

MAREK JĘDRAS

*Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej
Rzeczna 22, 05-504 Złotokłos
E-mail: marekjedras@poczta.onet.pl*

ALKOHOL A MIĘSIĘN SERCA

WSTĘP

Wpływ alkoholu etylowego na mięsień serca jest przedmiotem licznych badań naukowych, prowadzących nierzadko do rozbieżnych wniosków. Nie brakuje dowodów na działanie kardioprotekcyjne tej substancji, jak również dramatycznych opisów różnych stadiów uszkodzenia mięśnia, na kardiomiopatii alkoholowej kończąc. Kardiomiopatia alkoholowa (ang. alcoholic cardiomyopathy, ACM) jest kardiomiopatią wtórną, o przeważających cechach klinicznych kardiomiopatii rozstrzeniowej (ang. dilated cardiomyopathy, DCM). Zastanawiający jest brak korelacji pomiędzy czasem trwania choroby alkoholowej i intensywnością zatrucia etanolem a częstością występowania kardiomiopatii. Za prawdopodobne przyjmuje się osobnicze predyspozycje genetyczne, o niepełnej penetracji genu, do ujawnienia których może dochodzić pod wpływem działania tej toksyny. W reakcji na działanie toksyny, miocyt uruchamia mechanizmy adaptacyjne, a po przekroczeniu granic homeostazy ulega martwicy lub apoptozie.

Działanie alkoholu etylowego na serce dawniej i dziś ocenia się niejednoznacznie. Uznanie jego roli w patofizjologii chorób serca postulowano począwszy od pierwszych dziewiętnastowiecznych obserwacji anatomicopatologicznych powiększonych serc u alkoholików. Mimo to, jeszcze w pierwszej połowie ubiegłego wieku dominował sceptycyzm wobec hipotezy o wpływie alkoholu na rozwój niewydolności serca. Zmiany narządowe u alkoholików uważano za efekt wtórny do działania innych czynników. np. niedoborów

pokarmowych, które niewątpliwie współuczestniczą w patogenezie tej kardiomiopatii (ENGBERS i współaut. 1984). Ponadto doniesienia o kardioprotekcyjnym wpływie samego alkoholu etylowego wskazują na złożoność oddziaływań tej substancji (AGARWAL 2002), która wydaje się być znana człowiekowi od zarania jego dziejów. Pierwsze dowody archeologiczne na wykorzystywanie przez człowieka fermentacji alkoholowej do produkcji wina gronowego na terenie dzisiejszego Iranu datuje się na 5400–5000 lat p.n.e. W cywilizacji sumeryjskiej nawet do 40% zboża mogło być przeznaczane na produkcję piwa (4000–3500 lat p.n.e.). Dowody na wykorzystywanie prostej destylacji, datowane na około 3600 p.n.e., pochodzą z Tepe Gawra w Mezopotamii (LEVEY 1956, JOFFE 1998). Wydaje się jednak, że sztuka produkcji alkoholu była znana człowiekowi od czasów przedhistorycznych (WOLF i współaut. 2007). W zależności od uwarunkowań kulturowych, spożycie napojów alkoholowych mierzone jest różnymi miarami. Dla celów porównawczych można się posłużyć pojęciem standardowego drinka, który zawiera 12–15 g alkoholu etylowego. Odpowiada to 30–40 g wódki, 100–150 g wina lub 300–350 g piwa (JELSKI i współaut. 2006).

Obiektywne określenie ilości i jakości alkoholu, która wywoływałaby zmiany czynnościowe i strukturalne w organizmie jest trudne. Występują różnice w podatności na alkohol w zależności od warunków geograficznych, rasy, płci, wieku i wielu innych czynników. Według badań Framingham, w grupie

mężczyzn przyjmujących 1–7 drinków/tydzień występuje istotnie mniejsze ryzyko rozwoju zastoinowej niewydolności serca niż u niepijących (WALSH i współaut. 2002). Natomiast konsumpcja ponad 90g alkoholu na dobę (7–8 drinków standardowych á 12 g etanolu) przez okres ponad 5 lat jest uważana za czynnik ryzyka rozwoju bezobjawowej kardiomiopatii alkoholowej. Kontynuacja spożycia na tym poziomie prowadzi do pełnoobjawowej niewydolności serca (PIANO 2002). Stwierdzono różnice w podatności na rozwój ACM w zależności od płci (na niekorzyść kobiet) oraz uwarunkowań genetycznych, np. od polimorfizmu genu dla konwertazy angiotensynogenu (FERNANDEZ-SOLA i współaut. 2002).

Warto przypomnieć, że mięsień serca ma bardziej złożoną budowę niż inne mięśnie

poprzecznie prążkowane. Wyróżniamy dwa rodzaje kardiomiocytów: komórki kurczliwe i komórki bodźcoprzewodzące. Wewnątrz cytoplazmy kardiomiocytu roboczego mięśnia jam serca znajduje się kilkaset włókienek kurczliwych, miofibryli. Komórki układu bodźcoprzewodzącego nie mają układu cewek T i zawierają mniej miofibryli, które charakteryzują się niezbyt regularnym układem. Jest w nich także mniejsza ilość mitochondriów i mniej rozwinięta siateczka sarkoplazmatyczna. Toksyczne działanie alkoholu lub jego metabolitu zaburza funkcję obu typów kardiomiocytów, a cytowany powyżej eksperyment z preparatem cytozolu bez siateczki sarkoplazmatycznej sugeruje szczególną podatność komórek bodźcoprzewodzących na omawiane toksyny.

KARDIOMIOPATIA ALKOHOLOWA

Koncepcja kardiomiopatii alkoholowej, jako odrębnej jednostki chorobowej, rozwinęła się zaledwie na przestrzeni ostatniego ćwierćwiecza. Odróżnienie tej patologii od kardiomiopatii rozstrzeniowej nierzadko sprawia trudności, gdyż uszkodzenie tkanki przez alkohol również może prowadzić do wytworzenia nieprawidłowych białek lub prezentacji immunologicznej peptydów wewnątrzkomórkowych. W efekcie ekspresji antygenów zgodności tkankowej może zostać uruchomiona swoista narządowo reakcja autoimmunologiczna, analogicznie jak w innych kardiomiopatiach wtórnych. Rozwój nowoczesnych metod diagnostycznych w kardiologii umożliwił jakościową i ilościową ocenę działania etanolu na czynność serca jako pompy, na czynność elektryczną, a także na występowanie nadciśnienia tętniczego, udarów mózgu i nagłej śmierci sercowej. Niniejszy artykuł poświęcono wpływowi alkoholu etylowego na mięsień serca (miokardium), z pominięciem rozważań na temat patologii naczyń i innych narządów, których oddziaływanie na stan serca zasługuje na odrębne omówienie.

Przebieg kardiomiopatii alkoholowej jest powolny, początkowo z subiektywnie odczuwanymi objawami zmęczenia czy kołatania serca. Korzystny wpływ na rokowanie wywiera zaprzestanie spożywania alkoholu. U człowieka w zaawansowanym stadium choroby nie można jednak liczyć na regresję

zmian w wyniku całkowitej abstynencji, obserwowaną w eksperymentalnych na modelach zwierzęcych. W początkowym stadium kardiomiopatii alkoholowej występuje przerost mięśnia, następnie zwiększenie wymiarów lewej komory oraz niewydolność skurczowa obu komór. W badaniach echokardiograficznych stwierdza się wzrost wymiarów późno-rozkurczowych i późno-skurczowych lewej komory, pogrubienie mięśnia, niewydolność skurczową i zwiększenie masy lewej komory. Niewydolność skurczową lewej komory może wyprzedzać niewydolność rozkurczowa. Nieco rzadziej występują zmiany wskaźników wydolności serca, takich jak pojemność minutowa (objętość krwi tłoczonej przez serce w ciągu minuty) czy frakcja wyrzutowa, mierzona stosunkiem objętości krwi wyrzucanej w czasie skurczu do objętości końcowo-rozkurczowej komory. W bezobjawowym etapie na rozwój choroby może wskazywać stwierdzenie powyżej wymienionych zmian oraz obniżonych wartości echokardiograficznego wskaźnika E/A (fala E wczesnego napływu krwi do lewej komory przez zastawkę mitralną, fala A późnego napływu, czyli napełniania przedsionkowego) (MANOLIO i współaut. 1991, AVSAROGLU i współaut. 2005).

Kliniczna prezentacja kardiomiopatii alkoholowej odpowiada kardiomiopatii rozstrzeniowej, która jest pierwotną lub zapalną chorobą mięśnia serca. Kardiomiopatia alkoholo-

wa stanowi faktyczną przyczynę do 21–36% przypadków rozpoznania kardiomiopatii rozstrzeniowej u chorych bez choroby wieńcowej (SKOTZKO i współaut. 2009). Rozwój tej choroby zależy od dawki i czasu trwania alkoholizmu (KJANDER i współaut. 2001, PADIL-

LA i współaut. 2010). Większe ryzyko dotyczy kobiet (URBANO-MARQUEZ i współaut. 1995) i młodzieży, która nierzadko rozpoczyna swoje doświadczenia z napojami alkoholowymi w wieku szkolnym.

MECHANIZMY PRZEBUDOWY MIĘŚNIA SERCOWEGO POD WPŁYWEM ALKOHOLU

Wśród mechanizmów leżących u podłoża stopniowej przebudowy mięśnia serca w kierunku rozwoju kardiomiopatii pod wpływem toksycznego działania alkoholu wyróżnia się zmianę ekspresji białek sarkoplazmatycznych, zakłócenia funkcji szlaków sygnałowych, upośledzenie funkcji mitochondriów i siateczki sarkoplazmatycznej, martwicę komórek oraz indukowane alkoholem zmiany strukturalne i czynnościowe kardiomiocytów. Zjawiska te mogą zachodzić w różnym nasileniu, równocześnie i wzajemnie wpływają na swój przebieg, wobec czego omawianie ich w poniższym porządku jest umowne. Wywołują one także pewne zakłócenia energetyczne, z czego wynikają zmiany w procesach wykorzystujących elektrony oraz zmiany w komórkowym poziomie odpadowych produktów przemiany materii.

REGULACJA EKSPRESJI GENÓW BIAŁEK SARKOPLAZMATYCZNYCH.

Uszkodzenie miocytu przez alkohol etylowy na poziomie molekularnym badano na modelach zwierzęcych, a także w badaniach klinicznych i anatomopatologicznych u ludzi. Ustalono, że indukowane alkoholem ograniczenie syntezy białek w mięśniach szkieletowych szybko kurczących się zależy zarówno od upośledzenia etapu inicjacji syntezy łańcucha peptydowego, zależnej od zmniejszenia aktywności jej czynników, jak też elongacji i terminacji. Istotne zmniejszenie tempa syntezy białek stwierdzono zarówno w warunkach ostrej i chronicznej intoksykacji alkoholowej. Wskutek zatrucia powstają zakłócenia na poziomie translacji, w wyniku modulacji inicjacji łańcucha peptydowego oraz zmniejszonej dostępności eukariotycznego czynnika inicjacji (ang. eucariotic initiation factor, eIF). Podczas infuzji roztworów etanolu, w mięśniu serca efekt ten jest nieco mniej widoczny, być może z powodu niskiej zawartości dehydrogenazy alkoholowej (LANG i współaut. 1999). Enzym ten jest katalizatorem przemiany wchłoniętego drogą pokarmową alkoholu etylowego do aldehydu octowego. Występuje

wyraźna korelacja pomiędzy aktywnością dehydrogenazy alkoholowej w mięśniu serca i jego starzeniem. W eksperymentach z zastosowaniem substancji uwalniających etylen (winogrona, kwas chloroetylofosfonowy) oraz niedotlenienia poprzez indukcję ekspresji tego enzymu, uzyskano opóźnienie starzenia miokardium. Nie znaleziono jednakże zastosowania praktycznego dla tej obserwacji, gdyż podobna korelacja zachodzi pomiędzy wzrostem aktywności tejże dehydrogenazy a częstością występowania kardiomiopatii alkoholowej i choroby Alzheimera (GUO i REN 2006). Powstały w wyniku reakcji katalizowanej przez dehydrogenazę aldehyd octowy jest toksyną, wywołującą w perfundowanych jego roztworem sercach zwierząt laboratoryjnych zahamowanie elongacji peptydów w badaniach cytogenetycznych (w preparatach zawierających siateczkę śródplazmatyczną), jak również efekty inotropowe (zmieniające kurczliwość) i chronotropowe (zmieniające częstość skurczów) w wyniku zaburzenia reakcji na jony Ca^{2+} (PREEDY i współaut. 1995, LANG i współaut. 1999). W wyniku działania aldehydu octowego wzrasta też aktywność układu nerwowego współczulnego, wydzielanie histaminy, bradykininy, z efektem w postaci przyspieszenia rytmu serca i wzrostu ciśnienia tętniczego krwi (QUERTEMOT i DIDONE 2006).

ZMIANY CZYNNOŚCI MIOCYTÓW

W wyniku długotrwałego podawania 30% alkoholu etylowego podczas eksperymentu na modelu zwierzęcym, obserwowano wzmożone napięcie spoczynkowe mięśni brodawkowatych lewej komory, wydłużenie czasu ich szczytowego naprężania i prędkości skracania. Nie stwierdzono podobnego wpływu na mięśnie prawej komory (CAPASSO i współaut. 1992). W zależności od stężenia w badaniach sprzężenia elektromechanicznego stwierdzono wpływ alkoholu na siłę skurczu w zakresie stężeń od 30 do 1000 mM, adekwatnie do stosowanej dawki. Stężenia powyżej 100 mM obniżały ponadto ampli-

tudę potencjału czynnościowego, prędkość narastania potencjału czynnościowego i czas repolaryzacji (TSAI i współaut. 2005). W wyniku długotrwałego uszkodzenia mięśnia w początkowym stadium występuje jego przerost. Jest to także mechanizm adaptacyjny, kompensujący ubytki. Uczestniczą w nim mechanizmy pozasercowe, np. wzmożona aktywacja współczulnego układu nerwowego oraz aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron. W konsekwencji dochodzi do nadregulacji ekspresji przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP). Następujący po sobie ciąg kolejnych przystosowań, na który nakłada się trwające nadal przewlekłe uszkodzenie struktur i mechanizmów przez alkohol i jego metabolity, wiedzie stopniowo do przebudowy mięśnia i do jego niewydolności jako pompy (KANG 2001). Zmiany strukturalne, zachodzące w myocardium pod wpływem etanolu, zależą m.in. od stabilności białek komórkowych (SCHREIBER 1989). W badaniach eksperymentalnych, nawet krótkotrwałe działanie alkoholu na miokardium powodowało wzrost stosunku izoform ciężkich łańcuchów miozyny, β -MHC do α -MHC, z jednoczesnym obniżeniem aktywności trifosfataz adenozytowych miofibryli i miozyny (PIANO 2002). Wzrost ekspresji β -MHC obserwuje się w różnych stanach chorobowych oraz jako efekt starzenia się organizmu, ze skutkiem w postaci zmniejszenia kurczliwości i wydatku energetycznego na pracę mięśnia (MATSAKAS 2009).

W badaniach mikroskopowych stwierdzano zmiany degeneracyjne miocytów, niewielki odczyn zapalny, obrzęk śródmiąższowy i ogniska martwicy. Obserwowano ponadto zmiany wielkości miocytów, utratę prążkowania, separację miofibryli z obrzękiem przestrzeni międzykomórkowej, pogrubienie prążków Z, rozpuszczenie miofilamentów, zmiany w mitochondriach i zniekształcenie jąder komórkowych (PONAPPA i RUBIN 2000). W badaniach przeprowadzonych na hodowli myocytów pozbawionych surowicy stwierdzono wyraźny wpływ dawek 500mg/dl i 1000mg/dl etanolu na proces apoptozy, wyrażający się fragmentacją DNA, wzrostem poziomu białka Bax i aktywności kaspazy 3, wewnątrzkomórkowej proteazy aktywowanej w procesie apoptozy (CHEN i współaut. 2000). Zastosowanie w eksperymencie insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) znosiło ten efekt.

Wpływ bezpośredniego działania etanolu na mięsień serca obserwujemy po iniekcji

alkoholu etylowego do przegrody międzykomorowej w trakcie zabiegu zwanego ablacją alkoholową. Zabieg stosuje się w kardiomiopatii przerostowej, w której mięsień przegrody międzykomorowej zawęża drogę napływu krwi do aorty. Efekt leczniczy osiąga się poprzez wywołanie kontrolowanego zawału przerośniętego fragmentu mięśnia. Spodziewanym skutkiem jest jego przemodelowanie i powstanie blizny, z ustąpieniem wcześniejszych zaburzeń hemodynamicznych. Wskutek tej interwencji następuje wysoki wzrost osoczowego stężenia kinazy kreatynowej (CK) i jej frakcji CK-MB1, po 6 godzinach od procedury, utrzymujący się na poziomie 2000% wartości wyjściowych pomiędzy 10 a 24 godziną od zabiegu i w nieco mniejszych stężeniach do 60 godzin. Pozakomórkowym metabolizmem białek i przebudową mięśnia sterują białka z grupy metaloproteinaz macierzy (ang. matrix metalloproteinases, MMP), regulowane z kolei przez swoiste inhibitory tkankowe metaloproteinaz (ang. tissue inhibitor metalloproteinases, TIMP) (ABBAS i współaut. 2005).

SZLAKI SYGNAŁOWE A MITOCHONDRIALNE PODŁOŻE MARTWICY KARDIOMIOCYTU

Szlaki sygnałowe, przenoszące informację o uszkodzeniu komórki w przebiegu stresu oksydacyjnego, mogą inicjować wczesne etapy zaniku (inwolucji) lub uruchomić jej śmierć. Pod wpływem tych sygnałów zwiększa się przepuszczalność zewnętrznych błon mitochondrialnych, z uwolnieniem enzymów międzybłonowych (cytochrom c) do cytozolu. Jest to wstęp do apoptozy, gdyż cytochrom c łączy się z czynnikiem aktywującym proteazy-1, prokaspazą 9 i dATP. W efekcie następuje aktywacja kaspazy 9 i 3. Wyciek czynników indukujących apoptozę (ang. apoptosis inducing factor, AIF) z mitochondriów prowadzi do fragmentacji DNA jądra komórkowego. Wśród obserwowanych zjawisk dezorganizujących czynność i strukturę mitochondriów obserwowano obniżenie pobierania jonów wapnia przez te organelle oraz przyłączanie do nich estrów etylowych (PIANO 2002).

CYTOKINY I INNE SUBSTANCJE SYGNAŁOWE W ŚMIERCI KOMÓRKI. DROGA SYGNAŁOWA SIATECZKI SARKOPLAZMATYCZNEJ W MECHANIZMIE APOPTOZY

Jak dotąd nie ma przekonujących dowodów na rolę apoptozy w patomechanizmie kardiomiopatii alkoholowej, chociaż rozsiana

utrata kardiomiocytów wydaje się atrakcyjnym uzasadnieniem dla przebudowy mięśnia. Perfuzja kardiomiocytów etanolem w stężeniach od 200mg/dL (w zawiesinie pobawionej osocza) wywoływała fragmentację DNA. W badaniach mikroskopowych obserwowano zmniejszanie się jąder komórkowych i prążkowania włókien mięśniowych. Efekt ten był znoszony przez dodanie do preparatu insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. insulin-like growth factor, IGF-1), który jest uważany za istotny składnik procesu wzmagającego proliferację komórek w kardiomiopatiach przerostowych (PIANO 2002). Jak wiadomo, w przeciwieństwie do martwicy komórki, apoptoza jest procesem wymagającym energii. Tymczasem w warunkach niedokrwienia mięśnia serca obserwuje się wyczerpywanie komórkowych rezerw ATP. Zmniejszenie ich poniżej 70% prowadzi do przełączenia mechanizmu śmierci komórki z apoptozy do martwicy (LEIST i współaut. 1997).

ROLA WAPNIA W MECHANIZMIE KARDIOTOKSYCZNOŚCI.

Wiedza na temat roli jonów wapnia w mechanizmach kardiotoxycznosci jest nadal niewystarczająca. Wiadomo, że w kardiomiopatii alkoholowej czynność elementów kurczliwych jest upośledzona. Według jednej z hipotez, jest to skutek zaburzeń w przepływie prądów wapniowych. Badania eksperymentalne nie dowiodły jak dotąd różnic w zachowaniu prądów wapniowych w cytozolu serc zwierząt karmionych alkoholem etylowym i w grupie kontrolnej. Nie znaleziono także różnic w pracy wapniowych pomp jonowych siateczki sarkoplazmatycznej (ang. sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, SERCA2) ani w aktywności regulującego ich pracę białka, fosfolambanu. Zatem, prawdopodobną przyczyną dysfunkcji skurczowej pod wpływem etanolu wydaje się zmiana wrażliwości miofilamentów na prawidłowe mechanizmy regulujące stężenie wapnia (FIGUERO i współaut. 1998).

Przyjmuje się, że jony Ca^{2+} służą jako substancja sygnałowa, także w odpowiedzi na wpływ toksyn na serce. Długotrwały wzrost stężenia jonów wapnia w komórce aktywuje enzym kalcyneurynę, będącą fosfatazą treoninowo-serynową, posiadającą podjednostkę wiążącą jony wapnia oraz podjednostkę katalityczną, wiążącą kalmodulinę. Kalcyneuryna nie jest wrażliwa na wahania prądów wapniowych związane z funkcją skurczową m. serca. Uważa się, że enzym ten może

uczestniczyć w mechanizmie przerostu mięśnia serca pod wpływem angiotensyny II i fenylefryny, a także może działać poprzez mechanizmy zarówno zależne, jak i niezależne od NFAT (ang. nuclear factor of activated T-cells). Przemieszczenie aktywowanego przez kalcyneurynę czynnika NFAT3 do jądra komórkowego aktywuje białko regulujące różnicowanie miokardiocytów GATA4. Jony wapnia są także odpowiedzialne za inicjację procesów przerostowych w mięśniu serca, regulowanych przez białka Ras (białka sygnałowe dla mechanizmów wzrostu, różnicowania i przetrwania), aktywowane mitogenami kinazy (ang. mitogen activated protein kinase, MAPK) i kinazy proteinowe C (KANG 2001).

STRES OKSYDACYJNY I KINAZY BIAŁKOWE AKTYWOWANE MIOGENAMI.

Metabolizm aldehydu octowego w kardiomiocytach jest źródłem stresu oksydacyjnego. Stres oksydacyjny i aktywacja kinaz aktywowanych mitogenami sprzyja przebudowie serca pod wpływem toksycznym różnych substancji. Dzięki rozwojowi nowych technik badawczych możliwy jest wgląd w te skomplikowane zmiany. Szczególna rola przypisywana jest p38 MAP kinazie, której aktywacja przez nagromadzone w komórce reaktywne formy tlenu ma prowadzić do apoptozy miocytów. Niektóre antyoksydanty (np. metalotioneina) wykazują zdolność zahamowania reakcji p38 MAPK, stanowiąc element systemu regulacji zapobiegający apoptozie (KANG 2001).

Zawartość α tokoferolu („wymiatacza wolnych rodników”) w osoczu alkoholików z miopatią jest istotnie niższa niż u tych bez miopatii, co wiąże się też z większą podatnością na etanol. Powstawaniu aldehydu octowego towarzyszy wytwarzanie reaktywnych form tlenu, w tym nadtlenu wodoru H_2O_2 , zredukowanego do posiadającego największą aktywność rodnika hydroksylogowego. Efektem powstania H_2O_2 jest też zmiana stanu red-oks komórki mięśnia serca, poprzez oksydację glutationu (GSG) do glutationu oksydowanego (GSSG). Stężenia H_2O_2 powyżej 1mM w warunkach eksperymentalnych wywoływały przemijające zmiany w naprężeniu skurczowym (ang. twitch tension) kardiomiocytów, znoszone przez katalazę (OBA i współaut. 2005). Mikrosomalny układ utleniania etanolu (ang. microsomal ethanol oxidizing system, MEOS) jest szlakiem degradacji alternatywnym wobec dehydrogenazy

alkoholowej. Znaczenie tego szlaku wzrasta u osób nadużywających alkohol. Towarzyszy temu wzrost poziomów cytochromu P450 (CYP2E1). Szlak MEOS jest związany z utlenianiem NADPH do NADP⁺ w reakcji zużywającej energię ATP (AVSAROGLU i współaut. 2005). Powstające związki addycyjne białek z aldehydem octowym wywołują reakcje im-

munologiczne, widoczne w postaci przeciwciał u pacjentów z chorobą alkoholową (HARCOMBE i współaut. 1995). Przy stężeniach rzędu mikromoli, wpływ aldehydu octowego na kanały jonowe jest niejednoznaczny i wyraża się prawdopodobnie poprzez oddziaływanie na czynność receptora rianodynowego (RyR1, RyR2).

WPLYW ALKOHOLU NA KURCZLIWOŚĆ MIĘŚNIA SERCA

W okresie zaawansowanym niewydolności serca w przebiegu kardiomiopatii alkoholowej nierzadko występuje arytmia. Stan ten obciążony jest wysokim ryzykiem nagłego zgonu. Najczęstszą arytmia związaną z nadużywaniem alkoholu etylowego jest migotanie przedsionków (15–63% aktywnie pijących alkohol), rzadziej częstoskurcz z łączy przedsionkowo-komorowego. Występujące pojedynczo, dodatkowe skurcze nadkomorowe czy komorowe mogą w ogóle nie być zauważone. Według COHENA i współaut. (1988) częstość tych zaburzeń podwaja się u osób pijących powyżej 50g etanolu dziennie. W elektrokardiogramach alkoholików obserwuje się także zaburzenia przewodzenia, w tym

wydłużenie odstępu PR, wydłużenie QRS i QT.

Mechanizm zaburzeń kurczliwości mięśnia serca nie jest do końca jasny. Spadek kurczliwości kardiomiocytów do 10–15% stanu wyjściowego zaobserwowano już w stężeniach 0,1–0,15%, bez równoczesnej zmiany w wysokości potencjału czynnościowego ani zaburzeń w skurczowo/rozkurczowych stężeniach wewnątrzkomórkowych jonów wapniowych. Dopiero stężenia 1–3% powodowały skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego, dV/dt oraz zmniejszenie stężenia jonów wapnia w siateczce śródplazmatycznej (OBA i współaut. 2005).

PODSUMOWANIE

Zastosowanie w praktyce wiedzy płynącej z badań podstawowych wymaga dalszych obserwacji klinicznych. Jak dotąd, większość dostępnych badań miała charakter opisowy. Zaprojektowanie badań prospektywnych wymaga pokonania charakterystycznych dla alkoholizmu przeszkód organizacyjnych i dylematów natury etycznej, gdyż naturalnym kierunkiem działań medycyny jest dążenie do eliminacji czynnika toksycznego z organizmu, nie zaś obserwacja jego interakcji. Aktywna współpraca w realizacji badania klinicznego z osobą uzależnioną bywa niepewna. Ponadto rezultaty działania etanolu, przyjmowanego w zmiennych dawkach, są zawsze wynikiem przesunięcia równowagi ku kardioprotekcji lub uszkodzeniu, co zależy od wielu czynników, w tym osobniczych. Nawet przykład działania wspomnianej powyżej p38 MAP-kinazy wskazuje na możliwość współ-

występowania obu efektów. Katalizowana przez kinazę nadregulacja produkcji czynników transkrypcji może zarówno chronić przed stresem oksydacyjnym lub spowodować apoptozę.

Spożywanie alkoholu w postaci wina gronowego w ilości równoważnej 21–24 g alkoholu uważa się za bezpieczne, a nawet wywierające korzystny wpływ na serce. Ze względu na ryzyko zwiększania konsumpcji z przyczyn smakowych lub dla osiągnięcia efektu uspakajającego, nie należy jednak propagować tej potwierdzonej formy kardioprotekcji (MIYAMAE i współaut. 2010). Tym bardziej, że doniesienia naukowe o mniejszej częstości schorzeń serca w regionach geograficznych, w których zwyczajowo spożywa się wino do posiłków, równoważą doniesienia o wyższej zapadalności na marskość wątroby.

ALKOHOL A MIĘSIEŃ SERCA

Streszczenie

Napoje alkoholowe odgrywały istotną rolę w życiu społecznym od zarania dziejów. Wzbogacały potrawy, uświetniały uroczystości, stanowiły cenny prezent, ale także dla niektórych, stawały się sposobem na chwilową ucieczkę przed rzeczywistością. Ich efekty toksyczne zależą od dawki przyjętego etanolu. U osób wypijających 7–8 standardowych drinków dziennie na przestrzeni kilku lat w mięśniu serca rozwijają się zmiany strukturalne i czynnościowe, prowadzące ostatecznie do kardiomiopatii alkoholowej. Klinicznie przebiega ona podobnie do kardiomiopatii rozstrzeniowej i nierzadko stwarza trudności diagnostyczne. We wczesnym okresie przebieg choroby jest bezobjawowy. Następnie stopniowo narasta ogólna męczliwość, aż po objawy ciężkiej niewydolności serca. Na złożony mechanizm uszkodzenia miokardium składają się, między innymi, zmiany w ekspresji białek sarkoplazmatycznych, zaburzenia szlaków sygnałowych, upośledzenie czynności mitochondriów, apoptoza i martwica. Większość z tych zaburzeń zaobserwowano w badaniach eksperymen-

talnych na zwierzętach. Potwierdzono zaburzenia syntezy białek na poziomie translacji, modulacji inicjacji łańcucha peptydowego i dostępności eukariotycznego czynnika inicjacji (eIF). Perfuzja mięśnia roztworem alkoholu skutkowałą wystąpieniem przystosowań oszczędzających energię, typowych dla procesu starzenia lub chorób zwiększających obciążenie następne, co wyrażał wzrost ekspresji izoform β -MHC miozyny. W innych badaniach ujawniono prowadzącą do apoptozy fragmentację DNA i wzrost zawartości białka Bax. Wśród czynników sprzyjających rozwojowi kardiomiopatii badano także zmiany w przepływie jonów wapnia i stres oksydacyjny. Pomimo niekorzystnych dla mięśnia serca wyników eksperymentalnych, obserwacje kliniczne potwierdzają kardioprotekcyjne działanie małych ilości alkoholu (21–24 gramów/dobę). Zastosowanie w praktyce wiedzy płynącej z badań podstawowych wymaga dalszych obserwacji klinicznych.

ALCOHOL AND THE HEART MUSCLE

Summary

Alcoholic beverages played an important role throughout the human history. Enriching the cuisine, adding splendor to celebrations, serving as a precious gift and sometimes as means of refuge from the burdens of life, alcoholic drinks intoxicate the recipient in a dose-dependent manner. In individuals drinking chronically 7–8 standard drinks daily over years develop changes in heart structure and performance, which eventually lead to alcoholic cardiomyopathy (ACM). ACM appears clinically as dilated cardiomyopathy (DCM), so that sometimes it may not be diagnosed properly. The course of early stages of the disease is asymptomatic, and then there appear stepwise increase of tiredness and finally signs of severe cardiac insufficiency. The intricate mechanism of myocardial damage involves, among others, changes in sarcoplasmic protein expression, disturbances of signaling pathways, impairment of mitochondria

functions, necrosis and apoptosis. Most of the mechanisms were studied in animal models, where impairments were observed in protein synthesis due to changes in translation, modulation of peptide chain initiation and availability of eukaryotic initiation factor (eIF). Perfusion of myocardium with alcohol resulted in energy-saving adaptations typical for ageing or diseases increasing the sequent load, exemplified by an increase in expression of β -MHC myosine isoforms. Other experiments revealed promotion of apoptosis through fragmentation of DNA and an increase in the content of Bax protein. Among the conditions facilitating cardiomyopathy are also changes in calcium ions flow and oxidative stress. Despite this rather discouraging experimental data, drinking of small quantities of alcohol (21–24 grams/24 hrs) is clinically approved as a form of cardio-protection. Further clinical studies in this field are necessary.

LITERATURA

- ABBAS A. E., BREWINGTON S. D., DIXON S. R., GRINES C. I., O'NEIL W. W., 2005. *Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy*. *J. Interv. Cardiol.* 18, 155–162.
- AGARWAL P. D., 2002. *Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms*. *Alcohol Alcoholism* 37, 409–415.
- AVSAROGLU D., INAL T. C., DEMIR M., ATILGA G., ACATURK E., KAYRIN L., 2005. *Biochemical indicators and cardiac function tests in chronic alcohol abusers*. *Croatian Med. J.* 46, 233–237.
- CAPASSO J.M., GUIDERI G., LI P., MALHOTRA A., CORTESES R., ANVARSA P., 1992. *Myocardial mechanical, biochemical, and structural alterations induced by chronic ethanol ingestion in rats*. *Circ. Res.* 71, 346–356.
- CHEN D. B., WANG L., WANG P. H., 2000. *Insulin-like growth factor I retards apoptotic signaling induced by ethanol in cardiomyocytes*. *Life Sci.* 67, 1683–1693.
- COHEN E. J., KLATSKY A. L., ARMSTRONG M. A., 1988. *Alcohol use and supraventricular arrhythmia*. *Am. J. Cardiol.* 62, 971–973.
- ENGBERS J. G., MOLHOEK G. P., ARNTZENIUS A. C., 1984. *Shioshin beri beri: a rare diagnostics problem*. *Brit. Heart J.* 51, 581–582.
- FERNANDEZ-SOLA J., NICOLAS J. M., ORIOLA J., SACANELIA E., ESTRUCH R., RUBIN E., URBANO-MARQUEZ A., 2002. *Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to*

- alcoholic cardiomyopathy*. *Ann. Int. Med.* 137, 321–326.
- FIGUEREDO V. M., CHANGE K. C., BAKER A. J., CAMACHO S. A., 1998. *Chronic alcohol induced changes in cardiac contractility are not due to changes in the cytosolic Ca²⁺ transient*. *Am. J. Physiol.* 275, H122–H130.
- GUO K., REN J., 2006. *Cardiac overexpression of alcohol dehydrogenase (ADH) alleviates aging-associated cardiomyocyte contractile dysfunction: role of intracellular Ca²⁺ cycling proteins*. *Aging Cell* 5, 259–265.
- HARCOMBE A. A., RAMSAY L., KENNA J. G., KOSKINAS J., WHY H. J., RICHARDSON P. J., WEISSBERG P. L., ALEXANDER G. J., 1995. *Circulating antibodies to cardiac protein-acetaldehyde adducts in alcoholic heart muscle disease*. *Clin. Sci.* 88, 263–288.
- JELSKI W., SANI T. A., SZMITKOWSKI M., 2006. *Wpływ alkoholu etylowego na układ krążenia*. *Pol. Merk. Lek.* 21, 299–302.
- JOFFE A. H. 1998. *Alcohol and social complexity in ancient western Asia*. *Curr. Anthropol.* 39, 297–322.
- KANG Y. I., 2001. *Molecular and cellular mechanisms of cardiotoxicity*. *Environm. Health Persp.* 109 (Suppl. 1), 6691–6765.
- KJANDER O. A., KUPARI M., LAIPPALA P., SAVOLAINEN V., PAJARINEN J., PENTILLA A., KARHUNEN P., 2001. *Dose dependent but non-linear effects of alcohol on the left and right ventricle*. *Heart* 86, 417–423.
- LANG C. H., WU D., FROST R. A., JEFFERSON L. S., KIMBALL S. R., VARY T. C., 1999. *Inhibition of muscle protein synthesis by alcohol is associated with modulation of eIF2B and eIF4E*. *Am J. Physiol. Endocrinol. Metabolism.* 277, 268–276.
- LEIST M., SINGLE B., CASTOLDI A. F., KUHNLE S., NICOTERA P., 1997. *Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis*. *J. Exp. Med.* 185, 1481–1486.
- LEVY M., 1956. *Babylonian chemistry: a study of Arabic and second millenium B.C. perfumery*. *Osiris* 12, 376–389.
- MANOLIO T. A., LEVY D., GARRISON R. J., CASTELLI W. P., KANNEL W. P., 1991. *Relation of alcohol intake to left ventricular mass: The Framingham Study*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 17, 717–721.
- MATSAKAS A., 2009. *Molecular advances shed light on cardiac myosin heavy chain expression in health and disease*. *Exp. Physiol.* 94, 1161–1162.
- MIYAMAE M., KANEDA K., DOMAE N., FIGUEREDO V. M., 2010. *Cardioprotection by regular ethanol consumption: potential mechanisms and clinical application*. *Curr. Drug Abuse Rev.* 3, 39–48.
- OBA T., MAENO Y., ISHIDA K., 2005. *Differential contribution of clinical amounts of acetaldehyde to skeletal and cardiac muscle dysfunction in alcoholic myopathy*. *Curr. Pharm. Design* 11, 791–800.
- PADILLA H., MICHAEL G. J., DJOUSSE L., 2010. *Alcohol consumption and risk of heart failure: a meta-analysis*. *Phys. Sp. Med.* 38, 84–89.
- PIANO M., 2002. *Alcoholic cardiomyopathy, incidence, clinical characteristics and pathophysiology*. *CHEST*, 121, 1638–1650.
- PONAPPA B. C., RUBIN E., 2000. *Modeling alcohol's effects on organs in animal models*. *Alc. Res. Health* 24 (2), 93–104.
- PREEDY V. R., HOWARD W., PALCE A., REILLY M. E., ANSELL H., PATEL V. B., RICHARDSON P. J., 1995. *Protein synthesis in the heart in vivo, its measurement and patho-physiological alterations*. *Intern. J. Cardiol.* 30, 95–106.
- QUERTEMOT E., DIDONE V., 2006. *Role of acetadehyde in mediating the pharmacological and behavioral effects of alcohol*. *Alcoholism Res. Health* 29, 258–265.
- SCHREIBER S. S., 1989. *Ethanol, Acetaldehyde and Cardiac Protein Synthesis: the relation to cardiomyopathy*. *British J. Addict.* 84, 133–139.
- SKOTZKO C. E., VRINCEANU A., KRUEGER L., FREUDENBERGER R., 2009. *Alcohol use and congestive heart failure: incidence, importance, and approaches to improved history taking*. *Heart Failure Rev.* 14, 51–55.
- TSAI C. S., LOH S. H., JIN J. S., HONG G. J., LIN H. T., CHIUNG C. S., CHANG C. Y., 2005. *Effects of alcohol on intracellular pH regulators and electromechanical parameters in human myocardium*. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 29, 1787–1795.
- URBANO-MARQUEZ A., ESTRUCH R., FERNANDEZ-SOLA J., NICHOLAS J. M., PARE J. C., RUBIN E., 1995. *The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men*. *JAMA* 274, 149–154.
- WALSH C. R., LARSON M. G., EVANS J. C., DJOUSE L., ELLISON R. C., VASAN R. S., LEVY D., 2002. *Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study*. *Ann. Int. Med.* 136, 181–191.
- WOLF A., BRAY G. A., POPKIN B. M., 2007. *A short story of beverages and how our body treats them*. *Obesity Rev.* 9, 151–164.