

Stężenia homocysteiny, kwasu foliowego i witaminy B₁₂ u mężczyzn uzależnionych od alkoholu

The concentrations of homocysteine, folic acid and vitamin B₁₂ in alcohol dependent male patients

Ewa K o p c z y ń s k a¹, Marcin Ziółkowski²,
Ewa Jendryczka-Maćkiewicz³, Grażyna Odrowąż-Sypniewska³, Krzysztof
Opozda², Tomasz Tyrakowski¹

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

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

³ 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 B₁₂ and folic acid are essential coenzymes. Markedly elevated homocysteine concentrations have been observed in patients with nutritional deficiencies of vitamin B₁₂ 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 B₁₂ 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 B₁₂ 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 B₁₂ 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 B₁₂ deficiency.

Słowa klucze: uzależnienie od alkoholu, homocysteina, kwas foliowy, witamina B₁₂

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 B₆. 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 B₁₂. Stężenie homocysteiny w osoczu jest więc odbiciem stanu metabolizmu metioniny oraz tempa jej przemian, które są modyfikowane poprzez zmiany stężeń kwasu foliowego, witamin B₁₂ i B₆, oraz aktywność różnych enzymów biorących udział w przemianach aminokwasów siarkowych.

U osób z niedoborami witaminy B₁₂ 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 B₁₂ – 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 B₁₂ 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 (testy)
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 ₁₂ (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 B₁₂ 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 B₁₂ były istotnie mniejsze (p < 0,01; p < 0,001) niż u mężczyzn uzależnionych od alkoholu z prawidłowym stężeniem homocysteiny. Jednakże różnice w stężeniu witaminy B₁₂ występują jedynie na poziomie średnich w grupach, natomiast tylko dwie osoby z hiperhomocysteinemią miały hipowitaminozę.

Tabela 2

Porównanie wyników stężenia kwasu foliowego i witaminy B₁₂ pomiędzy podgrupami pacjentów z prawidłowym i zwiększonym stężeniem homocysteiny

Parametr (wartości referencyjne)	Średnie stężenie kwasu foliowego i witaminy B ₁₂		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 ₁₂ (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/m²), 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 B₁₂ ($r = -0,31$, $p < 0,05$). Natomiast pomiędzy kwasem foliowym a witaminą B₁₂ 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 B₁₂

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

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 ₁₂	Kwas foliowy
Czas uzależnienia	$r = 0,17$	$r = -0,10$	$r = -0,36^*$
Liczba drinków ¹	$r = -0,16$	$r = -0,09$	$r = -0,01$
Liczba dni ²	$r = -0,33^*$	$r = 0,21$	$r = 0,14$

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

¹ liczba standardowych drinków, które badani wypili w ciągu 90 dni przed hospitalizacją

² 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 B₁₂ a ak-

Tabela 5

Ocena znamienności różnic stężenia homocysteiny, witaminy B₁₂, kwasu foliowego pomiędzy podgrupami wydzielonymi na podstawie zmiennej grupującej

Zmienna grupująca	Średnie stężenie homocysteiny (μmol/l)		Średnie stężenie witaminy B ₁₂ (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
Drżenie ¹	11,25	10,39	379,4	409,3	6,1	5,7
Delirium tremens ²	10,62	12,48	379,0	396,5	6,2	5,7
Depresja ³	11,76	11,98	385,6	346,9	5,0	6,1

¹ występowanie napadów drgawkowych w wywiadzie

² przebyte majaczenie drżenne

³ 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 ₁₂	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 B₁₂ lub witaminy B₆, 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 B₁₂, natomiast 17% badanych charakteryzowało się zmniejszonym stężeniem obu witamin. Chociaż wśród badanych przez nas pacjentów z hiperhomocysteinemią tylko dwóch miało zmniejszone stężenie witaminy B₁₂ i tylko jeden – zmniejszone stężenie kwasu foliowego, to średnie stężenie witaminy B₁₂ 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 B₁₂ ($r = -0,31$). 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 B₁₂ 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 B₁₂.
2. Stężenie homocysteiny wykazuje ujemną korelację zarówno ze stężeniem kwasu foliowego, jak i ze stężeniem witaminy B₁₂.
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 B₁₂ des hommes alcooliques

Résumé

Le métabolisme de l'homocystéine (aminoacide contenant le soufre) se fait par la reméthylation dans laquelle la vitamine B₁₂ et l'acide folique sont coenzymes essentiels. La concentration de l'homocystéine est plus élevée chez les personnes souffrant de déficits de vitamine B₁₂ 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 B₁₂ 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 B₁₂ – 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 B₁₂ 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 B₁₂.

Piśmiennictwo

1. Curtis D, Sparrow R, Brennan L, Van der Weyden MB. *Elevated serum homocysteine as a predictor for vitamin B₁₂ 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