

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 HORMONY

Przewlekłe spożywanie alkoholu stanowi poważny problem społeczny i toksykologiczny. Alkohol etylowy oraz jego metabolity oddziałują szkodliwie na każdy narząd i tkankę ludzkiego ciała, co potwierdzają liczne badania epidemiologiczne (GAUTHIER i współaut. 2004, YEH i współaut. 2007, GROSS i współaut. 2011). Jedną z głównych przyczyn przewlekłego przyjmowania alkoholu wiąże się z jego właściwościami, między innymi, zmniejszającymi lęk i niepokój. Rysuje się tu koncepcja dotycząca interpretacji mechanizmu leżącego u podstawy wzajemnych powiązań między stresem a zwiększoną konsumpcją alkoholu, który nie jest do końca poznany. Jak wiadomo, wynikiem nadużywania alkoholu są zmiany w funkcjonowaniu wielu tkanek i organów, enzymów i hormonów, a wśród nich także pewnych neuropeptydów, które są biologicznie czynnymi substancjami, działającymi jako neuroprzekazniki lub neuromodulatory.

Zarówno etanol, jak i stres oddziałują na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową (PPN). Stres pośrednio może zwiększać picie alkoholu poprzez oddziaływanie na aktywność układu neuroendokrynnego, w szczególności na skutek zaburzenia regulacji wydzielania neuropeptydu CRH (ang. corticotropin-releasing hormone). Tempo wydzielania badanego neurohormonu zmienia się w podwzgórzach nie tylko pod wpływem alkoholu, ale również w okresie abstynencji

(POHORECKY 1991). Hormon uwalniający kortykotropinę (CRH) może zwiększać spożycie alkoholu właśnie poprzez pobudzenie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, a także poprzez stymulację wydzielania kortyzolu. KIEFER i współaut. (2002) stwierdzili, że nasilony niepokój w zespole abstynencyjnym jest wywołany obniżonym poziomem β -endorfin, a niski ich poziom w mózgu i przysadce mózgowej oraz ograniczone wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ang. adrenal corticotropic hormone, ACTH) są następstwem właśnie przewlekłego picia alkoholu.

Największa koncentracja komórek zawierających kortykoliberynę (CRH) występuje w jądrze przykomorowym podwzgórza (ang. paraventricularic nucleus, PVN). Wydzielanie CRH związane jest bezpośrednio z aktywacją osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, która pośredniczy w fizjologicznej odpowiedzi na stres. Z badań przeprowadzonych przez EHLERSA i współaut. (1992) wynika, że kortykoliberyna pełni ważną rolę w etiologii zespołu zależności alkoholowej. Intoksykacja alkoholem przyczynia się do pobudzenia osi PPN i hiperkortyzolemii. W czasie przyjmowania alkoholu przez szczury następowało znaczne obniżenie stężenia CRH w jądrze migdałowatym badanych zwierząt. Przeciwnie wyniki zaobserwowano w okresie abstynencji, bowiem stężenie tego neurohormonu zwiększyło się znacznie w czasie do

12 godzin po odstawieniu alkoholu (PICH i współaut. 1995). Na etapie wczesnej abstynencji wykazano podwyższone stężenie kortyzolu, co wpływa na zmniejszoną stymulację wydzielania ACTH przez CRH. Stężenie kortyzolu w miarę trwania odstawienia alkoholu wraca do normy, zaś stymulująca funkcja CRH pozostaje nadal osłabiona (VON BARDELEBEN i współaut. 1989). To rozregulowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i znacznie osłabiona jej odpowiedź zwiększa prawdopodobnie ryzyko nawrotu picia. Pogorszenie kondycji psychicznej na tym tle jest główną przyczyną nawrotu picia aż u 80% alkoholików. Jak wynika z powyższych danych, neurohormony mogą okazać się szczególnie zaangażowane w procesy metaboliczne, towarzyszące uzależnieniu od alkoholu.

Na rozwój patomechanizmu uzależnienia alkoholowego wpływać więc mogą neuropeptydy podwzgórza, zwłaszcza peptydy opioidowe, a wśród nich głównie beta-endorfina, której niedobór prowadzi do nadmiernego spożywania alkoholu (ZALEWSKA-KASZUBSKA i współaut. 2008a, b). WAND (1990) w przeprowadzonych badaniach *in vivo* stwierdził, że uwalnianie β -endorfiny z podwzgórza i przysadki zależy od dawki alkoholu. VESCOVI i współaut. (1992) przeprowadzili badania kliniczne oceniające stężenie osoczowej β -endorfiny u osób uzależnionych, które wykazały, że chroniczne spożywanie alkoholu w znaczny sposób obniżało jej koncentrację. Niski poziom β -endorfiny może utrzymywać się bardzo długo, nawet po ponad 10-letniej abstynencji (RUDZIŃSKA i ZALEWSKA-KASZUBSKA 2009). Hormonalna odpowiedź na alkohol jest różna u osób z dziedziczną predyspozycją do uzależnienia. GIANOULAKIS i współaut. (1996) ujawnili niższe stężenie β -endorfin oraz znaczny następczy wzrost ich poziomu w odpowiedzi na alkohol u osób z dużym genetycznym ryzykiem powstawania uzależnienia alkoholowego. Osoby te pochodziły z rodzin uzależnionych od alkoholu od co najmniej trzech pokoleń. Z kolei FROEHLICH i współaut. (2000) wykazali, że zmiany poziomu hormonu adrenokortykotropowego, β -endorfiny, kortyzolu i prolaktyny, wywołane etanolem, mogą być wykorzystywane jako genetyczny marker wystąpienia uzależnienia od alkoholu. Wpływ czynników dziedzicznych w odpowiedzi na alkohol zaobserwowano nie tylko dla β -endorfin. Wykazane różnice we wrażliwości układu opioidowego u badanych osobników są najprawdopodob-

niej odpowiedzialne za zróżnicowane nasilenie głodu alkoholowego i wystąpienie ryzyka uzależnienia (FROEHLICH i współaut. 2000).

Podwzgórze wraz z przysadką tworzą czynnościowy układ wewnątrzwydzielniczy, którego główną funkcją jest neuronalna synteza oraz wydzielanie hormonów o działaniu pobudzającym bądź hamującym czynność hormonalną przysadki mózgowej. Neuronalna kontrola osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej odbywa się przy udziale dwóch podwzgórzowych neurohormonów: kortykoliberyny (ang. corticotropin-releasing hormone, CRH) oraz wazopresyny (ang. antidiuretic hormone, ADH). Wzrost ciśnienia osmotycznego stymuluje syntezę i wydzielanie wazopresyny, która u alkoholików z uszkodzoną wątrobą przyczynia się do zatrzymania wody w organizmie, a w konsekwencji do nasilania obrzęków i wodobrzusza. Kontrola osi realizowana jest również przy pomocy mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego, w którym pośredniczy kortyzol. Etanol aktywując oś hormonalną podwzgórze-przysadka mózgowa-kora nadnerczy przyczynia się do wzrostu stężenia kortyzolu, proporcjonalnie do dawki alkoholu. Zmniejszona reaktywność głównej osi endokrynej wiąże się ze znacznym ryzykiem wczesnego nawrotu przyjmowania alkoholu, skutkiem którego zostaje przywrócony prawidłowy poziom wydzielania kortyzolu (ADINOFF i współaut. 2005). W neuroendokrynej regulacji osi PPN uczestniczą również inne neuropeptydy i neurotransmitery, między innymi, kwas gamma-aminomasłowy (ang. gamma-aminobutyric acid, GABA) (OLIVE i współaut. 2001). Niektóre badania uzależnionych od alkoholu wskazywały u prawie jednej trzeciej osób w okresie abstynencji, na obniżone stężenie kwasu gamma-aminomasłowego w surowicy krwi (PETTY i współaut. 1993). PETTY i współaut. (1997) dyskutowali korzystne wyniki terapii uzależnienia u osób z obniżonym stężeniem GABA w surowicy, zaś pacjenci o prawidłowej koncentracji GABA w okresie wczesnej abstynencji narażeni byli na nawrót picia alkoholu. Stąd stężenie GABA uznano za wczesny biologiczny marker podatności na ryzyko nawrotu picia alkoholu.

Dodatknie sprzężenie zwrotne istnieje prawdopodobnie między ilością spożywanego alkoholu a poziomem podwzgórzowych neuropeptydów biorących udział w regulacji apetytu, takich jak galanina czy oreksyna. Nadmierne picie alkoholu powoduje wzrost poziomu tych neuropeptydów i ponowne

stymulowanie nadmiernego picia alkoholu (LEIBOWITZ 2007). LEWIS i współaut. (2005), w badaniach przeprowadzonych na szczurach, którym chronicznie podawano etanol, wykazali, że fizjologiczne stymulowanie apetytu przez galaninę jest u tych zwierząt zakłócone, następuje bowiem stymulacja przyjmowania alkoholu, a nie pokarmu. Badania te wskazują na istnienie jakby pętli sprzężenia dodatniego (etanol zwiększa poziom galaniny, galanina zaś ilość spożywanego alkoholu), która u szczurów uzależnionych od alkoholu prowadzi do nadmiernego jego spożywania. Galanina może więc wpływać dodatnio na rozwój uzależnienia alkoholowego (BELFER i współaut. 2006). SAKAMOTO i współaut. (2004) ujawnili, że oreksyny biorą udział w regulacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (wydzielanie kortykoliberyny i hormonu adrenokortykotropowego). Te podwzgórzowe neuropeptydy okazały się zaangażowane w rozwój uzależnienia od alkoholu (LEIBOWITZ 2007). Być może istnieje pętla dodatniego sprzężenia zwrotnego, która, podobnie jak w przypadku galaniny, kontroluje spożywanie pokarmu i etanolu.

W przebiegu choroby alkoholowej badana jest od kilku lat rola leptyny, neuropeptydu wpływającego na ośrodek sytości w podwzgórzu, który bierze udział w regulacji masy ciała (NICOLAS i współaut. 2001). Głównym kierunkiem badań jest wykazanie związku leptyny z występowaniem głodu alkoholowego. Przeprowadzone badania kliniczne pokazały, że osoczowe stężenie leptyny jest wyraźnie wyższe u alkoholików (NICOLAS i współaut. 2001). Zaobserwowano zmniejszoną koncentrację tego neuropeptydu po odstawieniu alkoholu, w okresie od pierwszego do czternastego dnia abstynencji (KIEFER i współaut. 2001, 2006). Wyższe osoczowe poziomy leptyny wykazano u pacjentów z silniejszymi objawami głodu alkoholowego. Natomiast dane dotyczące zaangażowania greliny, peptydu wydzielanego między innymi także przez neurony podwzgórza, w patofizjologię uzależnienia alkoholowego nie są jednoznaczne. W warunkach fizjologicznych grelina przyczynia się do uwalniania hormonu wzrostu oraz pobudzania apetytu, przez co wpływa na wzrost masy ciała. KIM i współaut. (2005) wykazali pozytywną korelację między wzrostem stężenia greliny a czasem trwania okresu właśnie przedłużonej abstynencji. Inne wyniki badań uzyskali jednak KRAUS i współaut. (2005), wykazując zwiększone stężenie greliny zarówno u ak-

tywnie pijących alkoholików, jak i u osób uzależnionych w okresie odstawienia. Z kolei ADDOLORATO i współaut. (2006) zaobserwowali niskie stężenie greliny u alkoholików, a BADAOUI i współaut. (2008) sugerowali, że różnice w dotychczasowych wynikach badań nad związkiem alkoholu i greliny mogą wskazywać na zróżnicowane zaangażowanie tkanek w sekrecję greliny po podaniu alkoholu.

Neuropeptyd Y, występujący w wielu strukturach ośrodkowego układu nerwowego, a mianowicie w korze mózgowej, jądrze migdałowatym i podwzgórzu, wpływa nie tylko na łaknienie, ale wykazuje również działanie przeciwłękowe (HEILIG i współaut. 1993). W badaniach przeprowadzonych na szczurach przez WOLDBYE i współaut. (1996) wykazano także działanie przeciwdrgawkowe neuropeptydu Y. EHLERS i współaut. (1998) przeprowadzili badania na dwóch grupach szczurów: preferujących (P) alkohol i niepreferujących (NP) alkoholu, które ujawniły, że zwierzęta grupy P mają niższe stężenie neuropeptydu Y w jądrze migdałowatym, podwzgórzu i korze czołowej. Ponadto wykazano znacznie obniżoną ekspresję neuropeptydu Y w korze mózgowej, jądrze migdałowatym oraz w podwzgórzu u szczurów w okresie odstawienia alkoholu, po jego przewlekłym przyjmowaniu (ROY i PANDEY 2002). Być może, niska aktywność neuropeptydu Y właśnie w tych rejonach mózgu jest odpowiedzialna za występowanie objawów po odstawieniu alkoholu, a mianowicie zwiększonej pobudliwości neuronów oraz zachowań lękowych.

Wzajemne relacje między przemianą węglowodanową a spożywaniem alkoholu etylowego stały się przedmiotem wielu badań, bowiem zaburzenia gospodarki węglowodanowej są bardzo częste u alkoholików (JELSKI i współaut. 2006, DEMBELE i współaut. 2008, ORYWAL i współaut. 2009). Aktywacja procesów glukoneogenezy i glikogenolizy zachodzi w wątrobie w okresie wzmożonego zapotrzebowania na glukozę, która jest niezbędna w procesach energetycznych. Uszkodzenia wątroby, między innymi w wyniku przewlekłego spożywania alkoholu, skutkują hiperglikemią. Etanol zakłóca proces glukoneogenezy wątrobowej poprzez uniemożliwienie utleniania mleczanu do pirogronianu. W początkowym okresie niewydolności wątroby aż u 10–15% alkoholików stwierdzono rozwój pełnoobjawowej cukrzycy (HARTLEB i CZECH 2007). Współistniejące z uszkodze-

niem wątroby uszkodzenie trzustki, zwłaszcza jej komórek β , wpływa na zmniejszenie tempa syntezy insuliny. W populacji osób nadużywających alkoholu cukrzyca jest również następstwem przewlekłego zapalenia trzustki (PZT). Alkohol w 70–80% odpowiada za przewlekłe zapalenie trzustki, zaburzając tak endokrynną, jak i egzokrynną funkcję tego narządu. Toksyczne działanie na trzustkę może wykazywać zarówno sam alkohol, jak i produkty jego metabolizmu w warunkach przewlekłego jego spożywania (NIEBISZ i współaut. 2005, DEMBELE i współaut. 2008, ORYWAL i współaut. 2009). Następstwem metabolizmu etanolu w trzustce, który zachodzi na drodze zależnej od tlenu (metabolizm oksydacyjny) bądź w warunkach beztlenowych, jest zwiększenie stężenia aldehydu octowego. Jak powiedziano w innych artykułach tego zeszytu KOSMOSU, jest on produktem tlenowego metabolizmu etanolu działającym mutagenie, kancerogennie i toksycznie na komórki nabłonka gruczołowego trzustki (HOMANN 2001). Z kolei metabolizm etanolu, przy udziale cytochromu P450-2E1, indukuje stres oksydacyjny w komórkach β trzustki, co również ma związek z patogenezą przewlekłego alkoholowego zapalenia trzustki (CICHOŹ-LACH i współaut. 2008, ORYWAL i współaut. 2009). Metabolizm nieoksydacyjny w trzustce prowadzi zaś do syntezy estrów etylowych kwasów tłuszczowych (ang. fatty acid ethyl esters, FAEE), która zachodzi przy udziale specyficznego enzymu – syntazy estrów etylowych kwasów tłuszczowych (ORYWAL i współaut. 2009). Długotrwałe działanie estrów etylowych kwasów tłuszczowych na trzustkę zmniejsza tempo uwalniania insuliny, a może wywoływać nekrozę komórek, poprzez nadmierną akumulację lipidów. Sam etanol może też przyczyniać się do apoptozy komórek β trzustki (DEMBELE i współaut. 2008). W wyniku długotrwałego spożywania alkoholu dochodzi też do nadmiernej syntezy estrów cholesterolowych i ich akumulacji w komórkach trzustki oraz wątroby, następstwem czego jest destabilizacja błon lizosomowych (POPLAWSKI i współaut. 1996). Toksyczne działanie estrów etylowych w trzustce wzmagane jest przez jony wapnia. Długotrwałe gromadzenie tam Ca^{2+} inicjuje apoptozę komórek nabłonkowych trzustki (KIM i współaut. 2010). Ostre zatrucie alkoholem może też wywoływać hipoglikemię, a w grupie ryzyka są przede wszystkim osoby, u których wcześniej ujawniono już zaburzenia metabolizmu węglowodanów. Bezpośrednio po

spożyciu alkoholu stężenie glukozy zwiększa się, po czym stopniowo maleje, a spożywanie alkoholu przez osoby z nieprawidłową sekrecją insuliny przyczynia się do przyspieszenia tempa glukoneogenezy oraz uwalniania glukozy z rezerw glikogenu w wątrobie (GREENHOUSE i LARDINOIS 1996). GREENHOUSE i LARDINOIS (1996) wskazali też na destrukcyjny wpływ etanolu na komórki i związane z tym ryzyko wystąpienia hipoglikemii oraz zahamowania procesu glukoneogenezy wątrobowej. Hipoglikemia jest, jak wiadomo, najgroźniejszym, niepożądanym objawem występującym w przebiegu cukrzycy, a najczęstszym czynnikiem jej sprzyjającym jest nadużywanie alkoholu (PEDERSEN-BJERGAARD 2009).

Według PEDERSEN-BJERGAARD'A (2009), alkohol jako czynnik ryzyka wystąpienia hipoglikemii, zwiększa również aktywność układu renina-angiotensyna. Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) jest odpowiedzialny przede wszystkim za fizjologiczną regulację gospodarki wodno-elektrolitowej i ciśnienia tętniczego krwi (BASSO i TERRAGNO 2001). Wyniki wielu badań epidemiologicznych i klinicznych udokumentowały, że spośród modyfikowanych czynników ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego wymienić należy przede wszystkim nadmierne spożycie alkoholu etylowego (SZCZĘCH i NARKIEWICZ 2005, GACIONG i współaut. 2007). Mechanizm presyjnej odpowiedzi układu krążenia na alkohol nie jest jednak do końca poznany, wspomina się najczęściej o wzroście aktywności układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron w okresie wczesnej abstynencji. Po odstawieniu alkoholu wartości ciśnienia wracają zazwyczaj do normy (XIN i współaut. 2001). Wyliczono, że zmniejszenie spożycia alkoholu o 1 drink dziennie obniża ciśnienie o 1 mm Hg, natomiast 2-krotne zmniejszenie dawki nawet >5 mm Hg. Według wielu autorów rozwój nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę powodują liczne czynniki, takie jak retencja sodu i wody, nefropatia cukrzycowa oraz pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron (KAPLAN 2001, GACIONG i współaut. 2007, URUSKA i URUSKI 2008).

Hipoglikemia występuje we wszystkich postaciach cukrzycy, w tym również w cukrzycy trzustkowej. Cukrzyca trzustkowa może powstać na skutek ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki, wywołanego długotrwałym nadużywaniem alkoholu. Poza istnieniem systemu RAA stwierdzono obecność

lokalnego systemu RAA w trzustce. Jednym z podstawowych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój powikłań cukrzycowych jest ogólnoustrojowa i śródłonkowa aktywacja układu właśnie RAA. KANG i współaut. (2007) w badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzili, że alkohol zakłóca homeostazę glukozy, nasilając insulinooporność w wątrobie i mięśniach szkieletowych. Istotne znaczenie w rozwój oporności na insulinę wywołany nadmiarem alkoholu ma tkanka tłuszczowa oraz zwiększony udział makrofagów przenikających do tej tkanki. Za rozwój insulinooporności odpowiedzialny jest także wzrost stężenia 2,3-butenodiolu i 1,2-propandiolu, które zmniejszają znacznie syntezę glikogenu w mięśniach oraz sercu.

U chorych na cukrzycę typu 2 alkohol prowadzi do wystąpienia kwasicy mleczanowej i ketonowej, jak również neuropatii wywołanych niedoborem insuliny. U chorych z cukrzycą, nadmierne spożycie alkoholu podnosi stężenie triacylogliceroli prowadząc do lipemii cukrzycowej. Na skutek obniżenia stężenia insuliny zmniejsza się znacznie aktywność lipazy lipoproteinowej, co doprowadza do wzrostu stężenia triacylogliceroli. W okresach intensywnej konsumpcji alkoholu dochodzi do wystąpienia wymiotów i biegunek, a więc nasilają się zaburzenia wodno-elektrolitowe, hipokalcemia i hipomagnezemia. Wewnątrzkomórkowe niedobory magnezu hamują wydzielanie parathormonu (PTH), a to zjawisko także nasila hipokalcemię w surowicy poniżej 2,25 mmol/L i/lub spadek stężenia wapnia zjonizowanego poniżej 0,95 mmol/L (KOKOT 2005).

Wiadomo, że wapń jest podstawowym pierwiastkiem niezbędnym dla życia roślin, zwierząt i ludzi. Gospodarka wapniowa w organizmie podlega także hormonalnej regulacji a głównymi hormonami za nią odpowiedzialnymi są kalcytonina, parathormon i czynny metabolit witaminy D₃ – dwuhydroksycholekalciferol (kalcytriol). Ze względu na ogromne znaczenie zachowania właściwego stężenia biopierwiastków w organizmie, w tym wapnia, przeprowadzono badania, mające na celu określenie ich zawartości w płynach ustrojowych i tkankach u osób spożywających alkohol w nadmiernych ilościach (PASTERNAK i współaut. 1999). Jednorazowe spożycie alkoholu pod różną postacią (piwo, wino, wódka) nie powoduje zmian stężenia wapnia w surowicy ludzi zdrowych. Ale już umiarkowane picie alkoholu może prowadzić do zaburzeń w gospodarce wapniowej.

KUCHARSKA-MAZUR i współaut. (1997) wykazali obniżone stężenie wapnia w osoczu krwi uzależnionych od alkoholu w stosunku do grupy kontrolnej, z jednoczesną tendencją do zwiększania się hipokalcemii proporcjonalnie do długości okresu uzależnienia. Autorzy ci stwierdzili też, że pomimo dłuższego okresu odstawienia alkoholu stężenie wapnia nie podwyższało się do wartości referencyjnych. U alkoholików z przewlekłym zapaleniem trzustki wykazano zmniejszone stężenie wapnia w surowicy krwi. Badania przeprowadzone przez DEL CASTILLO-VAQUERO i współaut. (2010) wykazały, że etanol w dużych stężeniach przyczynia się do stymulacji komórek pęcherzykowych trzustki poprzez cholecystokininę. Następstwem tej stymulacji jest wytwarzanie reaktywnych form tlenu w obecności etanolu i wzrost poziomu Ca²⁺. Znaczne obniżenie stężenia zjonizowanego wapnia zaobserwowano w moczu zmarłych będących w stanie upojenia alkoholowego, w stosunku do wartości referencyjnych, co wskazuje na duży niedobór tego pierwiastka w organizmie alkoholików (MAJDANIK i współaut. 2001).

Długotrwałe spożywanie alkoholu silnie wpływa na metabolizm żelaza w organizmie, przyczyniając się do jego nadmiernej kumulacji w postaci ferrytyny i hemosyderyny (IRVING i współaut. 1988). Wyższa zawartość żelaza w wątrobie zwiększa znacznie śmiertelność wywołaną poalkoholową marskością tego narządu. Kluczowym hormonem regulującym przemianę żelaza jest hepcydyna, która wpływa na jego metabolizm przez hamowanie absorpcji żelaza jelitowego oraz uwalnianie go z makrofagów. CYLWIK i współaut. (2008) wskazali na alkohol, jako czynnik, który ogranicza ekspresję hepcydyny w wątrobie na zasadzie tzw. zjawiska „down regulation”, pobudzając ekspresję białek transportujących żelazo i ferroportyny w dwunastnicy. Istnieje więc odwrotna zależność między stężeniem hepcydyny a stężeniem żelaza we krwi. Zmniejszenie ekspresji tego hormonu zwiększa uwalnianie żelaza między innymi z enterocytów czy makrofagów, a następstwem jest zwiększone wchłanianie jelitowe tego pierwiastka oraz jego uwalnianie z wątroby (OSNA 2007). Stres oksydacyjny wywołany przez etanol w komórkach mięsnych i makrofagach, wpływa w znacznym stopniu na zaburzenie ekspresji genu hepcydyny. Terapia antyoksydacyjna (np. witaminami A, E i C) znosi efekt działania etanolu na hepcydynę w wątrobie, jak również na białka trans-

portujące żelazo w dwunastnicy (HARRISON-FINDIK i współaut. 2006).

Niewydolność wątroby objawiająca się także martwicą hepatocytów prowadzi w konsekwencji do zaburzeń procesu dezaktywacji hormonów. Naruszeniu ulega funkcjonowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej nie tylko w ostrych, ale i w przewlekłych chorobach wątroby. Wątroba odgrywa, jak wiadomo, ważną rolę w metabolizmie, między innymi, hormonów tarczycy, uczestniczy w konwersji tyroksyny (T₄) do trójiodotyroniny (T₃) oraz w syntezie globuliny (TBG), która wiąże hormony tarczycy (KAYACETIN i współaut. 2003). Prawidłowe bądź zmniejszone stężenie T₄, z jednoczesnym zwiększeniem stężenia wolnej T₄ (fT₄), wskutek zmniejszenia stężenia TBG obserwowane jest w przypadku poalkoholowej marskości wątroby. W wyniku niedostatecznej wątrobowej konwersji obwodowej T₄ obniża się stężenie T₃ oraz jej wolnej formy fT₃, z jednoczesnym wzrostem stężenia nieaktywnej postaci T₃ (rT₃). Zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy w surowicy alkoholików ze stwierdzoną marskością wątroby, zwiększa znacznie ryzyko hiperamonemii oraz rozwoju encefalopatii wątrobowej (KAYACETIN i współaut. 2003).

Niewydolność wątroby, a zwłaszcza marskość poalkoholowa wpływająca bezpośrednio na syntezę i wydzielanie hormonów płciowych, prowadzi do niedoczynności gonad, utraty libido, atrofii jąder oraz bezpłodności będącej konsekwencją zmniejszonego wytwarzania plemników, zaburzeń lub braku prawidłowych cykli menstruacyjnych. Kobiety metabolizują alkohol wolniej niż mężczyźni, ponadto dłużej zatrzymują go w organizmie (CZŁONKOWSKA i KOBAYASHI 2003). U dziewcząt w okresie przedpokwitaniowym alkohol zmniejsza koncentrację hormonu wzrostu (ang. growth hormone, GH) i luteinizującego (ang. luteinizing hormone, LH). U kobiet w wieku rozrodczym przyczynia się do zaburzeń w cyklu miesięczkowym (brak miesiączek, cykle bezowulacyjne) oraz do wzrostu stężenia prolaktyny w surowicy krwi, upośledzenia płodności, samoistnych poronień, nieprawidłowego rozwoju płodu i wcześniejszej menopauzy.

Według BELL'A i BLOOMER'A (2010), hiperlipidemia współlistnieje z ostrym zapaleniem trzustki, jako następstwo nadużywania alkoholu. Estrogeny obniżają aktywność lipazy lipoproteinowej, przez co następuje wzrost poziomu triacylogliceroli pochodzących z

wątroby (PEREGO i współaut. 2004). Znaczny stopień hipertriacylglicerydemii obserwowany jest u kobiet z genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami w metabolizmie lipidów. Estrogeny wpływają też na stężenie cukru we krwi. Doustne leki antykoncepcyjne, zwiększając syntezę triacylogliceroli w wątrobie, przyczyniają się do wzrostu ich stężenia. Zwiększona lipoliza tkanki tłuszczowej i przyspieszenie syntezy triacylogliceroli u kobiet w ciąży, to główne czynniki hipertriacylglicerydemii. Wzrost endogennej syntezy triacylogliceroli wiąże się najprawdopodobniej ze wzrostem stężenia insuliny (SWOBODA i współaut. 1993).

Jak wiadomo, gonadotropiny, folikulostymulina (FSH) i hormon luteinizujący (LH) są aktywnie wychwytywane przez swoiste receptory komórkowe gonad, co stymuluje syntezę hormonów płciowych. Gonadotropiny ulegają degradacji w hepatocytach, po czym są usuwane z organizmu z moczem, zaś niedostateczna ich degradacja wiąże się z uszkodzeniem wątroby. W jajnikach i jądrach duże stężenie FSH stymuluje aromatyzację androgenów do estrogenów. Zespół hiperestrogenny, który wynika z niedostatecznej degradacji tych hormonów w wątrobie, obserwowany jest często wśród kobiet ze stwierdzoną marskością wątroby. Następstwem hiperestrogenizmu jest występowanie rumienia dłoni i stóp, jak również naczynek gwiaździstych („pajęczki naczyniowe”), u kobiet objawia się pojawieniem zarostu na górnej wardze i „pogrubieniem” głosu, zaś wśród mężczyzn ginekomastią, łysieniem, zanikiem zarostu na twarzy (CZAJKA-ORANIEC i ZGLICZYŃSKI 2008).

Wyższe stężenia FSH i LH u kobiet z dysfunkcją wątroby, wywołaną etanolem, wskazują na występowanie u nich pierwotnej niewydolności gonad, bądź też przyspieszonego metabolizmu steroidów, wskutek aktywacji enzymów mikrosomalnych. Estrogeny wpływają również na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), przyspieszając syntezę angiotensynogenu, a zmniejszając aktywność enzymu przekształcającego angiotensynę i powodując tak wzrost stężenia reniny oraz zmniejszoną odpowiedź nadnerczy na stymulację angiotensyną II (RECKELHOFF 2005).

COUELLE i współaut. (2004) wykazali u młodych kobiet ujawniających nieprawidłowy polimorfizm genetyczny w stosunku do izoenzymów dehydrogenazy alkoholowej, że nawet umiarkowana dawka alkoholu, wywołuje podwyższenie stężenia estradiolu we krwi o 27–38%, zaś u umiarkowanie piją-

cych mężczyzn wzrost poziomu estrogenów jest minimalny, na granicy istotności statystycznej. Duże dawki alkoholu u mężczyzn zwiększają aromatyzację testosteronu oraz androstendionu do estrogenów, następuje też wzrost liczby receptorów estrogenowych w wątrobie.

Wspomniano już, że u osób regularnie przyjmujących alkohol zanotowano wysokie poziomy beta-endorfin, prolaktyny, ACTH i kortyzolu, DHEA oraz obniżone poziomy LH i testosteronu (FRIAS i współaut. 2002). Wzrost poziomu endorfin, prolaktyny i kortyzolu przyczynia się do znacznego zahamowania wydzielania LH z przysadki mózgowej, w związku z czym zatrucie alkoholowe kończy się obniżeniem poziomu zarówno LH jak i testosteronu. Ponadto ACTH pobudza DHEA, jednak prekursor ten jest niewystarczający w małym stężeniu do pokrycia deficytu testosteronu. SASO (2002) wskazał na zwiększone tempo metabolizmu testosteronu w stosunku do innych sterydów, wywołane alkoholem, który bezpośrednio toksycznie działa na jądra. MUTHUSAMI i CHINNASWAMY (2005) stwierdzili u alkoholików chronicznie pijących znaczny wzrost poziomu LH i FSH oraz obniżony poziom testosteronu, co wskazuje na wyniszczenie jąder. Podwyższony poziom

estradiolu może ujawniać natomiast uszkodzenie wątroby.

Alkohol negatywnie wpływa na rozwijające się w łonie matki dziecko, poprzez obniżenie dopływu tlenu i substancji odżywczych, jak również na skutek zaburzeń hormonalnych. Najsilniejsze szkodliwe działanie alkoholu ma miejsce w czasie pierwszych 6-8 tygodni życia płodu. Alkohol zmniejsza znacznie zawartość mikroelementów (cynk, magnez) i witamin (witamina B₆, kwas foliowy), hamuje syntezę mineralokortykoidów zarówno u matki, jak u płodu, co niekorzystnie wpływa na dojrzewanie i migrację komórek nerwowych. Podawanie etanolu ciężarnym sówkom morskim prowadzi do nadmiernego zwiększenia stężenia kortyzolu u matki, co może mieć negatywny wpływ na rozwój mózgu u płodu (IQBAL i współaut. 2005).

Biologiczna podatność na alkohol jest zjawiskiem bardzo złożonym, uwarunkowanym nie tylko genetycznie, ale zależnym od ogólnego stanu zdrowia, wieku czy płci. Zrozumienie tych powiązań i mechanizmów działania hormonów po obciążeniu alkoholem może pomóc w poszukiwaniu nowych leków, które przyczynią się do rozwoju skuteczniejszej farmakoterapii alkoholizmu (RUDZIŃSKA i ZALEWSKA-KASZUBSKA 2009).

ALKOHOL A HORMONY

Streszczenie

Powszechnie uważa się, że picie alkoholu wiąże się z jego właściwościami zmniejszającymi lęk i niepokój. Alkohol etylowy oraz produkty jego metabolizmu przyczyniają się do zmian w funkcjonowaniu wielu tkanek i organów, enzymów i hormonów, a wśród nich także pewnych neuropeptydów, które są biologicznie czynnymi substancjami, działającymi jako neuroprzekaźniki lub neuromodulatory. Zarówno etanol, jak i stres oddziałują na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową, która odgrywa istotną rolę w etiologii zespołu zależności alkoholowej.

Nadużywanie alkoholu indukuje powstawanie zmian w sekrecji trzustkowych enzymów trawiennych, prowadzi do rozwoju przewlekłego alkoholowego zapalenia trzustki, do wystąpienia cukrzycy wtórnej oraz jest czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2. Alkohol powoduje również zwyrodnienie komórek wątrobowych. Zrozumienie tych powiązań i mechanizmów działania hormonów po obciążeniu alkoholem może pomóc w poszukiwaniu nowych leków, które przyczynią się do rozwoju skuteczniejszej farmakoterapii alkoholizmu.

ALCOHOL AND HORMONES

Summary

It is widely known that ethanol is consumed for its fear and anxiety reduction properties. Ethyl alcohol and its metabolic products contribute to changes in the functioning of many tissues and organs, enzymes and hormones, among them also some neuropeptides, which act as neurotransmitters or neuromodulators. Both ethanol and stress

affect the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), which plays an important role in the etiology of the alcohol dependence syndrome. Abuse of alcohol causes liver cells degeneration, induces changes in pancreatic enzymes secretion, contributes to the development of chronic alcoholic pancreatitis, secondary diabetes, and is a risk factor

for type 2 diabetes. Understanding of these relationships and mechanisms of action of hormones after a load of alcohol may help in development

of new drugs and more effective pharmacotherapy of alcoholism.

LITERATURA

- ADDOLORATO G., CAPRISTO E., LEGGIO L., FERRULLI A., ABENAVOLI L., MALANDRINO N., FARNETTI S., DOMENICALI M., D'ANGELO C., VONGHIA L., MIRIJELLO A., CARDONE S., GASBARRINI G., 2006. *Relationship between ghrelin levels, alcohol craving and nutritional status in current alcoholic patients*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 30, 1933-1937.
- ADINOFF B., JUNGHANNS K., KIEFER F., KRISHNAN-SARIN S., 2005. *Suppression of the HPA axis stress response: implications for relapse*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 29, 1351-1355.
- BADAOUI A., DE SAEGER C., DUCHEMIN J., GIHOUSSE D., DE TIMARY P., STÄRKEL P., 2008. *Alcohol dependence is associated with reduced plasma and fundic ghrelin levels*. Eur. J. Clin. Invest. 38, 397-403.
- BASSO N., TERRAGNO N. A., 2001. *History about the discovery of the renin-angiotensin system*. Hypertension 38, 1246-1249.
- BELFER I., HIPPEL H., MCKNIGHT C., EVANS C., BUZAS B., BOLLETTINO A., ALBAUGH B., VIRKKUNEN M., YUAN Q., MAX M. B., GOLDMAN D., ENOCH M. A., 2006. *Association of galanin haplotypes with alcoholism and anxiety in two ethnically distinct populations*. Mol. Psychiatry 11, 301-311.
- BELL H. K., BLOOMER R. J., 2010. *Impact of serum estradiol on postprandial lipemia, oxidative stress, and inflammation across a single menstrual cycle*. Gen. Med. 7, 166-178.
- CICHOŹ-LACH H., GRZYB M., CELEŃSKI K., SŁOMKA M., 2008. *Alcohol abuse and alcoholic liver disease*. Alkoholizm i Narkomania 21, 55-62.
- COUTELLE C., HÖHN B., BENESOVA M., ONETA C. M., QUATTROCHI P., ROTH H. J., SCHMIDT-GAYK H., SCHNEEWEISS A., BASTERT G., SEITZ H. K., 2004. *Risk factors in alcohol associated breast cancer: alcohol dehydrogenase polymorphism and estrogens*. Int. J. Oncol. 25, 1127-1132.
- CYLWIK B., CHROSTEK L., SZMITKOWSKI M., 2008. *Wpływ alkoholu na mechanizmy regulacyjne metabolizmu żelaza*. Pol. Merkur. Lekarski 25, 273-275.
- CZAJKA-ORANIEC I., ZGLICZYŃSKI W., 2008. *Phenotype of patients with gynecomastia*. Endokrynol. Pol. 59, 131-139.
- CZŁONKOWSKA A., KOBAYASHI A., 2003. *Udary mózgu u starszych kobiet – czynniki ryzyka i rokowania*. Kosmos 52, 77-82.
- DEL CASTILLO-VAQUERO A., SALIDO G. M., GONZÁLEZ A., 2010. *Increased calcium influx in the presence of ethanol in mouse pancreatic acinar cells*. Int. J. Exp. Pathol. 91, 114-124.
- DEMBELE K., NGUYEN K. H., HERNANDEZ T. A., NYOMBA B. L., 2008. *Effects of ethanol on pancreatic beta-cell death: interaction with glucose and fatty acids*. Cell. Biol. Toxicol. 25, 141-152.
- EHLERS C. L., CHAPLIN R. I., WALL T. L., LUMENG L., LI T. K., OWENS M. J., NEMEROFF C. B., 1992. *Corticotropin releasing factor (CRF): Studies in alcohol preferring and non-preferring rats*. Psychopharmacology 106, 359-364.
- EHLERS C. L., LI T. K., LUMENG L., HWANG B. H., SOMES C., JIMENEZ P., MATHÉ A. A., 1998. *Neuropeptide Y levels in ethanol-naive alcohol-preferring rats and in Wistar rats after ethanol exposure*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 22, 1778-1782.
- FRIAS J., TORRES J. M., MIRANDA M. T., RUIZ E., ORTEGA E., 2002. *Effects of acute alcohol intoxication on pituitary-gonadal axis hormones, beta-endorphin and prolactin in human adults of both sexes*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 26, 169-173.
- FROELICH J. C., ZINK R. W., LI T. K., CHRISTIAN J. C., 2000. *Analysis of heritability of hormonal responses to alcohol in twins: beta-endorphin as a potential biomarker of genetic risk for alcoholism*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 24, 265-277.
- GACIONG Z., WOLF J., NARKIEWICZ K., 2007. *Obstructive sleep apnea and systemic hypertension*. Pneumonol. Alergol. Pol. 75, 57-61.
- GAUTHIER T. W., XIAO-DU P., HARRIS F. L., WONG M., ELBAHESH H., BROWN L. A., 2004. *Fetal alcohol exposure impairs alveolar macrophage function via decreased glutathione availability*. Pediatric Res. 57, 76-81.
- GIANOULAKIS C., DE WAELE J. P., THAVUNDAYIL J., 1996. *Implication of the endogenous opioid system in excessive ethanol consumption*. Alcohol 13, 19-23.
- GREENHOUSE L., LARDINOIS C. K., 1996. *Alcohol-associated diabetes mellitus. A review of the impact of alcohol consumption on carbohydrate metabolism*. Arch. Fam. Med. 5, 229-233.
- GROSS A. L., REBOK G. W., FORD D. E., CHU A. Y., GALLO J. J., LIANG K. Y., MEONI L. A., SHIHAB H. M., WANG N. Y., KLAG M. J., 2011. *Alcohol Consumption and Domain-Specific Cognitive Function in Older Adults: Longitudinal Data From the Johns Hopkins Precursors Study*. J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci. 66, 39-47.
- HARRISON-FINDIK D. D., SCHAFFER D., KLEIN E., TIMCHENKO N. A., KULAKSIZ H., CLEMENS D., FEIN E., ANDRIOPOULOS B., PANTOPOULOS K., GOLLAN J., 2006. *Alcohol metabolism-mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression*. J. Biol. Chem. 281, 22974-22982.
- HARTLEB M., CZECH E., 2007. *Alkoholowa choroba wątroby*. Przegl. Gastroenterol. 2, 92-100.
- HEILIG M., MCLEOD S., BROTH M., HEINRICHS S. C., MENZAGHI F., KOOB G. F., BRITTON K. T., 1993. *Anxiolytic-like action of neuropeptide Y: Mediation by Y1 receptors in amygdala, and dissociation from food intake effects*. Neuropsychopharmacology 8, 357-363.
- HOMANN N., 2001. *Alcohol and upper gastrointestinal tract cancer: the role of local acetaldehyde production*. Add. Biol. 6, 309-323.
- IQBAL U., BRIEN J. F., BANJANIN S., ANDREWS M. H., MATTHEWS S. G., REYNOLDS J. N., 2005. *Chronic prenatal ethanol exposure alters glucocorticoid signaling in the hippocampus of the postnatal Guinea pig*. J. Neuroendocrinol. 17, 600-608.
- IRVING M. G., HALLIDAY J. W., POWELL L. W., 1988. *Association between alcoholism and increased hepatic iron stores*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 12, 7-13.
- JELSKI W., CHROSTEK L., SZMITKOWSKI M., 2006. *Biochemiczne podstawy alkoholowego uszkodzenia wątroby*. Pol. Merkur. Lekarski 124, 376-380.
- KANG L., SEBASTIAN B. M., PRITCHARD M. T., PRATT B. T., PREVIS S. F., NAGLY L. E., 2007. *Chronic ethanol-induced insulin resistance is associated with macrophage infiltration into adipose tissue and altered expression of adipocytokines*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 31, 1581-1588.

- KAPLAN N. M., 2001. *Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence.* Ann. Int. Med. 135, 1079-1083.
- KAYACETIN E., KISAKOL G., KAYA A., 2003. *Low serum total thyroxine and free triiodothyronine in patients with hepatic encephalopathy due to non-alcoholic cirrhosis.* Swiss. Med. Wkly. 133, 210-213.
- KIEFER F., JAHN H., JASCHINSKI M., HOLZBACH R., WOLF K., NABER D., WIEDEMANN K., 2001. *Leptin: A modulator of alcohol craving?* Biol. Psych. 49, 782-787.
- KIEFER F., HORNTRICH M., JAHN H., WIEDEMANN K., 2002. *Is withdrawal-induced anxiety in alcoholism based on -endorphin deficiency?* Psychopharmacol. 162, 433-437.
- KIEFER F., JAHN H., OTTE C., NAKOVICS H., WIEDEMANN K., 2006. *Effects of treatment with acamprosate on -endorphin plasma concentration in humans with high alcohol preference.* Neurosci. Lett. 404, 103-106.
- KIM D., YOON S., CHOI B., KIM T., WOO Y. S., KIM W., MYRICK H., PETERSON B., CHOI Y. B., KIM Y., JEONG J., 2005. *Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence.* Alcohol Alcohol. 40, 76-79.
- KIM J. Y., SONG E. H., LEE H. J., OH Y. K., PARK Y. S., PARK J. W., KIM B. J., KIM D. J., LEE I., SONG J., KIM W. H., 2010. *Chronic ethanol consumption induced pancreatic [beta]-cell dysfunction and apoptosis through GSK3 β nitration and its down-regulation.* J. Biol. Chem. 285, 37251-37262.
- KOKOT F., 2005. *Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
- KRAUS T., SCHANZE A., GRÖSCHL M., BAYERLEIN K., HILLEMACHER T., REULBACH U., KORNHUBER J., BLEICH S., 2005. *Ghrelin levels are increased in alcoholism.* Alcohol. Clin. Exp. Res. 29, 2154-2157.
- KUCHARSKA-MAZUR J., OGOŃSKI T., ZAWIERTA J., NOCEN I., 1997. *Wpływ przebiegu zespołu zależności alkoholowej (ZZA) na stężenie magnezu, wapnia i żelaza w osoczu.* Biul. Magnezol. 2, 88-92.
- LEIBOWITZ S. F., 2007. *Overconsumption of dietary fat and alcohol: Mechanisms involving lipids and hypothalamic peptides.* Physiol. Behav. 91, 513-521.
- LEWIS M. J., RADA P., JOHNSON D. F., AVENA N. M., LEIBOWITZ S. F., HOEBEL B. G., 2005. *Galanin and alcohol dependence: neurobehavioral research.* Neuropeptides 39, 317-321.
- MAJDANIK S., BOROWIAK K., OROWICZ W., 2001. *Stężenia wybranych biopierwiastków w moczu osób znajdujących się w chwili śmierci w stanie upojenia alkoholowego.* Biul. Magnezol. 6, 594-598.
- MUTHUSAMI K. R., CHINNASWAMY P., 2005. *Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality.* Fertil. Steril. 84, 919-924.
- NICOLAS J. M., FERNANDEZ-SOLA J., FATJO F., CASAMITJANA R., BATTALER R., SACANELLA E., TOBIAS E., BADIA E., ESTRUCH R., 2001. *Increased circulating leptin levels in chronic alcoholism.* Alcohol. Clin. Exp. Res. 25, 83-88.
- NIEBISZ A., PLADZYK K., JASIK M., KARNAFEL W., 2005. *Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a ostre zapalenie trzustki.* Diabetol. Dosw. Klin. 5, 116-120.
- OLIVE M. F., KOENIG H. N., NANNINI M. A., HODGE C. W., 2001. *Stimulation of endorphin neurotransmission in the nucleus accumbens by ethanol, cocaine, and amphetamine.* J. Neurosci. 21, 184-188.
- ORYWAŁ K., JELSKI W., SZMITKOWSKI M., 2009. *Udział alkoholu etylowego w powstawaniu zaburzeń metabolizmu węglowodanów.* Pol. Merkur. Lekarski 27, 68-71.
- OSNA N. A., 2007. *Role of alcohol in the regulation of iron metabolism.* World J. Gastroenterol. 13, 4925-4930.
- PASTERNAK K., MADRO R., CZEKAJSKA-ŁUCKIEWICZ H., 1999. *Magnez i wapń w surowicy krwi ludzi po jednorazowej dawce różnych napojów alkoholowych.* Biul. Magnezol. 4, 149-153.
- PEDERSEN-BJERGAARD U., 2009. *Severe hypoglycaemia in type 1 diabetes: impact of the renin-angiotensin system and other risk factors.* Dan. Med. Bull. 56, 193-207.
- PEREGO E., SCAINI A., ROMANO F., FRANCIOSI C., UGGERI F., 2004. *Estrogen-induced severe acute pancreatitis in a male.* JOP. 5, 353-356.
- PETTY F., FULTON M., MOELLER F. G., KRAMER G., WILSON L., FRASER K., ISBELL P., 1993. *Plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) is low in alcoholics.* Psychopharmacol. Bull. 29, 277-281.
- PETTY F., KRAMER G. L., DAVIS L. L., FULTON M., ADINOFF B., 1997. *Plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) predicts outcome in patients with alcohol dependence.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 21, 809-816.
- PICH E. M., LORANG M., YEGANEH M., DE FONSECA F. R., RABER J., KOOB G. F., WEISS F., 1995. *Increase of extracellular corticotrophin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis.* J. Neurosci. 15, 5439-5447.
- POHORECKY L. A., 1991. *Stress and alcohol interaction: an update of human research.* Alcohol. Clin. Exp. Res. 15, 438-495.
- POPŁAWSKI C., DŁUGOSZ J. W., GABRYELEWICZ A., PAWLICKA E., WRÓBLEWSKI E., ANDRZEJEWSKA A., 1996. *Hepatic mitochondria and lysosomal alterations in acute experimental pancreatitis with ethanol coetiology in rats.* Dig. Dis. Sci. 41, 139-143.
- RECKELHOFF J. F., 2005. *Sex steroids, cardiovascular disease, and hypertension: unanswered questions and some speculations.* Hypertension 45, 170-174.
- ROY A., PANDEY S. C., 2002. *The decreased cellular expression of neuropeptide Y protein in rat brain structures during ethanol withdrawal after chronic ethanol exposure.* Alcohol. Clin. Exp. Res. 26, 796-803.
- RUDZIŃSKA U., ZALEWSKA-KASZUBSKA J., 2009. *Rola endogennych neuropeptydów w patomechanizmie uzależnienia alkoholowego.* Postępy Hig. Med. Dosw. 63, 643-652.
- SAKAMOTO F., YAMADA S., UETA Y., 2004. *Centrally administered orexin-A activates corticotrophin-releasing factor-containing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and central amygdaloid nucleus of rats: possible involvement of central orexins on stress-activated central CRF neurons.* Regul. Pept. 118, 183-191.
- SASO L., 2002. *Effects of drug abuse on sexual response.* Ann. Ist. Super. Sanita 38, 289-296.
- SWOBODA K., DERFLER K., KOPPENSTEINER R., LANGER M., PAMBERGER P., BREHM R., EHRINGER H., DRUML W., WIDHALM K., 1993. *Extracorporeal lipid elimination for treatment of gestational hyperlipidemic pancreatitis.* Gastroenterol. 104, 1527-1531.
- SZCZĘCH R., NARKIEWICZ K., 2005. *Alkohol i kawa a nadciśnienie tętnicze.* Choroby serca i naczyń 2, 113-114.
- URUSKA A., URUSKI P., 2008. *Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą.* Nadciś. Tętn. 12, 470-474.
- VESCOVI P. P., COIRO V., VOLPI R., GIANNINI A., PASSERI M., 1992. *Plasma -endorphin, but not met-*

- enkephalin levels are abnormal in chronic alcoholics.* Alcohol Alcohol. 27, 471-475.
- VON BARDELEBEN U., HEUSER I., HOLSBOER F., 1989. *Human CRF stimulation response during acute withdrawal and after medium-term abstinence from alcohol abuse.* Psychoneuroendocrinol. 14, 441-449.
- WAND G. S., 1990. *Differential regulation of anterior pituitary corticotrope function is observed in vivo but not in vitro in two lines of ethanol-sensitive mice.* Alcohol. Clin. Exp. Res. 14, 100-106.
- WOLDBYE D. P., MADSEN T. M., LARSEN P. J., MIKKELSEN J. D., BLOWIG T. G., 1996. *Neuropeptide Y inhibits hippocampal seizures and wet dog shakes.* Brain Res. 737, 162-168.
- XIN X., HE J., FRONTINI M. G., OGDEN L. G., MOTSAMAI O. I., WHELTON P. K., 2001. *Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Hypertension 38, 1112-1117.
- YEH M. Y., BURNHAM E. L., MOSS M., BROWN L. A., 2007. *Chronic alcoholism alters systemic and pulmonary glutathione redox status.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 176, 270-276.
- ZALEWSKA-KASZUBSKA J., GÓRSKA D., DYR W., CZARNECKA E., 2008a. *Effect of chronic acamprosate treatment on voluntary alcohol intake and -endorphin plasma levels in rats selectively bred for high alcohol preference.* Neurosci. Lett. 431, 221-225.
- ZALEWSKA-KASZUBSKA J., GÓRSKA D., DYR W., CZARNECKA E., 2008b. *Voluntary alcohol consumption and plasma beta-endorphin levels in alcohol-preferring rats chronically treated with naltrexone.* Physiol. Behav. 93, 1005-1010.