

JOLANTA KLUSEK¹, JUSTYNA KLUSEK²

*¹Zakład Fizjologii Zwierząt
Instytut Biologii*

*Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Świętokrzyska 15, 25-406 Kielce*

*²Zakład Chirurgii i Położnictwa Chirurgicznego z Pracownią Badań Nerkowych
Wydziału Nauk o Zdrowiu*

*Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
IX Wieków 19, 25-317 Kielce*

E-mail: j.klusek@edu.ujk.pl

justyna.klusek@tlen.pl

ALKOHOL A UKŁAD POKARMOWY

Alkohol etylowy, produkt beztlenowej fermentacji cukrów, jest szeroko stosowanym składnikiem wielu napojów. Układem, który jako pierwszy ma kontakt ze spożywanym alkoholem jest przewód pokarmowy.

Podany doustnie, stosunkowo wolno wchłania się w żołądku, znacznie szybciej w jelicie cienkim i razem z krwią z łatwością dociera do większości tkanek ciała, które są ekspozowane praktycznie na takie samo stężenie alkoholu, jakie obserwujemy we krwi, z wyjątkiem wątroby, w której koncentracja alkoholu jest większa (PAN i współaut. 2008). Na tempo wchłaniania się tego związku ma wpływ kilka czynników. Najszybciej absorbowane są napoje alkoholowe o zawartości 20-30% etanolu, podawane na czczo. Do czynników opóźniających absorpcję alkoholu należą natomiast, między innymi, węglowodany (PATON 2005).

Obserwuje się wiele objawów ze strony układu pokarmowego zarówno jako wynik ostrego zatrucia alkoholem, jak i przewlekłego uzależnienia. Bezpośrednim miejscem oddziaływania alkoholu w najwyższym stężeniu, przy podawaniu doustnym, jest błona śluzowa przewodu pokarmowego. Napoje o wysokiej zawartości etanolu bezpośrednio uszkodzają błonę śluzową, co często objawia się ostrym nieżytem żołądka (PAN i współaut. 2008). Często spotykanymi dolegliwościami długotrwałego nadużywania alkoholu są takie zmiany patologiczne, jak przewlekłe stany zapalne błon

śluzowych jamy ustnej, przełyku, żołądka, czy dwunastnicy, z towarzyszącymi wybroczynami, nadżerkami i krwawieniami (LIU i współaut. 2008). Mogą pojawić się również podłużne pęknięcia błony śluzowej dolnego odcinka przełyku, określane jako zespół Mallory'ego-Weissa. Objawami tego groźnego powikłania są silne bóle nadbrzusza i krwawe wymioty (FIELDS i współaut. 1994, ZABOROWSKI 1999).

Alkohol, uszkodzając błonę śluzową przełyku, czyni ją bardziej podatną na niszczące działanie innych substancji. Podkreśla się jego wpływ na połączenia międzykomórkowe, transport wewnątrz komórek nabłonkowych i upośledzenie bariery śluzówkowej, co znacznie przyspiesza wnikanie jonów wodorowych i innych substancji szkodliwych do błony śluzowej. U osób przewlekłe nadużywających alkohol stwierdzono zaburzenia nie tylko w ilości wydzielanej śliny, ale także ilościowe zmiany jej składników, np. białka całkowitego, wodorowęglanów, amylazy, co ściśle wiąże się ze zwolnionym tempem trawienia węglowodanów.

Uważa się, że chroniczne spożywanie alkoholu wpływa na równowagę kinetyczną pomiędzy procesami namnażania i apoptozy komórek błony śluzowej, prowadząc do hiperprolifracji, zależnej od dawki i czasu podawania etanolu. Nadaktywność regeneracyjna komórek nabłonkowych zwiększa z kolei ich podatność na działanie chemicznych karcino-

genów. Dlatego też przewlekła konsumpcja alkoholu jest jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju raka gardła, przełyku, a także odbytnicy (LIU i współaut. 2008, PAN i współaut. 2008).

Bardzo charakterystycznym objawem uzależnienia alkoholowego jest podwyższenie ciśnienia w dolnym zwieraczu przełyku oraz osłabienie jego kurczliwości, prowadzące do rozwoju takich schorzeń jak: refluks żołądkowo-przełykowy, przełyk Barreta (metaplasja jelitowe w nabłonku przełyku uważane za stadium przedrakowe) (XIONG i współaut. 2010). Uważa się, że takie zmiany morfologiczne błony śluzowej górnych odcinków przewodu pokarmowego są spowodowane toksycznym działaniem alkoholu etylowego, ale też przede wszystkim jego metabolitu, aldehydu octowego, oraz zmianami wydzielania kwasu solnego w żołądku (KŁOPOCKA i współaut. 2003). Kierunek zmian aktywności wydzielniczych komórek okładzinowych żołądka zależy od stężenia podawanego alkoholu. Napoje o niskiej zawartości etanolu (do 5%) zwiększają wydzielanie kwasu solnego, prawdopodobnie pod wpływem histaminy uwalnianej w wyniku pobudzenia układu cholinergicznego. Natomiast napoje o wyższej zawartości alkoholu (powyżej 5%) hamują wydzielanie żołądkowe. Przypuszcza się, że jednym z mechanizmów tego zjawiska jest zwiększenie wydzielania inhibitorów gastryny i toksyczny wpływ alkoholu na komórki okładzinowe żołądka (CHIARI i współaut. 1993). Co ciekawe, nie tylko koncentracja etanolu, ale też rodzaj napoju alkoholowego ma tu znaczenie. Jak donosi TEYSSEN i współaut. (1997), spośród różnych rodzajów napojów alkoholowych, jedynie alkohole niedestylowane, takie jak piwo, wino, vermuth czy szampan wpływają dodatnio na wydzielanie kwasu solnego i gastryny.

Innym, przypuszczalnym mechanizmem uszkodzeń jest poalkoholowe niedokrwienie błony śluzowej przewodu pokarmowego spowodowane uszkodzeniami śródbłonna jej naczyń krwionośnych (PAN i współaut. 2008). Znaczącą rolę odgrywa tu również stres oksydacyjny wywołany podażą etanolu. Wiadomo bowiem, że reaktywne formy tlenu, takie jak: anionorodnik tlenowy, rodnik hydroksylowy, czy tlenek azotu (NO) są zaangażowane w regulację zarówno proliferacji komórek jak i ich apoptozy, a także w uszkodzenia komórek indukujące ich przedwczesne starzenie (LIU i współaut. 2008). Tlenek azotu uważany jest za najważniejszy mediator w regulacji motoryki przewodu pokarmowego, oddzia-

łujący też na integrację błony śluzowej i jej ukrwienie.

Chroniczna konsumpcja alkoholu prowadzi do zmian w funkcjonowaniu układu immunologicznego, obniżając odporność antybakteryjną i antywirusową organizmu (SZABO i współaut. 2007). Supresja mechanizmów immunologicznych układu pokarmowego i zwiększony transport toksyn przez błonę śluzową u osób przewlekłe spożywających alkohol zwiększa podatność na infekcje (RAYEMNDRAM i PREEDY 2005), w tym również *Helicobacter pylori* (KŁOPOCKA i współaut. 2003). Alkohol zaburza perystaltykę przełyku i jelit i upośledza motorykę żołądka, opóźniając jego opróżnianie, co przyczynia się do dłuższego zalegania substancji szkodliwych i namnażania bakterii w żołądku. Nadmierne spożycie alkoholu zwiększa ryzyko infekcji wirusem żółtaczki typu C (HCV) oraz przyspiesza rozwój tej choroby (SZABO i współaut. 2007).

Ograniczenie sekrecji enzymów, trawienia i absorpcji składników odżywczych powoduje biegunki i stany niedożywienia organizmu (RAYEMNDRAM i PREEDY 2005). Znaczącą rolę w powstawaniu niedożywienia u osób uzależnionych od alkoholu może mieć stymulacja wytwarzania w wątrobie i tkance tłuszczowej cytokin i hormonów, takich jak leptyna (LIN i współaut. 1998, BOWLES i KOPELMAN 2001, NICOLAS i współaut. 2001, NUNNEZ i współaut. 2002). Leptyna, wydzielana przez adipocyty, jest peptydowym sygnałem sytości, który, wiążąc się z receptorami w podwzgórzu, prowadzi do ograniczenia apetytu i zwiększenia zużycia energii (FRIED i współaut. 2000, BOWLES i KOPELMAN 2001, CAMBELL i współaut. 2001). U osób długotrwale przyjmujących alkohol obserwuje się zwiększone stężenie leptyny i jednocześnie w większości przypadków niedobory kaloryczne (KIEFER i współaut. 2001, NICOLAS i współaut. 2001).

Metabolizm alkoholu rozpoczyna się w żołądku, choć głównym miejscem jego przemian w organizmie jest wątroba. Odbywa się to przy udziale enzymu ADH (dehydrogenaza alkoholowa), który katalizuje utlenianie alkoholu etylowego do wysoce toksycznego aldehydu octowego o dużym powinowactwie do białek komórkowych i DNA. Uważa się, że to aldehyd octowy jest głównym czynnikiem uszkadzającym komórki nabłonkowe, nerwowe, jak i mięśni gładkich (PREEDY 1996, ORYWAŁ i współaut. 2009). Jest on substancją mutagenną i karcinogenną, upośledza zdolności naprawcze DNA i oddziałuje na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego, powodując powstawanie

mutacji punktowych. Indukuje produkcję wolnych rodników i peroksydację lipidów. Jest stymulantem procesu apoptozy i wywołuje stany zapalne oraz metaplasję nabłonka (HOMANN 2001). W dalszych reakcjach aldehyd jest utleniany w mitochondriach za pośrednictwem dehydrogenazy aldehydowej do nieszkodliwego octanu, a następnie do dwutlenku węgla i wody. Ponad 90% spożytego alkoholu jest metabolizowane w wątrobie, a 2% do 5% wydalone w postaci niezmienionej z moczem, potem, czy oddechem (PATON 2005).

WĄTROBA

Ze względu na funkcję detoksykacyjną, to właśnie wątroba jest najbardziej narażona na szkodliwe działanie alkoholu i jego metabolitów (SHEPARD i TUMA 2009). Zaburzenia biochemicznej równowagi w hepatocytach przy przewlekłym spożywaniu alkoholu prowadzą do tzw: alkoholowej choroby wątroby, która w zależności od zaawansowania uzależnienia, manifestuje się w postaci różnych objawów morfologicznych: od stłuszczenia wątroby, aż do stadium marskości, i metabolicznych (WALUGA i HARTLEB 2003, NAVEAU 2006, REUBEN 2006, HARTLEB i CZECH 2007). Najczęściej pojawiającym się zaburzeniem metabolicznym jest hipoglikemia jako wynik ujemnego wpływu etanolu na glukoneogenezę wątrobową. Metabolizm węglowodanów i tłuszczu może się obniżyć w wątrobie nawet o 50% u osób nadużywających alkoholu, w stosunku do abstynentów. W wyniku oksydacyjnych przemian etanolu gromadzą się w wątrobie zredukowane formy koenzymów dehydrogenazy alkoholowej (NADH). Jednocześnie zwiększa się stężenie kwasu mlekowego, który nie może być utleniany do pirogronianu, wobec czego glukoneogeneza ulega zahamowaniu (ORYWAL i współaut. 2009).

Długotrwała podaż alkoholu u 90% osób pijących powoduje nadmierne odkładanie się lipidów w komórkach wątroby, w tym głównie triacylogliceroli. Jedną z przyczyn wydaje się być stres oksydacyjny, jako efekt pośredni działania alkoholu. W mitochondriach pojawia się niedobór zredukowanego glutationu, co utrudnia usuwanie wolnych rodników tlenowych i prowadzi do powstania tego rodzaju stresu w hepatocytach (LIEBER 2002). Skutkuje on między innymi peroksydacją lipidów i uszkodzeniem błon komórkowych, co jest nieodłącznym elementem alkoholowej choroby wątroby. Zwiększona produkcja wolnych kwasów tłuszczowych jest wynikiem zabu-

U osób przewlekle spożywających alkohol często występuje podwyższona tolerancja organizmu na ten związek, którą tłumaczy się zwiększonymi możliwościami metabolizowania etanolu. Wyższa aktywność dehydrogenazy alkoholowej, obserwowana jest w postaci zwiększonej koncentracji octanu we krwi. Ponadto uruchamia się dodatkowy szlak metaboliczny alkoholu w wątrobie, zależny od cytochromu P-450 2E1, który w normalnych warunkach jest odpowiedzialny za przemiany wielu leków (PATON 2005, CICHOŹ-LACH i współaut. 2008).

rzeń β -oksydacji kwasów tłuszczowych spowodowanych obniżeniem aktywności cyklu Krebsa w mitochondriach. Pojawia się nadmiar trójglicerydów, odkładających się w wątrobie. Hepatocyty ulegają rozdęciu, wątroba jest często nieboleśnie powiększona. Stłuszczenie ogranicza wydzielanie lipoprotein VLDL (ang. Very Low Density Lipoprotein), ale nie musi zmieniać aktywności enzymatycznej wątroby. Jest to pierwszy etap alkoholowej choroby wątroby, w znacznym stopniu odwracalny po zaprzestaniu spożywania alkoholu (CICHOŹ-LACH i współaut. 2008).

Kolejnym stadium alkoholowej choroby wątroby jest stan zapalny, który charakteryzuje się rozlanymi naciekami limfocytów i neutrofilów na rozbrzmiałe, stłuszczone hepatocyty. Aldehyd octowy jest głównym czynnikiem rozwoju zapalenia wątroby ze względu na swoją wysoką reaktywność. Tworzy on trwałe związki z białkami wątroby, takimi jak: transferyna, albumina, hemoglobina, które mają zdolność generowania przeciw sobie odpowiedzi immunologicznej organizmu w postaci produkcji swoistych przeciwciał i rozwoju reakcji zapalnej (YOKOYAMA i współaut. 1993, FERRIER i współaut. 2006).

Chociaż bezsprzeczną przyczyną alkoholowego zapalenia wątroby jest toksyczny wpływ etanolu, a przede wszystkim aldehydu octowego, to uważa się, że istotne znaczenie mają cytokiny prozapalne, takie jak TNF- α , czy niektóre interleukiny (CICHOŹ-LACH i współaut. 2008). Spożywanie alkoholu może przyczyniać się do zwiększonej produkcji cytokin w wątrobie, z których TNF- α (ang. tumour necrosis factor) i TGF- β (ang. tissue growth factor) wydają się mieć szczególną rolę w destrukcji wątroby, ze względu na ich wybitne znaczenie w apoptozie (AUGUSTYŃSKA i współaut. 2007a, b). TNF- α to jedna z głównych cytokin odpowiedzi zapalnej. Indu-

kuje apoptozę i uwalnianie innych cytokin z komórek immunologicznie kompetentnych. U osób z alkoholowym zapaleniem wątroby stwierdza się znaczne podwyższenie stężenia cytokin, w tym właśnie TNF- α (KHORUTS i współaut. 1991). Przewlekłe wydzielanie czynnika martwicy nowotworów powoduje m.in. utratę masy ciała, jadłowstręt, insulinooporność, czy nasilony katabolizm białek i lipidów (ANDRZEJCZAK i CZARNECKA 2005). Potwierdza to, zaobserwowana przez AUGUSTYŃSKĄ i współaut (2007a), korelacja pomiędzy podwyższonym poziomem TNF- α a niższymi wartościami BMI u pacjentów uzależnionych od alkoholu. Mechanizm ten może stanowić jedną z przyczyn wspomnianych wcześniej niedoborów żywieniowych u osób uzależnionych od alkoholu.

Endotoksyny bakteryjne również mogą sprzyjać rozwojowi alkoholowej choroby wątroby, między innymi podwyższając produkcję cytokin (DANILUK i KANDEFER-SZERSZEŃ 1998). Są to glikolipidowe składniki ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych, tzw: LPS (lipopolisacharyd). Głównym rezerwuarem endotoksyn jest jelito z fizjologiczną florą bakteryjną oraz mikroorganizmami pobranymi z pożywieniem. W normalnych warunkach błona śluzowa jelita jest efektywną barierą dla tak dużych cząsteczek jak te antygeny, uniemożliwiająca ich penetrację przez ścianę przewodu pokarmowego. Stwierdzono jednak, że alkohol jest czynnikiem zwiększającym przepuszczalność błony jelita dla pewnych cząsteczek, w tym endotoksyn bakteryjnych, przyczyniając się do zwiększenia ich stężenia we krwi (LAMBERT i współaut. 2002, FERRIER i współaut. 2006). We krwi alkoholików cierpiących na zapalenie wątroby można zaobserwować wyraźnie zwiększony poziom lipopolisacharydu (SCHAFER i współaut. 1995). Krążące cząsteczki LPS-u są wychwytywane z krwi przez komórki Kupffera, które stanowią populację makrofagów rezydujących w wątrobie, zaangażowanych w reakcję zapalną. Endotoksyny są ich silnymi aktywatorami (FERRIER i współaut. 2006). W wyniku ekspozycji na te antygeny, komórki Kupffera zaczynają produkować mediatory prozapalne takie jak cytokiny, prostaglandyny, czy reaktywne formy tlenu (LAMBERT i współaut. 2002). W badaniu na szczurach wykazano na przykład zwiększony poziom TNF- α po wzbudzeniu zapalenia wątroby endotoksyną przy przewlekłym podawaniu alkoholu (WORRALL i WILCE 1994). O tym jak znaczącą rolę pełnią endotoksyny w mecha-

nizmie alkoholowej choroby wątroby świadczą doświadczenia na szczurach, w których istotnie zahamowano uszkodzenia wątroby eliminując ten czynnik (ADACHI i współaut. 1994, 1995).

Z kolei AUGUSTYŃSKA i współaut. (2007b) zaobserwowali zwiększenie koncentracji TGF- β w wątrobie u osób uzależnionych od alkoholu w stosunku do osób zdrowych, nie nadużywających alkoholu. Czynnikiowi TGF- β przypisuje się dużą rolę w procesie włóknienia wątroby (GRESSNER i współaut. 2006), który związany jest z przebudową macierzy zewnątrzkomórkowej i poprzedza wystąpienie marskości (KOZŁOWSKA 2000, MAZUR i współaut. 2003). U podłoża tego procesu leży produkcja kolagenu stymulowana niedotlenieniem i martwicą hepatocytów. Głównymi producentami kolagenu są tu tzw: komórki gwiazdziste wątroby (ang. hepatic stellate cells. HSC). Komórki te pełnią funkcje naprawcze i aktywowane są w sposób kaskadowy w wyniku zadziałania czynnika uszkadzającego wątrobę, jakim jest między innymi aldehyd octowy. Efektem aktywacji jest przekształcenie się HSC do miofibroblastów, produkujących w dużych ilościach włóknistą macierz zewnątrzkomórkową.

Przy stałej, długotrwałej podaży alkoholu, patomechanizm włóknienia opiera się na wielokrotnie powtarzających się cyklach naprawczych w wyniku stałego działania czynnika uszkadzającego (włóknistą tkanką kolagenową otaczany jest lub wręcz zastępowany uszkodzony miąższ wątroby). Prowadzą one do nadmiernej akumulacji tkanki łącznej, która jest nie tylko bezużyteczna z punktu widzenia fizjologicznej funkcji wątroby, ale też utrudnia przepływ krwi przez ten narząd, prowadząc do rozwoju nadciśnienia wrotnego (AUGUSTYŃSKA i współaut. 2007a, SCHUPPAN i AFDHAL 2008). To właśnie w aktywacji komórek HSC największe znaczenie wśród cytokin przypisuje się TGF- β , jako bezpośredniemu czynnikowi stymulującemu proliferację HSC i transformację do miofibroblastów (KOZŁOWSKA 2000, AUGUSTYŃSKA i współaut. 2007b). Wiadomo, że jedną z najważniejszych funkcji tej cytokiny jest wpływ na skład substancji międzykomórkowej, bezpośrednio związanej z procesami włóknienia. Ponadto w wątrobie TGF- β hamuje proliferację hepatocytów i odgrywa istotną rolę w procesie apoptozy (KOZŁOWSKA 2000, NEUMAN 2003).

W Stanach Zjednoczonych Ameryki i Europie Zachodniej alkohol stanowi główny

czynnik etiologiczny marskości wątroby. Szacuje się, że zapada na nią ok. 10–20% chronicznych alkoholików (FERRIER i współaut. 2006, CICHÓŻ-LACH 2008). Marskość jest zaawansowanym stadium zwłóknienia wątroby, ze zniekształceniami układu naczyniowego wątroby. Główne, kliniczne konsekwencje marskości, to uszkodzenie funkcji hepatocytów, zwiększony opór krwi w wątrobie prowadzący do nadciśnienia wrotnego i rozwój nowotworu wątroby HCC (ang. hepatocellular carcinoma) (SCHUPPAN i AFDHAL 2008). Marskość wątroby zwykle jest powiązana z zaburzeniami układu krzepnięcia, w tym trombocytopenią i hipoprotrombinemią, co jest przyczyną licznych siniaków i krwotoków. Częstym powikłaniem marskości w wyniku tych koagulopatii są nagłe krwotoki z żyłaków przewodu pokarmowego i krwiaki mięśni (SUGIYAMA i współaut. 2009). Stadium to uważa się za nieodwracalne, choć ostatnio niektóre dane doświadczalne wskazują, że regresja marskości jest możliwa, więc w przyszłości pogląd ten może ulec zmianie (SCHUPPAN i AFDHAL 2008).

Choć literatura dość szeroko opisuje kliniczne objawy alkoholowej choroby wątroby, to molekularne mechanizmy tych uszkodzeń

nie zostały dotąd dobrze poznane. Wiadomo, że ekspozycja na etanol prowadzi do hiperacetylacji reszt lizynowych wielu białek, co wydaje się modulować różnorodne procesy komórkowe od aktywacji transkrypcji określonych genów, po stabilizację mikrotubul. Choć nie ustalono dotychczas jednoznacznie związku tej modyfikacji postranslacyjnej z alkoholowymi uszkodzeniami wątroby, to wiele ciekawych hipotez jest postulowanych w tej kwestii. Przypuszcza się, że hiperacetylacja histonów może stanowić molekularny mechanizm zmian ekspresji genów pod wpływem alkoholu. W przypadku reszt lizynowych innych białek, głównie o aktywności enzymatycznej, może być również odpowiedzialna za zmieniony metabolizm lipidów, a mianowicie pobudzoną etanolem syntezę wątrobowych trójglicerydów, prowadzącą do stłuszczenia. Podejrzewa się także, że zwiększona acetylacja mikrotubul macierzy komórkowej jest bezpośrednią przyczyną poalkoholowych defektów w sekrecji i endocytozie hepatocytów. Hipotezy te, jakkolwiek ciekawe i prowokujące, wymagają dalszych badań w celu potwierdzenia ich słuszności (SHEPARD i TUMA 2009).

TRZUSTKA

Nadmierne spożywanie alkoholu jest przyczyną przewlekłego alkoholowego zapalenia trzustki (UESUGI i współaut. 2004, PERIDES i współaut. 2005). W przebiegu chronicznego zapalenia trzustki obserwuje się charakterystyczne zmiany morfologiczne jak: utrata komórek mięszu, utrata komórek wysp trzustkowych, infiltracja komórek zapalnych i nieregularne zwłóknianie (UESUGI i współaut. 2004). Bezpośrednia ekspozycja komórek trzustkowych na alkohol powoduje ich uszkodzenie, np. przez przerwanie ciągłości błony komórkowej, co prowadzi do zwiększonej regeneracji tkanek i hiperprolifracji. Stres oksydacyjny związany z powstawaniem wolnych rodników tlenowych w trzustce podczas metabolizmu alkoholu z udziałem cytochromu aktywuje ekspresję wielu genów związanych z procesem zapalnym i apoptozą (NORTON i współaut. 1998). Indukowany jest przewlekły proces zapalny i zwłóknianie narządu z odkładaniem się wapnia w postaci złożeń w przewodach trzustkowych (ORYWAŁ i współaut. 2009). Zaawansowanie zwłóknienia wydaje się być głównym czynni-

kiem prognostycznym w przebiegu choroby i stanowi o stopniu odwracalności zmian patologicznych (UESUGI i współaut. 2004).

Patomechanizm tej choroby obejmuje zaburzenie funkcji egzokrynnej trzustki, czyli syntezy enzymów trawiennych takich jak tripsyna, chymotrypsyna, amylaza, czy lipaza, odpowiedzialnych za trawienie i absorpcję składników pokarmowych. Obserwuje się między innymi wzrost aktywności lipazy i obniżenie aktywności amylazy. Zwiększona koncentracja cholesterolu we krwi osób nadużywających alkoholu prowadzi do odkładania się estrów cholesterolu w trzustce (WILSON i współaut. 1992, LOPEZ i współaut. 1996). Estrы cholesterolu wpływają na lizosomy w trzustce, uwalniając enzymy pośrednio sprzyjające samostrawieniu narządu.

Zakłócenia funkcji endokrynnej trzustki, czyli syntezy insuliny i glukagonu, powodowane działaniem alkoholu, mogą przyczynić się do wystąpienia cukrzycy wtórnej, a także być czynnikiem ryzyka cukrzycy typu II (ORYWAŁ i współaut. 2009). Spowodowana insulinoopornością i dysfunkcją trzustko-

wych komórek β cukrzyca typu II objawia się występującą na czczo i poposiłkową hiperglikemią. Spożywanie alkoholu przyczynia się do rozwoju tej choroby zaburzając rów-

nowagę glukozową, co sprzyja powstawaniu oporności na insulinę (WANNAMETHEE i współaut. 2002).

ALKOHOL A UKŁAD POKARMOWY

Streszczenie

Przewlekłe spożywanie alkoholu etylowego wpływa niekorzystnie na fizjologię i biochemię układu pokarmowego. Skutkami tych dysfunkcji są uszkodzenia jego tkanek i zaburzenia funkcji m.in. wątroby i trzustki. Metabolit etanolu – aldehyd octowy wywołuje reakcje zapalne w wątrobie, prowadzi

do jej stłuszczenia, zwłóknienia i marskości. Chroniczne przyjmowanie etanolu doprowadza do zapaleń trzustki, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego i nieprawidłowego wchłaniania tłuszczów.

Zostały poddane analizie mechanizmy poalkoholowych uszkodzeń przewodu pokarmowego.

THE RELATIONS – ETHYL ALCOHOL AND DIGESTIVE SYSTEM

Summary

The prolonged consumption of ethanol influences disadvantageously physiology and biochemistry of digestive system. In effect, structural and functional damages appear in this system, mainly in liver and pancreas. The ethanol metabolites, acetic aldehyde particularly, causes in the liver inflammatory reac-

tions leading to its fatty degeneration, fibrosis and cirrhosis. Chronic drinking of ethanol reveals inflammation of the pancreas, troubles of the digestive system motor activity and abnormal fat absorption. In the article, mechanisms connected with past alcoholic damages of digestive system are reviewed.

LITERATURA

- ADACHI Y., BRADFORD B. U., GAO W., BOJES H. K., THURMAN R. G., 1994. *Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury*. Hepatology 20, 453-460.
- ADACHI Y., MOORE L. E., BRADFORD B. U., GAO W., THURMAN R. G., 1995. *Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol*. Gastroenterology 108, 218-224.
- ANDRZEJCZAK D., CZARNECKA E., 2005. *Wpływ alkoholu etylowego na poziom cytokin*. Postępy Psychiatrii i Neurologii 14, 223-227.
- AUGUSTYŃSKA B., ZIÓLKOWSKI M., KUBISZEWSKA I., ŁANGOWSKA-GRODZKA B., CZARNECKI D., 2007a. *Cytokiny, a wybrane parametry kliniczne u osób hospitalizowanych z powodu uzależnienia od alkoholu*. Alkohol i Narkomania 20, 151-156.
- AUGUSTYŃSKA B., ZIÓLKOWSKI M., GRODZKI L., KUBISZEWSKA I., ŁANGOWSKA-GRODZKA B., CZARNECKI D., 2007b. *Ocena stężenia transformującego czynnika wzrostu (TGF- β) w surowicy krwi mężczyzn uzależnionych od alkoholu*. Alkohol i Narkomania 20, 157-165.
- BOWLES L., KOPELMAN P., 2001. *Leptin: of mice and men?* J. Clin. Pathol. 54, 1-3.
- CAMBELL R. E., HAFFRENCH J. M., COWLEY M. A., SMITH M. S., GROVE K. L., 2001. *Hypothalamic circuitry of neuropeptide Y regulation of neuroendocrine function and food intake via the Y5 receptor subtype*. Neuroendocrinology 74, 106-125.
- CHIARI S., TEYSSEN S., SINGER M. V., 1993. *Alcohol and gastrin acid secretion in humans*. Gut 34, 843-847.
- CICHOŻ-LACH H., GRZYB M., CELIŃSKII K., SŁOMKA M., 2008. *Nadużywanie alkoholu a alkoholowa choroba wątroby*. Alkoholizm i Narkomania 21, 55-62.
- DANILUK J., KANDEFER-SZERSZEŃ M., 1998. *Wpływ alkoholu na układ odpornościowy i cytokiny*. Post. Hig. Med. Dośw. 52, 49-65.
- FERRIER L., BERARD F., DEBRAUWER L., CHABO C., LANGELLA P., BUENO L., FIORAMONTI J., 2006. *Impairment of the intestinal barrier by ethanol involves enteric microflora and mast cell activation in rodents*. Am. J. Pathol. 168, 1148-1154.
- FIELDS J., TURK A., DURKIN M., 1994. *Increased gastrointestinal symptoms in chronic alcoholics*. Am. J. Gastroenterol. 89, 382-386.
- FRIED S. K., RICCI M. R., RUSSELL C. D., LAFERRERE B., 2000. *Regulation of leptin production in humans*. J. Nutr. 130, 3127-3131.
- GRESSNER A. M., YAGMUR E., LAHME B., GRESSNER O., STANZEL S., 2006. *Connective tissue growth factor in serum as a new candidate test for assessment of hepatic fibrosis*. Clin. Chem. 52, 1815-1817.
- HARTLEB M., CZECH E., 2007. *Alkoholowa choroba wątroby*. Przegląd Gastroenterologiczny 2, 92-100.
- HOMANN N., 2001. *Alcohol and uppergastrointestinal tract cancer: the role of acetaldehyde production*. Addict. Biol. 6, 309-323.
- KHORUTS A., STAHNKE L., MC CLAIN C. J., LOGAN G., ALLEN J. I., 1991. *Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients*. Hepatology 13, 267-76.
- KIEFER F., JAHN H., JASCHINSKI M., HOLZBACH R., WOLF H., NABER D., WIEDEMANN K., 2001. *Leptin: a modulator of alcohol craving?* Biol. Psychiatry 49, 782-787.
- KŁOPOCKA M., BUDZYŃSKI J., ŚWIĄTKOWSKI M., ZIÓLKOWSKI M., 2003. *Wpływ 4-tygodniowej absty-*

- nencji na obraz makro- i mikroskopowy błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz na wyniki pH-metrii przetykowej i żołądkowej u mężczyzn uzależnionych od alkoholu. *Alkoholizm i Narkomania* 16, 87-99.
- KOZŁOWSKA J., 2000. *Patogeneza włóknienia wątroby*. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej CIV, 603-609.
- LAMBERT J. C., ZHOU Z., WANG L., SONG Z., MC CLAIN C. J., KANG Y. J., 2002. *Preservation of intestinal structural integrity by zinc is independent of metallothionein in alcohol-intoxicated mice*. *Am. J. Pathol.* 164, 1959-1966.
- LIEBER C. S., 2002. *S-adenosyl-L-methionine: its role in a treatment of liver disorders*. *Am. J. Clin. Nutr.* 76, 1183S-1194S.
- LIN H. Z., YANG S. Q., ZELDIN G., DIEHL A. M., 1998. *Chronic ethanol consumption induces the production of tumor necrosis factor- α and related cytokines in liver and adipose tissue*. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 22, 231-237.
- LIU J. L., DU J., FAN L. L., LIU X. Y., GU L., GE Y. B., 2008. *Effects of quercetin on typer-proliferation of gastrin mucosal cells in rats treated with chronic oral ethanol through the reactive oxygen species-nitric oxide pathway*. *World J. Gastroenterol.* 14, 3242-3248.
- LOPEZ J. M., BOMBI J. A., VADERRAMA R., 1996. *Effects of prolonged ethanol intake and malnutrition on rat pancreas*. *Gut* 38, 285.
- MAZUR W., GONCIARZ M., GONCIARZ Z., 2003. *Włóknienie wątroby – aspekty kliniczne*. *Medycyna po dyplomie* 12, 30-39.
- NAVEAU S., 2006. *Current trend: alcoholic liver disease*. *Gastroenterol. Clinical Biol.* 30, 550-553.
- NEUMAN M. G., 2003. *Cytokines – central factors in alcoholic liver disease*. *Alcohol Res. Health* 27, 307-315.
- NICOLAS J. M., FERNANDEZ-SOLA J., FATJO F., CASAMITJANA R., BATALLER R., SACANELLA E., TOBIAAS E., BADIA E., ESTRUCH R., 2001. *Increased circulating leptin levels in chronic alcoholism*. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 25, 83-88.
- NORTON I. D., APTE M. V., LUX O., 1998. *Chronic ethanol administration causes oxidative stress in the rat pancreas*. *J. Lab. Clin. Med.* 131, 442-446.
- NUNNEZ N. P., CARTER P. A., MEADOWS G. G., 2002. *Alcohol consumption promotes body weight loss in melanoma-bearing mice*. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 26, 617-626.
- ORYWAL K., JELSKI W., SZMITKOWSKI M., 2009. *Udział alkoholu etylowego w powstawaniu zaburzeń metabolizmu węglowodanów*. *Pol. Merk. Lek.* XXVII, 68-71.
- PAN J. S., HE S. Z., XU H. Z., ZHAN X. J., YANG X. N., XIAO H. N., SHI H. X., REN J. L., 2008. *Oxidative stress disturbs energy metabolism of mitochondria in ethanol-induced gastric mucosa injury*. *World J. Gastroenterol.* 14, 5857-5867.
- PATON A., 2005. *ABC of alcohol. Alcohol in the body*. *BMJ* 330, 85-87.
- PERIDES G., TAO X., WEST N., SHARMA A., STEER M. L., 2005. *A Mouse model of ethanol dependent pancreatic fibrosis*. *Gut* 54, 1461-1467.
- PREEDY V. R., 1996. *Alcohol and the gastrointestinal tract*. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 18, 48A-50A.
- RAYEMNDRAM R., PREEDY V. R., 2005. *Effect of alcohol consumption on the gut*. *Dig. Dis.* 23, 214-221.
- REUBEN A., 2006. *Alcohol and the liver*. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 22, 263-271.
- SCHAFFER C., SCHIPS I., LANDIG J., BODE J. C., BODE C., 1995. *Tumor necrosis factor and interleukin-6 response of peripheral blood monocytes to low concentrations of lipopolisaccharyde in patients with alcoholic liver disease*. *Z. Gastroenterol.* 33, 503-508.
- SCHUPPAN D., AFDHAL N., 2008. *Liver cirrhosis*. *Lancet* 371, 838-851.
- SHEPARD B. D., TUMA P. L., 2009. *Alcohol induced protein hyperacetylation: Mechanisms and consequences*. *World J. Gastroenterol.* 15, 1219-1230.
- SUGIYAMA C., AKAI A., YAMAKITA N., IKEDA T., YASUDA K., 2009. *Muscle hematoma: A critically important complication of alcoholic liver cirrhosis*. *World J. Gastroenterol.* 15, 4457-4460.
- SZABO G., MANDREKAR P., OAK S., MAYERLE J., 2007. *Effect of ethanol on inflammatory responses*. *Pancreatol.* 7, 115-123.
- TEYSSEN S., LENZING T., GONZALES-CALERO G., 1997. *Alcoholic beverages produced by alcoholic fermentation but not by distillation are powerful stimulants of gastrin acid secretion in humans*. *Gut* 40, 49-56.
- UESUGI T., FROH M., GABELE E., ISAYAMA F., BRADFORD B. U., IKAI I., YAMAOKA Y., ARTEEL G. E., 2004. *Contribution of angiotensin II to alcohol-induced pancreatic fibrosis in rats*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 311, 921-928.
- WANNAMETHEE S. G., SHAPER A. G., PERRY I. J., 2002. *Alcohol consumption and the incidence of type II diabetes*. *J. Epidemiol. Comm. Health* 56, 542-548.
- WALUGA M., HARTLEB M., 2003. *Alkoholowa choroba wątroby*. *Wiadomości lekarskie* LVI, 61-70.
- WILSON J. S., APTE M. V., THOMAS M. C., 1992. *Effects of ethanol, acetaldehyde and cholesteryl esters on pancreatic lysosomes*. *Gut* 33, 1099-1104.
- WORRALL S., WILCE P. A., 1994. *The effect of chronic ethanol feeding on cytokines in a rat model of alcoholic liver disease*. *Alcohol* 2 (Suppl.), 447-451.
- XIONG L. S., CUI Y., WANG J. P., WANG J. H., XUE L., HU P. J., CHEN M. H., 2010. *Prevalence and risk factors of Barrett's esophagus in patients undergoing endoscopy for upper gastrointestinal symptoms*. *J. Dig. Dis.* 11, 83-87.
- YOKOYAMA H., ISHII H., NAGATA S., 1993. *Experimental hepatitis induced by ethanol after immunization with acetaldehyde adducts*. *Hepatology*. 17, 14-19.
- ZABOROWSKI P., 1999. *Wpływ długotrwałego nadużywania alkoholu na układ trawienny*. *Medipress* 6, 15-30.