

ALKOHOL A ZDROWIE SOMATYCZNE*

1. WSTĘP

Zdrowie w ujęciu przyjętym przez Światową Organizację Zdrowia jest to dobrostan fizyczny i psychiczny, umożliwiający człowiekowi wykonywanie zawodu i nauki oraz satysfakcjonujący go społecznie i kulturowo w sposób optymalny. Na zdrowie somatyczne człowieka wpływają nie tylko określone uwarunkowania genetyczne, ale również zewnętrzne czynniki środowiska, w jakim człowiek żyje i pracuje, jego styl życia, sposób odżywiania się. Niemalże znaczenie ma tu także nadużywanie toksycznych używek, działanie (zakaźnych lub niezakaźnych) czynników chorobotwórczych oraz doznawanie urazów (2,8). Do toksycznych używek należy m.in. alkohol, który jest jadem protoplazmatycznym, działającym w sposób zróżnicowany, toksycznie-uszkodzająco i biologicznie szkodliwie praktycznie na każdą komórkę i tkankę, tym samym naruszając i zaburzając funkcje wielu narządów i układów w ustroju człowieka (1,4,5,6).

Problemy zdrowotne związane z nadużywaniem alkoholu występują w wielu krajach świata, w zróżnicowanych populacjach społeczeństwa, w społecznościach o różnym standardzie cywilizacyjnym, kulturowym i zdrowotnym, o zróżnicowanej obyczajowości kształtującej formy nadużywania i uzależnienia od alkoholu oraz spożywających różne rodzaje napojów alkoholowych w różnych proporcjach (13,14,17,18,20).

Polska zalicza się do krajów o średnim spożyciu napojów alkoholowych na jednego mieszkańca. Ale pod względem przeciętnego spożycia wódki zajmuje pierwsze miejsce w świecie. W związku z tym zalicza się ją do krajów, gdzie panuje tzw. skandynawski model picia napojów alkoholowych (dominacja wódki), w odróżnieniu od np. modelu francusko-śroziemnomorskiego (dominacja wina). Może to mieć istotny wpływ na stan zdrowia somatycznego osób nadużywających alkoholu czy

* Ekspertyza cząstkowa do raportu na temat alkoholu i problemów zdrowotnych związanych z alkoholem.

uzależnionych od niego. Zgodne z tym modelem wypijanie jednorazowo dużych ilości mocnych napojów alkoholowych (wódki) powoduje istotnie większą (ponad 5 razy) intoksykację organizmu, niż np. picie wedle modelu śródziemnomorskiego, przyjętego np. we Francji, Włoszech, gdzie wielokrotnie w ciągu dnia, głównie przy posiłkach, pije się wino, zwykle rozcieńczone.

Kliniczny zespół alkoholowy wykazuje bogatą symptomatologię, wielonarządową i wieloukładową. Zaburzenia ogólnego zdrowia somatycznego mają niekiedy tylko charakter przejściowy i np. po przerwaniu patogenicznego oddziaływania alkoholu na wątrobę, w fazie jej poalkoholowego stłuszczenia, choroba może jeszcze ustąpić i funkcjonowanie wątroby powrócić do normy. Poalkoholowe uszkodzenie wątroby może mieć jednak charakter trwały, np. w fazie niewyrównanej marskości wątroby, gdzie, mimo przerwania nadużywania alkoholu, zmiany wątrobowe mają już charakter nieodwracalny, a raczej nadal progresywny, co powoduje dalsze obciążenie zdrowia somatycznego aż do możliwości zejścia śmiertelnego (7,9).

2. ALKOHOL W ORGANIZMIE

Alkohol (etanol) jest jadem protoplazmatycznym, a spożywany jako napój wywiera na ustrój człowieka wieloraki wpływ. Przyjmowany w małych ilościach tonizuje przemianę energetyczną i może stymulować funkcję ośrodkowego układu nerwowego. Przyjmowany w większej ilości oddziałuje toksycznie, głównie na ośrodkowy układ nerwowy, przewód pokarmowy i wątrobę, niekiedy łącznie na wszystkie te trzy układy razem. Podany doustnie wchłania się w 20% do krwi przez błonę śluzową żołądka, pozostałe 80% przyjętej dawki przez błonę śluzową jelit. Po okresie wchłaniania (około 2 godzin od spożycia), następuje faza wyrównywania jego stężenia we krwi i tkankach (ok. 20-30 minut), po czym, po okresie spalania w procesie utleniania wątrobowego (ok. 90% spożytego alkoholu), pozostałe 10% ulega eliminacji przez płuca, przez nerki z moczem, czy przez skórę w stanie niezmiennym. U ludzi zdrowych szybkość wydalania alkoholu z krwi wynosi około 15 mg/100 ml/godz. U osób z poalkoholowym uszkodzeniem wątroby

szybkość przemiany zmniejsza się do około 1/4 normalnej szybkości wydalania alkoholu.

Stężenie alkoholu we krwi po wypiciu tej samej ilości bywa różne u różnych osób. Zależy to od płci, wzrostu i budowy ciała, rodzaju napoju alkoholowego, uprzedniej styczności z alkoholem, stanu czynnościowego opróżniania żołądka itp.

Alkohol w organizmie (etanol - alkohol etylowy) metabolizuje się głównie w wątrobie, gdzie w wyniku jego utleniania powstaje dziesięciokrotnie bardziej toksyczny niż sam etanol - aldehyd octowy. Jego toksyczność jest związana zarówno z jego bezpośrednim oddziaływaniem na struktury komórkowe, jak i z ingerencją w podstawowe procesy metaboliczne ustroju. Z tych względów sądzi się, że za destrukcję tkankowo-narządową w ustroju bardziej odpowiedzialny jest aldehyd octowy niż sam etanol. Utlenianie etanolu do aldehydu octowego odbywa się na trzy sposoby:

- 1) przez współdziałanie enzymu dehydrogenazy alkoholowej (ADH), który współdziała w przemianie największej części spożytego etanolu,
- 2) przez mikrosomalny układ enzymatyczny utleniania etanolu (Microsomal ethanol oxydizing system) MEOS, w reticulum endoplazmatycznym; jego aktywność wzrasta w wyniku długotrwałego spożywania etanolu,
- 3) przez aktywność układu katalazy H_2O_2 , współdziałającego z nadtlaniem wodoru w peroksysomach.

Aldehyd octowy utleniany jest do kwasu octowego głównie w wątrobie, przez dehydrogenazę aldehydu octowego (ALDH), co odbywa się w mitochondriach komórek wątrobowych. Powstały w wątrobie kwas octowy przemieszcza się do innych narządów i tkanek razem z krwią. Aldehyd octowy, ponieważ w swojej strukturze zawiera reaktywną grupę aldehydową, reaguje z grupami aminowymi, sulfhydrylowymi i hydroksylowymi białek, obniżając ich aktywność. Temu patologicznemu procesowi może zapobiegać podawanie związków sulfhydrylowych np. preparat "Heparagen" firmy Syntex (Szwajcaria), zarejestrowany w Polsce do importu docelowego. Należy podkreślić, że istotą toksycznego działania aldehydu octowego jest uszkodzenie mitochondriów hepatocytów. U osób uzależnionych od alkoholu następuje uposledzenie utleniania aldehydu octowego, zwiększe-

nie jego zawartości w wątrobie i nasilający się efekt uszkodzenia mitochondriów hepatocytów. Powoduje to zahamowanie wtórne utleniania kwasów tłuszczowych, co wraz z równoległym uszkodzeniem "mikrotubul" sekrecyjnych, doprowadza do stłuszczenia hepatocytów i klinicznego ujawnienia zespołu stłuszczenia wątroby.

3. EPIDEMIOLOGICZNE ASPEKTY NADUŻYWANIA I UZALEŻNIENIA OD ALKOHOŁU W OCENIE WSKAŹNIKÓW ZDROWIA SOMATYCZNEGO

Proporcja spożycia alkoholu przez mężczyzn i kobiety, kształtuje się w Polsce jak 5 : 1, z tym, że kobiety pija obecnie częściej i wypijają więcej alkoholu niż dawniej. Tendencję wzrostową spostrzega się w ostatnich latach również w populacji młodzieży, szczególnie wśród chłopców, gdzie w wieku 15-18 lat odsetek pijących okresowo alkohol sięga prawie 100% analizowanej populacji. Mężczyźni w wieku 21-24 lata, znacznie częściej niż w innych kategoriach wiekowych, przekraczali ujawniający się klinicznie próg nietrzeźwości (ponad 60 tysięcy zatrzymanych w izbach wytrzeźwień w 1975 r. to osoby w wieku od 19 do 24 lat).

W 1985 r. w Polsce w porównaniu z rokiem 1984 zaznaczył się dalszy wzrost nadumieralności mężczyzn. W przedziale wieku 10-64 lata nadumieralność mężczyzn w r. 1985 była największa od roku 1971; w przedziale wieku 20-34 lata umierało w 1985 r. trzykrotnie więcej mężczyzn niż kobiet. Należy sądzić, że nadużywanie alkoholu i skutki kliniczne uzależnienia od alkoholu, częściej rejestrowane wśród mężczyzn niż wśród kobiet (wskaznik umieralności 13,5/100 000 mężczyzn, 9,2/100 000 kobiet) stanowią, obok innych, ważną przyczynę tego groźnego dla społeczeństwa polskiego zjawiska.

Osoby uzależnione od alkoholu (wśród których przeważają mężczyźni), znacznie częściej - od 2,5 do 11 razy - niż pozostali ulegają wypadkom śmiertelnym, od 3 do 9 razy częściej popełniają samobójstwa. Długość ich życia jest średnio o 10-22 lata krótsza niż prognostycznie oczekiwana. Zwiększona umieralność osób uzależnionych od alkoholu trwa aż do późnego wieku. Wśród osób uzależnionych od alkoholu w wieku 61-75 lat współczynnik zgonów jest 2 razy wyższy od średniego współczynnika zgonów tej grupy wieku.

Niepokojący jest również rejestrowany wskaźnik wypadków drogowych i wypadków przy pracy w rolnictwie, w znacznym odsetku spowodowanych nadużywaniem alkoholu. Ilustruje to między innymi fakt, że w latach 1978-1983 ZUS przyznał rolnikom indywidualnym świadczenia z powodu 3383 wypadków śmiertelnych, a zarejestrowano 271 000 wypadków powodujących absencję pourazową powyżej 15 dni. Zjawisko wypadków drogowych, spowodowanych między innymi nadużywaniem alkoholu, nabrało masowego zasięgu, szczególnie w krajach uprzemysłowionych i wysoko rozwiniętych. Na świecie ginie w wypadkach drogowych przeciętnie około 300 000 rocznie, 5-6 milionów ulega urazom i zranieniom, a w następstwie - chorobom pourazowym. Należy podkreślić, że w Polsce znaczna część wypadków drogowych spowodowana jest pićm alkoholu przez kierowcę samochodu (ok. 30%), ale również nietrzeźwością przechodniów na jezdni (ponad 30%). Charakterystyczne, że co dziewiąty wypadek w Polsce, spowodowany przez osoby nietrzeźwe, kończył się śmiercią jednej z tych osób.

Ważnym czynnikiem wyjaśniającym skracanie się długości życia osób nadużywających alkoholu jest wzrost umieralności na marskość wątroby (w Polsce w latach 1960-1974 od 4 do 12 osób/100 000). Przy tym wśród chorych na marskość wątroby przeważają mężczyźni, a wśród chorych mężczyzn występuje większa śmiertelność niż w przypadku kobiet cierpiących na tę chorobę. Bliższego wyjaśnienia wymaga problem, jaki procent przypadków marskości wątroby w Polsce spowodowany jest nadmiernym pićm alkoholu, jaki zaś - wirusowym zapaleniem wątroby. Obserwacje Białostockiej Kliniki Chorób Zakaźnych wskazują, że w Polsce obydwa te rodzaje marskości wątroby równie często są przyczyną śmierci (po ok. 50%). Inaczej jest np. we Francji czy RFN, gdzie przeważa poalkoholowa marskość wątroby.

4. ALKOHOLOWA PATOLOGIA KLINICZNA

Przewód pokarmowy

Nadużywanie alkoholu powoduje zmiany zapalne w błonie śluzowej jamy ustnej, w przelyku i żołądku, o charakterze początkowo obrzęku, wybroczyn czy nadżerek, które mogą mieć charakter przejściowy. Badania histochemiczne potwierdzają

jednak istnienie zmian głębszych w błonie podśluzówkowej. U osób uzależnionych od alkoholu zmiany zapalne śluzówki żołądka, współistniejące z chorobą wrzodową, powodują upośledzenie wydzielania z upośledzeniem kwasoty treści żołądkowej. Nie powinno się zatem stosować u tych osób blokerów receptorów H₂. Natomiast korzystne prognostycznie oddziaływanie wykazują leki osłaniająco-neutralizujące np. koloidalny cytrynian bismutawy i inne. Leki te przyjmowane przed spożyciem alkoholu upośledzają jego wchłanianie przez błonę śluzową żołądka.

Poalkoholowe zaburzenia jelita cienkiego i jelita grubego może być spowodowane wpływem etanolu na dysregulację przemiany serotoniny w przewodzie pokarmowym (podwyższanie jej wartości we krwi), mogą się przejawiać stanami dyspeptycznymi, początkową dysregulacją czynnościową, naprzemiennymi stolcami biegunkowymi, względnie objawami nieżytu spastycznego jelita grubego. Zespoły biegunkowe i zespół złego wchłaniania są wyrazem toksycznego oddziaływania alkoholu na jelita, ale również wynikiem współoddziaływania innych czynników patogenetycznych, np. złego odżywiania, zaburzeń wątrobowych i trzustki. Przewlekłe nadużywanie alkoholu, razem z niedoborami białka w diecie względnie z niedoborem innych składników pokarmowych, nie tylko może utrwalac, ale i okresowo nasilać ten zespół alkoholowych zmian jelitowych. W badaniach rekto- i kolonoskopowych są możliwe do uchwycenia zmiany morfologiczne błony śluzowej jelita grubego (obrzemie, spulchnienie i przekrwienie, krwotoczności, drobne ubytki powierzchniowe, nadżerki). W późniejszej fazie występuje ścieńczenie błony śluzowej, ewentualnie zmiany przerostowe, polipowatości czy nawet nacieczenia neoplazmatyczne wymagające potwierdzenia w badaniu histologicznym.

Wpływ alkoholu na trzustkę

Zarówno badania kliniczne, jak i doświadczalne, potwierdzają spostrzeżenia, że jednorazowe spożycie określonej dawki alkoholu powoduje przejściowe (do 2 godzin) zaburzenie wydalania zewnętrznego trzustki (enzymów trawiennych, wody, wodorowęglanów). Przewlekłe spożywanie alkoholu nie powoduje hamowania wydzielania trzustkowego, ale jakby odwrotnie, stymuluje wydzielanie soku trzustkowego, szczególnie enzymów

trawiennych. Stąd ich nadmierne zageszczenie w soku trawien-
nym. Mogą powstawać w związku z tym strąty białkowe, zaty-
kające drobne przewodniki trzustkowe, co powoduje ich nie-
drożność i atrofię tkanki wydzielniczej w obrębie niedroż-
nego przewodnika. Daje to w następstwie zanik mięszu wy-
dzielniczego i powoduje rozwój tkanki łącznej, ze zwłóknie-
niem trzustki, z pojawieniem się klinicznych objawów niewy-
dolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Powstaje zatem
zespół alkoholowego przewlekłego zapalenia trzustki. Wspom-
niane strąty-czopy białkowe są miejscem odkładania się soli
wapniowych, które - po dłuższym okresie trwania tego procesu
- dają się uwidocznnić w obrazie radiologicznym trzustki jako
kamienie trzustkowe.

Należy sądzić, że istnieją dodatkowe czynniki patogene-
tyczne, sprzyjające rozwinięciu się przewlekłego poalkoholo-
wego zapalenia trzustki. Między innymi nadmierne spożycie
białka (przeciętnie osoby uzależnione spożywają go o 30%
więcej, niż pozostałe) ma być właśnie czynnikiem sprzyjają-
cym rozwojowi przewlekłego zapalenia trzustki u osób uzależ-
nionych od alkoholu. Przy ogólnej zapadalności na przewlekłe
zapalenie trzustki średnio 3-4 osoby na 100 000 mieszkańców
- tak w Europie, jak i w Polsce - w naszym kraju dostrzegamy
mniejszy odsetek zwapnień trzustkowych wśród osób uzależnio-
nych od alkoholu (ok. 25%) niż w innych krajach (np. Francja
ok. 70%). Może to być związane z innym modelem spożywania
alkoholu w Polsce niż we Francji.

Wpływ alkoholu na wątrobę

Wątroba jest głównym narządem przemiany alkoholu w
ustroju. Przewlekłe nadużywanie alkoholu doprowadza do jej
stłuszczenia, alkoholowego zapalenia, marskości poalkoholo-
wej, w następstwie czego może się rozwinąć rak pierwotny wa-
troby. Te zmiany występują u osób uzależnionych od alkoholu,
również wtedy, gdy nie są niedożywione.

W niektórych krajach lub w ich poszczególnych regionach
(USA - stan New York), poalkoholowa marskość wątroby stanowi
trzeci co do częstości czynnik powodujący śmierć mieszkańców
w wieku 25-65 lat. Interesujące jest, że badania epidemio-
logiczne nad prognozą rozwinięcia się poalkoholowej marskoś-
ci wątroby, w zależności od dawki spożywanego przewlekłe al-

koholu, wykazują istotne zróżnicowania geoepidemiologiczne. I tak np. Leibel podając wyniki badań prowadzonych w USA, za dawkę patogenetyczną dla rozwoju poalkoholowej marskości wątroby przyjmuje 160 g dziennie przez 10-20 lat (11), podczas, gdy we Francji przyjmuje się znacznie niższą dawkę dzienną alkoholu 40 g (tzn. 3 "drinki") u mężczyzn i 20 g (ok. półtora "drinka") u kobiet (16).

Należy stwierdzić, że nie każdy uzależniony od alkoholu ulega poalkoholowej marskości wątroby i że wskaźnik liczbowo-objętościowy spożytego alkoholu nie jest jedynym czynnikiem determinującym możliwy rozwój tej choroby. Istnieje odwracalna faza zmian wątrobowych. U około 50% osób nimi dotkniętych zmiany nieodwracalne pojawiają się dopiero po 5 latach lub później.

Kliniczne zespoły alkoholowej patologii wątroby obejmują: zwrodnienie tłuszczowe, zwłóknienie, alkoholowe zapalenie, marskość alkoholowa oraz ewentualnie raka pierwotnego wątroby.

Stłuszczenie wątroby (hepatocytów) histologicznie drobno- i grubokropłowe, jest najwcześniejszą fazą i najczęstszym klinicznie skutkiem przewlekłego nadużywania alkoholu. Traktowane jest jako odwracalna faza alkoholowych zmian wątroby (pod warunkiem przerwania picia). Z drugiej strony nie ma jednoznacznych dowodów na to, że stłuszczenie wątroby spełnia rolę prekursora rozwoju alkoholowej marskości wątroby u danego osobnika. Poszczególne obserwacje wskazują, że u osób z prostym stłuszczeniem wątroby, z rzadko manifestującym się klinicznie zespołem żółtaczkowym, w kontrolnych badaniach biopsyjnych wątroby, przeprowadzonych po 1-2 latach obserwacji, nie stwierdza się żadnych zmian histopatologicznych wątroby pomimo że osoby te nadal piją alkohol.

Częstotliwość występowania stłuszczenia wątroby waha się w poszczególnych populacjach osób uzależnionych od alkoholu od 8 do 60%. Zawsze jest to jednak indywidualna reakcja na spożywany przewlekłe alkohol, uzależniona od ewentualnych czynników genetycznych, hormonalnych, sposobu odżywiania się, a również od czasu (już od 4 tygodni) przyjmowania odpowiedniej dawki dziennej (ok. 60-80 g) czystego alkoholu. Jakkolwiek wykazano, że aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) w surowicy ma być charakterystycznym

wskaznikiem alkoholowego uszkodzenia wątroby, nawet lekkiego, jakim jest alkoholowe proste stłuszczenie wątroby, to równolegle potwierdzono, że stopień nasilenia aktywności GGT w surowicy nie koreluje dodatnio ani z dawką dzienną, ani z długością i okresem czasu (w latach) konsumpcji alkoholu u osób go nadużywających. Zwiększona aktywność SGGT w surowicy występuje nawet u ok. 25% populacji osób uzależnionych od alkoholu, ale nie wykazujących jeszcze klinicznych objawów alkoholowej patologii wątroby.

Alkoholowe zapalenie wątroby może przebiegać w trzech formach: pod postacią 1) ostrą, 2) przewlekającą się, 3) przewlekłą. Postać przewlekła może wystąpić jako tzw. przetrwała postać alkoholowego zapalenia wątroby; jako postać przewlekła agresywna (aktywna) z zespołem cholestazy wewnątrzwątrobowej, z ujawniającą się klinicznie żółtaczka lub też jako postać beżółtaczkowa. Morfologiczne zmiany wątrobowe, histologicznie wyraźne, cechują się zmianami zapalnymi o charakterze rozsianych nacieków złożonych głównie z granulocytów, ale i limfocytów, plazmocytów oraz histiocytów, z rozsianą martwicą hepatocytów i zmianami zwyrodnieniowymi, z występowaniem hialiny alkoholowej pod postacią tzw. ciałek Mallory'ego. Stopień nasilenia tych poalkoholowych wątrobowych zmian morfologicznych, histologicznie uchwytnych, ich zróżnicowana lokalizacja (np. głównie w centrum zrazika, rozsianie czy wnikanie "kęsowe" ognisk martwiczych do obrzeży hepatocytów zrazika), stanowi podstawę histologicznych kryteriów klasyfikacji klinicznej danej postaci alkoholowego zapalenia wątroby.

Ostre alkoholowe zapalenie wątroby może przebiegać klinicznie jako tzw. piorunująca postać zapalenia wątroby (hepatitis fulminans), doprowadzając w wyniku ostrej, rozlanej martwicy wątroby do rozwinięcia się ostrej encefalopatii wątrobowej i zespołu endogennej śpiączki wątrobowej z bezpośrednim zagrożeniem życia chorego.

W ostatnich 25 latach spostrzega się w Europie i u nas w Polsce, a także w Stanach Zjednoczonych, charakterystyczny trend 3-4-krotnego narastania częstości występowania alkoholowego stłuszczenia wątroby, w części przypadków ze współistnieniem histologicznych wątrobowych zmian zapalnych, ale jeszcze bez klinicznych objawów zapalenia wątroby. Spożywany

w tych warunkach alkohol może właśnie być bezpośrednią przyczyną, powodującą u osobnika nadużywającego czy uzależnionego od alkoholu ostrą rozlaną martwicę wątroby, a następnie szybki rozwój encefalopatii wątrobowej i groźnej dla życia endogennej śpiączki wątrobowej.

Przewlekłemu alkoholowemu zapaleniu wątroby, szczególnie jego postaci agresywnej (aktywnej), często towarzyszą pozawątrobowe objawy kliniczne, między innymi charakterystyczne objawy dłoniowe typu erythema palmare, występowanie na jednej lub na obu dłoniach w różnym stopniu rozwiniętego zespołu Dupuytrena, rozsiane na skórze naczylniki Naevi, tzw. osteoartropatie wątrobowe, nieraz zespoły polineuropatii i inne.

Przewlekłe agresywne (aktywne) poalkoholowe zapalenie wątroby jest chorobą postępującą, rozwijającą się, w której śmiertelność jest stosunkowo wysoka, szczególnie w trzech pierwszych latach trwania choroby. Przyczyną śmierci w tym okresie jest zwykle, rozwinięty w wyniku zaostrzenia się procesu chorobowego, zespół ostrej niewydolności wątroby. Spostrzeżono, że średni okres przeżycia u tych chorych wynosi 3,4 roku przy wahaniach od 3 miesięcy do 6 lat. W badanej populacji 26 przypadków zejść śmiertelnych u 21 chorych (80%) przyczyną bezpośrednią śmierci był właśnie rozwinięty zespół ostrej niewydolności wątroby ze śpiączką wątrobową. Znaczna część chorych z przewlekłym aktywnym alkoholowym zapaleniem wątroby, którzy przeżywają, choruje nadal, ale na zidentyfikowaną alkoholową marskość wątroby, która często przebiega z rozwiniętym nadciśnieniem wrotnym i dalszymi komplikacjami groźnymi dla życia, jak: krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatia wątrobowa i śpiączka wątrobowa egzogenna lub rak pierwotny wątroby. Od jednej do dwóch trzecich chorych z przewlekłym aktywnym alkoholowym zapaleniem wątroby, którzy nie otrzymują skutecznej terapii, umiera w ciągu 5 lat trwania choroby. Tylko mniej niż 20% osób przeżywa okres od 5 do 10 lat, przy indywidualnym możliwym okresie przeżycia powyżej 15 lat i więcej. Stąd prognoza utrzymania się przy życiu u tych chorych nie jest dobra. Szczególnie obciążają ją kliniczne objawy nawracającej encefalopatii wątrobowej, retencja płynów (nawracająca puchlina brzuszna) i przedłużający się zespół cholestazy wewnątrzwą-

trobowej. Jest to choroba ogólnoustrojowa i systemowa. Współdziała innych narządów i układów w patomorfologii klinicznej tej choroby jest biologicznie znaczący; obejmuje kliniczne objawy chorobowe skóry, płuc, nerek, ośrodkowego układu nerwowego, jelita grubego, gruczołów endokrynych - tarczycy, kory nadnerczy, serca i innych, a również układu odpornościowego, co niewątpliwie obciąża przebieg kliniczny samego alkoholowego zapalenia wątroby.

Wczesny okres alkoholowego włóknienia wątroby charakteryzuje się pojawieniem biochemicznych wykładników zaburzonej pod wpływem przewlekłego nadużywania alkoholu przemiany kolagenu, co wyraża się między innymi wzrostem aktywności w surowicy enzymu - prolylhydroksylazy, z równoległym wzrostem aktywności tego enzymu w tkance wątrobowej (15). Jest to wczesna faza włóknienia, z pojawieniem się zwiększonej liczby komórek mezenchymy, szczególnie miofibroblastów, rozwijających włókienka tkanki łącznej zwłaszcza w strefie około żyły centralnej zrazika "perivenular fibrosis", co jest wynikiem ewentualnej bezpośredniej stymulacji fibroblastycznej alkoholu. Jest to faza odwracalna, która może być uważana za wczesny sygnał ostrzegający przed rozwojem fazy nieodwracalnej marskości wątroby.

W ostatnim ćwierćwieczu, a także w ostatnich latach zaobserwowano w krajach rozwiniętych (USA, kraje europejskie, w tym Polska) wzrost liczby zachorowań na alkoholową marskość wątroby, choć w jednych krajach wzrost ten jest szybszy, w innych wolniejszy. Jest charakterystyczne, że wskaźniki zapadalności na tę chorobę są najwyższe w takich krajach europejskich jak Francja, Portugalia, Austria, Włochy (ok. 40/100 000 mieszkańców), a więc w tych, w których występuje tzw. model romański nadużywania alkoholu (duże spożycie wina). Wśród chorych jest przynajmniej dwukrotnie więcej mężczyzn niż kobiet. Z danych epidemiologicznych dotyczących śmiertelności w przebiegu marskości wątroby we Francji wynika, że w latach 1940-1945, w okresie reglamentacji wina od 1/2 do 1 litra tygodniowo na 1 mieszkańca, analizowany wskaźnik śmiertelności był co najmniej 30-krotnie mniejszy (1 przypadek śmierci na 1 000 000 mieszkańców) niż w roku 1960. W Polsce wskaźnik zapadalności na alkoholową marskość wątroby wynosi ok. 10/100 000 mieszkańców i jest co

najmniej 3-krotnie niższy niż np. we Francji. W Polsce występuje również przewaga mężczyzn nad kobietami.

W Europie alkohol jest głównym czynnikiem etiologicznym wywołującym marskość wątroby, która ze wszystkimi groźnymi dla życia chorego komplikacjami i następstwami jest najcięższym skutkiem somatycznym przewlekłego nadużywania i uzależnienia od alkoholu. Zakłada się, że co najmniej 50% zachorowań na marskość wątroby, przy wahaniach od 8 do 95%, związane jest z przewlekłym nadużywaniem alkoholu. U osób uzależnionych od alkoholu marskość wątroby występuje co najmniej 7-krotnie częściej niż u osób z grupy kontrolnej nie nadużywających alkoholu.

Drobnoguzkowa marskość wątroby, najbardziej morfologicznie typowa dla wcześniejszej fazy postaci tej choroby, jest najczęściej spowodowana nadużywaniem alkoholu. Towarzyszy jej zwyrodnienie tłuszczowe hepatocytów, objawy histologiczne alkoholowego zapalenia wątroby z obecnością hyaliny alkoholowej Mallory'ego i z objawami włóknienia.

Należy się jednak liczyć z faktem, że w patogeniezie poalkoholowego uszkodzenia wątroby odgrywają również istotną rolę tzw. czynniki zewnętrzne, jak: ilość przyswajanego alkoholu, zanieczyszczenia spożywanych trunków, błędy i niedobory żywieniowe oraz substancje toksyczne, oddziałujące na wątrobę (tzw. hepatotoksyny), a także tzw. czynniki wewnętrzne - endogenne jak: czynniki genetyczne, uwarunkowania immunologiczne i inne.

Stosunek ilości alkoholu spożywanego w litrach na głowę mieszkańca do wskaźnika śmiertelności w przebiegu marskości wątroby jest różny w poszczególnych krajach europejskich. W analizie z lat 1968-1970, we Francji wykazywał najwyższą wartość i przy 16,4 litra spożytego alkoholu na głowę mieszkańca wskaźnik śmiertelności wynosił 97,2/100 000 mieszkańców, w Polsce przy 5,5 litra - 17,2/100 000, a najniższy wskaźnik śmiertelności rejestrowano w Anglii 5,7/100 000 przy 6,2 litra alkoholu na głowę mieszkańca.

Własne badania epidemiologiczne* prowadzone w oparciu o analizę materiału sekcyjnego chorych zmarłych w przebiegu marskości wątroby, wskazują, że w latach 1979-1980 narasta

* Przy współpracy z Zakładem Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej w Białymostku (kierownik prof. dr hab. H. Nowak).

ogólna częstość zachorowań na marskość wątroby, lecz tylko mniejszość zidentyfikowanych sekcyjnie przypadków marskości wątroby jest powiązana przyczynowo z nadużywaniem alkoholu. Większość chorych z lat 1979-1980 cierpiała na powirusowa (pozapalna) marskość wątroby. W analizowanej grupie chorych na alkoholowa marskość wątroby, występowała również zdecydowana przewaga mężczyzn (od 81,8 do 100%) nad kobietami.

Wpływ alkoholu na nerki

Nadmierne spożycie alkoholu etylowego może prowadzić do klinicznego zespołu ostrej niewydolności nerek. Jest to spowodowane między innymi toksycznym uszkodzeniem nerek, z ogniskową martwicą kory i brodawek nerkowych. Zespół ten może się rozwinąć w wyniku stanu odwodnienia, na skutek zahamowania pod wpływem toksycznej dawki spożytego alkoholu wydzielania hormonu antydiuretycznego i poliurii, jak też i mioglobinurii. Sam alkohol, uszkadzając komórki mięśni szkieletowych, powoduje możliwość powstania martwicy mięśni i następnie wzrostu mioglobinurii.

Z przebiegu alkoholowego zapalenia wątroby czy alkoholowej niewyrównanej marskości wątroby może ujawnić się również tzw. zespół wątrobowo-nerkowy, mający swoje kliniczne i biochemiczne wykładniki, charakteryzujące stan niewydolności nerek w tych chorobach (oliguria czy anuria, wzrost w surowicy kreatyniny i mocznika, ewentualny wzrost potasu szczególnie w fazie terminalnej).

Przewlekłe nadużywanie alkoholu powoduje między innymi obniżenie klirensu nerkowego, kwasu moczowego ze wzrostem jego stężenia we krwi, z możliwością klinicznego ujawnienia się objawów DNY. Nadużywanie alkoholu powoduje również nadmierną utratę magnezu z moczem, a następnie hipomagnezemię, co może przyczyniać się do tworzenia złożeń w drogach moczowych. Nadużywaniu alkoholu często współtowarzyszy hipofosfatemia, co prowadzi do upośledzenia transportu cewkowego w nerkach, z hiperkalciurią i bikarbonaturią.

Wpływ alkoholu na układ sercowo-naczyniowy

Nadużywanie alkoholu oddziałuje patologicznie tak na sam mięsień sercowy, jak i na układ naczyniowy. Stwierdza się to w obserwacjach klinicznych i w doświadczeniach na

się to w obserwacjach klinicznych i w doświadczeniach na zwierzętach. Zarówno etanol, jak i jego główny metabolit - aldehyd octowy, oddziałując toksycznie na mięsień sercowy, mogą zmieniać jego budowę morfologiczną, metabolizm, a także jego funkcję biologiczną. Wykazano, że przy nadużywaniu przewlekłym alkoholu dochodzi do przerostu mięśnia sercowego z możliwością tworzenia się przysięennych skrzeplin. Same zmiany metaboliczne mięśnia sercowego mogą wynikać z uszkodzenia enzymów mitochondrialnych, zahamowania utleniania kwasów tłuszczowych, jak również osłabienia syntezy białek. Należy sadzić, że zaburzenia mięśnia sercowego we wczesnej fazie patologicznego oddziaływania alkoholu mają charakter czynnościowy i odwracalny. Natomiast w późnej fazie tegoż oddziaływania dochodzi do zwłóknienia mięśnia sercowego bez morfologicznych zmian typu myocarditis.

Na skutek przewlekłego nadużywania alkoholu może wystąpić u danego osobnika tzw. serce alkoholowe, określane również jako zespół alkoholowej kardiomiopatii lub alkoholowej miokardiozy. Interesujące jest, że ten zespół w obrazie klinicznym, laboratoryjnym (Ekg) i histologicznym, stwierdza się u ponad 80% chorych z alkoholową marskością wątroby. Należy podkreślić, że głównym czynnikiem patogenetycznym po przewlekłym zadziałaniu alkoholu są zaburzenia przemiany białkowej, identyczne z podobnymi zaburzeniami, występującymi u chorych z alkoholową marskością wątroby.

W odniesieniu do układu naczyniowego rejestruje się zróżnicowane oddziaływanie patologiczne alkoholu, w zależności od aktualnego stężenia etanolu we krwi, czasu trwania ekspozycji na ten związek, a także rodzaju badanych naczyń ustrojowych. Klinicznie potwierdzono, że naczynia osób uzależnionych od alkoholu są bardziej wrażliwe na endogenne czynniki kurczące, jak np. noradrenalina i prostoglandyny. Przypuszczalnie jest to jedna z przyczyn obserwowanego u tych osobników nadciśnienia tętniczego. Efekty badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w ostatnim dwudziestoleciu nad wpływem nadużywania alkoholu na występowanie u ludzi nadciśnienia tętniczego, upoważniają do sformułowania opinii, że stosunkowo duży odsetek tzw. samodzielnego nadciśnienia tętniczego może być w rzeczywistości związany przyczynowo z nadużywaniem alkoholu. Stąd nasuwa się twierdzenie, że

może być często odwracalne; zaprzestanie nadużywania alkoholu powinno cofnąć lub zapobiec dalszemu rozwojowi tej choroby.

Wpływ alkoholu na układ nerwowy

U osób uzależnionych od alkoholu, z klinicznymi objawami alkoholowej patologii narządowej, np. alkoholowej marskości wątroby, może również ujawnić się zespół poalkoholowej polineuropatii. Zespół ten, trudny do wyleczenia, obciąża kliniczny przebieg danej alkoholowej patologii narządowej. Alkohol głęboko zaburza strukturę i funkcje fizjologiczne ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie na poziomie błon neuronów. Oddziałuje selektywnie na przemiany neurochemiczne i zaburza funkcje fizjologiczne, co wynika z poalkoholowych zmian morfologicznych w poszczególnych okolicach mózgu. Główne alkoholowe zmiany morfologiczne w mózgu lokalizują się przede wszystkim w okolicy hippocampus, cerebellum i locus coeruleus. Alkohol zaburza także funkcje fizjologiczne ośrodkowego układu nerwowego, co realizuje się poprzez działanie narkotyczne i nasenne oraz porażające, poprzez fazę dysforyczną, euforyczną, ekscytacyjną, fazę narkotyczną i wreszcie porażenną, z możliwym porażeniem ośrodka regulacji krążenia i oddychania i końcowym zejściem śmiertelnym.

Alkohol a układ endokryny

Alkohol odgrywa również istotną rolę w naruszeniu funkcji biologicznych poszczególnych hormonów, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Przewlekłe nadużywanie alkoholu wpływa obniżająco na poziom krążącego testosteronu u mężczyzn, co może spowodować pojawienie się u nich owłosienia typu kobiecego, jak również i ginekomastii. U kobiet, aczkolwiek alkohol nie obniża poziomu estradiolu, to wpływa na zaburzenia menstruacji, stwarza możliwość niepłodności z dysfunkcją osi przysadkowo-nadnerczowej, jak również wystąpienia zaburzeń funkcji tarczycy i hormonów tarczycowych.

Alkohol a układ genetyczny i odpornościowy

Wyróżnia się dwa typy predyspozycji genetycznej do uzależnienia od alkoholu. Jeden z nich ujawnia się tylko u męż-

czynn i związany jest z wczesnym występowaniem uzależnienia. Inny ujawnia się zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. W tych przypadkach uzależnienie występuje później. W skłonności do uzależnienia od alkoholu mogą mieć miejsce różnice geoepidemiologiczne, czego przykładem jest częste występowanie genu odpowiedzialnego za syntezę nietypowego, bardziej aktywnego izoenzymu dehydrogenazy alkoholowej wśród ludności orientalnej.

Nie wykazano istotnych różnic w układzie grup krwi A, B, 0 i czynnika Rh między badanymi grupami chorych, u których wystąpiła alkoholowa patologia wątrobowa a zdrowymi klinicznie dawcami krwi. Sugeruje się, że alkoholowa marskość wątroby może rozwijać się przede wszystkim u osób z antygenami układu HLA, typu HLA-B₁₅ i DR-4. U chorych z alkoholową marskością wątroby stwierdzono też obecność przeciwciał przeciwko antygenom wirusa zapalenia wątroby typu B.

Zaburzenia w układzie immunologicznym osób uzależnionych od alkoholu polegają przede wszystkim na nieprawidłowości regulacyjnego systemu immunologicznego, wzroście reaktywności przeciwko modyfikowanym przez alkohol antygenom wątrobowym oraz wzroście cytotoksycznej aktywności limfocytów przeciwko hepatocytom.

U chorych na alkoholową marskość wątroby spostrzega się zmniejszenie odsetka limfocytów T we krwi obwodowej, aczkolwiek stosunek limfocytów T₄ do T₈ nie różnił się istotnie od wartości tegoż stosunku wykazywanego w grupie kontrolnej. Wyniki badań w tym zakresie uzyskiwane przez poszczególnych badaczy różnią się dość istotnie między sobą, co powoduje kontrowersyjne ich interpretacje. U osób uzależnionych od alkoholu wykazano również istotny wzrost syntezy IgA immunoglobuliny. Spostrzegano też u nich zwiększone występowanie krążących przeciwciał narządowych-przeciwjadrowych i przeciwko mięśniom gładkim.

Jest faktem, co potwierdziły również badania Białostockiej Kliniki Chorób Zakaźnych, że ten zaburzony status immunologiczny osób uzależnionych od alkoholu stwarza warunki do znacznie częstszego (w stosunku do grup kontrolnych) wykrywania immunoserologicznych markerów zakażenia wirusem hepatitis B (HBV), a zatem i zakażenia ich tym wirusem HBV (ponad 50% badanej populacji), choć nie chorują one na jawna

klinicznie postać (żółtaczkową) wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Alkoholowy zespół płodowy

Nadużywanie alkoholu we wczesnym okresie ciąży i rozwoju embrionalnego płodu (szczególnie w 3-4 tygodniu ciąży) może powodować ujawnienie się zaburzeń rozwojowych płodu (i noworodka), określane jako tzw. alkoholowy zespół płodowy, z zaburzeniami rozwojowymi w układzie twarzo-czaszki, dysfunkcją ośrodkowego układu nerwowego i zaburzeniami wzrostu. Wykazano pewną specyficzną wrażliwość poszczególnych struktur mózgu na alkohol. Do nich należy zaliczyć okolice hipocampus, gdzie alkohol powoduje redukcję neuronów i nietypową ich lokalizację, jak również locus coeruleus (10).

W badaniach doświadczalnych (na myszach) potwierdzono, że działanie soli sodowej, kwasu salicylowego zapobiega powstawaniu alkoholowego zespołu płodowego i okołoporodowej śmiertelności u myszy. Tłumaczy się to m.in. wpływem kwasu salicylowego na syntezę prostoglandyn. Równoległe wykazano, że u kobiet w ciąży nadużywających alkoholu zwiększa się istotnie ryzyko urodzenia noworodka z niedowagą, szczególnie przy synergistycznym oddziaływaniu palenia papierosów (19).

Alkohol i układ krwiotwórczy

Należy podkreślić, że patologiczne oddziaływanie alkoholu na układ krwiotwórczy polega na zmianach w komórkach szpiku kostnego we wszystkich jego układach, co z kolei odbija się na zmianach we krwi obwodowej. Może to wyrazić się hematologicznymi wskaźnikami niedokrwistości hemolitycznej we krwi obwodowej (np. w zespole Zieve'go), względnie makrocytozą czerwonych ciałek krwi, leukopenią oraz częściowo trombocytopenią z ewentualną trombocytopenią.

Alkohol i nowotwory złośliwe

Alkohol należy do czynników ryzyka, zwiększających możliwość występowania i rozwoju procesów nowotworowych w ustroju (12,20). Należy podkreślić, że alkohol-etanol może również oddziaływać w organizmie jako tzw. kokancerogen, to jest czynnik wzmagający rakotwórcze działanie innych czynników. Szacunkowo obliczono, że np. w Stanach Zjednoczonych

konsumpcja alkoholu zwiększa pośrednio śmiertelność w przebiegu choroby nowotworowej - u mężczyzn o 7%, a u kobiet o ok. 2%. Niektóre wysokogatunkowe rodzaje alkoholu, np. koniaki, whisky zawierają domieszki aktywnych czynników rakotwórczych. Dotyczy to również niektórych gatunków win czy piwa produkowanego z kukurydzy (możliwa domieszka nitrozoamin - czynnika rakotwórczego).

W mechanizmie rakotwórczego oddziaływania etanolu, obok upośledzenia immunologicznego, podkreśla się między innymi jego stymulujące oddziaływanie na aktywność mikrosomalnych enzymów łącznie z cytochromem P 450, które są odpowiedzialne za aktywację przemiany czynników prokancerogennych w związki bezpośrednio kancerogenne.

W klinicznej poalkoholowej patologii nowotworowej rejestruje się występowanie raka u osób nadużywających alkoholu, przede wszystkim raka jamy ustnej, języka, gardła, krtani, płuc, przelyku, żołądka, wątroby, trzustki, jelita grubego, prostaty. Podkreśla się, że u osób nadużywających alkoholu, 10-krotnie częściej występuje rak jamy ustnej, krtani i tchawicy (zwłaszcza przy synergistycznym oddziaływaniu alkoholu i dymu tytoniowego papierosów) niż w grupie kontrolnej.

Pierwotny rak wątroby, należący do najczęstszych przyczyn śmierci z chorób nowotworowych na świecie (ok. 1 000 000 przypadków śmiertelnych rocznie), w 75% rozwija się na bazie marskości wątroby, w tym i alkoholowej marskości wątroby. Działanie kancerogenne alkoholu-etanolu jest prognostycznie groźniejsze u osób z alkoholową marskością wątroby i równoczesną obecnością immunoserologicznych markerów zakażenia wirusem hepatitis B w organizmie (3).

W badaniach epidemiologicznych Białostockiej Kliniki Chorób Zakaźnych, u osób z rakiem pierwotnym wątroby i marskością wątroby wykazano jednak w 50% przypadków obecność serologicznych markerów zakażenia wirusem hepatitis B.

5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przedstawiona powyżej analiza wskazuje, że alkohol lub jego główny metabolit - aldehyd octowy - oddziałuje patogenie na wiele narządów i układów organizmu ludzkiego i na

wiele sposobów zaburza ich funkcjonowanie. Należy jednak podkreślić, że mechanizmy biologicznego oddziaływania patogennego etanolu nie do końca są wyjaśnione. Uzyskanie odpowiedzi na sformułowane poniżej pytania wymaga kontynuowania i intensyfikacji badań naukowych:

1. Jaki jest współdziałanie mechanizmu komórkowego w rozwijaniu różnych efektów i skutków patologicznych picia alkoholu?
2. Czy w tej problematyce patogennej współdziała interakcja między alkoholem a błonami komórkowymi?
3. Jaka jest rola interakcji między strukturami komórkowymi a funkcjami tej komórki przy nadużywaniu alkoholu i uzależnieniu alkoholowym?

Niewątpliwie intensyfikowanie badań fizjologicznych i biochemicznych, zarówno na zwierzętach, jak i w trakcie obserwacji klinicznych osób uzależnionych od alkoholu, może przynieść w tej dziedzinie pewien postęp wiedzy, która znalazłaby zastosowanie w terapii i w profilaktyce.

Należy sądzić, że obok szerokiego programu dydaktycznego, prawnego i informacyjnego, należałoby podjąć pewne profilaktyczne działania medyczne:

1. w oparciu o testy biologiczne możliwie wczesne identyfikowanie osób zagrożonych nadużywaniem alkoholu i ewentualnym uzależnieniem od alkoholu;
2. określenie kryteriów biologiczno-medycznych, umożliwiających uznanie poszczególnych osób uzależnionych od alkoholu za szczególnie narażone na określone zachorowania, np. na wirusowe zapalenie wątroby, na zakażenie wirusem AIDS, na alkoholową marskość wątroby ze wszystkimi groźnymi dla życia komplikacjami klinicznymi;
3. opracowanie specjalnego programu profilaktyczno-medycznego ukierunkowanego na zapobieganie, szczególnie jeszcze w fazach odwracalnych (np. w przypadku alkoholowej marskości wątroby) wyżej analizowanym zagrożeniom i alkoholowym skutkom klinicznym.

*

ALCOHOL AND SOMATIC HEALTH

SUMMARY

The author presents in overview the actual knowledge about the influence of the ethanol abuse on several human systems and organs, discussing the functional and clinical postalcoholic disorders and damages.

The author analyses the human ethanol metabolism, the epidemiology of alcoholic organ diseases and points the alcoholic gastrointestinal tract damages, influence of ethanol on pancreas, alcohol liver disease, postalcoholic kidney damages, alcoholic myocardiopathy, influence of ethanol on the nervous system, postalcoholic endocrinological disorders, genetical and immunological postalcoholic disorders, postalcoholic fetal syndrome, postalcoholic haematological disorders and the problem of carcinogenicity bound with alcohol abuse.

In conclusion the author underlines the necessity of the intensification of scientific examinations on somatic alcoholic disorders and organ damages and activity in prophylactic and clinical workings for diminish of the high risk of several somatic organ damages and alcohol diseases in alcoholic populations.

PISMIENNICTWO

1. Bode J.C., Kruse G., Mexas P., Martini G.: Alkohol-fettleber, Alkoholhepatitis und Leberzirrhose. Dtsch. med. Wschr. 1984, 109, 1516; 2. Boron P.: Choroby XX wieku (w aspekcie epidemiologicznym). TWP. Warszawa 1982; 3. Boron P., Bobrowska E., Borzuchowska A., Kaczmarzka A., Kamińska H., Prokopowicz D., Szpakowicz T., Sidun Z.: Występowanie antygenów i przeciwciał specyficznych przeciwko wirusowi wirusowego zapalenia wątroby typu B, w relacji z innymi wskaźnikami immunoserologicznymi u osób uzależnionych od alkoholu. Przeg. Epidem. 1987, 41, 3, 311; 4. Chabieliska E.: Wpływ alkoholu etylowego na mechanizmy serotonergiczne w obwodowym układzie krążenia u szczura. Dysertacja doktorska - Akademia Medyczna w Białymstoku (maszynopis) Białystok 1988; 5. Chibowski D., Siezieniewska Z., Pokora J., Słomka M., Celiński K.: Wykładniki morfologiczne i ultrastrukturalne alkoholowego zapalenia wątroby. Pat. Pol. 1983, 34, 3, 269; 6. Gerok W., Sickinger K.: Drugs and the Liver. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1975; 7. Hall P. (ed.): Alcoholic Liver Disease. Edward Arnold, London, 1985; 8. Kopczyński J., Mrozowska E.: Somatyczne następstwa picia alkoholu w Polsce. Ekspertyza cząstkowa. Warszawa 1977; 9. Krus St.: Patomorfologia wątroby. PZWL. Warszawa 1986; 10. Lefkowitz J.H., Rushton A., Kuo-Ching Feng-Chen: Hepatic Fibrosis in Fetal Alcohol Syndrome. Gastroenterolog. 1983, 85, 951; 11. Leibach W.: Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 252, 85; 12. Lieber Ch.S.: Alcohol and Cancer. Hepatology, 1986, 6, 1005; 13. Lieber Ch.S.: Alcohol-Nutrition Interaction: 1984 Uptake. Alcohol, 1984, 1, 151; 14. Muting D., Fischer R.: Stoffwechsellisikofaktoren und Ihr Umfeld. Werk Verlag Dr E. Banaschewski, Munchen-Grafelfing 1979; 15.

Pawlicka E., Bankowski E., Pałka J., Markiewicz W.: Prolyl hydroxylase activity in liver and serum of rats and human subjects, intoxicated by chronic administration of ethanol. Hepato-Gastroenterolog. 1987, 6, 34, 243; 16. Pequignot G., Tuyns A.: Compared toxicity of ethanol on various organs. In: Stock C., Bode J., Sarles H. (eds.): Alcohol and the gastrointestinal tract. Paris: Editions INSERM, 1980, 95, 17-32; 17. Wald I., Kulisiewicz T., Morawski J., Bogusławski A.: Raport o problemach polityki w zakresie alkoholu. Inst. Wyd. Zw. Zaw., Warszawa 1982; 18. Wald I. (red.): Alkohol oraz związane z nim problemy społeczne i zdrowotne. PWN. Warszawa 1984; 19. Wright J.T., Barrison I., Lewis I., MacRaek K., Waterson E., Toplis P., Gordon M., Morris N.: Alcohol consumption, Pregnancy and Low Birthweight. The Lancet, March 23, 1983, 65; 20. Alcohol and Health. Sixth Special Report to the US Congress. U.S. Dept. of Health and Human Services. Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. Rockville, Maryland, 1987.