

## Nadużywanie alkoholu a alkoholowa choroba wątroby

Alcohol abuse and alcoholic liver disease

**Halina Cichoż-Lach, Monika Grzyb, Krzysztof Celiński, Maria Słomka**

Katedra i Klinika Gastroenterologii Akademii Medycznej w Lublinie

**Abstract** – Chronic alcohol abuse negatively influences somatic and psychic health, leads to alcohol damage of many human organs, and causes loss of control of behavior. Ethanol is a multiorgan poison, which causes a damage of liver, pancreas, gastric mucosa, nervous system and coronary arteries. In Poland alcohol addicts constitute 3% of total population. The liver is an organ especially susceptible to toxic effects of ethyl alcohol and its metabolites. Chronic alcohol abuse leads to development of alcoholic liver disease. Consecutive stages of this disease are: alcoholic liver steatosis, alcoholic hepatitis, fibrosis and cirrhosis. Hepatic toxicity to alcohol is related to a daily dose and duration of alcohol abuse, as well as individual sensitivity to alcohol. Known explanatory factors in alcoholic liver disease are gender, malnutrition and hepatotropic virus (HCV, HBV) infection. Among other etiopathogenetic factors the role of genetic factors and immunological disorders in alcoholic liver disease are currently stressed in the literature.

**Key words:** alcohol abuse, alcoholic liver disease, etiopathogenesis

**Streszczenie** – Przewlekłe i nadmierne spożywanie alkoholu wywiera ujemny wpływ na stan zdrowia, prowadzi do uszkodzenia wielu narządów oraz powoduje utratę kontroli nad zachowaniem. Etanol jest związkiem toksycznym, który może uszkadzać wiele narządów, wśród nich wątrobę, trzustkę, błonę śluzową żołądka oraz prowadzić do zaburzeń w centralnym i obwodowym układzie nerwowym, w obrębie naczyń wieńcowych. W Polsce osoby z zespołem uzależnienia od alkoholu stanowią około 3% społeczeństwa. Narządem szczególnie narażonym na toksyczny wpływ alkoholu etylowego i jego metabolitów jest wątroba. Przewlekłe nadużywanie alkoholu powoduje rozwój alkoholowej choroby wątroby, której kolejnymi stadiami są: stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby oraz zwłóknienie i marskość. Szkodliwe działanie etanolu na wątrobę zależy od spożywanej dawki dobowej, indywidualnej wrażliwości i od czasu nadużywania alkoholu. Wśród znanych czynników warunkujących rozwój alkoholowej choroby wątroby wymienia się także płeć, stan odżywienia pacjenta i współistniejące zakażenia wirusami hepatotropowymi, zwłaszcza HCV. Coraz częściej zwraca się uwagę na rolę czynników genetycznych i zaburzeń immunologicznych.

**Słowa kluczowe:** nadużywanie alkoholu, alkoholowa choroba wątroby, etiopatogeneza

Przewlekłe i nadmierne spożywanie alkoholu wywiera ujemny wpływ na stan zdrowia, prowadzi do uszkodzenia wielu narządów oraz do utraty kontroli nad zachowaniem. Wpływając negatywnie na wiele funkcji psychomotorycznych

i umysłowych oraz powodując utratę kontroli nad emocjami staje się także istotnym zagadnieniem natury społecznej (1, 2, 3, 4).

W skali ogólnoświatowej alkoholizm stanowi nie tylko istotny problem medyczny, socjologiczny, ale także – wciąż niedoceniany – ekonomiczny. Szacuje się, że ok. 15 milionów Amerykanów nadużywa alkoholu lub jest od niego uzależnionych. W USA kompleksowe wydatki ponoszone z powodu alkoholizmu wynoszą ok. 15% budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia. Na alkoholową marskość wątroby rocznie umiera w tym kraju 11.500 osób, co stanowi 44% zgonów przypisywanych powikłaniom wszystkich przypadków marskości wątroby (5, 6, 7). W krajach Europy Zachodniej i w Ameryce Północnej alkohol jest głównym czynnikiem etiologicznym marskości wątroby. Na alkoholową chorobę wątroby zapadają jednak nie wszyscy pijący. Szacuje się, że występuje ona u ok. 77% nadużywających alkoholu (8).

Z danych pochodzących z Europy wynika, że na skutek nadużywania alkoholu rocznie umiera ok. 55 tys. młodych Europejczyków, a co czwarty zgon w grupie wiekowej 15–29 lat jest spowodowany przez alkohol. Blisko 40–60% wszystkich zgonów wśród społeczeństw Europy Środkowej i Wschodniej ma związek z nadużywaniem alkoholu (9). Picie jest podłożem 9% wszystkich chorób w Europie (chorób wątroby, serca, nadciśnienia, zawału, nowotworów przewodu pokarmowego itp.). Koszty związane z nadużywaniem alkoholu ponoszone przez pomoc społeczną, służbę zdrowia, towarzystwa ubezpieczeniowe, wymiar sprawiedliwości i więziennictwo oraz koszty związane ze stratami w sektorze produkcyjnym stanowią 1–3% sumy produktu krajowego brutto (PKB) krajów europejskich, a ponad 90% tych krajów zarejestrowało roczne spożycie alkoholu na jednego mieszkańca powyżej 2 litrów czystego alkoholu. Europa ma najwyższe spożycie alkoholu na świecie (np. w 2002 roku średnie spożycie wynosiło ok. 7,5 litra czystego alkoholu na jednego mieszkańca – od 0,9 do 13,7). Nierejestrowane spożycie z pewnością zwiększa podane wyniki, w niektórych krajach – nawet do 20 litrów czystego alkoholu rocznie na jednego mieszkańca (9).

W Polsce 600–700 tys. osób jest uzależnionych od alkoholu, natomiast 1,5–1,8 miliona pacjentów leczących się z powodu różnych chorób u lekarzy specjalistów i w podstawowej opiece zdrowotnej nadużywa alkoholu, choć nie są od niego uzależnieni (10). Według innych autorów osoby z zespołem uzależnienia od alkoholu stanowią około 3% społeczeństwa (11). U 10–20% ludzi uzależnionych od alkoholu rozwija się marskość wątroby, u 5% – przewlekłe zapalenie trzustki, a u 1% – obie te choroby (12). Szacuje się, że ok. 20–40% pacjentów hospitalizowanych na oddziałach szpitalnych ma problemy związane z alkoholem, a ich choroba jest często konsekwencją nadużywania alkoholu (11). W Polsce straty wynikające z tytułu alkoholizmu nie są dobrze znane, lecz muszą być znaczne, skoro problemy związane z somatycznymi lub/i psychicznymi konsekwencjami nadmiernego picia występują aż u 20–30% pacjentów objętych podstawową opieką zdrowotną (13).

W Polsce w latach 2002–2005 średnie spożycie alkoholu wzrosło prawie o 30% (14). Wzrost odnotowany w analizach GUS jest jeszcze większy niż stwierdzony

w badaniach ankietowych – wynosi prawie 53%. Odsetek osób pijących ryzykownie (w przypadku mężczyzn powyżej 10 litrów rocznie w przeliczeniu na czysty alkohol, a kobiet – ponad 7,5) zwiększył się w latach 2002–2005 o 30%. Obecnie aż 16% populacji dorosłych Polaków zalicza się do grupy pijących ryzykownie. W 2005 roku spożycie czystego alkoholu na jednego mieszkańca wynosiło około 8 litrów. Rośnie liczba uzależnionych kobiet, obecnie stanowią one 8–10% pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, a do uzależnienia dochodzi u nich szybciej i w młodszym wieku (15).

Według aktualnych danych GUS problem alkoholowy dotyczy aż 16% Polaków i jest źródłem strat, które można ocenić na około 6% PKB (10). Zdaniem międzynarodowych ekspertów straty te są o około 25% wyższe niż w innych krajach Unii Europejskiej i w USA (gdzie są oceniane na 3–4% globalnego produktu narodowego) i wynikają z intensywnego i niekontrolowanego sposobu picia w populacji polskiej. Próby oszacowania kosztów wskazują na sumę około 25 mld złotych rocznie. Zaś w 1997 roku koszty leczenia w polskich szpitalach i klinikach specjalistycznych osób pijących w sposób szkodliwy i osób uzależnionych oszacowano na kwotę około 2,7 mld złotych. Wszystkie wymienione wydatki dotyczą tylko placówek państwowych. Nie sposób ocenić, jaki procent pacjentów z problemami alkoholowymi trafia do prywatnej służby zdrowia i jaki jest koszt ich leczenia (16, 17).

Etanol jest związkiem toksycznym, który może uszkadzać wiele narządów, wśród nich wątrobę, trzustkę, błonę śluzową żołądka oraz prowadzić do zaburzeń w centralnym i obwodowym układzie nerwowym, a także powodować zmiany w naczyniach wieńcowych. Jest prawdopodobne, że małe dawki alkoholu, zwłaszcza czerwonego wina, wpływają korzystnie na naczynia, w tym wieńcowe, hamując rozwój miażdżycy. Czerwone wino zawiera liczne związki fenolowe (wśród nich rezweratrol), flawonole, antocyjany i rozpuszczalne taniny. Są to silne przeciwutleniające, które hamując produkcję wolnych rodników tlenowych i utlenianie tłuszczu we krwi, tzw. lipoprotein, przeciwdziałają m.in. powstawaniu „złego cholesterolu” inicjującego rozwój miażdżycy. A tym samym mogą mieć korzystny wpływ w zapobieganiu chorobie niedokrwiennej serca i zawałowi serca.

Z uwagi na funkcję detoksykacyjną i posiadane zasoby enzymatyczne, narządem szczególnie narażonym na toksyczny wpływ alkoholu etylowego i jego metabolitów jest wątroba. Zachodzą w niej główne przemiany alkoholu.

Następstwa działania alkoholu na wątrobę manifestują się w różnorodny sposób. Zależą od stopnia zaburzeń przemian biochemicznych w hepatocytach i od inicjowanych przez alkohol zmian w funkcjonowaniu innych narządów i układów. Przewlekłe nadużywanie alkoholu powoduje rozwój alkoholowej choroby wątroby (ALD – *alcoholic liver disease*) (18, 19, 20, 21, 22, 23). Mianem tym określa się różne, kolejne stadia alkoholowego uszkodzenia wątroby: stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby, zwłóknienie i marskość wątroby. U 90% osób pijących intensywnie wątroba reaguje na nadmierną podaż alkoholu stłuszczeniem, u 40% – zapaleniem, u 15–30% – zwłóknieniem i w końcu marskością.

**Stłuszczenie wątroby** to pierwsza zmiana kojarzona z długotrwałym spożywaniem alkoholu. Jest najczęściej rozpoznawane w czasie badania ultrasonograficznego wątroby. Polega na nadmiernym odkładaniu się tłuszczu w hepatocytach, którego ilość przekracza 5% masy wątroby. Stłuszczenie wątroby jest procesem w znacznym stopniu odwracalnym – ustępuje po zaprzestaniu picia. W alkoholowym stłuszczeniu dominuje typ grubokropelkowy, charakteryzujący się gromadzeniem głównie triglicerydów. Hepatocyty ulegają rozładowaniu, a ich jądro przesuwają się w kierunku obwodowym. Stwierdza się upośledzone wydzielanie VLDL. Klinicznie obserwuje się powiększenie wątroby, zwykle niebolesne, rzadko występuje żółtaczką. Patologia ta często dotyczy też osób otyłych lub chorych na cukrzycę. Wyniki badań aktywności ALT i AST mogą być w normie.

**Alkoholowe zapalenie wątroby**, jako kolejna faza ALD, jest etapem przejściowym pomiędzy stłuszczeniem wątroby a marskością. U ok. 80% osób nieleczonych rozwija się zwłóknienie narządu i marskość. Histologicznie alkoholowe zapalenie wątroby charakteryzuje się obecnością stłuszczenia wątroby o typie grubokropelkowym, do którego dołączają się rozlane nacieki z granulocytów obojętnochnonnych i limfocytów zlokalizowane w centralnej części zrazika, obrzęk hepatocytów, ogniska martwicy, zwłóknienie okołozylne i okołozatokowe, o różnym stopniu zaawansowania. Typowa dla tej patologii jest obecność w cytoplazmie obrzmiałych, balonowatych hepatocytów skupisk eozynofilnych ciał szklistych, tzw. ciałek Mallory'ego, które w barwieniu hematoksyliną-eozyną pozostają fioletowo-czerwone. Objawy kliniczne w alkoholowym zapaleniu wątroby są bardziej nasilone niż w stłuszczeniu. Bezpośrednią przyczyną alkoholowego zapalenia wątroby jest toksyczne działanie etanolu i aldehydu octowego. Potwierdzony został również wpływ toksyn bakterii jelitowych, których przenikanie przez uszkodzoną przez alkohol jelitową barierę śluzówkową jest znacznie ułatwione. W etiopatogenezie alkoholowego zapalenia wątroby istotną rolę przypisuje się czynnikowi martwicy guza (TNF- $\alpha$ ), produkowanemu przez komórki Browicza-Kupffera oraz interleukinie 8. Charakterystyczną cechą w badaniach biochemicznych jest wzrost aktywności GGTP (gammaglutamylotranspeptydazy) – czasem znaczny, podwyższona aktywność ALT i AST, z przewagą AST oraz makrocytoza.

**Alkoholowa marskość wątroby** jest końcowym stadium alkoholowej choroby wątroby i dotyczy 10–20% osób przewlekle nadużywających alkoholu. Martwica hepatocytów oraz niedotlenienie strefy płacikowej okołozylnej stymuluje syntezę kolagenu. Produkty metabolizmu etanolu, m.in. acetaldehyd, aktywują komórki gwiaździste (Ito), sprzyjając włóknieniu mięszu (24). Komórki gwiaździste występują w przestrzeniach okołozatokowych wątroby, ich aktywność jest regulowana substancjami wazoaktywnymi: endoteliną i tlenkiem azotu. Pobudzone komórki gwiaździste pełnią rolę miofibroblastów i mają zdolność produkowania kolagenu. Istotną rolę w rozwoju włóknienia wątroby pełnią również cytokiny (wśród nich TGF-beta) i rodniki tlenowe. Rozwijająca się tkanka włóknista powoduje przebudowę struktury wątroby z tworzeniem się guzków regeneracyjnych, prowadzących do rozwoju nadciśnienia wrotnego. U osób nadużywających alkoholu obserwuje się również wzmożone gromadzenie żelaza w komórkach mięszowych i w ko-

mórkach Browicza-Kupffera. Nie wykazano związku pomiędzy ilością zmagazynowanego żelaza a ilością wypijanego alkoholu lub czasem jego nadużywania.

Szkodliwe działanie etanolu na wątrobę jest zależne od spożywanej dawki dobowej, indywidualnej wrażliwości, a także czasu nadużywania alkoholu (25). Wśród znanych czynników warunkujących rozwój ALD wymienia się także płeć, stan odżywienia pacjenta, współistniejące zakażenia wirusami hepatotropowymi. Coraz częściej zwraca się uwagę na rolę czynników genetycznych i zaburzeń immunologicznych (26). Mimo poznania wielu mechanizmów prowadzących do ALD brak jest jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, dlaczego alkoholowe zapalenie lub marskość wątroby rozwija się tylko u 15–20% osób przewlekłe nadużywających alkoholu, a u pozostałych nie obserwuje się żadnej postaci alkoholowego uszkodzenia wątroby. Trwają badania nad tym problemem.

Większość badaczy uważa, że codzienne spożywanie powyżej 80 g czystego alkoholu (1 butelka wina) znacznie zwiększa ryzyko rozwoju marskości wątroby, należy je zatem uznać za „niebezpieczne picie” (27, 28). Wobec częstego współistnienia innych czynników, usposabiających do zaburzeń funkcji wątroby, ilość alkoholu stwarzającego to ryzyko w praktyce jest znacznie mniejsza. Przy występowaniu wszystkich sprzyjających okoliczności ALD może wystąpić u kobiety spożywającej 20–40 g czystego alkoholu/dobę, a u mężczyzny ryzyko takie istnieje przy dobowej dawce 40–60 g (19, 27). Większa skłonność do powstawania ALD, którą wykazują kobiety, wynika m.in. ze zmniejszonej aktywności alkoholowej dehydrogenazy żołądkowej, a więc z mniejszego metabolizmu żołądkowego alkoholu. Potencjalnie większa ilość etanolu dociera do wątroby, co powoduje powstanie większej ilości aldehydu octowego. Ponadto alkohol w wątrobie kobiety jest szybciej metabolizowany, chociaż ogólna sprawność metaboliczna wątroby u tej płci może być zmniejszona. Zależy to zapewne od wpływu hormonów płciowych (endogennych, jak i zażywanych w celach leczniczych lub antykoncepcyjnych) na aktywność enzymów wątrobowych. Należy pamiętać, że taka sama jednorazowa dawka alkoholu osiąga większe stężenie we krwi kobiety niż mężczyzny. Dzieje się tak, ponieważ kobiety mają mniejszą masę ciała, w proporcjach podstawowych składników masy ciała mają więcej tkanki tłuszczowej, zaś mniej wody, co determinuje relatywnie większe stężenie alkoholu w płynach ustrojowych. Postęp chorób wątroby zależnych od alkoholu jest szybszy u kobiet niż u mężczyzn. Wskazują na to obserwacje kliniczne, z których wynika, że u kobiet z porównywalną z mężczyznami historią picia spotyka się bardziej zaawansowane uszkodzenie wątroby (7, 29, 30).

Niektóre badania sugerują, że rozwój ALD jest zależny od nieprawidłowego odżywienia. Dieta bogatotłuszczowa i ubogobiałkowa predysponuje do rozwoju ALD (31). Badania ostatnich lat wykazały, że otyłość jest dużym czynnikiem ryzyka rozwoju ALD. U ludzi otyłych, spożywających nadmiernie alkohol, ALD występuje 2–3-krotnie częściej niż u osób bez nadwagi (32, 33). Współistniejące zakażenie HBV lub HCV także predysponuje do rozwoju ALD (31, 34, 35).

Alkohol etylowy wywiera zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie działanie hepatotoksyczne. Działanie bezpośrednie polega na chemicznej reaktywności etanolu,

a zwłaszcza jego metabolitu – aldehydu octowego, działanie pośrednie natomiast jest wynikiem generowania wolnych rodników tlenowych oraz uszkadzającego wpływu alkoholu na barierę jelitową. Zmiany patologiczne powstające w wątrobie u osób nadużywających alkoholu mają różny charakter i nasilenie. Zależą od czasu trwania i natężenia zaburzeń metabolicznych w hepatocycie, wynikających z utleniania alkoholu, a także są wynikiem innych procesów patogenetycznych, inicjowanych przez alkohol i jego metabolity. Do najważniejszych mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie zmian patologicznych w wątrobie należą: zaburzenia metaboliczne, stres oksydacyjny i redukcyjny, hipoksja hepatocytów okołozylnej strefy płacikowej, powstawanie cytokin oraz reakcje immunologiczne pobudzane przez pośrednie produkty utleniania alkoholu (21, 22). Stres oksydacyjny hepatocytów jest wynikiem m.in. nadprodukcji wolnych rodników tlenowych, które powodując peroksydację lipidów i pobudzenie komórek Browicza-Kupffera biorą udział w procesie włóknienia wątroby. Efektem stresu redukcyjnego jest synteza wolnych kwasów tłuszczowych, a także zwiększona produkcja triglicerydów oraz mleczanów w wątrobie. Hipoksja hepatocytów okołozylnej strefy płacikowej sprzyja martwicy i włóknieniu okołozylnych stref komórkowych. Kolejnym istotnym mechanizmem hepatotoksyczności alkoholu jest wzrost przepuszczalności bariery jelitowej, co sprzyja przenikaniu enterotoksyn. W wątrobie enterotoksyny pobudzają komórki Browicza-Kupffera i inne do uwalniania prozapalnych cytokin i rodników tlenowych, prowadząc do rozwoju zapalenia i włóknienia miąższu wątroby (22). W rozwoju ALD biorą udział zaburzenia, które są związane z produkcją interleukin prozapalnych (36). U pacjentów z alkoholową marskością wątroby wzrasta poziom TNF-alfa, TGF-beta, IL-6, IL-8. Podwyższony poziom TNF-alfa i IL-6 wykazuje korelację z zaawansowaniem uszkodzenia wątroby. Wzrost poziomu TGF-beta stymuluje syntezę kolagenu w hepatocytach, stwierdza się istotny wzrost produkcji kolagenu typu 1, co sugeruje, że TGF-beta jest kluczowym czynnikiem w rozwoju włóknienia w ALD (35). Te i inne mniej znane zaburzenia biochemiczne są przyczyną znacznych zaburzeń metabolicznych w wątrobie i innych narządach.

U części osób, mimo długotrwałego spożywania alkoholu, nie dochodzi do widocznego w obrazie morfologicznym uszkodzenia wątroby. Można natomiast wykazać zaburzenia czynnościowe tego narządu. Są to najczęściej zmiany w biotransformacji leków i substancji endogennych, np. hormonów. Omawiając patomechanizmy uszkodzenia wątroby w alkoholowej chorobie tego narządu, należy również wspomnieć o synergistycznym działaniu niektórych leków i alkoholu. U osób nadużywających alkoholu, u których stężenie etanolu we krwi jest przewlekłe podwyższone, dochodzi do aktywacji CYP2E1, jednego z izoenzymów cytochromu P-450, który staje się głównym szlakiem utleniania alkoholu w wątrobie. Oprócz etanolu, enzym ten uczestniczy w metabolizmie wielu leków często używanych przez pacjentów uzależnionych od alkoholu. Alkohol może nasilać efekty niepożądane leków, mających hepatotoksyczne metabolity, takich jak leki przeciwbólowe czy uspokajające (22).

Czynniki genetyczne uczestniczące w rozwoju ALD dotyczą polimorfizmu genowego enzymów, uczestniczących w przemianach alkoholu, a więc dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej oraz najważniejszego enzymu układu MEOS-cytochromu P-450: CYP2E1 (26, 37, 38, 39, 40).

Współczesny stan wiedzy i lepsze zrozumienie procesu przemian alkoholu, udziału zaburzeń metabolicznych indukowanych alkoholem i ich następstw, wskazują kierunki terapii i działań profilaktycznych w alkoholowej chorobie wątroby. Do niedawna większość wysiłków terapeutycznych skupiona była na leczeniu powikłań w postaci krwawień z żyłaków przełyku czy wodobrzusza, natomiast obecnie postępowanie lecznicze należałoby wdrażać na etapie samego metabolizmu etanolu, jego utleniania, defektów odpowiedzi zapalnej, zaburzeń immunologicznych, m.in. w zakresie produkcji cytokin czy rozwoju włóknienia w wątrobie (41).

## PIŚMIENNICTWO

1. Anderson P (1992) Alkohol w Europie. *Alkoholizm i Narkomania*, Wiosna, 117–150.
2. Boroń P (1990) Alkohol a zdrowie somatyczne. *Alkoholizm i Narkomania*, Wiosna, 75–95.
3. Friedmann GD, Klatsky AL (1994) Is alcohol good for your health? *New England Journal of Medicine*, 329, 1882–1883.
4. Kostowski W (1994) Mechanizm uzależniającego działania alkoholu etylowego. Perspektywy farmakoterapii alkoholizmu. cz. I. *Magazyn Medyczny*, 5, 53–61.
5. McCullough AJ, O'Connor JFB (1998) Alcoholic liver disease. Proposed recommendations for the American Collage of Gastroenterology. *American Journal of Gastroenterology*, 93 (11), 2022–2036.
6. Prakash O, Nelson S (2003) Alcohol and liver disease. *Ochsner Journal*, 4 (4), 241–244.
7. 10<sup>th</sup> special report to U.S. Congress on alcohol and health: Highlights from current research from the Secretary of Health and Human Services. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. (2000), NIH publication, 429–430.
8. Sherlock S (1995) Alcohol liver disease. *Lancet*, 345, 227–234.
9. Europejski Raport Zdrowia WHO 2002 <http://www.parpa.pl>
10. PARPA (2002) Monitor Problemów Alkoholowych Nr 1 <http://www.parpa.pl/?sub=3&check=5>
11. Markowski T, Arciuch LP, Zwierz K, Bakush AA (2000) Alkoholizm – biologia. *Psychiatria Polska*, XXXIV (3), 411–421.
12. Czech E, Hartleb M (2003) Polimorfizm genetyczny dehydrogenazy alkoholowej – znaczenie patofizjologiczne. *Advances of Clinical and Experimental Medicine*, 12, 801–809.
13. Woronowicz BT (1999) Choroba alkoholowa, czyli zespół uzależnienia od alkoholu. *Medipress*, Supp. 6, 3–8.
14. Wyniki ogólnopolskich badań ankietowych zrealizowanych w 2005 na zlecenie PARPA. <http://www.parpa.pl/?subL=8&msg=OK.&id=897>, 5.01.2006
15. Mały Rocznik Statystyczny (2006) publikacja elektroniczna GUS.
16. Kopiel A (2004) Społeczne skutki nadużywania alkoholu. *Medycyna Ogólna*, 10, 49–56.
17. PARPA (1999) Sprawozdanie z ustawy o wychowaniu w trzeźwości i przeciwdziałaniu alkoholizmowi w 1998 roku.
18. Gonciarz Z, Mazur W (2001) Alkoholowa choroba wątroby. W: Konturek SJ (red.) *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. Warszawa: PZWL, 598–604.
19. Naveau S (2006) Current trend: alcoholic liver disease. *Gastroenterology and Clinical Biology*, 30, 550–553.
20. Daniluk J (2006) Alkoholowa choroba wątroby. *Nowa Klinika*, 11–12, 1143–1148.

21. Reuben A (2006) Alcohol and the liver. *Current Opinion in Gastroenterology*, 22, 263–271.
22. Hartleb M, Czech E (2007) Alkoholowa choroba wątroby. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 2 (2), 92–100.
23. Waluga M, Hartleb M (2003) Alkoholowa choroba wątroby. *Wiadomości Lekarskie*, LVI (1), 61–70.
24. Fredman SL (1999) Stellate cell activation in alcoholic fibrosis – an overview. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 23, 904–910.
25. Achord JL (1988) Nutrition, alcohol and the liver. *American Journal of Gastroenterology*, 83 (3), 244–248.
26. Cichoż-Lach H (2004) Genetyczne uwarunkowania choroby alkoholowej i alkoholowych uszkodzeń wątroby. *Gastroenterologia Polska*, 11 (5), 477–481.
27. Habor A (1996) Alkoholowe uszkodzenie wątroby. *Medipress Gastroenterologia*, 1, 2–7.
28. Savolainen VT, Liesto K, Mannikko A, Penttilä A, Karhunen PJ (1993) Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 17, 1112–1117.
29. Becker U, Deis A, Sorensen TI (1996) Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology*, 23, 1025–1029.
30. Seitz H, Egerer G, Simanowski UA, Waldherr R, Eckey R, Agarwal DP, Goedde HW, von Wartburg JP (1993) Human gastric alcohol dehydrogenase activity: effect of age, gender and alcoholism. *Gut*, 34, 1433–1437.
31. Lindros KO (1995) Alcoholic liver disease: pathological aspects. *Journal of Hepatology*, suppl. 23, 7–15.
32. Bunout D (1999) Nutritional and metabolic effects of alcoholism: their relationship with alcoholic liver disease. *Nutrition*, 7/8, 583–589.
33. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC (1997) Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*, 25, 108–111.
34. Mazur W, Mauch P (2002) Alkoholowe uszkodzenie wątroby. *Magazyn Medyczny*, 5, 44–50.
35. Prakash O, Mason A, Luftig RB (2002) Hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus type 1 (hiv-1) infections in alcoholics. *Frontiers in Bioscience*, 7, 286–300.
36. Kandefor-Szerszeń M, Daniluk J (2001) Zaburzenia immunologiczne w alkoholowej chorobie wątroby. *Terapia. Hepatologia*, 5 (107), 11–14.
37. Cichoż-Lach H, Partycka J, Nesina I, Celiński K, Słomka M, Wojcierowski J (2006) Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase 3 in alcohol liver cirrhosis and in alcohol chronic pancreatitis. *Alcohol and Alcoholism*, 41, 14–17.
38. Cichoż-Lach H, Partycka J, Nesina I, Wojcierowski J, Słomka M, Celiński K (2006) Genetic polymorphism of CYP2E1 and digestive tract alcohol damage among Polish individuals. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30 (5), 878–882.
39. Cichoż-Lach H, Partycka J, Nesina I, Wojcierowski J, Słomka M, Celiński K (2007) Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase 3 in digestive alcohol damage. *Hepato-gastroenterology*, 76, 1222–1227.
40. Cichoż-Lach H, Partycka J, Nesina I, Celiński K, Słomka M, Wojcierowski J (2007) ADH and ALDH gene polymorphism in alcohol liver cirrhosis and alcohol chronic pancreatitis among Polish individuals. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 42 (4), 493–498.
41. Lieber CS (2000) Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments. *Journal of Hepatology*, 32 (suppl. 1), 113–128.

Adres do korespondencji

Halina Cichoż-Lach

Al. Sikorskiego 1/75, 20-814 Lublin

tel. (4881) 743 07 36 fax: (081) 724 45 35

e-mail: Lach.Halina@wp.pl

otrzymano 5.11.07 r.

przyjęto do druku 22.02.08 r.