

Z warsztatów badawczych i doświadczeń klinicznych

ZABURZENIA GOSPODARKI ŻELAZOWEJ I METABOLIZMU LIPOPROTEIN U OSÓB NADUŻYWAJĄCYCH ALKOHOLU

Magdalena Lampka¹, Lech Torliński^{1, 2}, Marcin Ziółkowski³,
Ewa Kopczyńska¹, Janusz Rybakowski⁴

¹ Katedra i Zakład Patobiochemii i Chemii Klinicznej AM w Bydgoszczy

² Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej AM w Poznaniu

³ Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego AM w Bydgoszczy

⁴ Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

DISORDERS OF IRON AND LIPOPROTEIN METABOLISM IN ALCOHOL ABUSERS

ABSTRACT – Alcohol abuse is the cause of disorders in ferric ions metabolism, resulting in an excess deposition of iron in the liver in approximately a third of alcohol dependent people. An excessive accumulation of body iron in heavy drinkers is confirmed by the results of laboratory blood serum tests (an increase in concentration of ferritin, a protein storing ferric ions, a decrease in levels of transferrin, a protein transporting ferric ions, and finally, an increase in transferrin saturation with iron). Changes in iron metabolism parameters include also an increase in the serum concentration of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) regarded as a marker of alcohol abuse.

An increased serum concentration of the anti-atherogenic HDL fraction and decreased concentration of the pro-atherogenic LDL fraction characterize lipid metabolism disorders observed in states of alcohol abuse. Among other mechanisms underlying decreased LDL concentration in the blood serum of heavy alcohol drinkers there is an enhanced elimination of modified (oxidized and etylated) lipoproteins of this fraction via scavenger receptors. The process occurring on macrophages results in cholesterol accumulation in these cells and accelerates early atherosclerotic changes. Concentration of the VLDL fraction in the blood serum of alcohol abusers is initially increased, but chronic alcohol abuse leads to a decrease in these lipoproteins level.

Some epidemiological studies indicate a relationship between an increase in the body iron storing and the risk of cardiovascular diseases. The atherogenic role of iron may be related to the catalytic action of this ion in the low-density lipoproteins (LDL) oxidation processes.

Stimulating action of free iron in the formation of toxic oxygen radicals evoking lipid peroxidation may indicate interdependence between iron metabolism disorders and lipoprotein metabolism in alcohol abusers.

Key words: alcohol abuse, iron metabolism, blood lipoproteins, atherosclerosis.

Wpływ alkoholu na gospodarkę żelazową organizmu

Przewlekłe nadużywanie alkoholu może prowadzić do zmian w metabolizmie żelaza oraz wpływać na stężenie i strukturę białek magazynujących i transportujących

żelazo w organizmie. U osób nadużywających alkoholu stwierdzano zarówno niedobory żelaza w organizmie (32), jak i nadmierne jego gromadzenie (6, 8, 9). Niedobory żelaza u osób nadużywających alkoholu mogą być spowodowane niedostateczną podażą tego pierwiastka lub jego wzmożoną utratą, wywołaną np. powtarzającymi się krwawieniami z przewodu pokarmowego lub defektami hemostatycznymi (32). U około 1/3 osób uzależnionych od alkoholu stwierdzono nadmierne gromadzenie żelaza w wątrobie (8). Patogeneza tego zaburzenia nie jest znana, jako przyczyny zwiększenia ustrojowych rezerw żelaza u osób nadużywających alkoholu wymienia się: wzrost spożycia żelaza zawartego w niektórych napojach alkoholowych (34), wzrost jelitowego wchłaniania żelaza (6, 35), zwiększony wychwyty przez hepatocyty żelaza związanego z zmienioną strukturalnie transferyną, tzw. transferyną desialowaną (26).

Nadmierną akumulację żelaza w organizmie osób nadużywających alkoholu mogą potwierdzać wyniki badań laboratoryjnych surowicy krwi: wzrost stężenia białka magazynującego jony żelazowe (ferrytyny), spadek stężenia białka transportującego jony żelazowe (transferyny), wzrost wysycenia transferyny żelazem (5, 10, 27). Wysokie stężenia ferrytyny i niskie stężenia transferyny w surowicy krwi nie zawsze jednak są wskaźnikiem zwiększonych zasobów żelaza w organizmie.

Stężenie ferrytyny, które jest podstawowym wskaźnikiem rezerw żelaza w ustroju, wzrasta również w reakcjach ostrej fazy (stanach zapalnych i nowotworach złośliwych), a także w chorobach wątroby (2, 41). Hiperferrytynemia jest najczęściej opisywanym zaburzeniem gospodarki żelazowej u osób nadużywających alkoholu (2, 5, 10, 26, 27). Moirand (27) wykazał, że stężenie żelaza w wątrobie oraz stężenie ferrytyny w surowicy krwi osób nadużywających alkoholu są ze sobą ściśle skorelowane, z drugiej strony, ponieważ jedynie u niektórych chorych stwierdzał on umiarkowane przeciążenie hepatocytów żelazem, to przeciążenie hepatocytów żelazem, nie może być, zdaniem tego autora, jedyną przyczyną hiperferrytynemii wywołanej nadużywaniem alkoholu.

Wysokie stężenie ferrytyny w surowicy krwi osób nadużywających alkoholu może być spowodowane uwalnianiem tego białka z hepatocytów na skutek zmian nekrotycznych lub zwiększenia jego syntezy i sekrecji (49, 50). Za zwiększeniem uwalniania ferrytyny w razie uszkodzenia hepatocytów przemawia dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem ferrytyny a aktywnością aminotransferaz w surowicy krwi (2, 10, 27). Moirand i wsp. (27) wykazali, że hiperferrytynemia wywołana nadużywaniem alkoholu może być efektem wzmożonej syntezy ferrytyny. W badaniach tych autorów wysokie stężenia ferrytyny w surowicy krwi osób z zespołem uzależnienia alkoholowego spowodowane były wzrostem zarówno formy glikozylowanej ferrytyny, stanowiącej frakcję wydzielaną przez makrofagi, jak i formy prawdopodobnie nieglikozylowanej, która może pochodzić z uszkodzonych hepatocytów.

W badaniach przeprowadzonych w hodowli ludzkich komórek hepatoblastoma (Hep G₂) Moirand i wsp. (25) wykazali, że wysokie stężenia alkoholu powodowały wzrost syntezy obu podjednostek polipeptydowych H i L, z których zbudowana jest część białkowa ferrytyny, z równoczesnym wzrostem syntezy odpowiadających im mRNA. Natomiast w kulturach hepatocytów szczurów poddanych działaniu niskich stężeń etanolu Moirand i wsp. (25) obserwowali wzrost syntezy jedynie podjednost-

ki L, przy braku zmian stężenia mRNA. Indukcja syntezy ferrytyny nie jest związana, zdaniem tych autorów, z wzrostem inkorporacji żelaza do komórek.

Bell i wsp. (2) wysokie stężenia ferrytyny, obserwowane u osób uzależnionych od alkoholu, tłumaczą częstym występowaniem stanów zapalnych u badanych przez siebie pacjentów z alkoholowymi chorobami wątroby.

Stężenie transferyny w surowicy, oznaczane metodą immunochemiczną lub jako całkowita zdolność wiązania żelaza (Total Iron Binding Capacity, TIBC), może ulec obniżeniu w przypadku: stanów przeładowania żelazem, stanów zapalnych, chorób nowotworowych i niedożywieniu (1, 3, 15). Nadużywanie alkoholu prowadzi do zmniejszenia stężenia transferyny w surowicy krwi (26, 27). Synteza wątrobowa transferyny jest zahamowana u osób nadużywających alkoholu, u których stwierdzono marskość wątroby, a nasiloną w alkoholowym stłuszczeniu wątroby (26). Jednak w tym ostatnim przypadku wzmożony katabolizm transferyny w wątrobie powoduje obniżenie stężenia tego białka w surowicy (26). Obniżenie stężenia transferyny u osób nadużywających alkoholu może być również wskaźnikiem niedożywienia (26).

Transferyna jest glikoproteina zawierającą łańcuchy oligosacharydowe zbudowane z N-acetyloglukozoaminy, mannozy, galaktozy i kwasu sialowego. U osób nadużywających alkoholu liczba cząsteczek węglowodanowych związanych z transferyną ulega redukcji. Tę formę transferyny nazwano transferyną desialowaną lub ubogowęglowodanową (Carbohydrate-Deficient-Transferrin, CDT) (36). W badaniach laboratoryjnych stosowanych do oceny nadużywania alkoholu określa się obecność izoform transferyny o różnej zawartości kwasu sialowego. W warunkach prawidłowych transferyna surowicy występuje głównie w postaci tetrasialotransferyny, a tylko niewielką jej część stanowią tri- i disialotransferyny oraz penta- i hexasialotransferyny (16). Długotrwałe nadużywanie alkoholu powoduje wzrost stężenia w surowicy krwi transferyny disialowanej, mono- i asialowanej (23).

Transferynę desialowaną (CDT) uznano za nowy biochemiczny wskaźnik nadużywania alkoholu, który posiada wyższą czułość i specyficzność niż dotychczas stosowane markery.

Działanie alkoholu na zmianę profilu lipoprotein surowicy

Zmiany w profilu lipidowym surowicy krwi, wywołane pić alkoholu powszechnie uważa się za jeden z czynników decydujących o przewencyjnym działaniu umiarkowanych ilości alkoholu w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Spożywanie zarówno umiarkowanych ilości alkoholu, jak i jego nadużywanie powoduje wzrost stężenia w surowicy krwi przeciw „miażdżycowej” frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (high density lipoprotein – HDL) i spadek stężenia pro „miażdżycowej” frakcji lipoprotein niskiej gęstości (low density lipoprotein – LDL) (4, 38, 40, 43). Przeciwmiażdżycowe działanie HDL związane jest z udziałem tych lipoprotein w powrotnym transporcie cholesterolu z tkanek do wątroby (37, 40). Pod względem gęstości wśród lipoprotein HDL wyróżnia się dwie podfrakcje: HDL₃ i HDL₂, ulegające cyklicznym przemianom (42). Wzrost stężenia HDL wywołany spożywaniem al-

koholu może być spowodowany wzmocnionym wytwarzaniem tej frakcji lipoproteinowej lub jej zmniejszonym katabolizmem. Wymienia się następujące przyczyny wzrostu stężenia lipoprotein wysokiej gęstości pod wpływem picia alkoholu: wzrost syntezy HDL w wątrobie (31, 40), wzmoczone wytwarzanie HDL z remnantów powierzchniowych VLDL (29, 42), zmniejszony katabolizm HDL, wywołany zahamowaniem cyklicznych przemian podfrakcji HDL₃ i HDL₂ (20).

Indukcji enzymów mikrosomalnych hepatocytów, wywołanej pićm alkoholu, towarzyszy wzmocniona synteza głównych składników białkowych lipoprotein frakcji HDL, to jest apolipoproteiny AI i AII (40). Nowosyntetyzowane w wątrobie natywne cząstki HDL stanowią prekursorzy podfrakcji HDL₃ surowicy krwi (42). Stężenie HDL w surowicy krwi w dużym stopniu zależy od stanu czynnościowego hepatocytów. Okamoto i wsp. (31) wykazali w surowicy krwi pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których nie stwierdzono chorób wątroby, wyraźny wzrost stężenia cholesterolu HDL i apo AI w porównaniu z grupą osób niepijących, nieznaczny spadek stężenia cholesterolu HDL u osób uzależnionych od alkoholu z przewlekłymi chorobami wątroby oraz znacznie większy spadek stężenia cholesterolu HDL i spadek stężenia apo AII u osób uzależnionych od alkoholu z marskością wątroby.

Szybki wewnątrznaczyniowy metabolizm lipoprotein bardzo niskiej gęstości (very low density lipoprotein -VLDL) u osób nadużywających alkoholu, spowodowany wzmocnioną aktywnością lipazy lipoproteinowej, przyspiesza przekazywanie składników powierzchniowych VLDL do frakcji HDL₃ (29, 42, 44). Powoduje to przekształcanie lipoprotein HDL₃ w większe i bogatsze w lipidy cząstki HDL₂ (42). W dalszych cyklicznych przemianach HDL₂ do HDL₃ uczestniczy lipaza wątrobowa katalizująca hydrolizę triglicerydów i fosfolipidów podfrakcji HDL₂ (42).

U osób nadużywających alkoholu aktywność lipazy wątrobowej ulega niespecyficznym zmianom. Stwierdzano bowiem zarówno wzrost (40, 42), jak i spadek (33) aktywności tego enzymu pod wpływem alkoholu. Obniżoną aktywność lipazy wątrobowej Wehr (44) wiązała z zahamowaniem katabolizmu lipoprotein frakcji HDL, prowadzącym do zwiększenia ich stężenia w surowicy krwi.

Wolniejsza eliminacja z surowicy frakcji HDL u osób nadużywających alkoholu może być spowodowana obniżeniem aktywności białka przenoszącego estry cholesterolu – CETP (11, 12, 21, 38). Spadek aktywności tego białka powoduje zahamowanie transportu estrów cholesterolu z HDL do lipoprotein zawierających apo B (VLDL i IDL) oraz może być czynnikiem hamującym przemiany podfrakcji HDL₃ i HDL₂ (20).

Zdaniem Välimäki i wsp. (42) odwrotna korelacja pomiędzy aktywnością CETP a aktywnością ALAT, jaką stwierdzili w surowicy krwi kobiet z zespołem uzależnienia od alkoholu, pozwala przypuszczać, że redukcja aktywności CETP może być wynikiem upośledzonej funkcji wątroby.

Lipoproteiny frakcji LDL są końcowym produktem przemian lipoprotein bardzo małej gęstości (VLDL), a ich wysokie stężenie w surowicy krwi stanowi uznany czynnik zagrożenia miażdżycą (37, 40).

U osób nadużywających alkoholu stwierdzano niższe niż w grupach kontrolnych stężenie lipoprotein frakcji LDL (28, 38, 46). Na uwagę zasługują następujące przy-

czynny zmniejszonego stężenia lipoprotein frakcji LDL u osób nadużywających alkoholu: zwiększona modyfikacja lipoprotein LDL pod wpływem alkoholu (22, 28), wzbogacenie frakcji VLDL w apolipoproteinę E (45), defekt transportu estrów cholesterolu z lipoprotein frakcji HDL do LDL (38).

Modyfikacja lipoprotein frakcji LDL u osób nadużywających alkoholu jest spowodowana ich etylacją lub oksydacją. Etylację lipoprotein wywołuje główny metabolit alkoholu etylowego – aldehyd octowy, który wiążąc się z wolnymi grupami lizynowymi apolipoproteiny B we frakcji LDL powoduje zmiany strukturalne tego białka (22, 38, 46). W oksydacji lipoprotein kluczową rolę odgrywają wolne rodniki, a w szczególności rodnik hydroksylowy. Oksydacji we frakcji LDL ulegają zarówno lipidy, jak i białka (apo B-100) (17). Nasilonej oksydacji lipoprotein może sprzyjać obserwowany przez Lin i wsp. (22) u osób nadużywających alkoholu spadek poziomu witaminy E we frakcji LDL surowicy krwi. A przecież rozpuszczalna w składnikach lipidowych witamina E pełni funkcję głównego antyoksydanta chroniącego lipoproteiny przed peroksydacją (22).

Oksydowane i acetylowane lipoproteiny niskiej gęstości są wychwytywane poprzez wiążący zmodyfikowane LDL, receptor „wymiatający” (scavenger receptor), występujący na powierzchni monocytów, makrofagów i komórek mięśni gładkich, co może nasilać eliminację tych lipoprotein z krwiobiegu. Ta droga przyswajania LDL charakteryzuje się brakiem mechanizmu sprzężenia zwrotnego z wewnątrzkomórkowym metabolizmem cholesterolu, co prowadzi do akumulacji cholesterolu w makrofagach i sprzyja powstawaniu wczesnych zmian miażdżycowych (28, 47).

Wzmoczoną eliminację LDL z krążenia krwi w zespole uzależnienia od alkoholu potwierdzają wyniki badań Naruszewicza i wsp. (28). Wykazały one, iż zmniejszonym stężeniom LDL w surowicy krwi osób uzależnionych od alkoholu towarzyszy relatywny wzrost podfrakcji lekkiej tych lipoprotein. Może być to spowodowane wzmocnionym katabolizmem podfrakcji ciężkiej, która jest bardziej podatna na etylację i oksydację. Różnice w zawartości obu podfrakcji LDL w surowicy krwi poszczególnych pacjentów tłumaczy się zmiennym stopniem modyfikacji LDL, który zależy m.in. od funkcji wątroby, ilości konsumowanego alkoholu, a także od wynikającej z polimorfizmu genetycznego odmiennej aktywności dehydrogenazy alkoholowej lub dehydrogenazy aldehydowej (28).

W badaniach Wehr i wsp. (45) niskie stężenie lipoprotein frakcji LDL w surowicy krwi osób uzależnionych od alkoholu wiązano ze zwiększeniem poziomu apo E w lipoproteinach bardzo niskiej gęstości (VLDL). Można więc przyjąć, że w toku przemian takich VLDL powstają bogate w apo E lipoproteiny frakcji pośrednich (IDL), które mogą być szybciej wychwytywane z krążenia poprzez receptory apo E hepatocytów, co prowadzi do zmniejszenia puli LDL w surowicy. W warunkach prawidłowych tylko część cząstek IDL jest usuwana z krążenia, a pozostałe ulegają przemianom do LDL (37).

Välimäki i wsp. (42) zmniejszone stężenie LDL w zespole uzależnienia od alkoholu tłumaczyli zaburzonym transportem estrów cholesterolu pomiędzy lipoproteinami frakcji HDL i LDL. Upośledzona wymiana estrów cholesterolu, spowodowana obniżeniem aktywności białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP), prowa-

dzi do spadku stężenia frakcji LDL, wzrostu stężenia frakcji HDL oraz zmian w składzie i budowie lipoprotein obu frakcji.

Nadużywanie alkoholu powoduje również zaburzenia w metabolizmie lipoprotein bardzo niskiej gęstości (VLDL). Są one frakcją lipoproteinową transportującą głównie triacyloglicerol endogeny, którego synteza zachodzi w wątrobie (37, 40). U osób nadużywających alkoholu stwierdzano zwiększone stężenie triacyloglicerolu w surowicy krwi (40, 42). Wzmoczone wydzielanie lipoprotein frakcji VLDL z hepatocytów do krwiobiegu, obserwowane po spożyciu alkoholu, stanowi zdaniem Wehr (44) mechanizm przeciwdziałający poalkoholowemu stłuszczeniu wątroby. U osób nadużywających alkoholu przez dłuższy czas, stężenie triacyloglicerolu w surowicy krwi ulega zmniejszeniu w wyniku postępującego uszkodzenia wątroby lub na skutek nasilonego katabolizmu VLDL, wywołanego wzrostem aktywności lipazy lipoproteinowej (44).

Współzależność zaburzeń gospodarki żelazowej i metabolizmu lipoprotein

Wpływ nadużywania alkoholu na metabolizm lipoprotein surowicy krwi jest przedmiotem licznych badań, ze względu na prewencyjne działanie picia alkoholu na procesy miażdżycowe (wzrost stężenia HDL i spadek stężenia LDL w surowicy). Zmiany w gospodarce lipidowej organizmu zależą jednak od dawki alkoholu, czasu podawania, a również od diety, zaburzeń genetycznych w metabolizmie lipidów (44) oraz od funkcji wątroby (4).

Wpływ nadużywania alkoholu na zaburzenia gospodarki żelazowej wydaje się szczególnie interesujący w aspekcie roli, jaką ustrojowe zasoby żelaza mogą pełnić w procesach miażdżycowych. Badania epidemiologiczne z ostatnich lat wskazują na istnienie zależności pomiędzy wysokimi rezerwami żelaza w organizmie a zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (14, 18, 24, 41). Hipotezy tej nie potwierdzają jednak wszystkie grupy badaczy (7, 13).

Udział żelaza w rozwoju procesów miażdżycowych może być związany z katalitycznym działaniem tego jonu w procesach oksydacji lipoprotein frakcji LDL (14, 48). Oksydacja LDL prowadzi do ich eliminacji z krążenia poprzez receptory „wymiatające”, występujące na makrofagach, co pomimo korzystnych zmian ilościowych w frakcji LDL surowicy krwi powoduje akumulacje cholesterolu w makrofagach i sprzyja powstawaniu wczesnych zmian miażdżycowych. Wpływ żelaza na powstawanie oksydowanych LDL wykazano inkubując *in vitro* lipoproteiny LDL z jonami metali przejściowych, takich jak miedź i żelazo (17, 22). *In vivo* w procesach peroksydacji lipidów uczestniczy żelazo uwolnione z połączeń z ferrytyną (18, 19, 30). Za uwalnianie żelaza z ferrytyny może być odpowiedzialny anionorodnik ponadtlenkowy produkowany w wyniku aktywacji mikrosomalnego układu utleniania alkoholu MEOS (19). Peroksydacja lipidów i wzrost wewnątrzkomórkowej puli żelaza, tworzącego kompleksy z niskocząsteczkowymi związkami, były hamowane przez inhibitory dehydrogenazy alkoholowej (39).

Stymulujące działanie wolnego żelaza w tworzeniu toksycznych rodników tlenowych, wywołujących peroksydację lipidów może wskazywać na współzależność zaburzeń gospodarki żelazowej i metabolizmu lipoprotein u osób nadużywających alkoholu.

STRESZCZENIE

Nadużywanie alkoholu powoduje zaburzenia w metabolizmie jonów żelazowych, wywołujące u około 1/3 osób uzależnionych od alkoholu wzrost zasobów żelaza w wątrobie. Nadmierne gromadzenie żelaza w organizmie osób nadużywających alkoholu mogą potwierdzać wyniki badań laboratoryjnych surowicy krwi (wzrost stężenia ferrytyny – białka magazynującego jony żelazowe, spadek stężenia transferyny – białka transportującego jony żelazowe i wzrost wysycenia transferyny żelazem). Zmiany w zakresie parametrów gospodarki żelazowej surowicy krwi, obejmują również wzrost stężenia desialowanych form transferyny, określanych jako transferyna ubogowęglowodanowa (CDT) i uznanych za marker nadużywania alkoholu.

Zaburzenia gospodarki lipidowej obserwowane w stanach nadużywania alkoholu charakteryzują się wzrostem stężenia w surowicy krwi lipoprotein przeciw „miażdżycowej” frakcji HDL i obniżeniem stężenia lipoprotein pro „miażdżycowej” frakcji LDL. Jednym z mechanizmów prowadzących do spadku stężenia LDL w surowicy krwi osób nadużywających alkoholu może być wzmożona eliminacja zmodyfikowanych (oksydowanych i etylowanych) lipoprotein tej frakcji poprzez receptory „wymiatające”, występujące na makrofagach, co powoduje akumulację cholesterolu w tych komórkach i sprzyja powstawaniu wczesnych zmian miażdżycowych.

Stężenie frakcji VLDL w surowicy krwi osób nadużywających alkoholu jest początkowo podwyższone, lecz długotrwałe nadużywanie alkoholu powoduje spadek poziomu tych lipoprotein.

Niektóre z badań epidemiologicznych stwierdzają istnienie zależności pomiędzy wzrostem ustrojowych rezerw żelaza a ryzykiem występowania chorób sercowo-naczyniowych. Udział żelaza w rozwoju procesów miażdżycowych może być związany z katalitycznym działaniem tego jonu w procesach oksydacji lipoprotein frakcji LDL.

Stymulujące działanie wolnego żelaza w tworzeniu toksycznych rodników tlenowych, wywołujących peroksydację lipidów może wskazywać na współzależność zaburzeń gospodarki żelazowej i metabolizmu lipoprotein u osób nadużywających alkoholu.

Słowa kluczowe: nadużywanie alkoholu, metabolizm żelaza, lipoproteiny krwi, miażdżyca.

PIŚMIENNICTWO

1. Barber M.D., Ross J.A., Preston T., Shenkin A., Fearon K.C.: *Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer*. J. Nutr., 1999, 129, 6, 1120-1125.
2. Bell H., Skinningsrud A., Raknerud N., Try K.: *Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and non-alcoholic liver diseases*. J. Intern. Med., 1994, 236, 315-322.
3. Borgna-Pignatti C., Castriota-Scanderbeg A.: *Methods for evaluating iron stores and efficacy of chelation in transfusional hemosiderosis*. Haematologica, 1991, 76, 5, 409-413.

4. Camps J., Pizarro I., Prats E., La Ville A., Turner P.R., Masana L., Joven J.: *Plasma lipoprotein alterations in patients with chronic hepatocellular liver disease resulting from alcohol abuse: effects of alcohol intake cessation*. J. Hepatol., 1994, 21, 5, 704-709.
5. Conte D., Corsetti M., Colli A., Bardella M.T., Cocciolo M., Fraquelli A.M.: *Iron-related indexes in chronic alcoholics. Effect of alcohol withdrawal*. Ital. J. Gastroenterol. Hepatol., 1998, 30, 5, 534-538.
6. Duane P., Raja K.B., Simpson R.J., Peters T.J.: *Intestinal iron absorption in chronic alcoholics*. Alcohol Alcohol., 1992, 27, 5, 539-544.
7. Eichner J.E., Qi. H., Moore W.E., Schechter E.: *Iron measures in coronary angiography patients*. Atherosclerosis, 1998, 136, 2, 241-245.
8. Fletcher L.M., Halliday J.W., Powell L.W.: *Interrelationships of alcohol and iron in liver disease with particular reference to the iron-binding proteins, ferritin and transferrin*. J. Gastroenterol. Hepatol., 1999, 14, 3, 202-214.
9. Fletcher L.M.: *Alcohol and iron: one glass of red or more?* J. Gastroenterol. Hepatol., 1996, 11, 11, 1039-1041.
10. Ford C., Wells F. E., Rogers J. N.: *Assessment of iron status in association with excess alcohol consumption*. Ann. Clin. Biochem., 1995, 32, 6, 527-531.
11. Hannuksela M., Marcel Y.L., Kesaniemi Y.A., Savolainen M.J.: *Reduction in the concentration and activity of plasma cholesteryl ester transfer protein by alcohol*. J. Lipid. Res., 1992, 33, 5, 737-744.
12. Hirano K., Matsuzawa Y., Sakai N., Hiraoka H., Nozaki S., Funahashi T., Yamashita S., Kubo M., Tarui S.: *Polydisperse low-density lipoproteins in hyperalphalipoproteinemic chronic alcohol drinkers in association with marked reduction of cholesteryl ester transfer protein activity*. Metabolism, 1992, 41, 12, 1313-1318.
13. Iribarren C., Sempos C.T., Eckfeldt J.H., Folsom A.R.: *Lack of association between ferritin level and measures of LDL oxidation: the ARIC study*. Atherosclerosis Risk in Communities. Atherosclerosis, 1998, 139, 1, 189-195.
14. van Jaarsveld H., Pool G.F., Barnard H.C.: *Influence of ferritin levels on LDL cholesterol concentration in women*. Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol., 1997, 98, 2, 201-208.
15. Johnson A.M.: *Low levels of plasma proteins: malnutrition or inflammation?* Clin. Chem. Lab. Med., 1999, 37, 2, 91-96.
16. de Jong G., Feelders R., van Noort W.L., van Eijk H.G.: *Transferrin microheterogeneity as a probe in normal and disease states*. Glycoconjugate J., 1995, 12, 219-226.
17. Kalyanaraman B., Joseph J., Parthasarathy S.: *Site-specific trapping of reactive species in low-density lipoprotein oxidation: biological implications*. Biochim. Biophys. Acta, 1993, 1168, 220-227.
18. Kiechl S., Willeit J., Egger G., Poewe W., Oberhollenzer F.: *Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study*. Circulation, 1997, 96, 10, 3300-3307.
19. Kukielka E., Cederbaum A. I.: *Ferritin stimulation of lipid peroxidation by microsomes after chronic ethanol treatment: role of cytochrome P4502E1*. Arch. Biochem. Biophys., 1996, 332, 1, 121-127.

20. Lamisse F., Schellenberg F., Bouyou E., Delarue J., Benard J.Y., Couet C.: *Plasma lipids and alcohol consumption in alcoholic men: effect of withdrawal*. Alcohol Alcohol., 1994, 29, 1, 25-30.
21. Liinamaa M.J., Kesaniemi Y.A., Savolainen M.J.: *Lipoprotein composition influences cholesteryl ester transfer in alcohol abusers*. Ann. Med., 1998, 30, 3, 316-322.
22. Lin R.C., Dai J., Lumeng L., Zhang M.Y.: *Serum low density lipoprotein of alcoholic patients is chemically modified in vivo and induces apolipoprotein E synthesis by macrophages*. J. Clin. Invest., 1995, 95, 5, 1979-1986.
23. Mårtensson O., Härlin A., Brandt R., Seppä K., Sillanaukee P.: *Transferrin isoform distribution: gender and alcohol consumption*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1997, 21, 1710-1715.
24. Milman N., Kirchhoff M.: *Relationship between serum ferritin and risk factor for ischaemic heart disease in 2235 Danes aged 30-60 years*. J. Intern. Med., 1999, 245, 5, 423-433.
25. Moirand R., Kerdauid F., Loréal O., Hubert N., Leroyer P., Brissot P., Lescoat G.: *Regulation of ferritin expression by alcohol in a human hepatoblastoma cell line and in rat hepatocyte cultures*. J. Hepatol., 1995, 23, 4, 431-439.
26. Moirand R., Lescoat G., Brissot P.: *Interactions de l'alcool et des protéines du fer*. Ann. Gastroentérol. Hépatol., 1989, 25, 2, 51-54.
27. Moirand R., Lescoat G., Delamaire D., Lauvin L., Champion J.P., Deugnier Y., Brissot P.: *Increase in glycosylated and nonglycosylated serum ferritin in chronic alcoholism and their evolution during alcohol withdrawal*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1991, 15, 6, 963-969.
28. Naruszewicz M., Mirkiewicz E., Wehr H.: *Abnormal low density lipoproteins composition in some chronic alcoholics: a possible mechanism*. Alcohol Alcohol., 1990, 25, 5, 533-538.
29. Nishiwaki M., Ishikawa T., Ito T., Shige H., Tomiyasu K., Nakajima K., Kondo K., Hashimoto H., Saitoh K., Manabe M., Miyajima E., Nakamura H.: *Effects of alcohol on lipoprotein lipase, hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin:cholesterol acyltransferase in high-density lipoprotein cholesterol elevation*. Atherosclerosis, 1994, 111, 99-109.
30. Nordmann R., Rouach H.: *Alcool et radicaux libres: de la recherche fondamentale aux espoirs cliniques*. Ann. Gastroenterol. Hepatol. Paris., 1996, 32, 3, 128-134.
31. Okamoto Y., Fujimori Y., Nakano H., Tsujii T.: *Role of the liver in alcohol-induced alteration of high-density lipoprotein metabolism*. J. Lab. Clin. Med., 1988, 111, 4, 482-485.
32. Osada J., Dąbrowska M., Wolosowicz N.: *Zmiany jakościowe erytrocytów u osób przewlekłe nadużywających alkoholu oceniane za pomocą Technicon H1*. Diagn. Lab., 1991, 27, 6, 13-17.
33. Parkes J.G., Auerbach W., Goldberg D.M.: *Effect of alcohol on lipoprotein metabolism. II. Lipolytic activities and mixed function oxidases*. Enzyme, 1990, 43, 1, 47-55.
34. Potter B.J., McHugh T.A., Beloqui O.: *Iron uptake from transferrin and asialotransferrin by hepatocytes from chronically alcohol-fed rats*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1992, 16, 4, 810-815.
35. Roeckel I.F., Dickson L.G.: *Understanding iron absorption and metabolism, aided by studies of hemochromatosis*. Ann. Clin. Lab. Sci., 1998, 28, 1, 30-33.
36. Rosman A.S.: *Utility and evaluation of biochemical markers of alcohol consumption*. J. Substance Abuse, 1992, 4, 277-297.
37. Sandhofer F.: *Physiologie und Pathophysiologie des Stoffwechsels der Lipoproteine*. Wien. Med. Wochenschr., 1994, 144, 12-13, 286-290.

38. Savolainen M.J., Hannuksela M., Seppänen S., Kervinen K., Kesäniemi Y.A.: *Increased high-density lipoprotein cholesterol concentration in alcoholics is related to low cholesteryl ester transfer protein activity*. Eur. J. Clin. Invest., 1990, 20, 6, 593-599.
39. Sergent O., Morel I., Chevanne M., Cillard P., Cillard J.: *Oxidative stress induced by ethanol in rat hepatocyte cultures*. Biochem. Mol. Biol. Int., 1995, 35, 3, 575-583.
40. Steinberg D., Pearson T.A., Kuller L.H.: *Alcohol and atherosclerosis*. Ann. Intern. Med., 1991, 114, 11, 967-976.
41. Tuomainen T.P., Punnonen K., Nyssönen K., Salonen J.T.: *Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men*. Circulation, 1998, 97, 15, 1461-1466.
42. Välimäki M., Kahri J., Laitinen K., Lahdenperä S., Kuusi T., Ehnholm C., Jauhiainen M., Bard J.M., Fruchart J.C., Taskinen M.R.: *High density lipoprotein subfractions, apolipoprotein A-I containing lipoproteins, lipoprotein (a), and cholesteryl ester transfer protein activity in alcoholic women before and after ethanol withdrawal*. Eur. J. Clin. Invest., 1993, 23, 7, 406-417.
43. Wahl D., Paille F., Pirolet P., Gillet C., Barrucand D., Schmitt J.: *Lipids and lipoproteins in chronic alcoholism. Outcome after alcohol withdrawal*. Rev. Med. Interne., 1992, 13, 2, 97-102.
44. Wehr H.: *Wpływ alkoholu etylowego na metabolizm lipidów i lipoprotein*. Przegląd Lek., 1987, 44, 6, 510-512.
45. Wehr H., Bednarska-Makaruk M., Szacka E.: *Apolipoprotein E in alcoholics*. Alcohol Alcohol., 1995, 30, 1, 27-30.
46. Wehr H., Rodo M., Lieber C.S., Baraona E.: *Acetaldehyde adducts and autoantibodies against VLDL and LDL in alcoholics*. J. Lipid Res., 1993, 34, 1237-1244.
47. Westhuyzen J.: *The oxidation hypothesis of atherosclerosis: an update*. Ann. Clin. Lab. Sci., 1997, 27, 1, 1-10.
48. Yuan X.M., Brunk U.T.: *Iron and LDL-oxidation in atherogenesis*. APMIS. 1998, 106, 9, 825-842.
49. Zhang H., Loney L.A., Potter B.J.: *Effect of chronic alcohol feeding on hepatic iron status and ferritin uptake by rat hepatocytes*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1993, 17, 2, 394-400.
50. Zhang H., Potter B.J.: *The effect of ethanol metabolism on ferritin uptake by freshly isolated rat hepatocytes: Is acetaldehyde responsible for this alteration?*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1992, 16, 2, 301-307.