

# Hepatotoksyczność „binge drinking”

## Hepatotoxicity of „binge drinking”

Napoleon Waszkiewicz<sup>1</sup>, Sławomir Dariusz Szajda<sup>2</sup>, Alina Kęпка<sup>3</sup>,  
Anna Zalewska<sup>4</sup>, Beata Konarzewska<sup>1</sup>, Agata Szulc<sup>1</sup>, Sylwia Chojnowska<sup>5</sup>,  
Dorota Zyta Zwierz-Gugała<sup>6</sup>, Krzysztof Zwierz<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>2</sup> Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>3</sup> Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie

<sup>4</sup> Zakład Stomatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>5</sup> Instytut Medyczny, Państwowa Wyższa Szkoła Informatyki i Przedsiębiorczości w Łomży

<sup>6</sup> Zakład Biotechnologii, Wyższa Szkoła Kosmetologii i Ochrony Zdrowia w Białymstoku

**Summary:** An increasing number of working young adults prefer alcohol as a recreational drug, tending to concentrate their drinking on weekends. This is called „binge drinking” and is characterized by the consumption of alcohol leading to intoxication (drinking to get drunk), often measured as having more than five drinks on one occasion. Liver injury induced by chronic alcohol consumption is well known and widely described in the literature. Less attention has been paid to bingeing-induced toxicity to the liver, even though binge drinking is more common than chronic alcoholism. This review summarizes the advances in basic and clinical research on the molecular and cellular events involved in the metabolic effects of alcohol bingeing on the liver. In the presence of comorbid conditions, such as hepatitis B or C, hemochromatosis, obesity, or acetaminophen toxicity, binge drinking can severely impact the liver. Binge drinking session can induce biochemical changes ascribed mostly to liver injury. Information given to patients on the basis of laboratory changes might enhance the current binge drinking prevention strategy.

**Słowa kluczowe:** „binge drinking” • hepatotoksyczność • alkohol

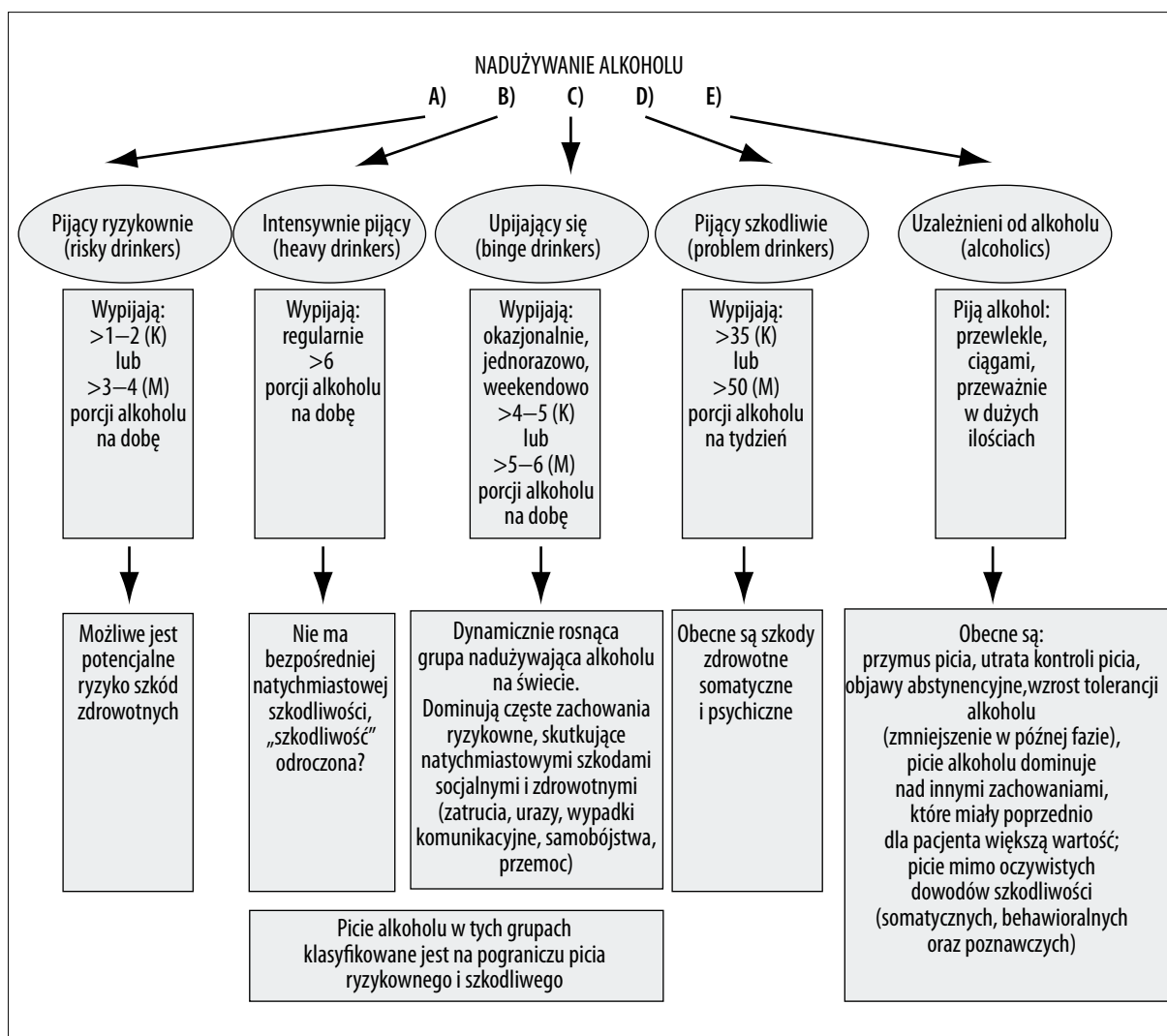
**Key words:** „binge drinking” • hepatotoxicity • alcohol

**Adres do korespondencji:** Napoleon Waszkiewicz, Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Plac Brodowicza 1, 16-070 Choroszcz, Polska, e-mail: napwas@wp.pl

Problem nadużywania alkoholu dotyczy około 15% Polaków, 2% populacji to osoby uzależnione [1]. Od 20 do 30% kosztów ochrony zdrowia oraz wszystkich przyjęć do szpitali w krajach europejskich jest spowodowanych nadużywaniem alkoholu [2]. Najbardziej rozpowszechnione schematy (wzorce) konsumpcji alkoholu przedstawiono na Rycinie 1A–E. Według WHO (World Health Organization) picie szkodliwe (Rycina 1D) dotyka 12,9% mężczyzn (M) i 4,2% kobiet (K) w Polsce. Wśród osób nadużywających alkoholu coraz większą uwagę zwróćno mediów jak i lekarzy zwraca „okazjonalne upijanie się”, powszechnie znane jako „binge drinking” (lub *risky single occasion drinking*, *heavy sessional drinking*, *heavy episodic drinking*) (Rycina 1C) [3–5]. Problem dotyczy co trzeciej konsumpcji alkoholu [4]. Na przestrzeni kilkunastu ostatnich lat powstawało wiele definicji „binge drinking”. Pierwsza-wcześniejsza: charakteryzuje intensywne

picie trwające dłużej niż jeden dzień (do kilku dni) [5]. Druga definicja- charakteryzuje jednorazowe (epizodyczne) wypijanie większej ilości alkoholu (tzw. upijanie się), definiowane konsumpcją powyżej 4 (K) lub 5–6 (M) jednostek alkoholu przy jednej okazji (1 porcja = 10 g czystego etanolu). Z racji na różnice w określeniu ilości etanolu w porcji standardowej (1 porcja zawiera 8 g alkoholu w Wielkiej Brytanii, 10 g w Polsce i Australii, 14 g w USA, oraz ponad 20 g w Japonii), druga definicja „binge drinking” jest także charakteryzowana: przekroczeniem poziomu 0,08 g% alkoholu we krwi w czasie 2 godzin lub jednorazowe wypicie więcej niż połowy tygodniowego zalecanego limitu spożycia alkoholu (limit 1–14 porcji – K oraz 1–21 porcji – M/tydzień) lub okazjonalne wypicie więcej niż podwójnej zalecanej maksymalnej dziennej dawki alkoholu (zalecana maksymalna dzienna dawka wynosi 1–2 porcje – K i 2–3 porcje – M) [3–7].





**Rycina 1.** Podział nadużywania alkoholu: **A)** picie ryzykowne, **B)** picie intensywne, **C)** upijanie się, **D)** picie szkodliwe, **E)** alkoholizm. K – kobiety, M – mężczyźni, 1 porcja alkoholu = 10 g alkoholu.

Problem „binge drinking” dotyczy 38,2% mężczyzn i 8,5% kobiet w Polsce [7] i staje się dominującym wzorcem picia alkoholu przez młodych dorosłych, którzy koncentrują spożywanie alkoholu głównie w wieczory weekendowe [4–9]. Co trzecia osoba spożywająca alkohol przynajmniej do jego nadużywania o typie „binge drinking” [4,9]. Zagrożenie i szkody zdrowotne spowodowane alkoholem nie wynikają wyłącznie z dobrze poznanej przewlekłej intoksykacji i uzależnienia, ponieważ „paradoksalnie” to osoby nadużywające alkoholu epizodycznie (sytuacyjnie) i okresowo w większych ilościach, czyli opisywani „binge drinkers”, a nie uzależnieni, stanowią obecnie dynamicznie rosnący największy problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny związany z alkoholem w Polsce i na świecie [4,10]. Stąd zapobieganie zjawisku „binge drinking”, noszące miano „paradoksu prewencyjnego”, nie może być ignorowane [10,11].

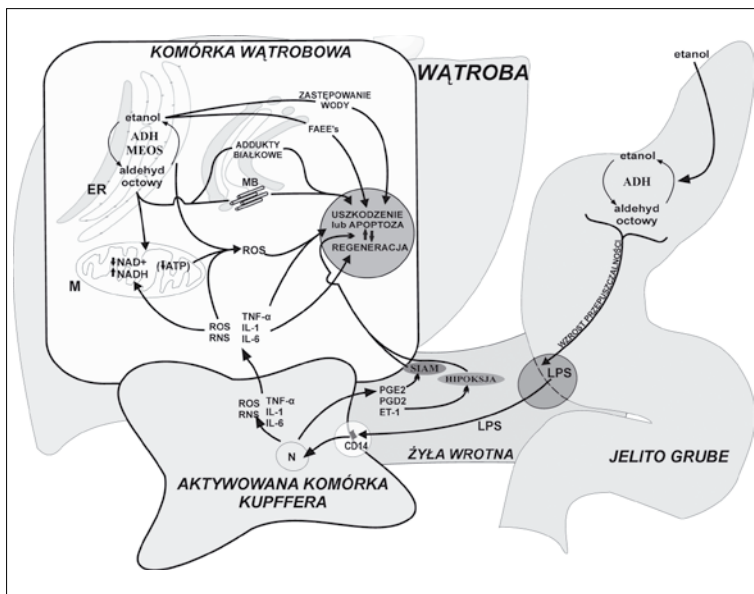
### Szkodliwość „binge drinking”

Nadużywanie alkoholu przyczynia się rocznie do około 75 tysięcy zgonów, co plasuje je na trzeciej pozycji wśród przyczyn śmierci w USA, pomimo działań prewencyjnych [11]. „Binge drinking” przyczynia się do ponad połowy z tych zgonów [11]. Oprócz uszkodzeń płodu, „binge drinking” przyczynia się do

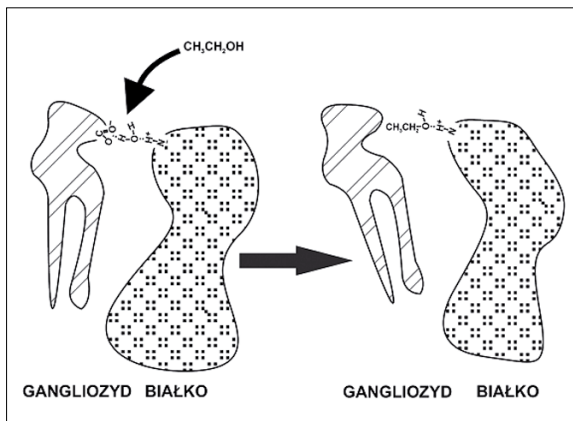
powstania: urazów (upadki, wypadki komunikacyjne), zatruciu alkoholem, zawałów serca i migotania przedsionków, udarów mózgu, chorób przenoszonych drogą płciową, przemocy (także domowej), niezamierzonych ciąż, samobójstw, utonięć, zespołu nagłej śmierci noworodków, może sprzyjać przerzutom nowotworowym z powodu przejściowego osłabienia systemu odpornościowego [6–13]. Podjęcie krótkiej interwencji (w gabinetach podstawowej opieki zdrowotnej) wobec osób pijących ryzykownie oraz szkodliwie lub kierowanie do leczenia odwykowego w stadium uzależnienia, zależy od właściwej kwalifikacji pacjenta do grupy nadużywającej alkoholu (Rycina 1) [14,15]. Nawet picie ryzykowne, które nie jest jednostką chorobową i stwarza tylko potencjalne zagrożenie stanu zdrowia, nie powinno być bagatelizowane przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Spośród osób pijących ryzykownie rekrutuje się bowiem znaczna część osób pijących w sposób szkodliwy oraz alkoholików [14,15].

### Metabolizm alkoholu w alkoholizmie oraz „binge drinking”

Wątroba jest biologicznym filtrem toksyn, które dostają się do organizmu przez przewód pokarmowy, i to ona najczę-



**Rycina 2.** Mechanizmy uszkodzenia komórek wątrobowych przez alkohol etylowy. ADH (dehydrogenaza alkoholowa), MEOS (Microsomal Ethanol Oxidizing System – mikrosomalny system utleniający etanol), ATP (adenozynotrifosforan), CD14 (receptor na komórkach Kupffera), ER (retikulum endoplazmatyczne), ET-1 (endotelina-1), FFAEE's (Fatty Acid Ethyl Esters – estry etylowe kwasów tłuszczowych), LPS (lipopolysaccharide, endotoksyna bakteryjna), M (mitochondrium), MB (mikrotubule), N (jądro), NAD/NADH (dinukleotyd nikotynamidoadeninowy – utleniony/zredukowany), PGD2,E2 (prostaglandyna D2 i E2), ROS (reaktywne formy tlenu), RNS (reaktywne formy azotu), TNF-α (czynniki martwicy guza), IL-1,6 (interleukina 1 i 6), SIAM („swift increase in alcohol metabolism” – szybki wzrost metabolizmu alkoholu).



**Rycina 3.** Zmiany konformacyjne białek wskutek zastępowania cząsteczek wody przez cząsteczki alkoholu etylowego; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH-etanol.

ściej ulega uszkodzeniu przy zatruciu alkoholem (Rycina 2). Wątroba jest włączona w metabolizm pierwszego przejścia alkoholu etylowego (First Pass Metabolism – FPM). FPM stanowi od 1-20% całkowitego metabolizmu alkoholu [16]. Około 31% FPM-u zachodzi w żołądku z udziałem dehydrogenazy alkoholowej (głównie ADH IV), a za około 50% FPM-u odpowiada wątroba z ADH I, jako głównym izoenzymem utleniającym etanol do aldehydu octowego. U osób przewlekle nadużywających alkoholu aktywność ADH jest znacznie niższa niż w populacji osób z umiarkowaną konsumpcją, a u chorych z marskością wątroby zmniejsza się nawet o połowę. W wątrobie alkohol etylowy utleniają trzy układy enzymatyczne (Rycina 2): dehydrogenaza alkoholowa (ADH), mikrosomalny system utleniający etanol (MEOS; Microsomal Ethanol Oxidizing System) z cytochromem P450 2E1 (CYP2E1) oraz katalaza. Najmniejszą rolę w utlenianiu alkoholu spełnia katalaza, której aktywność enzymatyczna uzależniona jest od produkcji nadtlenu wodoru [16]. Układ MEOS zyskuje na znaczeniu przy przewlekłym spożywaniu etanolu oraz przy dużych jego stężeniach we krwi. W „binge drinking” okazjonalnie dochodzi do wysokiego stężenia etanolu [6,17], który eliminowany jest dzie-

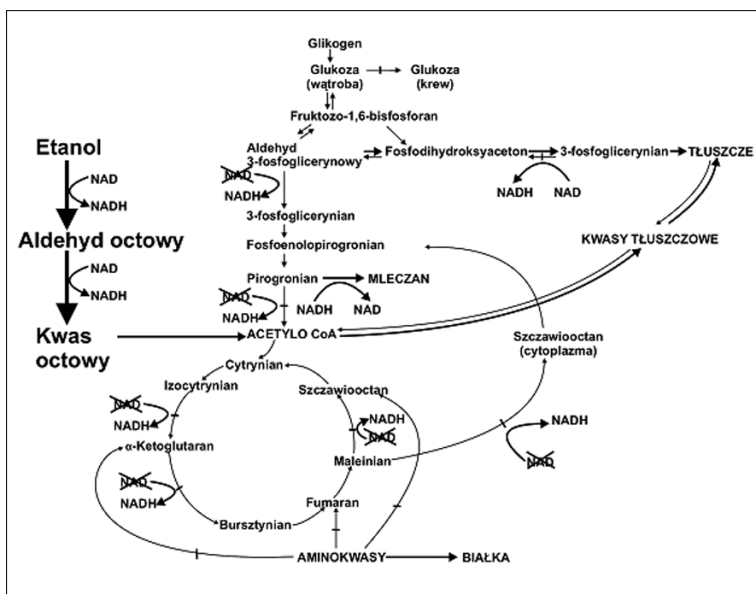
ki enzymom o wysokiej stałej Michaelis'a (Km), jak ADH klasy II B, β<sub>5</sub>-ADH, oraz CYP2E1 [17]. Duże stężenia alkoholu uzyskane w czasie jednorazowego wypicia dużych dawek etanolu mogą indukować aktywność MEOS, zwiększając jego znaczenie w „binge drinking” [18]. Mechanizmem odpowiedzialnym za indukcję CYP2E1 wydaje się być posttranskrypcyjna ochrona cytochromu przed jego szybką degradacją przez enzymy proteolityczne [19].

### Mechanizmy hepatotoksyczności alkoholu

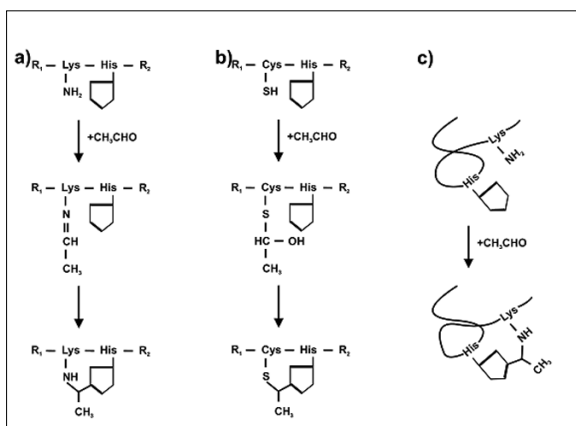
Od 30 do 50% wszystkich chorób wątroby jest spowodowanych nadużywaniem alkoholu etylowego [16,20,21]. Granica, od której zaczyna się toksyczny wpływ alkoholu na wątrobę jest indywidualna, zależy od chorób współistniejących, płci (aktywność dehydrogenazy alkoholowej u kobiet jest znacznie mniejsza niż u mężczyzn), odżywiania. Stopień uszkodzenia wątroby jest proporcjonalny do ilości wypijanego alkoholu. I tak spożywanie do 10 g etanolu dziennie, z reguły, nie daje zmian morfologicznych, gdyż mieści się w możliwościach kompensacyjnych wątroby. Zwyczajowe spożywanie od 10 do 40 g alkoholu dziennie predysponuje do stłuszczenia, a powyżej 80 g grozi marskością wątroby [16].

Uszkodzenia poalkoholowe wątroby (Rycina 2) mogą być spowodowane bezpośrednio etanolem oraz pośrednio jego toksycznymi metabolitami m. in. aldehydem octowym, reaktywnymi formami tlenu (ROS; Reactive Oxygen Species), a także metabolitami w postaci estrów etylowych kwasów tłuszczowych (FAEE's; Fatty Acid Ethyl Esters) [21–23]. Wraz ze wzrostem przepuszczalności bariery jelitowej, indukowanym etanolem, oraz zwiększeniem ilości bakterii G(-) zawierających endotoksynę LPS (*Lipopolysaccharide*), zwiększona zostaje stymulacja endotoksyną komórek Kupffera (poprzez receptor CD14) i następuje produkcja przez nie mediatorów m. in. TNF-α (czynniki martwicy guza-α), IL-1 i IL-6 (interleukina 1 i 6), ROS, RNS (wolne rodniki tlenu i azotu), PGE2, PGD2 (prostaglandyny E2 i D2), czy ET-1 (endotelina-1). W poalkoholowym szybkim wzroście metabolizmu komórek mięsziowych wątroby (SIAM – Swift Increase in Alcohol





**Rycina 4.** Mechanizm powstawanie nadmiaru zredukowanych koenzymów NADH (dinukleotyd nikotynamidoadeninowy zredukowany) oraz niedoboru utlenionych form NAD.



**Rycina 5.** Łączenie aldehydu octowego z grupami  $-NH_2$  (a),  $-SH$  (b), oraz pierścieniem imidazolowym histydyny (c) białek.

Metabolizm (Rycina 2), biorą udział głównie prostaglandyny [24]. Hipoksja następująca po szybkim wzroście metabolizmu (SIAM) rozwija się głównie w pericentralnym regionie zrazika wątrobowego, gdzie dochodzi do największych uszkodzeń komórek mięsnych. Hipoksja jest potęgowana przez obniżenie przepływu krwi w mikrokrążeniu wątrobowym, indukowane etanolem, a spowodowane uwalnianiem ET-1 [24–27]. Strefa 3 gronka wątrobowego Rappaporta jest bardziej wrażliwa na niedotlenienie oraz toksyczne uszkodzenia (tamtęjsze hepatocyty są bogatsze w enzymy mikrosomalne i powstaje więcej toksycznych metabolitów etanolu) niż dwie pozostałe strefy [25,26]. Etanol bezpośrednio uszkadza błony komórkowe, błony organelli, a pośrednio uszkadza struktury białek i kwasów nukleinowych przez swoje metabolity i powoduje deregulację układów enzymatycznych [28]. Aldehyd octowy oraz wolne rodniki tlenowe, uwalniane w trakcie zatrucia alkoholem, mogą modyfikować białka i tłuszcze błon lizosomalnych i komórkowych, zmniejszając ich stabilność [28]. Zastępowanie cząsteczek wody przez cząsteczki etanolu (powoduje zmniejszenia ilości wiązań wodorowych i wzrost hydrofobowości błon) (Rycina 3), a także zmniejszenie syntezy ATP podczas intoksykacji alkoholowej wskutek nadprodukcji NADH (Rycina 4), mogą przyczynić

się do dalszej destabilizacji błon [29,30]. Także estry etylowe kwasów tłuszczowych – FAEE's, wbudowywane w błony, mogą zwiększać hydrofobowość i pogłębiać utratę stabilności błon komórkowych oraz prowadzić do zwiększenia lamliwości lizosomów [23]. Aldehyd octowy, łatwo wchodzi w reakcje z grupami aminowymi oraz sulfhydryłowymi białek, co w znamienny sposób zmniejsza ich aktywność oraz funkcje [16]. Łącząc się z grupami  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $-OH$  i pierścieniem imidazolowym histydyny białek (białka cytoplazmatyczne i błon, prealbuminy, transferyna, albuminy, hemoglobina, tubulina) (Rycina 5), aldehyd octowy uszkadza je, zaburzając przy tym procesy metaboliczne od nich zależne (np. zaburzając polimeryzację mikrotubul hamuje wydzielanie komórkowe) [31]. Zasady Schiffa tworzone przez reakcję aldehydu octowego z wolną grupą aminową deoksyguanozyny mogą być zredukowane przez glutation i kwas askorbinowy do stabilnej  $N^2$ -etylodeoksyguanozyny, która włączana do DNA może dać początek przyszłym aberacjom chromosomalnym oraz mutacjom [16]. Aldehyd octowy uszkadzając lizosomy, uwalnia zawarte w nich enzymy [28]. Zaburzając tworzenie mikrotubul aldehyd octowy powoduje zaleganie białek transportowanych przez mikrotubule, z następnym obrzękiem komórek. Niedobór pirydoksyny, towarzyszący zatruciom etanolem, zmniejsza syntezę glutationu, co pogłębia stres oksydacyjny uszkadzający komórki [16].

Przy utlenianiu etanolu (przez dehydrogenazę alkoholową) i aldehydu octowego (przez dehydrogenazę aldehydową) powstaje nadmiar zredukowanych koenzymów NADH (dinukleotyd nikotynamidoadeninowy zredukowany) (Rycina 4) oraz NADPH. Nadmiar zredukowanych nukleotydów ułatwia powstawanie mleczanów z pirogronianów [21,32,33]. Niedobór utlenionych form NAD utrudnia utlenianie substratów, hamuje glikolizę i glikogenolizę,  $\beta$ -oksydację kwasów tłuszczowych i glukoneogenezę, co w efekcie powoduje hipoglikemię oraz gromadzenie tłuszczów w wątrobie [16]. Nadmiar acetylokoenzymu A (powstającego najłatwiej z etanolu), hamuje tworzenie acetylokoenzymu A przez wątrobę z węglowodanów, tłuszczów i aminokwasów, kierując metabolizm wątroby w stronę syntezy kwasów tłuszczowych [21]. Kwasy tłuszczowe i etanol aktywują mikrosomalny układ utleniania etanolu z CYP2E1 na czele, co pociąga za sobą zwiększ

szoną produkcję wolnych rodników, uszkodzenie mitochondriów i dalsze pogłębienie stresu oksydacyjnego [22,34]. Zwiększone zużycie tlenu przez MEOS nasila niedotlenienie centralnych zrazików [24]. Ostra intoksykacja alkoholem zwiększa produkcję ROS w mitochondriach [35], ponieważ obniżenie stosunku NAD/NADH zwiększa generację rodników tlenu poprzez zwiększenie przepływu elektronów w łańcuchu oddechowym [35]. Możliwość generowania ROS przez aldehyd octowy odbywa się przez jego utlenianie za pomocą oksydazy ksantynowej (XO)- enzymu generującego ROS. Powstający aldehyd octowy w trakcie „binge drinking”, wiążąc się z wolnymi grupami sulfhydrylowymi, stymuluje konwersję dehydrogenazy ksantynowej (XD) do jej utlenionej formy XO, co nasilane jest przez obniżenie stosunku NAD<sup>+</sup>/NADH (NADH hamuje XD). Efekt ten jest najprawdopodobniej wynikiem hipoksji w pericentralnym regionie zrazika wątrobowego [35].

### „Binge drinking” a uszkodzenie wątroby

Wpływ przewlekłego spożywania alkoholu etylowego i alkoholizmu na uszkodzenie wątroby z towarzyszącym stłuszczeniem, procesem zapalnym, procesami apoptozy, a także włóknieniem oraz marskością jest dobrze udokumentowany w piśmiennictwie [16,21,24–26]. Niewiele uwagi poświęca się okazjonalnemu spożywaniu alkoholu, mimo znaczącej przewagi w rozpowszechnieniu zjawiska nad przewlekłym spożywaniem w alkoholizmie [4,10,36]. Wiele osób spośród okazjonalnie upijających się („binge drinkers”) unika spożywania posiłków w celu szybszej intoksykacji oraz/lub zapomina zjeść po wypiciu [37]. Szybka intoksykacja, powodując wymioty lub biegunkę (skutek szybkiego przeładowania płynem lub odpowiedzi immunologicznej śluzówki jelita na powstające neoantygeny aldehydu octowego z białkami – aldehyd powstaje także w trakcie utleniania etanolu przez bakteryjne ADH), może zaburzać prawidłowe wchłanianie substancji odżywczych potrzebnych podczas zwiększonego metabolizmu wątroby [8,37]. Metabolizm alkoholu może konkurować z metabolizmem składników odżywczych [21,37] i zaburzenia odżywcze pojawiają się raczej u osób o regularnym i częstym „binge drinking” (>3 epizodów w ostatnim miesiącu) niż rzadszym. Pojawia się coraz więcej dowodów na to, że ostre uszkodzenie wątroby podczas „binge drinking” jest wynikiem głównie stresu oksydacyjnego [36]. Poza wytwarzaniem ROS przez CYP2E1 w trakcie utleniania etanolu przez hepatocyty, wolne rodniki wytwarzane są również przez aktywowane endotoksyną bakteryjną (LPS) komórki Kupffera, a także są uwalniane w trakcie hipoksji (szczególnie, kiedy powtarzane sesje „binge drinking” zaburzają mikrokrążenie wątrobowe) [36]. Nagromadzenie nadmiaru wolnych rodników tlenowych m.in. nadtlenków (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), rodników hydroksylowych (OH<sup>-</sup>), czy nadtlenku wodoru (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), powoduje niewydolność systemu antyoksydacyjnego wątroby: obniżenie poziomu glutationu (GSH; najważniejszy antyoksydant), obniżenie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (SOD; katalizuje dysmutację O<sub>2</sub><sup>-</sup> do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), obniżenie aktywności katalazy (CAT; przekształca H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> w H<sub>2</sub>O i tlen), oraz zmniejszenie aktywności reduktazy glutationu (GR; katalizuje odzyskiwanie zredukowanego glutationu z postaci utlenionej GSSG) [36,38]. Efektem stresu oksydacyjnego jest peroksydacja lipidów oraz dysfunkcja mitochondriów hepatocytów [36]. „Binge drinking” powoduje zwiększenie ilości mRNA syntazy tlenu azotu (NOS) w hepatocytach oraz komórkach Kupffera, skutkujące nadmierną aktywnością enzymu produkującego NO. Nadmiar

NO wspólnie z reaktywnymi formami tlenu wywołuje stres oksydacyjny. Mitochondrialne DNA jest bardzo wrażliwe na stres oksydacyjny, więc już pojedyncza sesja „binge drinking” powoduje przejściowe zmniejszenie ilości mitochondrialnego DNA (mtDNA), a przy powtarzanych sesjach dochodzi (wskutek nadmiernych ubytków mtDNA) do bloku polimerazy  $\gamma$ , pogłębiając ubytki mtDNA [39]. Fragmentacja DNA hepatocytów wskutek stresu oksydacyjnego uważana jest za podstawową przyczynę apoptozy komórek wątrobowych w trakcie „binge drinking” [22]. Może nie dochodzić wtedy do wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy, co świadczy o zachowaniu struktury błon komórkowych, przy wzrastającej jednocześnie liczbie hepatocytów ulegających apoptozie [18,22]. Obraz histologiczny wątroby ulega wtedy tylko minimalnym zmianom [18]. Mimo braku na ogół istotnego wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy [40], wskaźnik De Ritisa (stosunek aktywności aminotransferazy asparaginianowej-AST do aminotransferazy alaninowej-ALT) często wzrasta, sugerując jednak obecność niewielkich uszkodzeń błon komórkowych [41,42]. Niektóre z nowych markerów nadużywania alkoholu oraz uszkodzenia hepatocytów jak np. lizosomalna  $\beta$ -heksozoaminidaza ( $\beta$ -HEX), mogą powiedzieć nam więcej odnośnie uszkodzeń komórek wątrobowych w przebiegu „binge drinking” niż markery tradycyjne. Beta-HEX wykazuje bowiem większą czułość niż uznane markery nadużywania alkoholu jak:  $\gamma$ -glutamylotransferaza (GGT), aminotransferazy AST i ALT, a nawet transferyna z niepełnymi łańcuchami oligosacharydowymi (CDT – Carbohydrate Deficient Transferrin) [43,44]. Wzrost aktywności  $\beta$ -heksozoaminidazy ( $\beta$ -HEX) w surowicy odzwierciedla wczesne uszkodzenie hepatocytów przez etanol i jego metabolity (aldehyd octowy, ROS, FAEE's, etc.) [6,23,40]. Wzrost aktywności surowiczej  $\beta$ -HEX podczas „binge drinking”, świadczy o istotnych uszkodzeniach błon lizosomalnych oraz komórkowych, lecz dawka alkoholu musi być wtedy odpowiednio wysoka (np. ~2g/kg) [6]. Zaproponowano wiele mechanizmów uszkodzenia komórek wątrobowych indukowanych alkoholem i odpowiedzialnych za wzrost aktywności  $\beta$ -HEX we krwi: wzrost przepuszczalności błon lizosomalnych z następczym wyciekaniem enzymu do komórki i następnie do krwi, opóźnienie eliminacji  $\beta$ -HEX z krwi, zaburzenia glikozylacji i transferu lizosomalnej glikohydroazy do organelli hepatocytów, wzrost syntezy enzymu przez aktywowane leukocyty wątrobowe, lub po prostu uwalnianie z uszkodzonych hepatocytów [6]. U zdrowego człowieka  $\beta$ -HEX jest szybko usuwana z krążenia przez specyficzny system rozpoznawania w wątrobie [28], przeto zaburzona funkcja wątroby, może przyczyniać się do wzrostu aktywności  $\beta$ -HEX w surowicy, dając dowód hepatotoksyczności nawet już po pojedynczej sesji „binge drinking”.

Mimo iż „binge drinking” podobnie jak przewlekłe nadużywanie alkoholu zwiększa stosunek NADH/NAD zarówno w cytozolu jak i mitochondriach hepatocytów, do stłuszczenia wątroby dochodzi dopiero po przewlekłym spożywaniu alkoholu [17]. Wzrost ilości NADH u „binge drinkers” sprzyja redukcji pirogronianu do mlecza (hamuje dehydrogenazę pirogronianową mitochondriów zmniejszając przemianę pirogronianu do acetylo-CoA), skutkując kwasica mleczanową ze względnie niskimi stężeniami ciał ketonowych i niewielką hipoglikemią [17]. Nasiloną hipoksją oraz uszkodzeniem wskutek reperfuzy wątroby, mogą dwufazowo uszkadzać wątrobę w „binge drinking” [17]. Pośrednio etanol zwiększa zużycie tlenu przez hepatocyty na drodze aktywacji komórek Kupffera przez lipopolisacharyd bakteryjny (LPS). Uwolnione prosta-



glandyny E2 oraz stymulacja metabolizmu hepatocytów przyczyniają się do hipoksji [17]. Uszkodzenie hepatocytów może zbiegać się z faktem, że 3 godziny po „binge drinking” stężenie ROS osiąga swoją maksymalną wartość, następnie zmniejsza się, po czym 12 godzin później po raz kolejny wzrasta [45]. W trakcie „binge drinking” dochodzi także do zaburzeń metabolizmu białek. Wypicie już ~70g czystego alkoholu zmniejsza znacznie syntezę oraz wydzielanie białek wątrobowych (albumin i fibrynogenu) [32]. Wzrost wskaźnika NADH/NAD i następczy niedobór ATP mogą być przyczyną zaburzeń syntezy, z kolei aldehyd octowy tworząc addukty z grupami sulphydrylowymi białek wydzielniczych (np. tubuliny) mogą zaburzać procesy wydzielnicze białek [32].

### „Binge drinking” i współwystępujące choroby wątroby

Poza przemijającym uszkodzeniem wątroby u „binge drinkers” istnieją przypadki ostrego zapalenia wątroby u ludzi pijących umiarkowanie, którzy okazjonalnie wypili większe ilości alkoholu (sesja „binge drinking”) [46,47]. Przyczyną zapalenia mogła być reakcja immunologiczna na neoantygenu powstałe z adduktów aldehydu octowego lub rodników hydroksylowych (odnotowano u tych pacjentów wzrost wielu prozapalnych cytokin), bądź pogłębiający się stres oksydacyjny [46,47]. W trakcie sesji „binge drinking” może dochodzić do upośledzenia prawidłowej odpowiedzi immunologicznej organizmu [8,48], co może zaostrzyć objawy chorobowe w przypadku współwystępowania wirusowych zapaleń wątroby typu B lub C lub w przebiegu zakażenia HIV. Nasilona nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna wywołana stresem oksydacyjnym albo adduktami może zaostrzać objawy cukrzycy typu 2, hemochromatozy, czy uszkodzeń w przebiegu znacznej otyłości („binge drinking” jest związane z częstszym występowaniem otyłości). Wtedy nawet niewielkie ilości wypitego alkoholu mogą zaostrzyć objawy chorób współtowarzyszących [17,47]. Znany jest także wzrost toksyczności ace-

taminofenu (paracetamol) podczas przewlekłej konsumpcji alkoholu. Dochodzi wtedy do indukcji CYP2E1 (cytochrom 2E1 metabolizuje acetaminofen do reaktywnego metabolitu *N*-acetylo-4-benzo-chinonoiminy, głównie odpowiedzialnego za toksyczność acetaminofenu) [17]. Oprócz indukcji CYP2E1, do zwiększenia podatności wątroby na uszkodzenie przez acetaminofen dochodzi także poprzez obniżenie stężenia GSH w „binge drinking” [18]. Już po jednym epizodzie „binge drinking” i zażyciu 30 mg acetaminofenu/kg masy ciała dochodzi do uszkodzenia wątroby z towarzyszącym wzrostem poziomów AST i ALT [18].

### Wnioski

Już pojedyncza sesja „binge drinking” prowadzi do przejściowego uszkodzenia wątroby, uchwytne w badaniach biochemicznych. Często powtarzane sesje mogą powodować trwałe zmiany zarówno biochemiczne, jak i histologiczne np. stłuszczenie oraz proces zapalny [36]. Szeroki wachlarz zmian biochemicznych wskutek „binge drinking”, wiąże się głównie z uszkodzeniem biologicznego filtra alkoholu jakim jest wątroba. Uszkodzeniu ulegają jednak też pozostałe narządy, prowadząc do wzrostu markerów nadużywania alkoholu nie tylko we krwi, ale także w innych płynach ustrojowych, nie wymagających inwazyjnych metod pobrania (np. ślina, mocz) [4,6,8,28]. Znajomość zmian wywołanych przez „binge drinking” daje nam możliwość skuteczniejszej diagnozy i prewencji zjawiska „binge drinking” oraz dalszego jego postępu w kierunku trwałych uszkodzeń wątroby [4]. Obecne metody prewencji (ograniczenie dostępności alkoholu i zastrzeżenia cenowe) nie hamują postępu rozpowszechniania „binge drinking” w wystarczającym stopniu [4]. Może więc informacja o szkodliwości „binge drinking” podana pacjentowi i oparta o dowody toksyczności biochemicznej, mogłaby zwiększyć skuteczność krótkich interwencji (prowadzonych przez lekarzy pierwszego kontaktu) i spowolnić zastraszające tempo wzrostu zjawiska jakim jest „binge drinking”.

### Piśmiennictwo:

1. Malicki D: Nadużywanie alkoholu – Psychiatria dla niepsychiatrów. Med Ogól, 2004; 10: 18–42
2. Niemela O: Biomarkers in alcoholism. Clin Chim Acta, 2007; 377: 39–49
3. Murgraff V, Parrott A, Bennett P: Risky single-occasion drinking amongst young people – definition, correlates, policy, and intervention: a broad overview of research findings. Alcohol Alcohol, 1999; 34: 3–14
4. Waszkiewicz N, Szulc A: Challenges to binge drinking prevention. Br J Psychiatry [periodyk online] 2008. Dostępny pod adresem URL: <http://bjp.rcpsych.org/cgi/eletters/190/1/81-a#22374>
5. Herring R, Berridge V, Thom B: Binge drinking: an exploration of a confused concept. J Epidemiol Community Health, 2008; 62: 476–79
6. Waszkiewicz N, Szajda SD, Jankowska A i wsp: The effect of the binge drinking session on the activity of salivary, serum and urinary beta-hexosaminidase: preliminary data. Alcohol Alcohol, 2008; 43: 446–50
7. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol. Country profiles. Geneva, Switzerland, 2004
8. Waszkiewicz N, Szajda SD, Jankowska A i wsp: The effect of acute ethanol intoxication on salivary proteins of innate and adaptive immunity. Alcohol Clin Exp Res, 2008; 32: 652–56
9. The Lancet: Calling time on young people’s alcohol consumption. Lancet, 2008; 371: 871
10. Rossow I, Romelsjo A: The extent of the ‘prevention paradox’ in alcohol problems as a function of population drinking patterns. Addiction, 2006; 101: 84–90
11. Mokdad AH, Brewer RD, Naimi T i wsp: Binge drinking is a problem that cannot be ignored. Prev Med, 2007; 44: 303–4
12. International Center for Alcohol Policies. The limits of binge drinking. 1997, ICAP REPORTS 2
13. Rehm J, Room R, Graham K i wsp: The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. Addiction, 2003; 98: 1209–28
14. Habrat B: Osoby z problemami alkoholowymi – rozpoznawanie i postępowanie. Przew Lek, 2000; 3: 86–91
15. Saitz R: Unhealthy alcohol use. N Engl J Med, 2005; 352: 596–607
16. Waszkiewicz N, Szajda SD, Waszkiewicz M i wsp: Sylimaryna w chorobach wątroby. Med Sci Rev Hepatol, 2006; 6: 92–98
17. Zakhari S, Li TK: Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. Hepatology, 2007; 46: 2032–39
18. McCuskey RS, Bethea NW, Wong J i wsp: Ethanol bingeing exacerbates sinusoidal endothelial and parenchymal injury elicited by acetaminophen. J Hepatol, 2005; 42: 371–77
19. Roberts BJ, Song BJ, Soh Y i wsp: Ethanol induces CYP2E1 by protein stabilization. Role of ubiquitin conjugation in the rapid degradation of CYP2E1. J Biol Chem, 1995; 270: 29632–35
20. Lieber CS: Hepatic, metabolic and toxic effects of ethanol: 1991 update. Alcohol Clin Exp Res, 1991; 15: 573–92
21. Lieber CS: Pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease: progress over the last 50 years. Roczn Akad Med Białymst, 2005; 50: 7–20
22. Kurose I, Higuchi H, Miura S i wsp: Oxidative stress-mediated apoptosis of hepatocytes exposed to acute ethanol intoxication. Hepatology, 1997; 25: 368–78

23. Laposata M: Fatty acid ethyl esters: ethanol metabolites which mediate ethanol-induced organ damage and serve as markers of ethanol intake. *Prog Lipid Res*, 1998; 37: 307–16
24. Thurman RG: II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol*, 1998; 275: 605–11
25. Hartleb M, Czech E: Alkoholowa choroba wątroby. *Przegl Gastroenterol*, 2007; 2: 92–100
26. Gramenzi A, Caputo F, Biselli M i wsp: Review article: alcoholic liver disease – pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 24: 1151–61
27. Waszkiewicz N, Szajda SD, Jankowska A i wsp: Plasma alcohol dehydrogenase activity in longterm toxic liver damage. *Exp Clin Hepatol*, 2008; 4(2): 27
28. Waszkiewicz N, Szajda SD, Jankowska A i wsp: Catabolism of salivary glycoconjugates in acute ethanol intoxication. *Med Sci Monit*, 2009; praca przyjęta do druku
29. Klemm WR: Biological water and its role in the effects of alcohol. *Alcohol*, 1998; 15: 249–67
30. Skrzydlewska E, Roszkowska A, Moniuszko-Jakoniuk J: A comparison of methanol and ethanol effects on the activity and distribution of lysosomal proteases. *Pol J Environ Stud*, 1999; 8: 251–57
31. Tuma DJ, Jennett RB, Sorrell MF: The interaction of acetaldehyde with tubulin. *Ann NY Acad Sci*, 1987; 492: 277–86
32. Volpi E, Lucidi P, Cruciani G i wsp: Moderate and large doses of ethanol differentially affect hepatic protein metabolism in humans. *J Nutr*, 1998; 128: 198–203
33. Lebensztejn DM, Borzym-Kluczyk M, Zwierz K: Biochemical consequences of malnutrition in liver diseases. *Med Sci Monit*, 2000; 6(Suppl.1): 37–40
34. Mansouri A, Demeilliers C, Amsellem S i wsp: Acute ethanol administration oxidatively damages and depletes mitochondrial DNA in mouse liver, brain, heart, and skeletal muscles: protective effects of antioxidants. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001; 298: 737–43
35. Kurose I, Higuchi H, Kato S: Ethanol-induced oxidative stress in the liver. *Alcohol Clin Exp Res*, 1996; 20: 77–85
36. Carmiel-Haggai M, Cederbaum AI, Nieto N: Binge ethanol exposure increases liver injury in obese rats. *Gastroenterology*, 2003; 125: 1818–33
37. Foster RK, Marriott HE: Alcohol consumption in the new millennium – weighing up the risks and benefits for our health. *Nutr Bull*, 2006; 31: 286–331
38. Scott RB, Reddy KS, Husain K: Dose response of ethanol on antioxidant defense system of liver, lung, and kidney in rat. *Pathophysiology*, 2000; 7: 25–32
39. Cahill A, Cunningham CC, Adachi M i wsp: Effects of alcohol and oxidative stress on liver pathology: the role of the mitochondrion. *Alcohol Clin Exp Res*, 2002; 26: 907–15
40. Sharpe PC: Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann Clin Biochem*, 2001; 38: 652–64
41. Waszkiewicz N, Szajda SD, Zwierz P i wsp: De Ritis ratio after binge drinking. *Acta Biochimica Polonica*, 2007; 54(Suppl.4); 27 Abstracts of the 42<sup>nd</sup> Meeting of the Polish Biochemical Society, Szczecin, Poland, September 18<sup>th</sup>–21<sup>st</sup>, 2007
42. Yue M, Ni Q, Yu CH i wsp: Transient elevation of hepatic enzymes in volunteers after intake of alcohol. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2006; 5: 52–55
43. Javors MA, Johnson BA: Current status of carbohydrate deficient transferrin, total serum sialic acid, sialic acid index of apolipoprotein J and serum beta-hexosaminidase as markers for alcohol consumption. *Addiction*, 2003; 98(Suppl.2): 45–50
44. Szajda SD, Kępka A, Waszkiewicz N i wsp:  $\beta$ -heksozoaminidaza w diagnostyce chorób wątroby. *Med Sci Rev Hepatol*, 2008; 8: 36–43
45. Bautista AP: The role of Kupffer cells and reactive oxygen species in hepatic injury during acute and chronic alcohol intoxication. *Alcohol Clin Exp Res*, 1998; 22: 255S–59S
46. Ceccanti M, Attili A, Balducci G i wsp: Acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2006; 40: 833–41
47. Li TK: Quantifying the risk for alcohol-use and alcohol-attributable health disorders: present findings and future research needs. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008; 23(Suppl.1): S2–8
48. Nelson S, Kolls JK: Alcohol, host defence and society. *Nat Rev Immunol*, 2002; 2: 205–9

