

GRAŻYNA ŚWIDERSKA-KOŁACZ<sup>1,3</sup>, KRZYSZTOF KUMAŃSKI<sup>2</sup>, BARBARA PARKA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Zakład Fizjologii Zwierząt*

*Instytut Biologii*

*Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach*

*Świętokrzyska 15, 25-406 Kielce*

<sup>2</sup>*Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej*

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

*Niciarniana 41, 92-320 Łódź*

<sup>3</sup>*Katedra Zdrowia Publicznego*

*Wyższa Szkoła Umiejętności w Kielcach im. Stanisława Staszica*

*Olszewskiego 6, 25-663 Kielce*

*E-mail kolacz@ujk.edu.pl*

## ALKOHOL A UKŁAD MIĘŚNIOWY

Tkanka mięśniowa jest jedną z tkanek kurczliwych. W organizmie człowieka występują jej trzy rodzaje: poprzecznie prążkowana szkieletowa, poprzecznie prążkowana sercowa i gładka. Mięśnie szkieletowe stanowią około 43% masy dorosłego człowieka i oddziałują na układ kostny, a ich skurcz umożliwia utrzymywanie postawy ciała i wykonywanie ruchów aktywnych.

Uwzględniając miejsce położenia, wyróżnia się mięśnie szkieletowe głębokie, które odgrywają istotną rolę w motoryczności człowieka, oraz powierzchowne i skórne. Ze względu na kształt można podzielić je na krótkie, długie i szerokie, ale również na zwieracze i mieszane.

Struktura mięśnia poprzecznie prążkowanego charakteryzuje się tzw. „zespólną komórkową”, która posiada wiele jąder komórkowych umiejscowionych tuż pod sarkolemą, czyli błoną komórkową mięśnia. Wewnątrz włókna występują charakterystyczne włókienka kurczliwe, miofibryle. W obrębie miofibryli wyróżnia się prążki anizotropowe (w obrazie mikroskopowym ciemne), zbudowane głównie z białka miozyny oraz prążki izotropowe (jasne lub cienkie) składające się przede wszystkim z aktyny. Dodatkowo w skład cienkich miofilamentów wchodzi tropomiozyna, troponina T, troponina I i troponina C.

W obrębie włókna mięśniowego, na zewnątrz sarkolemy rozmieszczone są komórki satelitarne, które mają zdolność replikacji DNA i podziału mitotycznego. Dzięki tym możliwościom uczestniczą w procesach wzrostu organizmu w młodym wieku, dzięki zaś możliwościom proliferacji biorą udział w procesach regeneracji uszkodzonych mięśni.

Ze względu na strukturę, czas skurczu, odporność na zmęczenie i cechy chemiczne, włókna mięśniowe można podzielić na włókna kurczące się szybko (typu II), które mają większą średnicę niż włókna kurczące się wolno i większe stężenie ATP-azy miozynowej. W związku z tym są bardziej zależne od glikolitycznych reakcji energetycznych, mogących przebiegać tylko przez krótki okres. Włókna te działają z reguły wtedy, gdy wykonywane są wysiłki beztlenowe, np. podczas biegu sprinterskiego. Włókna kurczące się szybko dzielą się na włókna typu IIa i IIb. Włókna typu IIb są włóknami glikolitycznymi, natomiast włókna kurczące się typu IIa są włóknami o metabolizmie tlenowo-glikolitycznym, mogącymi działać w czasie wysiłków długotrwałych, np. biegów średnio-dystansowych. Włókna wolno kurczące się (typu I) są włóknami odpornymi na zmęczenie. Dzięki temu mogą uczestniczyć w długotrwałych wysiłkach wymagających obecności tlenu (aerobowych). Duże stężenie mioglo-

biny i liczne mitochondria umożliwiają tym włóknom uzyskiwanie energii właśnie w warunkach tlenowych.

Choroby powstałe wskutek spożywania alkoholu (alcohol induced muscle disease, AIMD), to złożony termin używany dla opisanego patologii mięśniowej: molekularnej, biochemicznej, strukturalnej i fizjologicznej. Patologie te powstają w wyniku nadmiernego lub przewlekłego spożywania alkoholu. Forma AIMD, powstała po przewlekłym przyjmowaniu alkoholu, jest dominującym, poalkoholowym zaburzeniem funkcji mięśni szkieletowych. Dotyka ponad 2000 na 100 000 osobników, w związku z czym jest popularniejsza niż genetyczne choroby mięśni, takie jak dystrofia Becker'a i Duchenne'a. „Przewlekła” forma AIMD dotyczy 40-60% alkoholików i występuje częściej niż inne choroby spowodowane spożyciem alkoholu, jak np. marskość wątroby (15-20% alkoholików), neuropatie (15-20%), choroby jelit (30-50%) i kardiomiopatie (15-35%).

Szeroko rozpowszechnione występowanie miopatii alkoholowej było dokładnie opisane już w przełomowych badaniach przeprowadzonych na dużej grupie pacjentów, którzy przyznawali się do leczenia uzależnienia od alkoholu. Około połowa z nich wykazywała osłabienie mięśni, a jedna czwarta narzekała na dokuczliwe skurcze (MARTIN i współaut. 1985). Ocena morfometryczna, po biopsji mięśnia czworogłowego, wykazała istotne zmniejszenie średnicy włókien u osobników uzależnionych. Owa atrofia włókna mięśniowego nie prowadziła jednak do wzrostu aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi. Zmiany dotyczyły jedynie włókien typu II, w szczególności podrodzaju IIb. Włókna typu I nie wykazywały tego typu zmian. Miopatię zdiagnozowano na podstawie współczynnika atrofii, wyrażonej w formie liczbowej, obliczanego na podstawie masy włókien ze zmniejszoną średnicą. U około 60% badanych stwierdzono miopatię na podstawie biopsji, u mniej niż 5% badanych zauważono poważną formę uszkodzeń mięśni spowodowanych nadużywaniem alkoholu, polegającą na „rozpadzie” mięśni prążkowanych (MARTIN i współaut. 1985).

O powszechnym występowaniu miopatii alkoholowej świadczą obserwacje w Australii (TROUNCE i współaut. 1987), Brazylii (FERRAZ i współaut. 1989), Danii (SESTOFT i współaut. 1994), Hiszpanii (URBANO-MARQUEZ i współaut. 1989), Indiach (SHARMA i współaut. 1990), Japonii (KISHI i współaut. 1997),

Tajwanie (CHEN i współaut. 1991), USA (PENDERGAST i współaut. 1990) i na Wyspach Kanaryjskich (ROMERO i współaut. 1994).

Podatność na niektóre miopatie może być większa u pacjentów przyjmujących leki obniżające poziom lipidów (GAIST i współaut. 2001) lub wymagających intensywnego leczenia sepsy (DE LETTER i współaut. 2001), ale stanowią one rzadkie przypadki.

Warto podkreślić, że uszkodzenie wątroby, neuropatie czy niedożywienie nie powodują miopatii, ale mogą jej współtowarzyszyć (FERNANDEZ-SOLA i współaut. 1995, PREEDY i współaut. 2001, ADACHI i współaut. 2003). Uszkodzeniu mogą ulegać różne grupy mięśni, tak że cała masa mięśniowa może zmniejszyć się nawet o 30% (REILLY i współaut. 1995; PREEDY i współaut. 2001, 2007). Miopatia jest jakby wprost proporcjonalna do spożytego w ciągu życia alkoholu (URBANO-MARQUEZ i współaut. 1989, FERNANDEZ-SOLA i współaut. 1998). Miopatia alkoholowa jest procesem odwracalnym głównie dzięki abstynencji i przyjmowaniu składników odżywczych, a rehabilitacja ułatwia proces zdrowienia (SLAVIN i współaut. 1983, FERNANDEZ-SOLA i współaut. 2007).

Mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie miopatii alkoholowej nie zostały jeszcze do końca poznane, co odzwierciedla złożoność choroby. Na przykład, fizjologiczne badania w ramach hodowli tkankowych ludzkich włókien mięśniowych, podczas których analizowano wpływ etanolu, wykazały, że alkohol moduluje działanie kanałów jonowych, regulujących gospodarkę wapniową (NICOLAS i współaut. 1998, DURAN-CASTELON i współaut. 2005, LANG i współaut. 2005). To pozwala przypuszczać, iż zaburzenie homeostazy wapnia odgrywa pewną rolę w patogenezie molekularnej AIMD. Do ustalenia pozostaje jednak to, czy alkohol ma wpływ pośredni na właściwe biochemiczne funkcjonowanie odpowiednich białek błony regulującej poziom wapnia, czy wpływ bezpośredni na regulację cyklu pobudzeniowego skurcz-rozkurcz mięśnia poprzez zaburzenia metaboliczne w siateczce sarkoplazmatycznej lub systemach triady w błonie (dwóch sąsiednich segmentów siateczki sarkoplazmatycznej i leżącej między nimi cewki T) (OWCZAREK i współaut. 2005, D'EMILIO i współaut. 2010).

Obserwowana atrofia mięśni szkieletowych u pacjentów długoterminowo spożywających alkohol jest powiązana ze zmniejszeniem w nich zawartości białka (WASSIF i współaut. 1993, LANG i współaut. 2007).

U tych pacjentów wykazano zmniejszenie tempa syntezy białek mięśniowych (PACY i współaut. 1991), podczas gdy szybkość degradacji białek i zdolność proteolityczna ich enzymów nie ulegała zmianie (MANTLE i PREEDY 1999). W przypadku innych miopatii stwierdzono zmiany w tempie proteolizy (SHOWALTER i ENGEL 1997).

Ograniczenia w ilości materiału dostępnego dla dokładnej analizy biochemicznej i molekularnej oraz ograniczenia etyczne, związane z podawaniem alkoholu osobom uzależnionym od alkoholu, doprowadziły do rozwoju badań na zwierzętach modelowych. Ogólnie, porównanie choroby AIMD na modelu szczura i człowieka jest zbyt uproszczone, ponieważ w ich mięśniach występują różnice dotyczące liczby poszczególnych typów włókien. Wykazano, że włókna typu IIB w mięśniach człowieka, w przeciwieństwie do szczurów, występują niezwykle rzadko (BAMMAN i współaut. 1999). Występują również inne biofizyczne różnice między mięśniami szczura i człowieka, np. prędkość ślizgowa aktyny (HOOK i współaut. 2001). Mimo tych różnic, wiele cech miopatii alkoholowej u człowieka może być zbadane laboratoryjnie na szczurach.

Pierwsze badania TIERNANA i WARDA (1986), wykazujące zaburzenia syntezy białek w mięśniach pod wpływem alkoholu, przeprowadzone zostały na grupie samic szczurów, którym jednorazowo podano dawkę etanolu (75 mmol/kg masy ciała). Do badań wykorzystano anatomicznie różne mięśnie szkieletowe, reprezentujące włókna mięśniowe typu I i typu II, odpowiednio mięsień łydki i mięsień podeszwy. Po 2,5 godz. od podania etanolu, tempo syntezy białka zmniejszyło się, szczególnie w przypadku mięśnia podeszwy, zawierającego dominującą część włókien typu II (PREEDY i PETERS 1988a, b). Badanie wskaźnika syntezy białek w każdym z tych typów mięśni również potwierdziło przypuszczenie, że najbardziej wrażliwe są włókna typu II (PREEDY i PETERS 1988b, PREEDY i współaut. 1992).

Przy przedłużonym pobieraniu etanolu okazało się, że mięśnie o przewadze włókien typu II były mniejsze w grupie szczurów otrzymujących alkohol niż w grupie kontrolnej (PREEDY i PETERS 1988a). Do towarzyszących zmian mięśniowych u szczurów, którym podawano alkohol, można zaliczyć znaczny spadek ilości RNA, co potwierdza tezę, że długotrwałe podawanie alkoholu upośledza syntezę białek w mięśniach (REIL-

LY i współaut. 1998). Bardziej zaawansowane badania wykazały znaczny spadek zawartości miozyny w mięśniach szczurów, którym podawano etanol (REILLY i współaut. 2000). Obniżenie poziomu białka, bez redukcji kodującego mRNA, można zapewne wyjaśnić w ten sposób, że zwiększona proteoliza miozyny powoduje zmniejszenie wydajności translacji oraz pewne nieprawidłowości postranslacyjne (REILLY i współaut. 2000). W odniesieniu do pierwszej sugestii warto zauważyć, że w przypadku szczurów, którym podawano alkohol, szybkość degradacji białek w mięśniach i ich tempo proteolizy pozostają niezmienione i raczej zmniejszają się niż wzrastają (HONG-BROWN i współaut. 2001, KOLL i współaut. 2002).

Wiadome jest, iż przyjmowanie alkoholu zwiększa stres oksydacyjny i uszkodzenia komórek poprzez tzw. reaktywne formy tlenu (RFT). Uszkodzenia tkanki powstałe w wyniku reaktywnych form tlenu mogą być spowodowane niedoborem antyoksydantów w diecie albo nadmierną produkcją RFT na drodze utleniania etanolu (MANTLE i PREEDY 1999). Podobne mechanizmy mogą się ujawniać w przypadkach uszkodzeń wątroby spowodowanych spożywaniem alkoholu (THURMAN i współaut. 1997). Tak więc, wolne rodniki mogą przyczyniać się do patogenezy AIMD.

Przypuszczalnymi wskaźnikami stresu oksydacyjnego mięśni szkieletowych są wodoronadtlenki cholesterolu:  $7\alpha$ -hydroperoksycholest-5-en- $3\beta$ -ol [ $7\alpha$ -OOH] i  $7\beta$ -hydroperoksycholest-5-en- $3\beta$ -ol [ $7\beta$ -OOH] (ADACHI i współaut. 2001). W obu przypadkach, nadmiernego i długotrwałego spożycia alkoholu, koncentracja  $7\alpha$ -OOH i  $7\beta$ -OOH okazała się zwiększona w mięśniach łydki i podeszwy, co wskazuje na występowanie stresu oksydacyjnego. Cholesterol w mięśniach jest związany z ich błonami, w związku z czym mogą występować dysfunkcje sarkolemy. Wolne rodniki są więc w stanie zniszczyć w mięśniach strukturę białek powiązanych z błonami. Ponadto, u osób uzależnionych od alkoholu, stężenie  $\alpha$ -tokoferolu w osoczu obniża się w przypadku miopatii alkoholowej, co wskazuje ogólnie na osłabioną obronę antyoksydacyjną organizmu (WARD i PETERS 1992).

Przyjmowanie etanolu związane jest ze zmianami metabolizmu węglowodanów i metabolizmu lipidów w mięśniach szkieletowych (XU i współaut. 1996, KLUSEK i współaut. 1998). Wiadomo, że etanol bardzo obniża metaboliczne działanie insuliny w mię-

śniach szkieletowych (SPOLARICS i współaut. 1994, XU i współaut. 1996) i w tkance tłuszczowej (BODEN i współaut. 1993). Stan ten jest powszechnie interpretowany jako oporność na insulinę. Można go zaobserwować w niektórych chorobach metabolicznych związanych ze stylem życia, włącznie z cukrzycą insulino-niezależną, otyłością, nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami gospodarki lipidowej. Przekazywana przez etanol oporność na insulinę jest tematem zainteresowania, szczególnie dotyczącego powstrzymującego działania etanolu na stymulowaną przez insulinę przemianę węglowodanów (XU i współaut. 1996). Pod wpływem etanolu obniża się stężenie glukozy w mięśniu szkieletowym (SPOLARICS i współaut. 1994, XU i współaut. 1996). Podawanie szczurom etanolu przez długi czas osłabia tempo metabolizmu glukozy w obu rodzajach ich mięśni, bogatych zarówno we włókna typu I, jak i typu II (COOK i współaut. 1992), czego dowodem jest obniżenie się ogólnej ilości syntetyzowanego glikogenu w mięśniach, bogatych we włókna typu II. Ten szkodliwy wpływ etanolu na gospodarkę węglowodanową i na powstawanie, bądź rozwój miopatii wymaga dalszych badań, ponieważ wiadomo, że pierwotnymi substratami przemiany w mięśniach szkieletowych, które podlegają wpływowi chronicznej alkoholowej miopatii są węglowodany, włącznie z magazynowanym glikogendem (PALMER i współaut. 1992). Badania na ludziach wskazują, że oporność na insulinę nie jest cechą chronicznego nadużywania alkoholu i prawdopodobnie nie przyczynia się do patogenezy miopatii (WASSIF i współaut. 1999).

Marskości wątroby często towarzyszy klinicznie widoczne wyniszczenie mięśni, objawiające się jako proteinowo-kaloryczne niedożywienie, towarzyszy jej też niski poziom białek osocza (CHARLTON 1996). Pacjenci z marskością wątroby wymagają podaży zwiększonych ilości białek po to, aby osiągnąć równowagę azotową, a zwiększone zapotrzebowanie na białko jest spowodowane raczej przyspieszeniem jego rozpadu niż spowolnieniem syntezy (KONDRUP i współaut. 1997).

Istnieje też hipoteza, że wysokie zapotrzebowanie na białko u pacjentów z marskością wątroby może być wywołane małymi i niewystarczającymi zapasami glikogenu w wątrobie i że z powodu tych małych zapasów, będzie zachodzić glukoneogeneza wykorzystująca aminokwasy. Zjawisko to prowadzi do wzmożenia tempa metabolizmu amino-

kwasów nawet podczas krótkoterminowego głodu (SWART i współaut. 1988). Poza zmianami w organizmie jako całości i zmianami w obrazie metabolizmu aminokwasów i białka w wątrobie, pacjenci z jej marskością często ujawniają kliniczne oznaki miopatii i obniżenia siły mięśni (ANDERSEN i współaut. 1998). Podstawowym mechanizmem tego osłabienia mięśniowego okazuje się spadek tempa syntezy w mięśniach, czemu towarzyszy ogólny spadek tempa syntezy białek w całym organizmie (MORRISON i współaut. 1990). W przypadku marskości wiadomo przynajmniej, że pacjenci są oporni na insulinę, chociaż działanie insuliny, polegające na powstrzymaniu rozpadu białek i pobudzeniu przyswajania aminokwasów podczas ich syntezy, nie jest osłabione (PETRIDES i współaut. 1991). Ujawniono też, że 1,2-propanodiol i 2,3-butanodiol, dwa krótkołańcuchowe alkohole, których poziom w surowicy podnosi się w chorobie alkoholowej (CASAZZA i współaut. 1990), mogą w poważnym stopniu osłabić tempo metabolizmu glukozy regulowanej przez insulinę *in vivo* (XU i współaut. 1998).

Alkohol obniża proces trawienia dostarczonych składników pokarmowych, poprzez zaburzenie wydzielania hormonów trawienych. W wyniku osłabionej funkcji trawienia, przyjmowane produkty nie są skutecznie rozkładane na proste (przyswajalne przez organizm) cząsteczki. Brak składników odżywczych, w tym białka, powoduje zaburzenia w rozwoju tkanki mięśniowej. W wyniku tego dochodzi do deficytu energii niezbędnej dla utrzymania prawidłowej równowagi metabolicznej, m.in. do adekwatnej biosyntezy białek mięśni. Wiadomo, że niedożywienie jest często rezultatem nadmiernej konsumpcji alkoholu (PANAGARIA i współaut. 2006). Jednakże badania statusu odżywczego tiaminy, ryboflawiny, pirydoksyny, witaminy B<sub>12</sub>, kwasu foliowego oraz białka dowiodły, że miopatia występuje niezależnie od złego żywienia (DUANE i PETERS 1988). Niemniej, obniżone spożycie białka, bądź niedożywienie, wzmacnia atroficzną i patologiczną reakcję włókien typu II na alkohol (CONDE i współaut. 1992). Niektóre badania na alkoholikach przeprowadzone w Wielkiej Brytanii sugerują, że także obniżony poziom alfa-tokoferolu w osoczu może być wynikiem albo powodem miopatii (WARD i PETERS 1992). Nie zostało to jednakże w wystarczającym stopniu potwierdzone, ponieważ podawanie szczurom alfa-tokoferolu nie przyspieszyło syntezy białek, obni-

żonej przez przyjmowanie etanolu (REILLY i współaut. 2000).

U osób nałogowo pijących rozwija się kardiomiopatia, spowodowana osłabieniem kurczliwości mięśnia sercowego (KRASNIGI 2009, LAONIGRO i współaut. 2009, KLATSKY 2010). Charakteryzuje się ona powiększeniem mięśnia serca spowodowanym stosunkowo niewielkim jego przerostem, za

to znacznym rozciągnięciem, rozstrzenią. Mechanizm powstawania tych zmian nie jest jeszcze wystarczająco poznany, ale przypuszcza się, że pewną rolę odgrywać w nim mogą zaburzenia wychwytu jonów wapnia, peroksydacja lipidów z tworzeniem wolnych rodników oraz wytwarzanie w nadmiernej ilości aldehydu octowego.

## ALKOHOL A UKŁAD MIĘŚNIOWY

### Streszczenie

Wpływ etanolu na układ mięśniowy jest bardzo złożony. Wywołuje między innymi miopatię, związaną z czyli atrofią mięśni szkieletowych. Proces patologii mięśniowej odbywa się na poziomie strukturalnym, fizjologicznym, biochemicznym i molekularnym. Ponadto alkohol wpływa na zmiany metabo-

lizmu węglowodanów i białek w mięśniach, które prowadzą do obniżenia siły mięśniowej, a także na zaburzenia procesu trawienia składników odżywczych, mogące prowadzić do zahamowania rozwoju tkanki mięśniowej.

## ALCOHOL AND MUSCLE SYSTEM

### Summary

The influence of ethanol on muscle system is very complex. It may cause myopathy, i.e. atrophy of skeletal muscles. The process of muscle pathology reveals at structural, physiological, biochemical and molecular levels. Moreover, ethanol exerts changes

in the metabolism of carbohydrates and proteins, which may lead to lowering of muscle strength, and also to disorders in digestion of nutritious components.

## LITERATURA

- ADACHI J., ASANO M., UENO Y., MARWAY J. S., CAMILLERI P. M., PETERS T. J., PREEDY V. R., 2001. *Acute effect of ethanol on 7-hydroperoxycholesterol in muscle and liver*. *Lipids* 36, 267-271.
- ADACHI J., ASANO M., UENO Y., NIEMELA O., OHLENDIECK K., PETERS T. J., PREEDY V. R., 2003. *Alcoholic muscle disease and biomembrane perturbations*. *J. Nutr. Biochem.* 14, 616-625.
- ANDERSEN H., BORRE M., JAKOBSEN J., ANDERSEN P. H., VILSTRUP H., 1998. *Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status, alcohol abstinence, liver function, and neuropathy*. *Hepatology* 27, 1200-1206.
- BAMMAN M. M., CLARKE M. S., TALMADGE R. J., FEEBACK D. L., 1999. *Enhanced protein electrophoresis technique for separating human skeletal muscle myosin heavy chain isoforms*. *Electrophoresis* 20, 466-468.
- BODEN G., CHEN X., DESANTIS R. A., KENDRICK Z., 1993. *Ethanol inhibits insulin action on lipolysis and on insulin release in elderly men*. *Am. J. Physiol.* 265, 197-E202.
- CASAZZA J. P., SONG B. J., VEECH R. L., 1990. *Short chain diol metabolism in human disease states*. *Trends Biochem. Sci.* 15, 26-30.
- CHARLTON M. R., 1996. *Protein metabolism and liver disease*. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 10, 617-635.
- CHEN S. S., PENG M. J., CHEN T. J., 1991. *Study of myopathy in chronic alcoholics with neurological complication*. *J. Med. Sci.* 7, 296-306.
- CONDE A., GONZALEZ-REIMERS E., GONZALEZ-HERNANDEZ T., SANTOLARIA F., MARTINEZ-RIERA A., ROMERO-PEREZ J. C., RODRIGUEZ-MORENO F., 1992. *Relative and combined roles of ethanol and protein malnutrition on skeletal muscle*. *Alcohol Alcohol.* 27, 159-163.
- COOK E. B., ADEBIYI L. A., PREEDY V. R., PETERS T. J., PALMER T. N., 1992. *Chronic effects of ethanol on muscle metabolism in the rat*. *Biochim. Biophys. Acta* 1180, 207-214.
- DE LETTER M. A., SCHMITZ P. I., VISSER L. H., VERHEUL F. A., SCHELLENS R. L., OP DE COUL D. A. VAN DER MECHE F. G., 2001. *Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients*. *Crit. Care Med.* 29, 2281-2286.
- D'EMILIO A., BIAGIOTTI L., BURATTINI S., BATTISTELLI M., CANONICO B., EVANGELISTI C., FERRI P., PAPA S., MARTELLI A. M., FALCIERI E., 2010. *Morphological and biochemical patterns in skeletal muscle apoptosis*. *Histol. Histopathol.* 25, 21-32.
- DUANE P., PETERS T. J., 1988. *Nutritional status in alcoholics with and without chronic skeletal muscle myopathy*. *Alcohol Alcohol.* 23, 271-277.
- DURAN-CASTELLON M. C., GONZÁLEZ-REIMERS E., LÓPEZ-LIROLA A., MARTÍN OLIVERA R., SANTOLARIA-FERNÁNDEZ F., GALINDO-MARTÍN L., ABREU-GONZÁLEZ P., GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ T., 2005. *Alcoholic myopathy: lack of effect of zinc supplementation*. *Food Chem. Toxicol.* 43, 1333-1343.
- FERNANDEZ-SOLA J., SACANELLA E., ESTRUCH R., NICOLAS J. M., GRAU J. M. URBANO-MARQUEZ A., 1995. *Significance of type II fiber atrophy in chronic alcoholic myopathy*. *J. Neurol. Sci.* 130, 69-76.

- FERNANDEZ-SOLA J., VILLEGAS E., NICOLAS J. M., DEULOFEU R., ANTUNEZ E., SACANELLA E., ESTRUCH R. URBANO-MARQUEZ A., 1998. *Serum and muscle levels of alpha-tocopherol, ascorbic acid, and retinol are normal in chronic alcoholic myopathy*. Alcohol Clin. Exp. Res. 22, 422-427.
- FERNANDEZ-SOLÁ J., PREEDY V. R., LANG C. H., GONZALEZ-REIMERS E., ARNO M., LIN J. C., WISEMAN H., ZHOU S., EMERY P.W., NAKAHARA T., HASHIMOTO K., HIRANO M., SANTOLARIA-FERNÁNDEZ F., GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ T., FATJÓ F., SACANELLA E., ESTRUCH R., NICOLÁS J.M., URBANO-MÁRQUEZ A., 2007. *Molecular and cellular events in alcohol-induced muscle disease*. Alcohol Clin. Exp. Res. 31, 1953-1962.
- FERRAZ M. L., GABBAI A. A., OLIVEIRA A. S., FERRARI A. P., MISZPUTEN S. J., FERREIRA, NETO A., CASTELO F. A. SCHMIDT B., 1989. *Histochemical study of the skeletal muscle in chronic alcoholism*. Arq. Neuropsiquiatr. 47, 139-149.
- GAIST D., RODRIGUEZ L. A., HUERTA C., HALLAS J. SINDRUP S. H., 2001. *Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study*. Epidemiology 12, 565-569.
- HONG-BROWN L. Q., FROST R. A. LANG C. H., 2001. *Alcohol impairs protein synthesis and degradation in cultured skeletal muscle cells*. Alcohol Clin. Exp. Res. 25, 1373-1382.
- HOOKE P., SRIRAMOJU V., LARSSON L., 2001. *Effects of aging on actin sliding speed on myosin from single skeletal muscle cells of mice, rats, and humans*. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 280, C782-C788.
- KISHI T., KITANI M., UEGAKI J. NAGANUMA R., 1997. *Alcoholic myopathy: evaluation with magnetic resonance imaging – a case study*. Alcohol Clin. Exp. Res. 21, 1730-1731.
- KLATSKY A. L., 2010. *Alcohol and cardiovascular health*. Physiol. Behav. 100, 76-81.
- KLUSEK J., KOŁATAJ A., ŚWIDERSKA-KOŁACZ G., 1998. *The effects of ethyl alcohol on the concentration of some lipids in mouse organs*. Gen. Pharmacol. 31, 633-635.
- KOLL M., AHMED S., MANTLE D., DONOHUE T. M., PALMER T. N., SIMANOWSKI U. A., SELTZ H. K., PETERS T. J. PREEDY V. R., 2002. *Effect of acute and chronic alcohol treatment and their superimposition on lysosomal, cytoplasmic, and proteosomal protease activities in rat skeletal muscle in vivo*. Metabolism 51, 97-104.
- KONDRUP J., NIELSEN K., JUUL A., 1997. *Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver*. Br. J. Nutr. 77, 197-212.
- KRASNIGI A., 2009. *Cardiodepressive effects of alcohol*. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Lasi 113, 692-697.
- LANG C. H., FROST R. A., SUMMER A. D., VARY T. C., 2005. *Molecular mechanisms responsible for alcohol-induced myopathy in skeletal muscle and heart*. Int. J. Biochem. Cell Biol. 37, 2180-2195.
- LANG C. H., FROST R. A., VARY T. C., 2007. *Skeletal muscle protein synthesis and degradation exhibit sexual dimorphism after chronic alcohol consumption but not acute intoxication*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 292, 1497-506.
- LAONIGRO I., CORREALE M., DI BIASE M., ALTOMARE E., 2009. *Alcohol abuse and heart failure*. Eur. J. Heart Fail. 11, 453-462.
- MANTLE D., PREEDY V. R., 1999. *Free radicals as mediators of alcohol toxicity*. Adverse Drug React. Toxicol. Rev. 18, 235-252.
- MARTIN F., WARD K., SLAVIN G., LEVI J., PETERS T. J., 1985. *Alcoholic skeletal myopathy, a clinical and pathological study*. Q. J. Med. 55, 233-251.
- MORRISON W. L., BOUCHIER I. A., GIBSON J. N., RENNIE M. J., 1990. *Skeletal muscle and whole-body protein turnover in cirrhosis*. Clin. Sci. 78, 613-619.
- NICOLAS J. M., ANTUNEZ E., THOMAS A. P., FERNANDEZ-SOLA J., TOBIAS E., ESTRUCH R., URBANO-MARQUEZ A., 1998. *Ethanol acutely decreases calcium transients in cultured human myotubes*. Alcohol Clin. Exp. Res. 22, 1086-1092.
- OWCZAREK J., JASIŃSKA M., ORSZULAK-MICHALAK D., 2005. *Alcoholic myopathy: lack of effect of zinc supplementation*. Pharmacol. Rep. 57, 23-34.
- PACY P. J., PREEDY V. R., PETERS T. J., READ M., HALLIDAY D., 1991. *The effect of chronic alcohol ingestion on whole body and muscle protein synthesis – a stable isotope study*. Alcohol Alcohol. 26, 505-513.
- PALMER T. N., XU D., DRAKE P. D., 1992. *Alcohol and glucose homeostasis*. [W:] *Nutrition and Alcohol*. WATSON R. R., WATZL B. (red.). CRC Press, Boca Raton, 101-124.
- PANAGARIA N., VARMA K., NIJHAWAN S., MATHUR A., RAI R. R., 2006. *Comparison of nutritional status between patients with alcoholic and non-alcoholic liver cirrhosis*. Trop. Gastroenterol. 27, 75-79.
- PENDERGAST D. R., YORK J. L. FISHER N. M., 1990. *A survey of muscle function in detoxified alcoholics*. Alcohol 7, 361-366.
- PETRIDES A. S., LUZI L., REUBEN A., RIELY C., DEFONZO R. A., 1991. *Effect of insulin and plasma amino acid concentration on leucine metabolism in cirrhosis*. Hepatology 14, 432-441.
- PREEDY V. R., PETERS T. J., 1988a. *The effect of chronic ethanol ingestion on protein metabolism in Type-I and Type-II-fibre-rich skeletal muscles of the rat*. Biochem. J. 254, 631-639.
- PREEDY V. R., PETERS T. J., 1988b. *Acute effects of ethanol on protein synthesis in different muscles and muscle protein fractions of the rat*. Clin. Sci. 74, 461-466.
- PREEDY V. R., KEATING J. W. PETERS T. J., 1992. *The acute effects of ethanol and acetaldehyde on rates of protein synthesis in type I and type II fibre-rich skeletal muscles of the rat*. Alcohol Alcohol. 27, 241-251.
- PREEDY V. R., ADACHI J., UENO Y., AHMED S., MANTLE D., MULLATTI N., RAJENDRAM R. PETERS T. J., 2001. *Alcoholic skeletal muscle 62 myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis*. Eur. J. Neurol. 8, 677-687.
- PREEDY V. R., CRABB D. W., FARRÉS J., EMERY P. W., 2007. *Alcoholic myopathy and acetaldehyde*. Novartis Found. Symp. 285, 158-77.
- REILLY M. E., PREEDY V. R., PETERS T. J., 1995. *Investigations into the toxic effects of alcohol on skeletal muscle*. Adverse Drug React. Toxicol. Rev. 14, 117-150.
- REILLY M. E., ERYLMAZ E. I., AMIR A., PETERS T. J., PREEDY V. R., 1998. *Skeletal muscle ribonuclease activities in chronically ethanol-treated rats*. Alcohol Clin. Exp. Res. 22, 876-883.
- REILLY M. E., SALISBURY J. R., PETERS T. J., PREEDY V. R., 2000. *Comparative effects of acute ethanol dosage on liver and muscle protein metabolism*. Biochem. Pharmacol. 60, 1773-1785.
- ROMERO J. C., SANTOLARIA F., GONZALEZ-REIMERS E., DIAZ-FLORES L., CONDE A., RODRIGUEZ-MORENO F., BATISTA, N., 1994. *Chronic alcoholic myopathy and nutritional status*. Alcohol 11, 549-555.
- SESTOFT L., IVERSEN P., NORDGAARD I., AMRIS S., JOEN T., OVERGAARD O., KLITGAARD H., 1994. *Working capacity and expression of myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle of chronic alcoholic men without liver disease after 1 day and 4 weeks of alcohol abstinence*. Clin. Sci. 86, 433-440.

- SHARMA S. C., RAY R. C., BANERJEE A. K., LAKSHMANAN C., 1990. *Chronic muscle wasting in alcoholics – a histochemical and biochemical study*. Indian J. Pathol. Microbiol. 33, 244–249.
- SHOWALTER C. J., ENGEL A. G., 1997. *Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis*. Muscle Nerve 20, 316–322.
- SLAVIN G., MARTIN F., WARD P., LEVI J., PETERS T., 1983. *Chronic alcohol excess is associated with selective but reversible injury to type 2B muscle fibres*. J. Clin. Pathol. 36, 772–777.
- SPOVARICS Z., BAGBY G. J., PEKALA P. H., DOBRESCU C., SKREPNIK N., SPITZER J. J., 1994. *Acute alcohol administration attenuates insulin-mediated glucose use by skeletal muscle*. Am. J. Physiol. 267, E886–E891.
- SWART G. R., VAN DEN BERG J. W., WATTIMENA J. L., RIETVELD T., VAN VUURE J. K., FRENKEL M., 1988. *Elevated protein requirements in cirrhosis of the liver investigated by whole body protein turnover studies*. Clin. Sci. 75, 101–107.
- THURMAN R. G., BRADFORD B. U., IIMURO Y., KNECHT K. T., CONNOR H. D., ADACHI Y., WALL C., ARTEEL G. E., RALEIGH J. A., FORMAN D. T., MASON R. P., 1997. *Role of Kupffer cells, endotoxin and free radicals in hepatotoxicity due to prolonged alcohol consumption: studies in female and male rats*. J. Nutr. 127, 903S–906S.
- TIERNAN J. M., WARD L. C., 1986. *Acute effects of ethanol on protein synthesis in the rat*. Alcohol Alcohol. 21, 171–179.
- TROUNCE I., BYRNE E., DENNETT X., SANTAMARIA J., DOREY J., PEPPARD R., 1987. *Chronic alcoholic proximal wasting: physiological, morphological and biochemical studies in skeletal muscle*. Aus. N.Z. J. Med. 17, 413–419.
- URBANO-MARQUEZ A., ESTRUCH R., NAVARRO-LOPEZ F., GRAU J. M., MONT L., RUBIN E., 1989. *The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle*. N. Eng. J. Med. 320, 409–415.
- WARD R. J., PETERS T. J., 1992. *The antioxidant status of patients with either alcohol-induced liver damage or myopathy*. Alcohol Alcohol. 27, 359–365.
- WASSIF W. S., PREEDY V. R., SUMMERS B., DUANE P., LEIGH N., PETERS T. J., 1993. *The relationship between muscle fibre atrophy factor, plasma carnosinase activities and muscle RNA and protein composition in chronic alcoholic myopathy*. Alcohol Alcohol. 28, 325–331.
- WASSIF W. S., THADANT H., CHANDRA R., AMIEL S., PETERS T. J., 1999. *Insulin sensitivity in chronic alcoholic misusers with and without musculo-skeletal myopathy*. Addict. Biol. 4, 242–243.
- XU D., DHILLON A. S., DAVEY C. G., FOURNIER P. A., PALMER T. N., 1996. *Alcohol and glucose metabolism in skeletal muscles in the rat*. Addict. Biol. 1, 71–83.
- XU D., DHILLON A. S., ABELMANN A., CROFT K., PETERS T. J., PALMER T. N., 1998. *Alcohol-related diols cause acute insulin resistance in vivo*. Metabolism 47, 1180–1186.