

POALKOHOLOWE USZKODZENIA PŁODU JAKO NIEDOCENIANA PRZYCZYNA WAD ROZWOJOWYCH I ZABURZEŃ NEUROBEHAWIORALNYCH U DZIECI

Ewa Czech¹, Marek Hartleb²

¹Zakład Radiodiagnostyki i Medycyny Nuklearnej Katedry Radiologii i Medycyny Nuklearnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
²Katedra i Klinika Gastroenterologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

POSTALCOHOL FETAL INJURY AS AN UNDERESTIMATED REASON OF DEVELOPMENTAL DEFECTS AND NEUROBEHAVIORAL DERAGEMENTS IN CHILDREN

ABSTRACT – Ethanol and acetaldehyde (major metabolite) are teratogenic agents, which can cause a variety of fetal injuries depending on dose, timing and conditions of drinking alcohol by pregnant women. These injuries are responsible for development of clinical picture of fetal alcohol syndrome (FAS) or fetal alcohol effects (FAE). Diagnosis of FAS comprises inhibition of fetal growth, characteristic neonatal facial signs and/or neurological symptoms, while FAE is a syndrome of neurobehavioral aberrations detected in adolescents. This review deals with diagnostic criteria of FAS/FAE syndromes and biochemical markers of surreptitious use of alcohol in pregnancy. We also reviewed basic effects of ethanol on nutritional state of fetus and postalcohol fetal injuries to central nervous system, heart, liver and digestive tract.

Key words: ethanol, pregnancy, fetus, FAS, FAE.

STRESZCZENIE – Etanol i aldehyd octowy (główny metabolit) są czynnikami teratogennymi, które mogą powodować różnorodne uszkodzenia płodu w zależności od dawki alkoholu oraz okresu jego spożywania podczas ciąży. Uszkodzenia te prowadzą do rozwoju obrazu klinicznego alkoholowego zespołu płodowego (FAS) albo płodowych efektów alkoholowych (FAE). Diagnostyka FAS obejmuje upośledzenie wzrostu płodu, charakterystyczny wygląd twarzy noworodka i/lub objawy neurologiczne, a FAE jest zespołem zaburzeń neurobehawioralnych u dorastającego dziecka. W niniejszej pracy przedstawiono diagnostyczne kryteria FAS/FAE oraz biochemiczne markery utajonego spożycia alkoholu przez ciężarne. Dokonano również przeglądu wpływu etanolu

na stan odżywienia płodu oraz poalkoholowe uszkodzenia płodu w zakresie ośrodkowego układu nerwowego, serca, wątroby i przewodu pokarmowego.

Słowa kluczowe: etanol, ciąża, płód, FAS, FAE.

WSTĘP

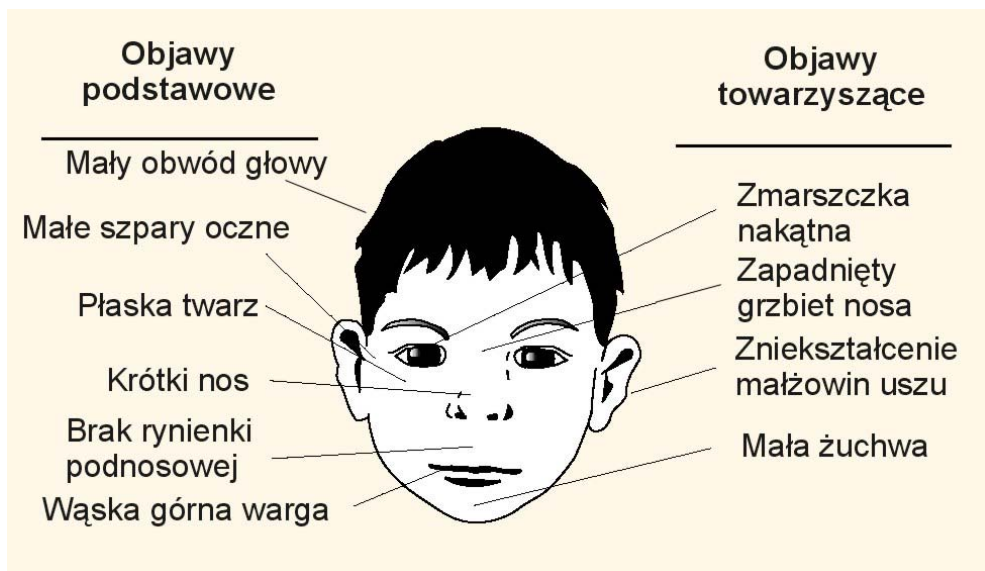
Następstwem przewlekłego spożywania alkoholu etylowego (Et-OH) u dorosłych są dobrze poznane anomalie somatyczne i psychiczne. Wpływ Et-OH na płód matek spożywających alkohol podczas ciąży jest problemem ciągle niedocenianym i mało znanym.

Jak wykazały ostatnie badania amerykańskie, ponad 53% kobiet spożywa alkohol, a jego nadużywanie jest z punktu widzenia zdrowotnego i społecznego problemem bardziej dotkliwym niż u mężczyzn. Przyczyny obniżonego progu toksyczności alkoholu u kobiet tkwią m.in. w mniejszej ilości wody w organizmie, różnicy w farmakokinetyce i szybkości eliminacji Et-OH wynikającej z odmiennej aktywności enzymów wątrobowych i żołądkowych, które metabolizują ten związek (9). Spożywanie Et-OH zwiększa ryzyko wystąpienia wielu chorób, w tym takich jak: kardiomiopatie, przewlekłe i ostre zapalenie trzustki, nowotwór gruczołu sutkowego i układu pokarmowego, osteoporoza, a zwłaszcza alkoholowe uszkodzenie wątroby. W Europie największą śmiertelność z powodu nadużywania alkoholu na 100 tysięcy kobiet zanotowano na Węgrzech – 31,4, znacznie mniejszą w Słowenii – 17,2, Portugalii – 9,9 we Włoszech – 9,3 oraz w Polsce – 5. Najniższy wskaźnik dotyczy Norwegii – 2,2 i Irlandii – 1,4 (30).

Do spożywania alkoholu w czasie ciąży przynajmniej od 14 do 20% kobiet (10). Większość z nich pije alkohol w sposób nieregularny, lecz co trzydziesta ciężarna pije Et-OH w ilości większej niż 80 g tygodniowo (około 8 „drinków”). Badania Kosmodel i wsp. (23,24) prowadzone w latach 1989-1996 na grupie około 25 tysięcy ciężarnych Dunek wykazały, że spożywanie alkoholu w ilości ponad 60 g tygodniowo zwiększa 2-3-krotnie ryzyko urodzenia martwego płodu, a ryzyko poronienia zwiększa się 3,8-krotnie i jest najwyższe w 9 tygodniu ciąży.

Główną rolę w metabolizmie alkoholi krótkołańcuchowych odgrywa dehydrogenaza alkoholowa klasy I (ADH2 i ADH3) występująca w cytoplazmie hepatocytów. Zarówno u płodów ludzkich, jak również u gryzoni, aktywność wątrobowej ADH osiąga w połowie ciąży wartość 50% aktywności osobnika dorosłego, a więc eliminacja Et-OH przez płód jest zdecydowanie wolniejsza niż u matki (38). Ekspresję genu ADH wykrywa się w wątrobie, płucach, nerkach i jelicie płodu dopiero w 9 tygodniu ciąży. Poza tym występowania tego enzymu nie wykazano w łożysku ani w mózgu płodu. Około 16 tygodnia ciąży pojawia się w wątrobie płodu ekspresja cytochromu CYP2E1 – innego enzymu biorącego udział w utlenianiu Et-OH. Do 24. tygodnia życia aktywność płodowa tego enzymu osiąga 10-30% aktywności osoby dorosłej (pełna aktywność dopiero około 10. roku życia) (16). Maksymalne stężenie Et-OH we krwi matki zależy od rodzaju napoju alkoholowego (np. piwo jest wolniej wchłaniane z przewodu pokarmowego) oraz stopnia wypełnienia żołądka i motoryki przewodu pokarmowego. Alkohol łatwo przenika przez łożysko, a płód ze względu na niewykształcone mechanizmy jego enzymatycznej eliminacji wykazuje małą tolerancję wobec Et-OH (12). Drastycznymi następstwami

ekspozycji płodu na duże stężenia Et-OH mogą być: nagły zgon płodu i samoistne poronienie. Mniej nasilone objawy zostały zaliczone do alkoholowego zespołu płodowego (ang.: *fetal alcohol syndrome*; FAS) lub efektów działania alkoholu na płód (ang.: *fetal alcohol effects*; FAE), znanych też jako zespół ARND (ang.: *alcohol-related neurodevelopmental disabilities*). Nazwa FAS została wprowadzona przez Jonesa i Smitha (22) w 1973 roku, a kryteria kwalifikacyjne tego zespołu podlegały wielu modyfikacjom (39). Obecnie stosowanymi kryteriami FAS są: 1) prenatalne i postnatalne spowolnienie wzrostu ciała (masa i długość ciała poniżej 10 centyla), 2) charakterystyczny wygląd twarzy w wieku noworodkowym i niemowlęcym (p. ryc. 1), 3) uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego pod postacią zaburzeń neurologicznych i behawioralnych oraz upośledzenia czynności intelektualnych, a także zniekształcenia czaszki i/lub mózgu.



Ryc.1. Charakterystyczne cechy twarzy w alkoholowym zespole płodowym (za 25).

Przeciętny współczynnik inteligencji (IQ) u dzieci z FAS wynosi poniżej 70 punktów. Zespół FAE, określane czasami jako niepełnoobjawowy FAS, występuje znacznie częściej niż FAS, lecz jest od niego trudniej rozpoznawany, bowiem w niewielkim stopniu dotyczy dwóch pierwszych kryteriów diagnostycznych. Patologia w zespole FAE odnosi się głównie do zaburzeń psychicznych i intelektualnych dziecka, które mogą być właściwie ocenione dopiero w wieku szkolnym. Współczynnik IQ u dzieci z FAE może być nieznacznie większy od 70 punktów (19).

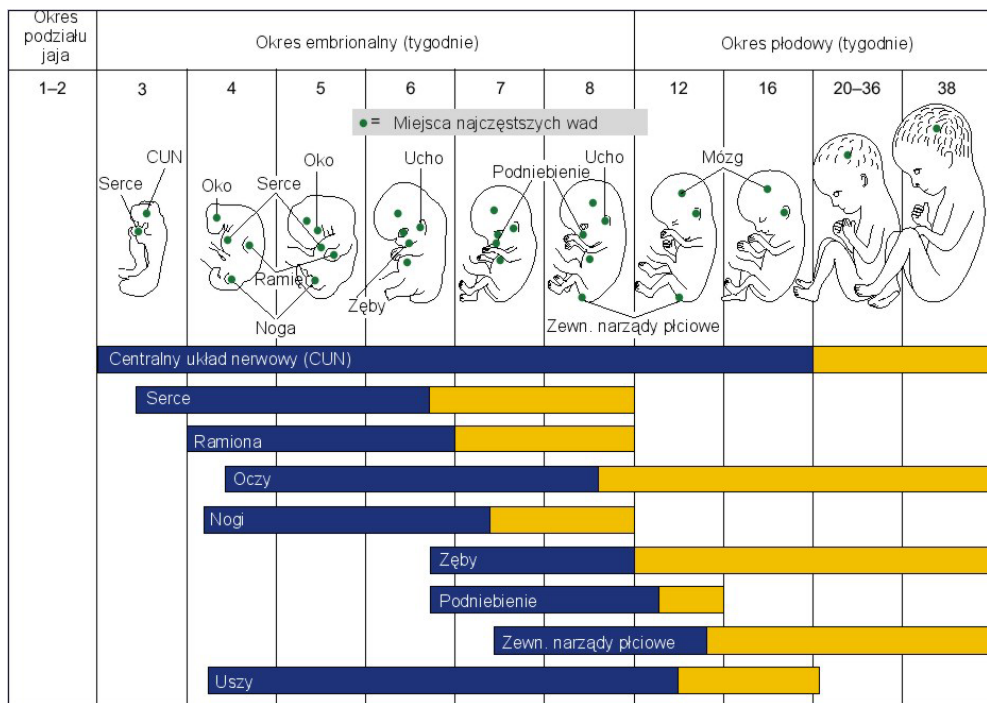
Największy wskaźnik zapadalności na FAS na 1000 żywych urodzeń zarejestrowano wśród czarnoskórej ludności Kapsztadu (40,5-46,4) oraz u Indian amerykańskich mieszkających w rezerwach – 10, a najmniejszy, tj. < 0,1 w Japonii. W USA wskaźnik ten w zależności od badanego środowiska wynosi 0,3-5,6 (27). FAS nie

jest stałym ani łatwo przewidywalnym objawem nadużywania alkoholu przez ciężarne. Zespół ten pojawia się u około 6% potomstwa matek nadużywających alkoholu, lecz gdy już wystąpi, to ryzyko pojawienia się FAS u następnego dziecka wynosi aż 70% (1). Dotychczasowe badania wskazują na wiele uwarunkowań zespołu FAS. Pełna ekspresja tego zespołu nie zależy wyłącznie od ekspozycji na Et-OH, ale także jest pochodną wielu czynników, takich jak: czas trwania alkoholizmu, rodzaj i sposób picia alkoholu (okazjonalne spożywanie dużych dawek jest bardziej niebezpieczne dla płodu), stan odżywienia ciężarnej, wiek i status socjoekonomiczny matki, przynależność etniczna oraz polimorfizm genetyczny enzymów biorących udział w biotransformacji alkoholu (43). Badania Bingola i wsp. (5) wykazały, że około 40% matek, których dzieci urodziły się z zespołem FAS, pochodziło z rodzin ubogich, podczas gdy tylko 2,7% z rodzin dobrze sytuowanych.

Rozmiary występowania FAS i FAE są związane z niedostateczną wiedzą o tych zespołach wśród ciężarnych i brakiem programów profilaktycznych. Brak korelacji między ilością wypijanego alkoholu w ciąży i ryzykiem wystąpienia FAS sprawia, że zaleca się abstynencję alkoholową w okresie poczęcia i całej ciąży. Z badań przeprowadzonych na 3 grupach myszy, którym podawano Et-OH odpowiednio 14 dni przed zapłodnieniem, 14 dni po zapłodnieniu lub przez 28 dni (14 dni przed i 14 dni po zapłodnieniu) wynika, że najwięcej uszkodzeń płodu powodowała podaż Et-OH przed zapłodnieniem. Stwierdzanymi wadami były m.in. rozszczep podniebienia, mikrocefalia, małocze oraz przepuklina pępkowa. Anomalie te tłumaczy się bezpośrednim działaniem na zarodek aldehydu octowego, który jest metabolitem Et-OH o właściwościach mutagennych (40). Dowiedziono, że aldehyd octowy bywa przyczyną punktowych mutacji genowych, wymiany siostrzanych chromatyd i innych aberracji chromosomalnych, a także zaburza procesy naprawcze DNA, nasila apoptozę oraz pobudza procesy proliferacji komórkowej. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) uznała, że aldehyd octowy jest związkami posiadającym cechy karcynogenu (18).

Dotychczas nie udało się określić standardowych kryteriów prenatalnego rozpoznania zespołów FAS i FAE. W rozpoznaniu FAS pomocne jest badanie ultrasonograficzne płodu, które może ujawnić: spowolnienie wzrostu wewnątrzmacicznego, anomalie anatomiczne (hiperteloryzm, wady serca i nerek), zniekształcenia szkieletu kostnego (mała żuchwa, duże stopy), anomalie naczyniowe (np. występowanie pojedynczej tętnicy pępkowej).

Badania autopsyjne wskazują, że spożywanie niewielkich ilości alkoholu, tj. mniej niż 30g dziennie, zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia miażdżycy naczyń wieńcowych i tętnicznych naczyń obwodowych (4). Badania kliniczne zgodnie dowodzą, że umiarkowane spożywanie alkoholu zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, zawału serca i udaru mózgowego aż o 40-70%. Alkohol wywiera bowiem korzystny wpływ na metabolizm lipoprotein m.in. poprzez zwiększenie frakcji cholesterolu HDL i zmniejszenie stężenia triglicerydów. Jednakże u kobiet ciężarnych spożywanie nawet niewielkich ilości alkoholu może być szkodliwe dla płodu. Krytycznym okresem jest 1-8. tydzień ciąży, tj. czas formowania się narządów, a wrażliwość poszczególnych struktur anatomicznych zależy od dojrzałości płodu (ryc. 2).



Ryc. 2. Narządy płodu najbardziej wrażliwe na teratogenne działanie alkoholu. Czarne punkty oznaczają najczęstszą lokalizację teratogennych efektów Et-OH. Na czarno zaznaczono okresy, w których dochodzi do większości poważnych uszkodzeń płodu związanych z piciem alkoholu; kolor szary to okres, w którym pojawiają się nieprawidłowości czynnościowe oraz mniejsze defekty strukturalne (za 21).

Z przeprowadzonych badań wynika, że dawką „bezpieczną” jest 15 ml czystego Et-OH dziennie, natomiast każde następne 30 ml zwiększa o 25% ryzyko poronienia płodu (37). Jednakże z powodu małej przewidywalności toksycznego wpływu Et-OH na płód, Amerykańska Organizacja d/s FAS stoi na stanowisku, że w okresie poczęcia i całej ciąży nie istnieje pojęcie obojętnej dawki alkoholu i obowiązuje generalna zasada „no safe time, no safe amount, no safe alcohol” (17). Okazjonalne spożywanie alkoholu w jednorazowej dawce 60g Et-OH lub przewlekłe picie w ilości ponad 80 g Et-OH/tydzień stanowią duże ryzyko wystąpienia FAS i FAE. Dodatkowym czynnikiem zwiększającym 2-5-krotnie ryzyko wystąpienia tych zespołów jest wiek matki powyżej 30 lat. Jako przyczynę tego zjawiska sugeruje się szybszy metabolizm Et-OH do aldehydu octowego w warunkach mniejszej objętości dystrybucji (zwiększenie proporcji tłuszczu względem wody u starszych matek (19).

Badania eksperymentalne dowodzą, że stopień mikrocefali u płodów koreluje z wielkością maksymalnych stężeń Et-OH we krwi (6). Jeżeli szczytowe stężenie Et-OH ma również istotne znaczenie dla teratogenności alkoholu u ludzi, to polimorfizm enzymów metabolizujących tj. dehydrogenaz alkoholowej i aldehydowej mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie zespołu FAS. Badania genetyczne płodów z zespołem FAS

przeprowadzone wśród czarnej ludności Kapsztadu ujawniły małą częstość występowania allelu ADH2*2. Fakt ten wskazuje na protekcyjne znaczenie allelu ADH2*2 u płodów narażonych na wysokie stężenia Et-OH. Innym, genetycznym czynnikiem protekcyjnym, jak wykazują badania amerykańskie, jest obecność allelu ADH2*3. U ciężarnych pijących regularnie alkohol występowanie allelu ADH2*3 miało korzystny wpływ zarówno na szybkość wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, jak również na rozwój ośrodkowego układu nerwowego w wieku noworodkowym. Izoenzym ADH2*3, jako znacznie aktywniejszy od izoenzymu ADH2*1, nie dopuszcza do dużych stężeń Et-OH we krwi płodu (28). Allel ADH2*3 występuje u 25% ludności afroamerykańskiej (35), czyli znacznie częściej niż w populacji kaukaskiej (0-3% Amerykanów i Europejczyków) i azjatyckiej (31). Z badań epidemiologicznych dobitnie wynika, że płody białych matek są bardziej wrażliwe na teratogenne działanie Et-OH w porównaniu do płodów matek czarnoskórych.

Picie alkoholu przez ciężarne kobiety ma wpływ nie tylko na stan zdrowia płodu, niemowląt i małych dzieci, ale rzutuje również na wzorce zachowania dorosłego potomstwa. Z badań ankietowych przeprowadzonych wśród młodzieży, której matki nadużywały alkoholu w czasie ciąży, wynika, że w większości miała ona już doświadczenia z alkoholem do 14. roku życia, a 21-letnie osoby w 83% przypadków określiły siebie jako pijące alkohol dosyć często (10% było już uzależnione od alkoholu). U dorosłego potomstwa matek pijących alkohol w czasie ciąży zdarzają się też znamienne częściej zgony i choroby związane z alkoholem, zaniechanie nauki, akty wandalizmu i agresji oraz konflikty rodzinne. Na taki typ zachowań duży wpływ mają przede wszystkim uwarunkowania społeczne i środowiskowe, tj. poszukiwanie przyjaźni w kręgach osób pijących regularnie alkohol, życie w blokowiskach, barakach oraz na obrzeżach dużych miast (3).

Wpływ alkoholu na stan odżywienia płodu

Z licznych badań przeprowadzonych na zwierzętach jednoznacznie wynika, że Et-OH ma niekorzystny wpływ na skład ilościowy i jakościowy wielu związków odżywczych, koniecznych do właściwego rozwoju płodu. Pod wpływem alkoholu w tkankach płodu dochodzi do zwiększenia stężenia witaminy A (retinol) (13). Jednoczesne oddziaływanie Et-OH i retinolu zwiększa ryzyko wad rozwojowych np. rozszczepu podniebienia. Zjawiska tego nie obserwowano w grupach kontrolnych, którym podawano tylko jeden z tych składników. Et-OH upośledza poza tym transport łożyskowy 25-hydroksykalcyferolu i witaminy B₆, utrudniając dostęp tych witamin do płodu. Niedobór cynku jest z kolei spowodowany sekwestracją tego metalu w hepatocytach w wyniku alkoholowej indukcji metalotionin (8).

Płód pozyskuje z łożyska kwas linoleinowy (LA, 18:2) i α -linolenowy (α LA, 18:3) oraz ich pochodne tj. długołańcuchowe, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, z których najważniejszymi są kwas arachidonowy (AA, 20:4), eikozapentaenowy (EPA, 20:5) oraz dokozaheksaenowy (DHA, 22:6). Zdolność łożyska do ekstrakcji z matczynej krwi kwasów tłuszczowych jest niezbędna dla właściwego rozwoju płodu. Oprócz znaczenia w utrzymaniu płynności i selektywnej przepuszczalności błon biologicznych wspomniane kwasy tłuszczowe odgrywają rolę substratów w proce-

sie syntezy prostacyklin, prostaglandyn, tromboksanów i leukotrienów. Badania prowadzone na łożysku perfudowanym roztworem o niewielkim stężeniu Et-OH wykazały, że nie miał on wpływu na transport kwasu arachidonowego, natomiast znacznie upośledzał transport kwasów LA, α LA i DHA (15).

Teratogenne działanie etanolu

Ośrodkowy układ nerwowy

Dzieci z FAS mają trudności z przyswajaniem i zapamiętywaniem informacji, rozwiązywaniem i właściwą oceną problemów, a także kłopoty z mową, słuchem i koncentracją uwagi. Mózg płodu jest najbardziej wrażliwy na teratogenne właściwości Et-OH w pierwszym trymestrze ciąży. Alkohol uszkadza u płodu zarówno strukturę, jak i funkcję mózgu. Pośmiertne badania mózgow płodów z FAS wykazały wiele zmian świadczących o agenezji i dysgenezy ośrodkowego układu nerwowego. Stwierdzono niedorozwój ciała modelowatego, słabo wykształcone zakręty korowe oraz przemieszczenie części astrocytów w obręb opony miękkiej. Badania eksperymentalne ujawniły, że w okresie płodowym alkohol hamuje procesy powstawania, migracji i różnicowania neuronów i astrocytów. Większą wrażliwość na Et-OH wydają się wykazywać astrocyty, których rola polega na tworzeniu zrębu i odpowiedniego środowiska transportowego wody i elektrolitów dla nowo powstałych neuronów (14).

Dzięki zastosowaniu technik obrazowych m.in. tomografii emisyjnej (PET, SPECT) i rezonansu magnetycznego wykazano u dzieci z FAS zmiany strukturalne w różnych regionach mózgu (44). Jądra podstawne mózgu, związane m.in. ze zdolnościami motorycznymi i funkcjami intelektualnymi (np. myślenie abstrakcyjne, rozwiązywanie problemów, planowanie), mają u dzieci z FAS znacznie mniejszą objętość. Mniejsza masa jąder podstawnych wynika głównie z redukcji rozmiarów jądra ogoniastego, a w mniejszym stopniu łupiny i gałki bladej (2). W obrębie mózdzku ET-OH uszkadza w największym stopniu przednią część robaka. U dzieci z FAS obserwuje się też niesymetryczny zanik hipokampa – struktury leżącej głęboko w płacie skroniowym, odgrywającej zasadniczą rolę w procesie kojarzenia faktów i przyswajania nowych wiadomości. Obrazy mózgu w badaniach rezonansu magnetycznego wykazały, że w lewym płacie skroniowym hipokamp jest zdecydowanie mniejszy niż w prawym (26). Analizując mózgi techniką mapowania Sowell i wsp. (41) zauważyli w płacie skroniowym zmniejszenie gęstości i objętości istoty białej, podczas gdy objętość istoty szarej nie była zmieniona, a jej gęstość w obrębie kory mózgowej była nawet zwiększona.

Narząd wzroku

Liczne zmiany strukturalne narządu wzroku u dzieci z FAS wskazują, że oko jest szczególnie wrażliwe na działanie Et-OH. Zewnętrzne objawy oczne FAS to m.in. zmarszczka nakątna, opadnięcie powieki, małocze i zez. Z kolei zmiany dotyczące gałki ocznej to niedorozwój nerwu wzrokowego, zwiększona krętość naczyń siatkówki i upo-

śledzenie wzroku (42). Badania morfometryczne, jakościowe i immunocytochemiczne nerwu wzrokowego noworodków szczurzych, które w okresie płodowym były narażone na Et-OH, wykazały, oprócz mniejszej średnicy nerwu wzrokowego, także zaburzenia różnicowania komórek makrogleju, aksonów i osłonek mielinowych. Na poziomie mikroskopowym największe zmiany dotyczyły organelli cytoplazmatycznych w astrocytach i dezorganizacji zrębu komórkowego oraz wtrętów w błonie jądrowej oligodendrocytów, fragmentaryzacji blaszek i śródblaszkowych wtrętów w mielinie (34, 35).

Serce

Spożywanie nawet niewielkich ilości Et-OH w okresie ciąży może być przyczyną wad serca u potomstwa. Wady te dotyczą głównie ubytków przegród komorowych i przedsińkowych. Narażenie na alkohol w trakcie embriogenezy jest przyczyną zaburzeń rozwoju kardiomiocytów z następową utratą dojrzałości morfologicznej i czynnościowej tych komórek. Głównym zaburzeniem morfologicznym jest wielojądrzastość kardiomiocytów oraz zmiany ultrastrukturalnej organizacji miofilamentów. U noworodków narażonych na ekspozycję Et-OH stwierdzono również zmniejszenie masy mięśnia sercowego i upośledzenie kurczliwości jego włókien. Przyczynę tego zjawiska upatruje się w redukcji zawartości miozyny i aktyny w kardiomiocytach (36).

Przewód pokarmowy

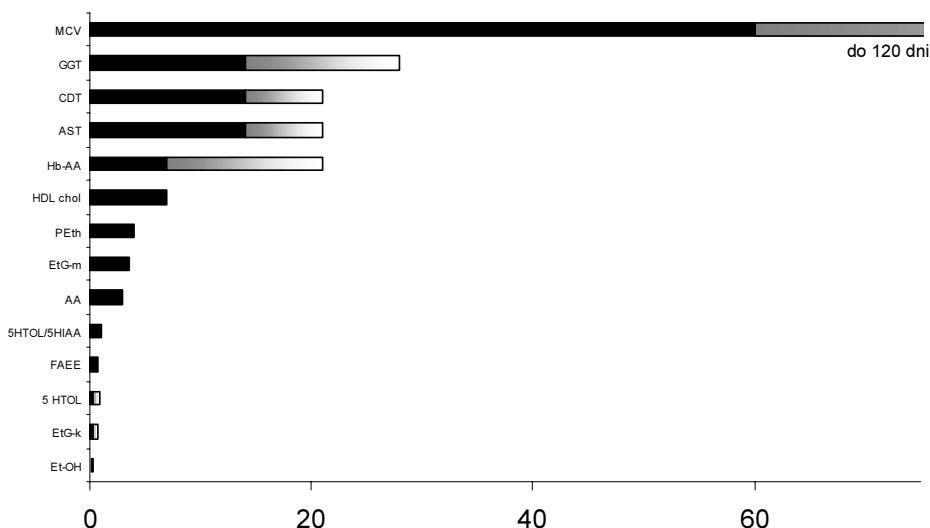
Buts i wsp. (7), podając samicom przez cały okres ciąży Et-OH w wodzie pitnej, badali efekty jego działania na jelito cienkie i wątrobę płodów szczurzych. U żywo urodzonych płodów (śmiertelność 28,9%) stwierdzono zmniejszenie masy jelita czczego i krętego, zmniejszenie stężenia DNA enterocytów oraz zmniejszenie aktywności laktazy, maltazy i sukrazy. W wątrobie wykazano wyłącznie łagodne stłuszczenie hepatocytów bez innych zmian morfologicznych. Z kolei Meyers i wsp. (29) badali hepatotoksyczność Et-OH u noworodków szczurzych w zależności od okresu ekspozycji płodu na alkohol. Badania histologiczne nie wykazały w powiększonych wątrobach cech aktywnego zapalenia ani włóknienia. Powiększenie wątroby u noworodków było wynikiem zarówno przerostu, jak również nadmiernej proliferacji hepatocytów. Badacze stwierdzili około 50-procentowe zmniejszenie syntezy DNA hepatocytów wyłącznie w przypadku podawania ciężarnym samicom alkoholu przez cały okres ciąży. Nie stwierdzono natomiast zmian stężenia czynników wzrostowych odpowiedzialnych za kształtowanie się wątroby tj. insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF-I i II) oraz IGF wiążącego białka (IGFBPs), a także receptora hormonu wzrostu (GHR).

Badania prowadzone na szczurach, których matkom w czasie ciąży były podawano Et-OH, wykazały częste występowanie hipertriglicerydemii w dorosłym pokoleniu samców. Duże stężenia triacyloglicerydów stanowią niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy. Istotną rolę w pojawieniu się hipertriglicerydemii wydają się odgrywać męskie hormony płciowe, bowiem kastracja samców hamowała rozwój hipertriglicerydemii, natomiast podawanie testosteronu sa-

micom powodowało zwiększenie stężenia triglicerydów. W badaniach doświadczalnych dowiedziono, że testosteron pobudza syntezę lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL). Z kolei przewlekłe spożywanie Et-OH hamuje aktywność lipazy lipoproteinowej i wątrobowej, enzymów eliminujących osoczowe lipoproteiny zawierające triglicerydy (32).

Biochemiczne markery alkoholizmu

Wiele kobiet, w obawie przed negatywną opinią społeczną, ukrywa nadużywanie alkoholu. Wykrywanie picia alkoholu we wczesnym okresie ciąży może być ważne dla profilaktyki zespołów FAS i FAE (10). Pomiar stężenia Et-OH w próbkach krwi, powietrza wydechowego lub moczu jest rozpowszechnioną metodą wykrywania występowania alkoholu w organizmie. Jednak oznaczenia te są skuteczne tylko w bardzo krótkim okresie po wypiciu Et-OH bez możliwości różnicowania intoksykacji ostrej od przewlekłego picia. U osób uzależnionych od alkoholu diagnostykę dodatkowo utrudnia zdolność szybszej eliminacji Et-OH.



Ryc. 3. Okres półtrwania biochemicznych wskaźników nadużywania etanolu w ilości 40-60 g/dzień. Intensywność barwy jest proporcjonalna do czułości testu w czasie.

MCV – średnia objętość krwinki czerwonej, GGT – gamma glutamylotransferaza, CDT – transferyna deszjalowana, AST – aminotransferaza asparaginianowa, Hb-AA – addukty hemoglobiny z aldehydem octowym, HDL chol – frakcja HDL cholesterolu, PEth – fosfatydyloetanol, EtG-m – glukuronid etylu w moczu, AA – acetaldehydowe addukty białkowe, 5HTOL/5HIAA – 5-hydroksytryptofol/kwas 5-hydroksyindolowy, FAEE – estry etylowe kwasów tłuszczowych, 5 HTOL – 5-hydroksytryptofol, EtG-k – glukuronid etylu w krwi, Et-OH – etanol

W wyniku tlenowego i beztlenowego metabolizmu Et-OH powstaje w organizmie wiele związków o długim okresie półtrwania i tkankowych zdolnościach kumulacyjnych. Alkohol ma również zdolność do zmieniania szlaków metabolicznych, właściwości fizyko-chemicznych oraz struktury niektórych związków (11). Zjawisko to zostało wykorzystane w medycynie klinicznej i sądowej do wykrywania spożywania alkoholu u osób ukrywających nadużywanie lub uzależnienie od alkoholu. Liczba związków, które mogą być wykorzystane jako biologiczne markery przewlekłego picia alkoholu, jest bardzo duża, jednak nie wszystkie z nich wykazują równocześnie wysoką czułość i swoistość diagnostyczną. Stężenia części z nich są bowiem zwiększone w ostrych i przewlekłych chorobach wątroby, trzustki, nerek, w hiperlipidemii, cukrzycy czy nadciśnieniu tętniczym, inne znów posiadają zbyt krótki okres półtrwania (dolichole, metanol, Et-OH, apolipoproteina E, octan). Najbardziej wiarygodne diagnostycznie markery nadużywania alkoholu przedstawia ryc. 3.

PODSUMOWANIE

Płody ze względu na słabo wykształcone enzymy metabolizujące etanol wykazują wobec niego małą tolerancję. Et-OH i aldehyd octowy jako czynniki teratogenne mogą upośledzać procesy kształtowania się narządów, będąc przyczyną śmierci płodu, samoistnych poronień, przedwczesnych porodów oraz zespołów FAS i FAE. Nieoznaczanie laboratoryjnych markerów alkoholizmu oraz niedostatek wiedzy w zakresie konsekwencji prenatalnej ekspozycji na Et-OH utrudniają rozpoznanie tych zespołów. Ich diagnostyka jest bowiem wynikiem pogłębionej oceny klinicznej dziecka oraz wiedzy o alkoholizmie matki.

PIŚMIENNICTWO

1. Abel E.L., Sokol R.J.: *Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies*. Drug Alcohol Depend., 1987, 19, 51-70.
2. Archibald S., Fennema-Notestine C., Gamst A., Riley E., Mattson S., Jernigan T.: *Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure*. Develop. Med. Child Neurol., 2001, 43, 148-154.
3. Baer J., Sampson P., Barr H., Connor P., Streissguth A.: *A 21-year longitudinal analysis of the effects of prenatal alcohol exposure on young adult drinking*. Arch. Gen. Psychiatry, 2003, 60, 377-385.
4. Belleville J.: *The French paradox: Possible involvement of ethanol in the protective effect against cardiovascular diseases*. Nutrition, 2002, 18, 173-177.
5. Bingol N., Schuster C., Fuchs M., Iosub S., Turner G., Stone R., Gromisch D.: *The influence of socioeconomic factors on the occurrence of fetal alcohol syndrome*. Advan. Alcohol Subst. Abuse. 1997, 6, 105-118.
6. Bonthius D., Goodlett C., West J.: *Blood alcohol concentration and severity of microencephaly in neonatal rats depend on the pattern of alcohol administration*. Alcohol, 1988, 209-214.
7. Buts J.P., Sikal E.M., Van Hoof F.: *Prenatal exposure to ethanol in rats: effects on postnatal maturation of the small intestine and liver*. Pediat. Res. 1992, 32, 574-579.

8. Cogswell M., Weisberg P., Spong C.: *Cigarette smoking, alcohol use and adverse pregnancy outcomes: implications for micronutrient supplementation*. J. Nutr., 2003, 133, 1722S-1731S.
9. Colantoni A., Idilman R., De Maria N., La Oaglia N., Belmonte J., Wezeman F., Emanuele N., Van Thiel D., Kovacs E., Emanuele M.: *Hepatic apoptosis and proliferation in male and female rats fed alcohol: role of cytokines*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 2003, 27, 1184-1189.
10. Cool J.: *Biochemical markers of alcohol use in pregnancy women*. Clin. Biochem. 2003, 36, 9-19.
11. Czech E., Hartleb M.: *Beztlenny metabolizm alkoholu oraz jego wpływ na szlak metaboliczny serotoniny i transferyny*. Z Zagadnień Nauk Sądowych, 2002, 52, 37-51.
12. Fischer D., Solbach C., Kitz R., Ahr A., Veldman A.: *Acute ethanol intoxication during pregnancy and consecutive fetal cardiac arrest: a case report*. J. Perinat. Med. 2003, 31, 343-344.
13. Grummer M.A., Zachman R.D.: *The effect of maternal ethanol ingestion on fetal vitamin A in the rat*. Pediat. Res., 1990, 28, 186-189.
14. Guerri C., Pascual M., Renau-Piqueras J.: *Glia and fetal alcohol syndrome*. NeuroToxicology, 2001, 22, 593-599.
15. Haggarty P., Abramovitch D., Page K.: *The effect of maternal smoking and ethanol on fatty acid transport by human placenta*. J. Nutr. 2002, 87, 247-252.
16. Hines N., McCarver D.: *Ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: Phase I oxidative enzymes*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 300, 355-360.
17. *How much alcohol can a woman safely drink during pregnancy*. <http://www.acbr.com/fas/index.htm>.
18. *IARC. Acetaldehyde*. W: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999, 71, 319-335.
19. Jacobson J.L., Jacobson S.W., Sokol R.J.: *Increased vulnerability to alcohol-related birth defects in the offspring of mothers over 30*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1996, 20, 359-363.
20. Jacobson J.L., Jacobson S.W.: *Effects of prenatal alcohol exposure on child development*. Alcohol Health Res. World, 2002, 26, 282-286.
21. Jacobson S.W.: *Assessing the impact of maternal drinking during and after pregnancy*. Alcohol Health Res. World, 1997, 2, 199-203.
22. Jones K.L., Smith D.W.: *Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy*. Lancet, 1973, 2, 999-1001.
23. Kesmodel U., Wisborg K., Olsen S.F., Henriksen T.B., Secher N.J.: *Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life*. Am. J. Epidemiol. 2002, 155, 305-312.
24. Kesmodel, U. Wisborg K., Olsen S.F., Henriksen T.B., Secher N.J.: *Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion*. Alcohol Alcohol. 2002, 3, 87-92.
25. Larkby C., Day N.: *The effects on prenatal alcohol exposure*. Alcohol Health Res. World, 1997, 21, 192-198.
26. Mattson S., Schoenfeld A., Riley E.: *Teratogenic effects of alcohol on brain and behavior*. Alcohol Res. Health, 2001, 25, 192-198.

27. May P., Brooke L., Gossage J.P., Croxford J., Adnams C., Jones K., M., Robinson L., Viljoen D.: *Epidemiology of fetal alcohol syndrome in a South African community in the Western Cape Province*. Am. J. Publ. Health, 2000, 90, 1905-1912.
28. McCarver D.: *Alcohol dehydrogenase-2*3 allele protects against alcohol-related birth defects among African Americans*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, 283, 1095-1101
29. Meyers A.F.A., Gong Y., Zhang M., CaSIRO o.g., Battistuzzi S., Pettigrew N., Minuk G.Y.: *Liver development in a rat model of fetal alcohol syndrome*. Digest. Dis. Sci., 2002, 47, 767-772.
30. Oba P.S.: *International alcohol rates among woman*. <http://www.acbr.com/fas/index.htm>
31. Osier M., Paktis A., Soodyall H., Comas D., Goldman D, Odunsi A., Okonofua F., Parnas J., Schultz L., Bertranpetit J., Bonne-Tamir B., Lu R., Kidd J., Kidd K.: *A global perspective on genetic variation at the ADH genes reveals unusual patterns of linkage disequilibrium and diversity*. Am. J. Hum. Genet., 2002, 71, 84-99.
32. Pennington J., Shuvaeva T., Pennington S.: *Maternal dietary ethanol consumption is associated with hypertriglyceridemia in adult rat offspring*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2002, 26, 848-855.
33. Pinazo-Duran D., Renau-Piqueras J., Guerri C.: *Developmental changes in the optic nerve related to ethanol consumption in pregnant rats: analysis of the ethanol-exposed optic nerve*. Teratology, 1993, 48, 305-322.
34. Pinazo-Duran D., Renau-Piqueras J., Guerri C., Strömland K.: *Optic nerve hypoplasia in fetal alcohol syndrom: an update*. Eur. J. Ophthalmol., 1997, 7, 262-270.
35. Poupon R. Nalpas B., Coutelle C., Fleury B., Couzigou P., Higuieret D.: *Polymorphism of alcohol dehydrogenase, alcohol and aldehyde dehydrogenase activities; implication in alcoholic cirrhosis in white patients*. Hepatology, 1992, 15, 1017-1022.
36. Ren J., Wold L., Natavio M., Ren B., Hannigan J., Brown R.: *Influence of prenatal alcohol exposure on myocardial contractile function in adult rat hearts: role of intracellular calcium and apoptosis*. Alcohol Alcohol., 2002, 37, 30-37.
37. Russell M., Skinner J.B.: *Early measures of maternal alcohol misuses as predictors of adverse pregnancy outcomes*. Alcohol. Clin..Exp. Res. 1998, 12, 824-830.
38. Scheuplein R., Charnley G., Dourson M.: *Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity*. Regul. Toxicol. Pharmacol., 2002, 35, 429-447.
39. Sokol R.J., Clarren S.K.: *Guidelines for use of terminology describing the impact of prenatal alcohol on the offspring*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1989, 13, 597-598.
40. Soltis B.A., Anderson R., Radwanska E.: *Morphologic changes in offspring of female mice exposed to ethanol before conception*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, 175, 1158-1162.
41. Sowell E.R., Jernigan T.L., Mattson S.N., Riley E.P., Sobel D.F., Jones K.L.: *Abnormal development of the cerebellar vermis in children prenatally exposed to alcohol: Size reduction in lobules I-V*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1996, 20, 31-34.
42. Strömland K., Pinazo-Duran D.: *Ophthalmic involvement in the fetal alcohol syndrome: clinical and animal model studies*. Alcohol Alcohol., 2002, 37, 2-8.
43. Warren K.R., Foudin L.L.: *Alcohol-related birth defects, the past, present and future*. Alcohol Res. Health 2001, 25, 153-158.
44. Wass T.S., Persutte W.H., Hobbins J.C.: *The impact of prenatal alcohol exposure on frontal cortex development in utero*. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001, 185, 737-742.