

## Stężenia homocysteiny, kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> u mężczyzn uzależnionych od alkoholu

### The concentrations of homocysteine, folic acid and vitamin B<sub>12</sub> in alcohol dependent male patients

Ewa K o p c z y ń s k a<sup>1</sup>, Marcin Ziółkowski<sup>2</sup>,  
Ewa Jendryczka-Maćkiewicz<sup>3</sup>, Grażyna Odrowąż-Sypniewska<sup>3</sup>, Krzysztof  
Opozda<sup>2</sup>, Tomasz Tyrakowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Z Katedry i Zakładu Patobiochemii i Chemii Klinicznej AM w Bydgoszczy  
Kierownik: dr hab. n. med. T. Tyrakowski

<sup>2</sup> Z Zakładu Pielęgniarstwa Psychiatrycznego AM w Bydgoszczy  
Kierownik: dr hab. n. med. M. Ziółkowski

<sup>3</sup> Z Katedry i Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej AM w Bydgoszczy  
Kierownik: dr hab. n. med. G. Odrowąż-Sypniewska

#### Summary

Metabolism of homocysteine (sulphur-containing amino acid) is accomplished in the remethylation cycle where vitamin B<sub>12</sub> and folic acid are essential coenzymes. Markedly elevated homocysteine concentrations have been observed in patients with nutritional deficiencies of vitamin B<sub>12</sub> and folate. Hyperhomocysteinemia in alcohol abusers may result from malnutrition and disorder of intestine absorption.

**Aim:** The aim of the study was the estimation of homocysteine, folic acid and vitamin B<sub>12</sub> concentrations in alcohol dependent male patients.

**Method:** 71 males with a clinical diagnosis of alcohol dependence (ICD-10) have been examined.

The investigated parameters have been determined in the blood serum, the homocysteine by means of immunochemical method, vitamin B<sub>12</sub> and folic acid by means of immunoenzymatic assay.

**Results:** Serum homocysteine concentration was significantly higher and serum folic acid concentration was lower in alcohol dependent men than in control adolescents. Mean concentrations of folic acid and vitamin B<sub>12</sub> were significantly lower in patients with hyperhomocysteinemia than in men with normal homocysteine concentration. The highest correlation was indeed noticed between folate deficiency and the intensity of hyperhomocysteinemia.

**Conclusions:** The development of hyperhomocysteinemia is associated with alcohol dependence that is also a probable cause of folate and vitamin B<sub>12</sub> deficiency.

*Słowa klucze:* uzależnienie od alkoholu, homocysteina, kwas foliowy, witamina B<sub>12</sub>

## Wstęp

Homocysteina (HCY), aminokwas siarkowy, produkt wewnątrzkomórkowego metabolizmu metioniny, nie jest wykorzystywana do syntezy białek. Około 50% homocysteiny ulega endogennej konwersji do innego siarkowego aminokwasu, cysteiny. Proces enzymatycznego metabolizowania metioniny do cysteiny odbywa się przez demetylację, a następnie transsulfurację, w której koenzymem jest witamina B<sub>6</sub>. Drugim, nie mniej ważnym, mechanizmem obronnym przed nagromadzeniem homocysteiny jest jej ponowna metylacja do nietoksycznej metioniny. Donorem grupy metylowej w tym procesie jest kwas foliowy, natomiast kofaktorem metylotransferazy – witamina B<sub>12</sub>. Stężenie homocysteiny w osoczu jest więc odbiciem stanu metabolizmu metioniny oraz tempa jej przemian, które są modyfikowane poprzez zmiany stężeń kwasu foliowego, witamin B<sub>12</sub> i B<sub>6</sub>, oraz aktywność różnych enzymów biorących udział w przemianach aminokwasów siarkowych.

U osób z niedoborami witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego stężenia homocysteiny są wyraźnie zwiększone [1, 2]. Hiperhomocysteinemia u osób nadużywających alkoholu może wynikać z niedożywienia i/lub zaburzenia wchłaniania [3, 4].

Hiperhomocysteinemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, podobnym do palenia papierosów i nadciśnienia tętniczego. Proponowane przez różnych autorów mechanizmy niekorzystnego oddziaływania homocysteiny na układ krążenia można podzielić na dwie zasadnicze grupy: aterogenny i trombogenny [5, 6, 7, 8].

Celem pracy jest ocena wpływu uzależnienia od alkoholu na metabolizm homocysteiny.

## Material i metody

### Osoby badane

Badaniami objęto 71 mężczyzn, w wieku od 22 do 59 lat (41±9), z rozpoznaniem uzależnienia od alkoholu. Czas trwania uzależnienia od alkoholu wynosił średnio 15±9 lat, wahając się od 2 do 39 lat. Początek uzależnienia od alkoholu stwierdzono w wieku średnio 26±9 lat. Badani byli hospitalizowani na Oddziale Leczenia Uzależnień przy Katedrze i Klinice Psychiatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy, w latach 2001–2002.

O włączeniu do grupy badanej zdecydowało: spełnienie kryteriów diagnostycznych uzależnienia od alkoholu wg ICD-10 [9], pisemna zgoda na uczestniczenie w badaniach, prawidłowe wyniki badania aktywności aminotransferaz: asparaginianowej (AST) i alaninowej (ALT) oraz gamma-glutamylotransferazy (GGT), a także prawidłowe stężenie bilirubiny, mocznika i kreatyniny. U badanych mężczyzn nie stwierdzono symptomów chorób układu krążenia.

Kryterium wykluczenia z badania było zażywanie leków, m.in. cytostatyków (antymetabolity kwasu foliowego).

Badania wykonywano dwukrotnie: w okresie aktywnego uzależnienia od alko-

holu, tj. w momencie przyjęcia pacjenta na oddział oraz po miesięcznym okresie abstynencji.

Grupę kontrolną stanowiło 28 mężczyzn w podobnym wieku (21–55 lat; 40±9), nie uzależnionych od alkoholu, pijących alkohol okazjonalnie, z prawidłowymi wynikami profilu wątrobowego i lipidowego. Były to osoby zdrowe psychicznie i somatycznie.

### Metody badań

Oznaczenia wykonano w surowicy krwi. Krew żylną w ilości około 3 ml pobierano do plastikowych probówek zawierających separator surowicy. Materiał pozostawiano w temperaturze pokojowej do całkowitego wykrzepnięcia. W celu uzyskania surowicy krew wirowano – 400 g przez 10 minut. Surowicę przechowywano w zamrażarce, w temperaturze -20°C.

Stężenia badanych związków oznaczano następującymi metodami:

- całkowitą L-homocysteinę – metodą immunochemiczną z pomiarem spolaryzowania fluorescencji za pomocą zestawu odczynnikowego i analizatora IMx firmy ABBOTT; wartości referencyjne: 4,45–12,42 μmol/l,
- kwas foliowy – metodą immunoenzymatyczną (technika CEDIA – cloned enzyme donor immunoassay) z wykorzystaniem zestawu odczynnikowego i analizatora HITACHI firmy ROCHE; wartości referencyjne: 2,7–16,1 ng/ml,
- witaminę B<sub>12</sub> – metodą immunoenzymatyczną (technika CEDIA) z wykorzystaniem zestawu odczynnikowego i analizatora HITACHI firmy ROCHE; wartości referencyjne: 223–925 pg/ml.

Pozostałe analizy zostały wykonane w ramach badań rutynowych.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono stosując następujące metody: 1) t-test do sprawdzenia hipotezy zerowej o braku różnic między średnimi dwóch niezależnych pomiarów, 2) współczynnik korelacji liniowej Pearsona w ocenie zależności pomiędzy wynikami badanych parametrów.

### Wyniki

W badanej grupie 71 mężczyzn uzależnionych od alkoholu stwierdzono niekorzystne, istotnie większe ( $p < 0,05$ ) niż w grupie kontrolnej ( $n=28$ ), stężenie homocysteiny oraz istotnie mniejsze ( $p < 0,001$ ) stężenie kwasu foliowego.

Większe od wartości referencyjnych stężenie homocysteiny odnotowano u 21,1% mężczyzn uzależnionych od alkoholu. Umiarkowaną hiperhomocysteinemię (stężenie HCY <30 mmol/l) stwierdzono u 11 badanych, natomiast średnio zaawansowaną (stężenie HCY 31-100 mmol/l) – u 2 mężczyzn; ciężkiej hiperhomocysteinemii (stężenie HCY >100 mmol/l) nie obserwowano.

Tabela 1

Wyniki badania stężenia homocysteiny, kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> w grupie badanej i w grupie kontrolnej

Parametr (wartości referencyjne)	Grupa badana (n = 71) x ± SD (rozpiętość)	Grupa kontrolna (n = 28) x ± SD (rozpiętość)	Statystycznie istotna różnica (test)
Homocysteina (4,45–12,42 μmol/l)	11,49 ± 6,02 (6,22–42,59)	9,09 ± 1,73 (6,07–12,04)	IS p < 0,05
Kwas foliowy (2,7–16,1 ng/ml)	6,4 ± 2,5 (1,7–12,3)	8,5 ± 2,5 (4,9–13,9)	IS p < 0,001
Witamina B <sub>12</sub> (223–925 pg/ml)	388,5 ± 136,9 (158–760)	317,0 ± 111,3 (132,5–496)	IS p < 0,02

x – wartość średnia

SD – odchylenie standardowe

IS – różnica istotna statystycznie

Stężenie witaminy B<sub>12</sub> w grupie badanej było większe niż u osób niezależnych od alkoholu, pomimo to, że u około 10% badanych było poniżej zakresu wartości referencyjnych.

U pacjentów z hiperhomocysteinemią średnie stężenie kwasu foliowego oraz średnie stężenie witaminy B<sub>12</sub> były istotnie mniejsze (p < 0,01; p < 0,001) niż u mężczyzn uzależnionych od alkoholu z prawidłowym stężeniem homocysteiny. Jednakże różnice w stężeniu witaminy B<sub>12</sub> występują jedynie na poziomie średnich w grupach, natomiast tylko dwie osoby z hiperhomocysteinemią miały hipowitaminozę.

Tabela 2

Porównanie wyników stężenia kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> pomiędzy podgrupami pacjentów z prawidłowym i zwiększonym stężeniem homocysteiny

Parametr (wartości referencyjne)	Średnie stężenie kwasu foliowego i witaminy B <sub>12</sub>		Istotna różnica
	u pacjentów z prawidłowym stężeniem homocysteiny (n = 56) (95% przedział ufności)	u pacjentów ze zwiększonym stężeniem homocysteiny (n = 15) (95% przedział ufności)	
Kwas foliowy (2,7–16,1 ng/ml)	6,89 ± 2,50 (6,22–7,56)	4,47 ± 1,33 (3,74–5,21)	IS p < 0,01
Witamina B <sub>12</sub> (223–925 pg/ml)	414,0 ± 139,8 (376,6–451,5)	298,1 ± 74,8 (256,7–339,6)	IS p < 0,001

Pomiędzy podgrupami badanych: z hiperhomocysteinemią i z prawidłowym stężeniem HCY nie wykazano różnic statystycznie istotnych dla innych wyników badań, zarówno laboratoryjnych, jak i klinicznych oraz demograficznych, m.in. dla BMI ( $22,58 \pm 3,09$  vs  $22,45 \pm 2,74$  kg/m<sup>2</sup>), czasu trwania uzależnienia od alkoholu, ilości wypitego alkoholu, nasilenia objawów depresji (skala BDI) itd. Jedynie średnia wieku osób z hiperhomocysteinemią była istotnie ( $p < 0,05$ ) większa ( $45,1 \pm 7,85$  lat) w porównaniu ze średnią wieku ( $39,7 \pm 8,91$  lat) pacjentów z prawidłowym stężeniem HCY.

W badanej grupie osób stężenie homocysteiny wykazuje ujemną korelację ze stężeniem kwasu foliowego ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,05$ ) oraz ze stężeniem witaminy B<sub>12</sub> ( $r = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ). Natomiast pomiędzy kwasem foliowym a witaminą B<sub>12</sub> istnieje słaba korelacja dodatnia ( $r = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ).

Pacjenci dłużej uzależnieni od alkoholu charakteryzują się mniejszymi stężeniami

Tabela 3

**Korelacje pomiędzy stężeniami homocysteiny, kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>**

Korelacje	Homocysteina	Kwas foliowy	Witamina B <sub>12</sub>
Homocysteina			
Kwas foliowy	$r = -0,42$		
Witamina B <sub>12</sub>	$r = -0,31$	$r = 0,23$	

r – współczynnik korelacji liniowej Pearsona ( $p < 0,05$ )

kwasu foliowego (ujemna korelacja pomiędzy czasem trwania uzależnienia od alkoholu a stężeniem kwasu foliowego,  $r = -0,36$ ).

U mężczyzn z alkoholizmem rodzinnym stężenie homocysteiny jest istotnie

Tabela 4

**Korelacje ( $p < 0,05$ ) pomiędzy badanymi parametrami a wskaźnikami uzależnienia od alkoholu**

Cecha kliniczna	Homocysteina	Witamina B <sub>12</sub>	Kwas foliowy
Czas uzależnienia	$r = 0,17$	$r = -0,10$	$r = -0,36^*$
Liczba drinków <sup>1</sup>	$r = -0,16$	$r = -0,09$	$r = -0,01$
Liczba dni <sup>2</sup>	$r = -0,33^*$	$r = 0,21$	$r = 0,14$

\* korelacja istotna statystycznie ( $p < 0,05$ )

<sup>1</sup> liczba standardowych drinków, które badani wypili w ciągu 90 dni przed hospitalizacją

<sup>2</sup> liczba dni, w których badani pili alkohol w ciągu 90 dni przed hospitalizacją

większe ( $p < 0,05$ ) niż u pacjentów nie mających krewnych z zespołem zależności alkoholowej. Natomiast występowanie innych cech klinicznych, takich jak: napady drgawkowe, majaczenie drżenne, objawy zespołu depresyjnego, nie ma wpływu na badane parametry.

Poza tym stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem witaminy B<sub>12</sub> a ak-

Tabela 5

Ocena znamienności różnic stężenia homocysteiny, witaminy B<sub>12</sub>, kwasu foliowego pomiędzy podgrupami wydzielonymi na podstawie zmiennej grupującej

Zmienna grupująca	Średnie stężenie homocysteiny (μmol/l)		Średnie stężenie witaminy B <sub>12</sub> (pg/ml)		Średnie stężenie kwasu foliowego (ng/ml)	
	Brak cechy	Cecha obecna	Brak cechy	Cecha obecna	Brak cechy	Cecha obecna
Obciążenie rodzinne	9,48±5	12,52 (p=0,05)	276,7	388,0	6,3	5,9
Drętwiła <sup>1</sup>	11,25	10,39	379,4	409,3	6,1	5,7
Delirium tremens <sup>2</sup>	10,62	12,48	379,0	396,5	6,2	5,7
Depresja <sup>3</sup>	11,76	11,98	385,6	346,9	5,0	6,1

<sup>1</sup> występowanie napadów drgawkowych w wywiadzie

<sup>2</sup> przebyte majaczenie drżenne

<sup>3</sup> nasilenie objawów depresji mierzone za pomocą skali BDI

tywnością enzymów wątrobowych: AST (r=0,36), ALT (r=0,42), GGT (r=0,24).

Tabela 6

Korelacje pomiędzy wybranymi parametrami

Parametr biochemiczny	Witamina B <sub>12</sub>	Kwas foliowy
AST	r = 0,36 *	r = 0,14
ALT	r = 0,42 *	r = 0,30 *
GGT	r = 0,24 *	r = 0,12

\* korelacja istotna statystycznie (p<0,05)

### Omówienie wyników

Nadużywanie alkoholu prowadzi do hiperhomocysteinemii, choć mechanizm jej powstawania nadal nie jest jasny. Wśród przyczyn podwyższonego stężenia homocysteiny wymienia się niedobory kwasu foliowego, witaminy B<sub>12</sub> lub witaminy B<sub>6</sub>, które są koenzymami w przemianach grup jednowęglowych [10, 11]. Zdaniem Barak i wsp. [12] alkohol wypijany w dużych dawkach wpływa na aktywność syntazy metioninowej i obniża poziom S-adenozylometioniny w wątrobie, a tym samym zaburza proces remetylacji (przemiana homocysteiny w metioninę). Alkohol bezpośrednio nie hamuje syntazy metioninowej, za tworzenie adduktów z enzymem odpowiedzialny jest jego metabolit – acetaldehyd [13]. Poza tym nadużywanie alkoholu obniża wskaźnik wyrażony stosunkiem S-adenozylometioniny do S-adenozylhomocysteiny [14]. S-adenozylometionina jako donator grupy metylowej jest prekursorem poliamin i zredukowanego glutationu (GSH), a także odpowiedzialna jest za metylację DNA.

Konsekwencją obniżonego poziomu w wątrobie S-adenozylometioniny może być zaburzenie funkcji antyoksydacyjnej, zmiana ekspresji genów, zapoczątkowanie włóknienia, a nawet nowotworzenia [15].

W przebadanej przez nas grupie 71 mężczyzn uzależnionych od alkoholu stwierdzono niekorzystnie istotnie większe niż w grupie kontrolnej stężenie homocysteiny oraz mniejsze stężenie kwasu foliowego w surowicy. Wyniki te są zgodne z doniesieniami innych autorów [16, 4]. W badaniach Cravo i wsp. [16] 40% badanych z umiarkowaną hiperhomocysteinemią miało zmniejszone stężenie kwasu foliowego lub witaminy B<sub>12</sub>, natomiast 17% badanych charakteryzowało się zmniejszonym stężeniem obu witamin. Chociaż wśród badanych przez nas pacjentów z hiperhomocysteinemią tylko dwóch miało zmniejszone stężenie witaminy B<sub>12</sub> i tylko jeden – zmniejszone stężenie kwasu foliowego, to średnie stężenie witaminy B<sub>12</sub> oraz średnie stężenie kwasu foliowego w tej grupie pacjentów były istotnie mniejsze ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) niż u mężczyzn z prawidłowym stężeniem homocysteiny oraz w grupie kontrolnej.

Przeprowadzone badania wykazały istnienie ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem homocysteiny a stężeniem kwasu foliowego ( $r = -0,42$ ) oraz stężeniem witaminy B<sub>12</sub> ( $r = -0,31$ ). Podobnie, zdaniem innych autorów [1, 2, 4], najsilniej z hiperhomocysteinemią koreluje niedobór kwasu foliowego. Znajomość tego faktu zostanie wykorzystana w terapii choroby alkoholowej, tym bardziej, że z doniesień wiadomo, iż w większości przypadków suplementacja folianów efektywnie zmniejsza wysokie stężenie homocysteiny.

Jak wynika z przeprowadzonych przez nas badań, stężenie kwasu foliowego wykazuje ujemną korelację z czasem trwania uzależnienia. Analogiczne wyniki uzyskali de la Vega i wsp. [4].

W badaniach nie wykazano związku pomiędzy stężeniem homocysteiny a ilością wypijanego alkoholu (liczba standardowych drinków oraz liczba dni, w ciągu których pacjenci pili alkohol przez ostatnie 90 dni). Podobne wyniki uzyskali de la Vega i wsp. [4], natomiast zdaniem Cravo i wsp. [16] oraz Bleich i wsp. [17] istnieje taki związek.

Interesująca wydaje się zależność pomiędzy stężeniem homocysteiny a rodzinnym występowaniem uzależnienia od alkoholu, której nie obserwowali inni badacze.

Wśród uzyskanych przez nas wyników uwagę zwraca dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem witaminy B<sub>12</sub> a aktywnością enzymów wątrobowych: GGT ( $r = 29$ ), AST ( $r = 0,44$ ), ALT ( $r = 48$ ). Te wyniki są zbieżne z doniesieniami Himmerich i wsp. [18] (współczynniki korelacji odpowiednio:  $r = 0,58$ ,  $r = 0,47$ ,  $r = 0,43$ ).

### Wnioski

1. Uzależnienie od alkoholu może prowadzić do hiperhomocysteinemii, której przyczyną są najprawdopodobniej niedobory kwasu foliowego oraz w mniejszym stopniu witaminy B<sub>12</sub>.
2. Stężenie homocysteiny wykazuje ujemną korelację zarówno ze stężeniem kwasu foliowego, jak i ze stężeniem witaminy B<sub>12</sub>.
3. Mężczyźni rodzinnie obciążeni uzależnieniem od alkoholu charakteryzują się





deren Ursache wahrscheinlich Mangel an Folsäure und Vitamin B12 ist.

### La concentration de l'homocystéine, de l'acide folique et de la vitamine B<sub>12</sub> des hommes alcooliques

#### Résumé

Le métabolisme de l'homocystéine (aminoacide contenant le soufre) se fait par la reméthylation dans laquelle la vitamine B<sub>12</sub> et l'acide folique sont coenzymes essentiels. La concentration de l'homocystéine est plus élevée chez les personnes souffrant de déficits de vitamine B<sub>12</sub> et d'acide folique. L'hyperhomocystéinémie des alcooliques peut résulter des troubles d'alimentation et de la mauvaise nutrition.

**Objectif:** Ce travail vise à estimer la concentration de l'homocystéine, de l'acide folique et de la vitamine B<sub>12</sub> des hommes alcooliques.

**Méthode:** On a examiné 71 hommes alcooliques diagnostiqués selon ICD-10.

Les paramètres examinés sont déterminés dans le sérum, l'homocystéine est mesurée à l'aide de la méthode immuno-chimique, l'acide folique et la vitamine B<sub>12</sub> – à l'aide de la méthode immuno-enzymatique.

**Resultats:** On trouve plus grande concentration de l'homocystéine et moindre concentration de l'acide folique chez les alcooliques. La concentration moyenne de l'acide folique et de la vitamine B<sub>12</sub> est moindre chez les patients souffrant de l'hyperhomocystéinémie que chez les personnes avec la concentration normale. La surabondance de l'homocystéine corrèle le plus fort avec le déficit de l'acide folique.

**Conclusions:** L'alcoolisme peut donc causer l'hyperhomocystéinémie qui résulte des déficits de l'acide folique et de la vitamine B<sub>12</sub>.

#### Piśmiennictwo

1. Curtis D, Sparrow R, Brennan L, Van der Weyden MB. *Elevated serum homocysteine as a predictor for vitamin B<sub>12</sub> or folate deficiency*. Eur. J. Haematol. 1994; 52: 227–232.
2. Simon J, Mayer O, Rosolova H. *Effect of folates, vitamin B12 and life style factors on mild hyperhomocysteinemia in a population sample*. Cas. Lek. Cesk. 1999; 138: 650–653.
3. Villanueva JA, Devlin AM, Halsted CH. *Reduced folate carrier: tissue distribution and effects of chronic ethanol intake in the micropig*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001; 25: 415–420.
4. de la Vega MJ, Santolaria F, Gonzalez-Reimers E i in. *High prevalence of hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: the importance of the thermolabile form of the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)*. Alcohol. 2001; 25: 59–67.
5. Cattaneo M. *Hyperhomocysteinemia: a risk factor for arterial and venous thrombotic disease*. Int. J. Clin. Lab. Res. 1997; 27: 139–144.
6. Chambers JC, McGregor A, Jean MJ, Koer JS. *Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction*. Lancet 1998; 351: 36–37.
7. Welch GN, Loscalzo J. *Homocysteine and atherothrombosis*. N. Eng. J. Med. 1998; 338: 1042–1050.
8. Welch GN, Upchurch GR Jr, Loscalzo J. *Hyperhomocysteinemia and atherothrombosis*. Ann. N. Y. Acad. Sc. 1997; 811: 48–58.
9. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne*. Kraków–Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”. Instytut Psychiatrii i Neurologii; 1998, s. 55–68.
10. Cravo ML, Camilo ME. *Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: relations to folic acid and vitamins B6 and B12 status*. Nutrition 2000; 16: 196–302.
11. Stickel F, Choi SW, Kim YI i in. *Effect of chronic alcohol consumption on total plasma homocysteine level in rats*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2000; 24: 259–264.

12. Barak AJ, Beckenhauer HC, Kharbanda KK, Tuma DJ. *Chronic ethanol consumption increases homocysteine accumulation in hepatocytes*. Alcohol. 2001; 25: 77–81.
13. Barak AJ, Beckenhauer HC, Tuma DJ. *Methionine synthase, a possible prime site of the ethanolic lesion in liver*. Alcohol. 2002; 26: 65–67.
14. Carmel R, James SJ. *Alcohol abuse: an important cause of severe hyperhomocysteinemia*. Nutr. Rev. 2002; 60: 215–221.
15. Lu SC, Tsukamoto H, Mato JM. *Role of abnormal methionine metabolism in alcoholic liver injury*. Alcohol. 2002; 27: 155–162.
16. Cravo ML, Gloria LM, Selhub J i in. *Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B12, and vitamin B6 status*. Am. J. Clin. Nutr. 1996; 63: 220-224.
17. Bleich S, Bleich K, Kropp S i in. *Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradiction to the „French Paradox”?* Alcohol Alcohol. 2001; 36: 189–192.
18. Himmerich H, Anghelescu I, Klawe C, Szegedi A. *Vitamin B12 and hepatic enzyme serum levels correlate in male alcohol-dependent patients*. Alcohol Alcohol. 2001; 36: 26-28.

Otrzymano: 13.03.2003

Zrecenzowano: 20.05.2003

Przyjęto do druku: 23.06.2003

Adres: Katedra i Zakład Patobiochemii i Chemii Klinicznej  
Akademia Medyczna w Bydgoszczy