie mielotoksyczne zmniejszając liczbę komórek szpikowych, jak również przyczynia się do wakuolizacji erythroblastów. Makrocytoza związana z chorobami wątroby wynika także z zaburzonej syntezy lipidów, które wchodzą w skład błon komórkowych, bądź z uszkodzeniem erythrocytów w przekrwionej śledzionie.

CYLWIK i współaut. (2010) stwierdzili, że stężenie witaminy B₁₂ u osób nadużywających alkoholu jest wyższe niż w grupie kontrolnej (gdzie średnie spożycie alkoholu nie przekraczało 20 g dziennie (poniżej 140 g/tydzień)). Wspomniano już, że nadużywanie alkoholu zwiększa stężenie homocysteiny we krwi, w związku z znacznym niedoborem folianów w diecie.

VENN i współaut. (2002) przeprowadzili suplementację witaminową w warunkach zwiększonego stężenia homocysteiny, dzięki której określili związek witamin grupy B ze stężeniem homocysteiny. Jak się okazało, najsilniejszy wpływ ma suplementacja folianów, która znacznie obniża stężenie homocysteiny, podczas gdy suplementacja witaminy B₁₂ zmniejsza to stężenie nieistotnie. Suplementacja kwasu foliowego w warunkach niedostatecznej podaży witaminy B₁₂ nie wpływa na stężenie homocysteiny we krwi (SMITH 2008). W badaniach populacji Framingham wykazano, że stężenie witaminy B₁₂ we krwi jest zależne od jej podaży z pokarmem, dostarczanej przede wszystkim z produktami mlecznymi i zbożowymi (TUCKER i współaut. 2000, JACQUES i współaut. 2001). Zbyt duże spożycie alkoholu wywołuje niedobory żywieniowe, w tym witamin, co w konsekwencji prowadzi do hiperhomocysteinemii. HALSTED i współaut. (2002) w badaniach prowadzonych na zwierzętach pokazali, że to niedobory żywieniowe warunkują większe stężenie homocysteiny we krwi, ale główną przyczynę upatruje się w hamowaniu etanolem aktywności enzymu katalizującego reakcję remetylacji homocysteiny do metioniny, czyli syntazy metioniny.

Wyższe stężenie witaminy B₁₂ zaobserwowano w grupie chorych z rozpoznaną alko-

holową chorobą wątroby niż u alkoholików z prawidłowym funkcjonowaniem wątroby, co wiąże się ze zmniejszonym wykorzystaniem witaminy B₁₂. Zatem stężenie koenzymu witaminy B₁₂ jest wyższe niż w prawidłowej histopatologicznie wątrobie. Ponadto, w alkoholowej chorobie wątroby zmniejsza się stężenie S-adenozylometioniny, do wytworzenia której niezbędna jest metionina, której z kolei źródłem w organizmie jest reakcja remetylacji homocysteiny (HALSTED i współaut. 2002). Rozwój alkoholowej choroby wątroby indukowany jest zmianami wątrobowego metabolizmu metioniny na skutek podaży alkoholu w warunkach niedoboru folianów w hepatocytach. Stężenie witaminy B₁₂ silnie dodatnio koreluje z aktywnością aminotransferaz asparaginianowej (AST) i alaninowej (ALT) oraz γ -glutamylotranspeptydazy (GGT), które są uznanymi markerami alkoholowego uszkodzenia wątroby i odzwierciedla stopień uszkodzenia komórek wątrobowych.

MASON i CHOI (2005) w przeprowadzonych badaniach epidemiologicznych traktują nadmierne spożywanie alkoholu oraz wyeliminowanie z diety kwasu foliowego, jako główne czynniki ryzyka wystąpienia kilku nowotworów, przede wszystkim nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego (jamy ustnej, gardła, krtani, przełyku), wątroby, trzustki, jelita grubego oraz sutka (WOJTUKIEWICZ i SIERKO 2000). Liczne badania epidemiologiczne wykazały korelację pomiędzy uzależnieniem od alkoholu a występowaniem nowotworów w tych narządach (JĘDRYCHOWSKI 1994, MASER 1997). Za indukcję i rozwój choroby nowotworowej, będącej efektem nadmiernego spożywania alkoholu, odpowiada wiele czynników, wśród których najistotniejszą rolę przypisuje się kancerogennemu działaniu aldehydu octowego. Acetaldehyd jest czynnikiem sprzyjającym powstawaniu niedoborów kwasu foliowego (HOMANN i współaut. 2001). MASON i CHOI (2005) wykazali synergiczny efekt pomiędzy spożywaniem alkoholu a utrudnioną biodostępnością kwasu foliowego w diecie alkoholików. Zachowanie właściwej diety przez osoby spożywające alkohol nie jest jednak gwarancją utrzymania prawidłowego stężenia folianów, gdyż i w takich warunkach dochodzi do jego zmniejszenia, a przyczynę upatruje się w upośledzonym wchłanianiu jelitowym. Wykazano, że intensywne i wielodniowe picie alkoholu prowadzi do wystąpienia biegunek i zaburzenia wchłaniania witamin rozpuszczalnych w wodzie, w tym kwasu foliowe-

go (CYLWIK i CHROSTEK 2011). Wiadomym jest, że zwierzęta doświadczalne nadmiernie pojone etanolem wykazują zmniejszoną aktywność wątrobowej syntazy metioninowej, jak również S-adenozylometioniny, przez co zaburzony zostaje metabolizm metioniny, nasilona staje się tak apoptoza, jak i proliferacja (HALSTED i współaut. 1996). Przewlekłe picie alkoholu zaburza w znacznym stopniu wchłanianie jelitowe i krążenie wątrobowo-jelitowe folianów, ich transport do tkanek oraz gromadzenie się w wątrobie. TAMURA i HALSTED (1983) stwierdzili, że po 2 latach pojenia małym alkoholem i iniekcji śladowymi ilościami kwasu foliowego zawartość folianów uległa znamiennej zmniejszeniu w wątrobie, z równoczesnym wzrostem ich wydalanie z moczem. Fakt ten świadczy o tym, że w homeostazie folianów istotną rolę oprócz wątroby spełniają również nerki, a nadużywaniu alkoholu towarzyszy zwiększone wydalanie nerkowe.

Badania GIOVANNUCCI'EGO i współaut. (1995, 1998) ukazały, że nadmierne spożywanie alkoholu i niedobór w diecie folianów zwiększa prawie 4-krotnie ryzyko powstania nowotworów jelita grubego (GIOVANNUCCI 2004). Hiperhomocysteinemia, będąca efektem niedoborów witaminowych (witaminy B₆, B₁₂, i kwasu foliowego), także może prowadzić do aktywacji receptorów NMDA (jonotropowych receptorów glutaminianowych), stresu oksydacyjnego i procesów cyto- i neurotoksycznych (KARAKUŁA i współaut. 2009). Ji i KAPLOWITZ (2004) zasugerowali, że hiperhomocysteinemia wywołuje stres oksydacyjny w komórkach wątroby, prowadząc do ich stłuszczenia, apoptozy i procesów zapalnych.

Jak wiadomo, skutkiem nadmiernego picia alkoholu jest zmniejszone wchłanianie substancji odżywczych, co prowadzi do niedoboru witaminy B₁₂, kwasu foliowego oraz witaminy B₁ (tiaminy). Wspomniano już, że u alkoholików nie dochodzi do konwersji tiaminy w jej postać aktywną pirofosforanu tiaminy. Badania przeprowadzone przez ZIMATKINĘ i współaut. (2000), dotyczące stężenia tiaminy i jej estrów fosforowych [difosforanu (TDF) i trifosforanu (TTF)] u zwierząt genetycznie wyselekcjonowanych na wysoką czułość do alkoholu (ang. high-alcohol sensitivity, HAS) oraz u zwierząt o niskiej wrażliwości na zawartość alkoholu (ang. low-alcohol sensitivity, LAS), z „hipnotycznym” wpływem alkoholu na badane szczury, wykazały niedobór tiaminy, jak również difosforanu

oraz podwyższony poziom trifosforanu tiaminy, w wątrobie i mózgu szczurów wyselekcjonowanych na wysoką czułość do alkoholu (typu HAS). Być może uzyskane wyniki związane są z większą czułością szczurów HAS na „hipnotyzujący” wpływ etanolu. Dane te wskazują na możliwą rolę estrów fosforanowych tiaminy w obrębie mechanizmów zróżnicowanej wrażliwości na alkohol.

Stres oksydacyjny w obrębie hepatocytów jest, między innymi, wynikiem nadprodukcji związków wolnorodnikowych oraz deficytu witamin C i E, fosfatydylocholino i glutatyonu. Powstawanie reaktywnych form tlenu (RFT) towarzyszy wielu procesom fizjologicznym, dlatego w organizmie istnieje system antyoksydacyjny, który chroni go przed ich szkodliwym działaniem.

W warunkach homeostazy nadmiar reaktywnych form tlenu (RFT) jest likwidowany, a uszkodzenia biomolekuł naprawiane, dzięki działaniu enzymatycznych i nieenzymatycznych systemów antyoksydacyjnych (HALLIWELL i GUTTERIDGE 1995). Kwas askorbinowy jest najskuteczniejszym antyoksydantem rodników rozpuszczalnych w wodzie, przeciwdziała on peroksydacji lipidów indukowanej przez reaktywne formy tlenu, pochodzących np. z dymu tytoniowego, nie ma zaś wpływu na oksydacyjne uszkodzenia białek osocza (SUGDEN i CLERK 2006). Kwas moczowy neutralizuje szkodliwy dwutlenek azotu, natomiast najskuteczniejszymi antyoksydantami w walce z żelazozależną peroksydacją lipidów są ceruloplazmina i transferyna (GUTTERIDGE i QUINLAN 1993).

System antyoksydacyjny komórek obejmuje wiele składników, które ze sobą współdziałają, a niedobór każdego z nich może powodować obniżenie całkowitego potencjału antyoksydacyjnego komórki. ŚCIBIOR-BENTKOWSKA i CZECZOT (2009) szczegółowo omawiają działanie systemu ochronnego w komórkach, które polega na niedopuszczeniu do powstawania i oddziaływania reaktywnych form tlenu ze składnikami komórki (pierwsza linia obrony), przerywaniu łańcuchowych reakcji wolnorodnikowych (druga linia obrony) i usuwaniu skutków reakcji reaktywnych form tlenu z makrocząsteczkami komórkowymi (trzecia linia obrony). Elementem pierwszej linii obrony są przede wszystkim białka wiążące jony metali przejściowych, głównie żelazo i miedź. Drugą linię obrony stanowią enzymy antyoksydacyjne oraz endo- i egzogenne niskocząsteczkowe antyoksydanty, które są odpowiedzialne

za neutralizację nadmiaru reaktywnych form tlenu zarówno w cytoplazmie jak i mitochondriach. W skład enzymatycznego systemu antyoksydacyjnego wchodzi: izoenzymy dysmutazy nadadtlenkowej (SOD; E.C. 1.5.1.1), katalaza (CAT; E.C.1.11.1.6), peroksydazy glutationowe (GSHPx; E.C. 1.11.1.9), transferaza glutationowa (GST; E.C. 2.5.1.18) oraz reduktaza glutationowa (GSHR; E.C. 1.6.4.2.) i dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa (G6PD; E.C. 1.1.1.49) (ŚCIBIOR-BENTKOWSKA i CZECZOT 2009). Do enzymów trzeciej linii obrony, odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń w jądrowym i, w mniejszym stopniu, mitochondrialnym DNA zaliczamy między innymi ligazy (reperujące pęknięcia nici DNA), glikozylazy (odcinające uszkodzone zasady azotowe) i enzymatyczny system SOS, który w przypadku powstania zbyt wielu uszkodzeń dokonuje szybkiej, ale niedokładnej naprawy DNA. Ważną rolę w ochronie antyoksydacyjnej pełnią antyoksydanty hydrofilowe, współdziałające z antyoksydantami lipofilowymi, zwłaszcza witamina C, która redukuje rodnik tokoferylowy powstający w reakcji witaminy E z rodnikami lipidowymi (CHAN i współaut. 1993). Stężenie witaminy C jest większe w tkankach niż w płynach ustrojowych, np. w ośrodkowym układzie nerwowym jej zawartość jest 10 razy większa niż w osoczu krwi (ROSE i BODE 1993). Nadużywanie alkoholu prowadzi do zachwiania homeostazy glukozy, a mianowicie do hipoglikemii wynikającej z zakłóconej przez etanol glukoneogenezy wątrobowej. Alkoholizm ma swój udział w patogenezie wielu chorób trzustki zaburzając zarówno jej funkcję endokrynną jak i egzokrynną. Przewlekłe nadużywanie alkoholu jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla cukrzycy typu 2 (WANNAMETHEE i współaut. 2002). MATEJ-BUTRYM i SCHABOWSKI (2008) zwrócili uwagę na szczególną rolę witaminy C, E i beta-karotenu które chronią organizm przed szkodliwym działaniem nadmiernej ilości wolnych rodników, zapobiegając tym samym rozwojowi przewlekłych powikłań cukrzycowych.

MALLIKARJUNA i współaut. (2009) ujawnili, że wysiłek fizyczny zarówno u szczurów 3-miesięcznych (młodych), jak i 18-miesięcznych (starych), spożywających alkohol, wpływa pozytywnie na poziom glutationu i kwasu askorbinowego. W obu grupach wiekowych, trening fizyczny przywrócił wartości GSH i kwasu askorbinowego do normy. Przeprowadzone badania pokazały bowiem, że alkohol wpływa istotnie na podwyższenie

stężenia malonyldialdehydu (MDA) oraz na obniżenie poziomu glutationu (GSH) i kwasu askorbinowego w wątrobie i że zmiany te okazały się być wyższe u szczurów starszych niż u młodych. Badania wielu autorów (LIEBER i współaut. 1987, ASAI i współaut. 1996, HOEK i PASTORINO 2002, LIEBER 2002, LAMBERT i współaut. 2003, JORDAO i współaut. 2004, DAN i współaut. 2005, LUTNICKI 2006, DENG i DEITRICH 2007, KALUS i współaut. 2008, FAUT i współaut. 2009, OKŁOTA i współaut. 2009) ujawniły mechanizmy metabolicznych torów przemian alkoholu etylowego i roli w tym obszarze jego katabolizmu, wolnych rodników. Przemiany te mają związek także z udziałem w tych procesach różnych witamin, np. aktywacja zespołu MEOS (microsomal ethanol oxidizing, mikrosomalny system utleniania etanolu) ma związek z przyspieszoną degradacją witaminy A i zmniejszeniem stężenia retinolu i karotenoidów w wątrobie (LIEBER i współaut. 1987). Niedobór tych związków wiąże się z intensywnymi zmianami w lizosomach i słabą inhibicją karcynogenów (DAN i współaut. 2005).

Alkohol hamuje wchłanianie tłuszczu, a tym samym witamin A, E, D i K, które trafiają do organizmu wraz z tłuszczami zawartymi w diecie. DEVI i współaut. (1993) wykazali znaczne obniżenie stężenia witaminy E w hepatocytach płodów samic szczurzych poddanych działaniu alkoholu, tokoferol pełni bowiem szczególną, protekcyjną rolę przed destrukcyjnym działaniem alkoholu w życiu płodowym.

Witamina E (α , β , γ i δ -tokoferole) odgrywa też istotną rolę w ochronie fosfolipidów błonowych przed ich peroksydacją. Badania AUGUSTYNIAK i współaut. (2005) wykazały, że stres oksydacyjny indukowany etanolem obniża poziom witaminy E w mózdzku szczura. Zmniejszenie zawartości tokoferoli związane jest z zablokowaniem anionorodnika nadadtlenkowego oraz rodnika hydroksylowego, które powstają w czasie utleniania alkoholu etylowego. Zwiększone wytwarzanie anionorodnika nadadtlenkowego wywołane jest konwersją dehydrogenazy ksantynowej w oksydazę ksantynową (KATO i współaut. 1990). Z anionorodnika nadadtlenkowego powstaje nadtlenek wodoru, z udziałem dysmutazy nadadtlenkowej, który może aktywować dopaminę (ADACHI i współaut. 2001). Zredukowana postać chinonu α -tokoferolu (hydrochinon α -tokoferolu), który także odgrywa istotną rolę w obronie antyoksydacyjnej powstaje na skutek reakcji α -tokoferolu

z nadtlenoazotytem, uwalnianym w czasie metabolizmu etanolu. LUTNICKI i współaut. (2006), podając szczerom dożołądkowo etanol, zaobserwowali obniżenie aktywności całkowitego potencjału antyoksydacyjnego (ang. Total Antioxidant Status, TAS), w skład którego wchodzi tiolet, witamina E, bilirubina, kwas moczowy i niektóre lipidy. Etanol zakłócił równowagę oksydacyjną ustroju, nasilając peroksydację lipidów i zmniejszając poziom witaminy E, który wzrastał ponownie po 12 godzinach od podania alkoholu. Badania JORDAO i współaut. (2004) donoszą o ujemnym wpływie etanolu na poziom witaminy E, która wchodzi w skład nieenzymatycznego układu antyoksydacyjnego.

Pod wpływem alkoholu w tkankach płodu dochodzi do wzrostu stężenia witaminy A (GRUMMER i ZACHMAN 1990). Takie jednoczesne oddziaływanie etanolu i retinolu może w istotny sposób zwiększać ryzyko wystąpienia wad rozwojowych, między innymi rozszczepu podniebienia. Alkohol upośledza ponadto transport łożyskowy 25-hydroksykalcyferolu i witaminy B₆, utrudniając tym samym dostęp tych witamin do płodu. Chroniczne podawanie etanolu szczerom ciężarnym przyczynia się do wzrostu zawartości białek związanych z kwasem retinowym oraz pochodnych retinolu w ośrodkowym układzie nerwowym embrionów (GRUMMER i współaut. 1993).

Stres oksydacyjny indukowany etanolem przyczynia się do wzrostu stężenia witaminy A w mózgu, a zbyt duży jej poziom jest szkodliwy dla OUN (FRANK i współaut. 1976). DAS (1989), w przeprowadzonych badaniach *in vitro*, wykazał zmniejszony stopień peroksydacji lipidów w mitochondriach komórek ośrodkowego układu nerwowego, przy stężeniu retinolu oraz jego pochodnych, takich jak octan retinolu, palmitynian retinolu, kwas retinowy oraz retinal, powyżej 0,1 mmol/l w osoczu krwi. Alkohol obniża też poziom cynku, jednego z najważniejszych mikroelementów w organizmie, w którym pełni rolę aktywatora wielu enzymów, w tym dysmutazy ponadtlenkowej SOD, będącej ogniwem w barierze antyoksydacyjnej ustroju (DE FEO i współaut. 2001). Cynk stymuluje także procesy odpornościowe i jest niezbędny do prawidłowego utrzymania poziomu witaminy A we krwi (KONARSKI i współaut. 1993). LEWANDOWICZ (1993) zaobserwował znamienne obniżenie stężenia cynku w surowicy krwi osób przewlekłe nadużywających alkohol. W grupie alkoholików ze stwierdzonym uszkodzeniem zmysłu smaku wykazano spadek

stężenia niektórych mikroelementów, w tym cynku i selenu (PASTERNAK i współaut. 1997). Niedobór podstawowych mikroelementów u alkoholików prowadzi do obniżenia także poziomu witamin z grupy B, witaminy C i wspomnianej witaminy A. Ze względu na fakt, że retinol jest związkiem regulatorowym, zmiany jego metabolizmu wywołane nadmiarem alkoholu mają wpływ na patogenezę alkoholowej choroby wątroby. Etanol hamuje procesy utleniania retinolu w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia biosyntezy kwasu retinowego. Wzmożony katabolizm i obniżona synteza kwasu retinowego powoduje z kolei zaburzenia proliferacji komórek i regeneracji tkanek (SEITZ 2000, CHUNG i współaut. 2009). Mechanizm wpływu alkoholu na procesy kancerogenezy nie jest do końca poznany, ale wiadomym jest, że jego metabolit, aldehyd octowy, pełni dominującą rolę w tym procesie. Zmiany aktywności izoenzymów dehydrogenazy alkoholowej przyczyniają się także do powstawania zaburzeń metabolicznych, które w konsekwencji nasilają procesy nowotworzenia (POPOV i współaut. 2003).

Szczególnie niebezpieczny u alkoholików jest niedobór witaminy K, niezbędnej do prawidłowej krzepliwości krwi, gdyż może powodować obniżenie krzepliwości i w rezultacie krwawienia. CHUNG i współaut. (1993), w badaniach przeprowadzonych na samcach szczurów, którym podskórnie podawano witaminę K₃ i witaminę K₁, próbowali wykazać, że witaminy te mają wpływ *in vivo* na metabolizm etanolu i jego cytotoksyczność w komórce. Witamina K₃, poprzez większe powinowactwo do reduktazy chinonowej, która funkcjonuje fizjologicznie jako jedna z kilku reduktaz witaminy K w cyklu witaminy K, przyczynia się do zwiększonej eliminacji etanolu z wątroby (ROSS 2004). Z drugiej strony, witamina K₁, która ujawniła słabe powinowactwo do reduktazy chinonowej, nie miała istotnego wpływu na metabolizm etanolu. Tak więc, wyniki badań sugerują, że reduktaza chinonowa wydaje się odgrywać istotną rolę w metabolizmie etanolu *in vivo* oraz jego toksyczności w komórce.

PASKOVÁ i LÁVICKA (1981) przeprowadziły badania mające na celu sprawdzenie wpływu mieszanek drożdży z etanolem, wzbogaconych o witaminę B₁₂, na tusze broilerów. Zaobserwowane wzmożone krwotoki u kur, czyli zaburzenia homeostazy osoczowej, uwarunkowane były przede wszystkim niedoborem witaminy K. Witamina K jest niezbędna

do syntezy czynników zespołu protrombiny (II, VII, IX i X), białka C i jego kofaktora, białka S. Synteza wielu czynników krzepnięcia krwi odbywa się w hepatocytach, dlatego aktywność białka C dobrze koreluje ze stopniem niewydolności wątroby (KŁOCZKO i współaut. 1992). KŁOCZKO i współaut. (1992) oceniali poziom białka C w osoczu alkoholików, który może stanowić użyteczny marker choroby wątroby u tej grupy osób.

Chroniczne miopatie związane z niedoborem witaminy D są często opisywane u alkoholików (PREEDY i PETERS 1990, GONZÁLEZ-REIMERS i współaut. 2010). W badaniach przeprowadzonych na myszach, którym usunięto gen receptora dla witaminy D (VDR), wykazano mniejszą średnicę miocytów, jak również nieprawidłową ekspresję w mięśniach czynników transkrypcyjnych, odpowiedzialnych za różnicowanie mioblastów i rozwój mięśni szkieletowych (WASSNER i współaut. 1983, ENDO i współaut. 2003). Wpływ niedoboru witaminy D na ilość kompleksu aktywność, upośledzoną generację skurczu, czy zaburzony transport wapnia przez siateczkę śródplazmatyczną oraz zmniejszoną zawartość wapnia w mitochondriach potwierdzono badaniami biochemicznymi (HEAF i współaut. 2010, WESTERBLAD i współaut. 2010). Wykazano też, że niedobór witaminy D nasila degradację białek miofibrylarnych oraz zmniejsza stężenie związku wysokoenergetycznego, fosfokreatyny, w mięśniach (HAMILTON 2010). BJØRNEBOE i współaut. (1987) ujawnili zmniejszone stężenie alfa-tokoferolu, selenu i 25-hydroksywitaminy D₃ w osoczu krwi alkoholików. Nadmierne spożywanie alkoholu obniża bowiem istotnie stężenie witaminy E i selenu, dwóch antyoksydantów odpowiedzialnych za ochronę komórek przed szkodliwym działaniem stresu oksydacyjnego,

jak również 25-hydroksywitaminy D₃, co z kolei może przyczynić się do wysokiej częstości złamań kości i osteomalacji u alkoholików, poprzez zaburzenia metabolizmu wapnia i fosforanów (SANTORI i współaut. 2008). Na skutek przewlekłego alkoholizmu i związanego z nim niedożywienia oraz uszkodzeń wątroby i trzustki, dochodzi do obniżenia stężenia wapnia i innych składników mineralnych we krwi osób nadmiernie spożywających alkohol, co sprzyja rozwojowi osteoporozy (GONZÁLEZ-REIMERS i współaut. 2005). Ponadto, duże spożycie alkoholu może zwiększać ryzyko złamań kości, w tym złamań na tle osteoporozy, miopatii z zanikiem mięśni, hipogonadyzmu lub hiperkortyzolemii. W utrzymaniu gęstości mineralnej kości zasadniczą rolę odgrywają witaminy, a wśród nich witaminy D i K. ADAMS i PEPPING (2005) zaobserwowali, że niedobory witamin K i D w diecie mogą wpływać na zwiększenie łamliwości kości. Niedobory tych witamin mogą wystąpić przede wszystkim u osób z przewlekłymi chorobami wątroby, przyjmujących antybiotyki lub sulfonamidy przez długi czas oraz stosujących leki przeciwkrzepliwie i spożywających alkohol (WŁODAREK 2005).

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych i eksperymentalnych wskazują jednoznacznie na toksyczne działanie etanolu, związane z generowaniem reaktywnych form tlenu, które mogą, przynajmniej częściowo, leżeć u podstaw jego neurotoksycznego działania. Nadużywanie alkoholu prowadzi tym samym do deficytu witamin rozpuszczalnych w wodzie, kwasu askorbinowego i witamin grupy B oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, retinolu, tokoferoli, witaminy D i K, jak również fosfatydylocholino i glutatienu, które odpowiedzialne są za obronę antyoksydacyjną naszego organizmu.

ALKOHOL A WITAMINY

Streszczenie

Przewlekłe nadużywanie alkoholu prowadzi do niedożywienia, a tym samym do niedoboru wielu składników pokarmowych głównie witamin A, B, C, D, E i K oraz mikroelementów (Zn, Ca, Se). Obniżenie funkcji biologicznych witamin, a także stres oksydacyjny indukowany alkoholem etylowym może prowadzić do poważnych następstw klinicznych, między innymi do niedokrwistości makrocytowej i megaloblastycznej, zaburzeń neurologicznych, prze-

wlekłych chorób wątroby. Biochemicznym skutkiem niedoboru kwasu foliowego jest podwyższone stężenie homocysteiny we krwi, nazywanej cholesterolem XXI w. Nadmiar homocysteiny we krwi jest z kolei związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Hiperhomocysteinemia może być jednym z markerów toksycznego działania alkoholu.

ALCOHOL AND VITAMINS

Summary

Chronic alcohol abuse leads to malnutrition, and thus to the deficiency of many nutrients, mainly vitamins A, B, C, D, E and K and microelements (Zn, Ca, Se). Reduction of biological functions of vitamins and oxidative stress induced by ethanol can have serious clinical consequences, including macrocytic and megaloblastic anemia, neurological disorders,

and chronic liver diseases. Deficiency of folic acid is connected with increased concentration in blood of homocysteine, named "cholesterol of XXI century". High levels of homocysteine in blood are in turn associated with an increased risk of cardiovascular diseases. Hiperhomocysteinemia may serve as one of the markers of alcohol toxic effects.

LITERATURA

- ADACHI Y. U., WATANABE K., HIGUCHI H., SATOH T., VIZI E. S., 2001. *Oxygen inhalation enhances striatal dopamine metabolism and monoamine-oxidase enzyme inhibition prevents it: a microdialysis study*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 422, 61–68.
- ADAMS J., PEPPING J., 2005. *Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification*. Am. J. Health Syst. Pharm. 62, 1574–1581.
- ASAI H., IMAOKA S., KUROKI T., MONNA T., FUNAE Y., 1996. *Microsomal ethanol oxidizing system activity by human hepatic cytochrome P450s*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 277, 1004–1009.
- ASLAN K., BOZDEMIR H., UNSAL C., GÜVENC B., 2008. *The effect of antiepileptic drugs on vitamin B12 metabolism*. Int. J. Lab. Hematol. 30, 26–35.
- AUGUSTYNIAK A., MICHALAK K., SKRZYDLEWSKA E., 2005. *The action of oxidative stress induced by ethanol on the central nervous system (CNS)*. Postępy Hig. Med. Dosw. 59, 464–471.
- BJØRNEBOE G. A., JOHNSEN J., BJØRNEBOE A., MØRLAND J., DREVON C. A., 1987. *Effect of heavy alcohol consumption on serum concentrations of fat-soluble vitamins and selenium*. Alcohol Alcohol. 1, 533–537.
- CASAGRANDE G., MICHOT F., 1989. *Alcohol-induced bone marrow damage: status before and after a 4-week period of abstinence from alcohol with or without disulfiram. A randomized bone marrow study in alcohol-dependent individuals*. Blut 59, 231–236.
- CHAN P. H., KINOUCI H., EPSTEIN C. J., CARLSON E., CHEN S. F., IMAIZUMI S., YANG G. Y., 1993. *Role of superoxide dismutase in ischemic brain injury: reduction of edema and infarction in transgenic mice following focal cerebral ischemia*. Prog. Brain Res. 96, 97–104.
- CHUNG J. H., RUBIN R. J., CHA Y. N., 1993. *Effects of vitamin K1 and menadione on ethanol metabolism and toxicity*. Drug Chem. Toxicol. 16, 383–394.
- CHUNG J., VEERAMACHANENI S., LIU C., MERNITZ H., RUSSELL R. M., WANG X. D., 2009. *Vitamin E supplementation does not prevent ethanol-reduced hepatic retinoic acid levels in rats*. Adv. Food Nutr. Res. 29, 664–670.
- CRAVO M. L., GLORIA L. M., SELHUB J., NADEAU M. R., CAMILO M. E., RESENDE M. P., CARDOSO J. N., LEITÃO C. N., MIRA F. C., 1996. *Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B12, and vitamin B6 status*. Am. J. Clin. Nutr. 63, 220–224.
- CYLWIK B., CHROSTEK L., 2011. *Zaburzenia metabolizmu kwasu foliowego i homocysteinowy w warunkach nadużywania alkoholu*. Pol. Merkur. Lekarski 30, 295–299.
- CYLWIK B., CZYGIER M., DANILUK M., CHROSTEK L., SZMITKOWSKI M., 2010. *Stężenie witaminy B₁₂ we krwi alkoholików*. Pol. Merkur. Lekarski 28, 122–125.
- DAN Z., POPV Y., PATSENKER E., 2005. *Hepatotoxicity of alcohol-induced polar retinol metabolites involves apoptosis via loss of mitochondrial membrane potential*. FASEB J. 19, 845–847.
- DANKNER R., CHETRIT A., MURAD H., SELA B. A., FRYSTYK J., RAZ I., FLYVBJERG A., 2010. *Serum adiponectin is associated with homocysteine in elderly men and women, and with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in a sex-dependent manner*. Metabolism 59, 1767–1774.
- DAS N. P., 1989. *Effects of vitamin A and its analogs on nonenzymatic lipid peroxidation in rat brain mitochondria*. J. Neurochem. 52, 585–588.
- DE FEO T. M., FARGION S., DUCA L., CESANA B. M., BONCINELLI L., LOZZA P., CAPELLINI M. D., FIORELLI G., 2001. *Non-transferrin-bound iron in alcohol abusers*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 25, 1494–1499.
- DENG X. S., DEITRICH R. A., 2007. *Ethanol metabolism and effects: nitric oxide and its interaction*. Curr. Clin. Pharmacol. 2, 145–153.
- DEVI B. G., HENDERSON G. I., FROSTO T. A., SCHENKER S., 1993. *Effect of ethanol on rat fetal hepatocytes: studies on cell replication, lipid peroxidation and glutathione*. Hepatology 18, 648–659.
- ENDO I., INOUE D., MITSUI T., UMAKI Y., AKAIKE M., YOSHIZAWA T., KATO S., MATSUMOTO T., 2003. *Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors*. Endocrinology 144, 5138–5144.
- FAUT M., RODRÍGUEZ DE CASTRO C., BIETTO F. M., CASTRO J. A., CASTRO G. D., 2009. *Metabolism of ethanol to acetaldehyde and increased susceptibility to oxidative stress could play a role in the ovarian tissue cell injury promoted by alcohol drinking*. Toxicol. Ind. Health 25, 525–538.
- FAVA M., MISCHOULON D., 2009. *Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues*. J. Clin. Psychiatry 70, 12–17.
- FRANK O., LUISADA-OPPER A., SORRELL M. F., ZETTERMAN R., BAKER H., 1976. *Effects of a single intoxicating dose of ethanol on the vitamin profile of organelles in rat liver and brain*. Am. J. Clin. Nutr. 106, 606–614.
- GIOVANNUCCI E., 2004. *Alcohol, one carbon metabolism, and colorectal cancer recent insights from molecular studies*. J. Nutr. 134, 2475S–2481S.
- GIOVANNUCCI E., RIMM E. B., ASCHERIO A., STAMPFER M. J., COLDITZ G. A., WILLETT W. C., 1995. *Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men*. J. Natl. Cancer Inst. 87, 265–273.

- GIOVANNUCCI E., STAMPFER M. J., COLDITZ G. A., HUNTER D. J., FUCHS C., ROSNER B. A., SPEIZER F. E., WILLETT W. C., 1998. *Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study*. *Ann. Intern. Med.* 129, 517-524.
- GONZÁLEZ-REIMERS E., DURÁN-CASTELLÓN M. C., MARTÍN-OLIVERA R., LÓPEZ-LIROLA A., SANTOLARIA-FERNÁNDEZ F., DE LA VEGA-PRieto M. J., PÉREZ-RAMÍREZ A., GARCÍA-VALDECASAS CAMPELO E., 2005. *Effect of zinc supplementation on ethanol-mediated bone alterations*. *Food Chem. Toxicol.* 43, 1497-1505.
- GONZÁLEZ-REIMERS E., DURÁN-CASTELLÓN M. C., LÓPEZ-LIROLA A., SANTOLARIA-FERNÁNDEZ F., ABREU-GONZÁLEZ P., ALVISA-NEGRÍN J., SÁNCHEZ-PÉREZ M. J., 2010. *Alcoholic myopathy: vitamin D deficiency is related to muscle fibre atrophy in a murine model*. *Alcohol Alcohol.* 45, 223-230.
- GRUMMER M. A., ZACHMAN R. D., 1990. *The effect of maternal ethanol ingestion on fetal vitamin A in the rat*. *Pediatr. Res.* 28, 186-189.
- GRUMMER M. A., LANGHOUGH R. E., ZACHMAN R. D., 1993. *Maternal ethanol ingestion effects on fetal rat brain vitamin A as a model for fetal alcohol syndrome*. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 17, 592-597.
- GUTTERIDGE J. M., QUINLAN G. J., 1993. *Antioxidant protection against organic and inorganic oxygen radicals by normal human plasma: the important primary role for iron-binding and iron-oxidising proteins*. *Biochim. Biophys. Acta* 1156, 144-150.
- HALLIWELL B., GUTTERIDGE J. M., 1995. *The definition and measurement of antioxidants in biological systems*. *Free Radic. Biol. Med.* 18, 125-126.
- HALSTED C. H., VILLANUEVA J., CHANDLER C. J., STABLER S. P., ALLEN R. H., MUSKHELISHVILI L., JAMES S. J., POIRIER L., 1996. *Ethanol feeding of micropigs alters methionine metabolism and increases hepatocellular apoptosis and proliferation*. *Hepatology* 23, 497-505.
- HALSTED C. H., VILLANUEVA J. A., DEVLIN A. M., 2002. *Interactions of ethanol and folate deficiency in development of alcoholic liver disease in the micropig*. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 113, 151-163.
- HAMILTON B., 2010. *Vitamin D and human skeletal muscle*. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 20, 182-190.
- HEAF J. G., MOLTSTED S., HARRISON A. P., EIKEN P., PRESCOTT L., EIDEMAK I., 2010. *Vitamin D, surface electromyography and physical function in uraemic patients*. *Nephron. Clin. Pract.* 115, 244-250.
- HOEK J. B., PASTORINO J. G., 2002. *Ethanol, oxidative stress and cytokine – induced liver cell injury*. *Adv. Alcohol Subst. Abuse* 27, 63-68.
- HOMANN N., TILLONEN J., SALASPURO M., 2001. *Heavy alcohol intake leads to local colonic folate deficiency in rats; Evidence of microbial acetaldehyde production from ethanol as the pathogenic substance*. *Int. J. Cancer* 86, 169-173.
- JACQUES P. F., BOSTOM A. G., WILSON P. W., RICH S., ROSENBERG I. H., SELHUB J., 2001. *Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort*. *Am. J. Clin. Nutr.* 73, 613-621.
- JĘDRYCHOWSKI W., 1994. *Ethanol as a risk factor in the pathogenesis of precancerous states and changes in the gastric mucous membrane*. *Przeгляд Epidemiologiczny* 48, 511-518.
- JI C., KAPLOWITZ N., 2004. *Hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and alcoholic liver injury*. *World J. Gastroenterol.* 10, 1699-1708.
- JORDAO A. A., CHIARELLO P. G., ARANTES M. R., MIRELES M. S., VANNUCCI H., 2004. *Effect of an acute dose of ethanol on lipid peroxidation in rats: action of vitamin E*. *Food Chem. Toxicol.* 42, 459-464.
- KAFERLE J., STRZODA C. E., 2009. *Evaluation of macrocytosis*. *Am. Fam. Physician.* 79, 203-208.
- KALUS Ū., PRUSS A., WODARRA J., KIESEWETTER H., SALAMA A., RADTKE H., 2008. *Influence of blood donation on levels of water-soluble vitamins*. 18, 360-365.
- KARAKUŁA H., OPOLSKA A., KOWAL A., DOMAŃSKI M., PŁOTKA A., PERZYŃSKI J., 2009. *Does diet affect our mood? The significance of folic acid and homocysteine*. *Pol. Merkur. Lekarski* 26, 136-141.
- KATO S., KAWASE T., ALDERMAN J., INATOMI N., LIEBER C. S., 1990. *Role of xanthine oxidase in ethanol-induced lipid peroxidation in rats*. *Gastroenterology* 98, 203-210.
- KAWAKAMI Y., OHUCHI S., MORITA T., SUGIYAMA K., 2009. *Hypohomocysteinemic effect of cysteine is associated with increased plasma cysteine concentration in rats fed diets low in protein and methionine levels*. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 55, 66-74.
- KŁOCZKO J., MIAN M., WOJTUKIEWICZ M. Z., BABIUCH L., BIELAWIEC M., GALAR M., 1992. *Plasma protein C as a marker of hepatocellular damage in alcoholic liver disease*. *Haemostasis* 22, 340-344.
- KONARSKI J., RADOMSKA K., GRACZYK A., 1993. *Cynk – jego rola i funkcje w procesach metabolicznych organizmu człowieka*. *Mag. Med.* 4, 13-19.
- KOZUBSKI W., 2002. *Zaburzenia w obrębie układu nerwowego związane ze spożywaniem alkoholu*. *Przew. Lek.* 5, 17-26.
- LAMBERT J. C., ZHOU Z., KANG Y. J., 2003. *Suppression of Fas-mediated signaling pathways is involved in zinc inhibition of ethanol induced liver apoptosis*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 228, 406-412.
- LEWANDOWICZ J., 1993. *Zachowanie się cynku w surowicy krwi u chorych z przewlekłym alkoholizmem*. *Probl. Alkohol.* 40, 8-9.
- LIEBER C. S., 2002. *S-adenosyl-L-methionine: its role in a treatment of liver disorders*. *Am. J. Clin. Nutr.* 76, 1183S-1194S.
- LIEBER C. S., LASKER J. M., ALDERMAN J., LEO M. A., 1987. *The microsomal ethanol oxidizing system and its interaction with other drugs, carcinogens, and vitamins*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 492, 11-24.
- LUTNICKI K., 2006. *Zaburzenia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej a system ochrony błony śluzowej żołądka szczurów*. *Rozprawy Naukowe, Akademia Rolnicza, Lublin*.
- LUTNICKI K., SZPRINGER E., MARCINIAK A., 2006. *Ethanol evoked oxidation-antioxidation imbalance in rats*. *Medycyna Wet.* 62, 683-685.
- MALIKARJUNA K., NISHANTH K., HOU C. W., KUO C. H., SATHYAVELU REDDY K., 2009. *Effect of exercise training on ethanol-induced oxidative damage in aged rats*. *Alcohol* 43, 59-64.
- MARUYAMA S., HIRAYAMA C., YAMAMOTO S., KODA M., UDAGAWA A., KADOWAKI Y., INOUE M., SAGAYAMA A., UMEKI K., 2001. *Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease*. *J. Lab. Clin. Med.* 138, 332-337.
- MASER E., 1997. *Stress, hormonal changes, alcohol, food constituents and drugs: factors that advance the incidence of tobacco smoke-related cancer?* *Trends Pharmacol. Sci.* 18, 270-275.
- MASON J. B., CHOI S. W., 2005. *Effects of alcohol on folate metabolism: implications for carcinogenesis*. *Alcohol Alcohol.* 35, 235-241.
- MATEJ-BUTRYM A., SCHABOWSKI J., 2008. *Znaczenie witamin w cukrzycy*. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 10, 206-211.
- OKŁOTA M., NIEMCUNOWICZ-JANICA A., ZAŁUSKI J., PTA-SZYŃSKA-SAROSIEK I., 2009. *Contribution of etha-*

- nol in apoptosis induction*. Arch. Med. Sadowej Kryminol. 59, 238-242.
- OLAS B., KEDZIERSKA M., WACHOWICZ B., 2008. *Comparative studies on homocysteine and its metabolite-homocysteine thiolactone action in blood platelets in vitro*. Platelets 19, 520-527.
- PASKOVÁ I., LÁVICKA M., 1981. *Response of chickens to the addition of yeasts of various origin to broiler feed mixtures*. Vet. Med. 26, 305-312.
- PASTERNAK K., FLORIANCZYK B., CHMIELEWSKI M., MARZEC Z., 1997. *Poziom miedzi i cynku u narkotyzujących się*. Biul. Magnezol. 2, 181-183.
- PEDRYCZ A., SIERMONTOWSKI P., POLZ D., CIECHAN A., KOCKI J., PUCHALSKA-KOSIECZ A., 2011. *Immunohistochemical assesment of etanol induced danger of hepatocytes' damage*. Curr. Probl. Psychiatry 12, 30-33.
- POPOV B., GADJEVA V., VALKANOV P., POPOVA S., TOLEKOVA A., 2003. *Lipid peroxidation, superoxide dismutase and catalase activities in brain tumor tissues*. Arch. Physiol. Biochem. 111, 455-459.
- PREEDY V. R., PETERS T. J., 1990. *Alcohol and skeletal muscle disease*. Alcohol Alcohol. 25, 177-187.
- REUBEN A., 2006. *Alcohol and the liver*. Curr. Opin. Gastroenterol. 22, 263-271.
- RONIS M. J., HENNINGS L., STEWART B., BASNAKIAN A. G., APOSTOLOV E. O., ALBANO E., BADGER T. M., PETERSEN D. R., 2011. *Effects of long term ethanol administration in a rat total enteral nutrition model of alcoholic liver disease*. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 300, G109-G119.
- ROSE R. C., BODE A. M., 1993. *Biology of free radical scavengers: an evaluation of ascorbate*. FASEB J. 7, 1135-1142.
- ROSS D., 2004. *Quinone reductases multitasking in the metabolic world*. Drug Metab. Rev. 36, 639-654.
- SANTORI C., CECCANTI M., DIACINTI D., ATTILIA M. L., TOPPO L., D'ERASMO E., ROMAGNOLI E., MASCIA M. L., CIPRIANI C., PRASTARO A., CARNEVALE V., MINISOLA S., 2008. *Skeletal turnover, bone mineral density, and fractures in male chronic abusers of alcohol*. J. Endocrinol. Invest. 31, 321-326.
- SAVAGE D. G., OGUNDIPE A., ALLEN R. H., STABLER S. P., LINDENBAUM J., 2000. *Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis*. Am. J. Med. Sci. 319, 343-352.
- SEITZ H. K., 2000. *Alcohol and retinoid metabolism*. Gut 47, 748-750.
- SELHUB J., MILLER J. W., 1991. *The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine*. Am. J. Clin. Nutr. 55, 131-138.
- SIMON J., MAYER O., ROSOLOVA H., 1999. *Effect of folates, vitamin B12 and life style factors on mild hyperhomocysteinemia in a population sample*. Cas. Léč. Česk. 138, 650-653.
- SMITH A. D., 2008. *The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine?* Food Nutr. Bull. 29, 143-172.
- SUGDEN P. H., CLERK A., 2006. *Oxidative stress and growth-regulating intracellular signaling pathways in cardiac myocytes*. Antioxid. Redox Signal. 8, 2111-2124.
- ŚCIBIOR-BENTKOWSKA D., CZECZOT H., 2009. *Cancer cells and oxidative stress*. Postepy Hig. Med. Dosw. 63, 58-72.
- TAMURA T., HALSTED C. H., 1983. *Folate turnover in chronically alcoholic monkeys*. J. Lab. Clin. Med. 101, 623-628.
- TUCKER K. L., RICH S., ROSENBERG I., 2000. *Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring study*. Am. J. Clin. Nutr. 71, 514-522.
- UBBINK J. B., BECKER P. J., VERMAAK W. J., DELPORT R., 1995. *Results of B-vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine*. Clin. Chem. 41, 1033-1037.
- VENN B. J., MANN J. I., WILLIAMS S. M., RIDDELL L. J., CHISHOLM A., HARPER M. J., AITKEN W., ROSSAAK J. I., 2002. *Assessment of three levels of folic acid on serum folate and plasma homocysteine: a randomised placebo-controlled double-blind dietary intervention trial*. Eur. J. Clin. Nutr. 56, 748-754.
- VERMAAK W. J., UBBING J. B., BARNARD H. C., POTGIETER G. M., 1990. *Vitamin B6 nutritional status and cigarette smoking*. Am. J. Clin. Nutr. 51, 1058-1061.
- WANNAMETHEE S. G., SHAPER A. G., PERRY I. J., 2002. *Alcohol consumption and the incidence of type II diabetes*. J. Epidemiol. Community Health 56, 542-548.
- WASSNER S. J., LI J. B., SPERDUTO A., NORMAN M. E., 1983. *Vitamin D deficiency, hypocalcemia, and increased skeletal muscle degradation in rats*. J. Clin. Invest. 72, 102-112.
- WESTERBLAD H., PLACE N., YAMADA T., 2010. *Mechanisms of skeletal muscle weakness*. Adv. Exp. Med. Biol. 682, 279-296.
- WŁODAREK D., 2005. *Dietetyka*. Format AB, Warszawa.
- WOJTUKIEWICZ M. Z., SIERKO C., 2000. *Alkohol a nowotwory*. Nowotwory 50, 39-47.
- YOKOYAMA A., TSUTSUMI E., IMAZEKI H., SUWA Y., NAKAMURA C., YOKOYAMA T., 2010. *Polymorphisms of alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2 and the blood and salivary ethanol and acetaldehyde concentrations of Japanese alcoholic Men*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 34, 1246-1256.
- ZIMATKINA T. I., CHERNIKEVICH I. P., ZIMATKIN S. M., DEITRICH R. A., 2000. *Thiamine status in liver and brain of rats genetically selected for different sensitivity to hypnotic effect of alcohol*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 24, 1620-1624.