

Erkeklerde Aşırı Alkol Kullanımının C Reaktif Protein ve Alfa-1 Antitripsin Üzerine Olan Etkileri

Sadık Büyükbaş*, Ali İnal**

Özet:

Amaç: Erkeklerde aşırı alkol kullanımının C reaktif protein (CRP) ve alfa-1 antitripsin (α 1-AT) düzeylerine etkileriyle ilgili literatür bilgisi azdır. Bu nedenle bu araştırmanın amacı, aşırı alkol tüketiminin CRP ve α 1-AT üzerine etkisi olup olmadığıdır.

Yöntem: Hiç alkol almayan 28 kişiden oluşan kontrol grubu (18-53 yaş arası) ve 41 kişiden oluşan aşırı alkol grubu (20-52 yaş arası) olmak üzere toplam 69 kişi çalışmaya alındı. Kan örnekleri alkol alınmadan 6-8 saat sonra alındı. Alkol ve kontrol grubunun yaş ve BMI değerleri birbirine yakın tercih edildi. Serum CRP ve α 1-AT düzeyleri immünotürbidimetrik yöntemle, ve aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfat (ALP) ve gamma glutamil transferaz (GGT) aktiviteleri enzimatik ticari kitlerle ölçüldü. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde One-sample Kolmogorov-Smirnov ve Student's *t* independent testleri kullanıldı.

Bulgular: Aşırı alkol grubu ile kontrol grubu arasında BMI, yaş, AST, ALT, ALP ve α 1-AT değerleri bakımından fark yoktu. Alkol grubu kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek GGT ve CRP düzeylerine sahipti ($p<0.001$). Alkol grubu CRP değerleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olmasına rağmen her iki grubun da CRP değerleri normal referans değerlerindedir. Alkol grubundaki kişilerin %41.5'i normal GGT düzeylerine (19-29 U/L) %58.5'i ise yüksek GGT düzeylerine (31-83 U/L) sahipti.

Sonuç: Aşırı alkol alımının a) enflamasyon etkisiyle CRP'yi arttırması, b) serbest radikal üretimiyle α 1-AT aktivitesini baskılaması ve c) hepatosit membranını etkileyerek GGT 'ı arttırması önemlidir. Bu etkiler uzun ve orta vadede karaciğer incinmesi ve siroz riski açısından önemli olabilir.

Anahtar kelimeler: Alkol, GGT, CRP, α 1-AT.

Etil alkol insan gastrointestinal sisteminde fermentasyonla eser miktarda üretilen ve sindirim sistemi mukozasında alkol dehidrogenaz tarafından hızla metabolize edilen etil alkol gözardı edilirse, tamamen eksojen bir maddedir. Günümüzde alkol bağımlılığı görülme sıklığı batı toplumlarında oldukça yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1998 yılı alkol kullanımının genel ekonomik maliyeti 185 milyar dolar olarak tahmin edilmiştir(1). Ayrıca alkol bağımlılığı yılda 100.000'den fazla ölüme neden olmaktadır (2). Siroz vakalarının %74'ü, kronik pankreatitlerin %72'si ve meme kanserlerinin %13'ü alkol kullanımı ile ilişkilidir (3).

Alkol farklı mekanizmalarla çeşitli hematolojik ve biyokimyasal değişikliklere (mesela; gamma glutamil transferaz-GGT ve MCV artışı) neden olmaktadır. Deneysel ve klinik bilgiler göstermiştir ki; alkol intoksikasyonu esnasında fibrinojende artış olurken

alkol kesildiğinde ise fibrinojen düzeyi normale dönmektedir (4). Alkolün %90-95'i karaciğerde metabolize edilmekte ve alkolün %80-85'i asetaldehite dönüşmektedir.

Alkol tüketimi genellikle serum GGT aktivitelerinde yükselmeye neden olabilmektedir (7). Alkole bağlı karaciğer hasarının spesifik bir belirteci olmamasına rağmen GGT, alkolün neden olduğu karaciğer disfonksiyonu için genel bir tarama testi olarak kullanılır (8-11). GGT yaygın olarak çeşitli dokularda özellikle karaciğer ve böbrekte bulunur (12-14). Tromso çalışması alkol alımı ile GGT arasında kuvvetli bir ilişki belirtmektedir (15).

Alkol kullanımının enflamasyon belirteçlerine (özellikle CRP) etkisini ve aralarındaki ilişkiyi ele alan bazı çalışmalar vardır (18, 19, 21). Lippi ve arkadaşları, kronik alkol toksikasyonunun akut faz protein sentezini tetikleyebileceğini belirtmektedirler (4). Akut faz faz proteinlerinden CRP, enflamasyonun oldukça hassas sistemik bir belirteçidir (22).

Alfa-1 antitripsin enflamatuvar olaylarda açığa çıkan ve enflamasyon sahasında doku yıkımına neden olan endoproteazları nötralize eden akut faz

*Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya.

**Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Sadık Büyükbaş

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Meram -Konya.

reaktanı bir proteindir (23). Bu fonksiyonuna ilaveten yapısındaki metiyonin sülfür grupları ve sistein tiol gruplarının oksidanlarla etkileşebilmesi nedeniyle antioksidan etkisi de vardır (24). Literatürde alkol kullanımının α 1-AT üzerine etkisi ile ilgili tatmin edici bir çalışmaya rastlanmadı.

Gerek alkol kullanımının CRP üzerine olan etkisinin güncelliğini koruması, gerekse α 1AT üzerine alkol etkisi ile ilgili literatürün sınırlılığı nedeniyle, bu çalışma erkeklerde aşırı miktardaki alkol alımının CRP ve α 1AT üzerine olası etkisini ortaya koymak için planlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, yaşları 18-53 arası hiç alkol almayan 28 erkek (kontrol grubu) ve yaşları 20-52 arası 2-5 yıldır günde 70-255 gram alkol alan 41 erkek (alkol grubu) üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen kişiler araştırmayla ilgili bilgilendirilerek özellikle kişisel bilgilerinin saklı tutulacağı hususu vurgulanarak kendilerinden yazılı müsaade alındı. Kişilere ait yaş, boy, ağırlık, sigara alışkanlığı, fizik aktivite, geçmişte geçirdiği hastalıklar (özellikle kronik hepatit, siroz, hepatit virüsü taşıyıcılığı ve safra taşı gibi) sorgulandı. Kronik karaciğer hastalığı hikayesi ve bulgusu olan kişiler çalışmaya alınmadı. Özellikle haftada kaç kez ve ne miktarlarda, hangi içkiden kullandığı öğrenildi.

Literatür bilgi (7, 25) günlük 70 gramdan az alkol alımını 'ılımlı içici', 70 gram ve daha fazla alkol alanları 'ağır içici' olarak tanımlamaktadır. Biz de bu bilgiyi göz önüne alarak alkol grubumuzu 'aşırı içici' olarak tanımladık.

Ağırlık ve boy bilgilerinden kişilerin vücut kitle indeksleri (BMI) kg/m^2 cinsinden hesaplandı. Alkol grubunun BMI değerlerine (20.7-28.3 arası) ve yaş değerlerine (20-52 arası) uyumlu olacak şekilde hiç alkol almayan sağlıklı kişilerden (BMI değerleri 21.7-26.4 arası, yaş değerleri 18-53 arası) kontrol grubu oluşturuldu.

Kişilerin verdikleri bilgiler, alkollü içeceklerin alkol miktarları ve ilgili literatür (25,26) bilgisi göz önüne alınarak hesaplamalar yapıldı. Bir şişe 0.7 litrelik Türk rakısında 315 gram (alkol oranı %45), bir bardak şarap (alkol oranı çeşidine göre %12-23 arası) ve yarım şişe birada yaklaşık 10 gram (alkol oranı çeşidine göre %2.8-8.3 arası) alkol bulunmaktadır. Diğer alkollü içkilerden kanyak %41, viski %45-50, votka %45, vermut %17 oranında alkol içermektedir. Yüzde oranlarına göre bulunan alkol miktarı, 1 ml alkolün yaklaşık 0.8 gr olduğu düşünülerek grama çevrilebilir. Haftalık alkol tüketim miktarı hesaplandıktan sonra bu değer kişinin alkol aldığı gün sayısına bölünerek günlük tüketilen alkol miktarı hesaplandı.

Kontrol grubundaki kişilerden 6-8 saatlik açlığı takiben, alkol grubundaki kişilerden ise alkol

alımından 6-8 saat sonraki zaman diliminde venöz kan örnekleri alındı. Serumlar soğuk zincire dikkat edilerek -20°C 'de bir hafta süreyle saklandı.

AST, ALT, ALP ve GGT enzim analizleri kinetik ticari kitler kullanılarak otoanalizörde gerçekleştirildi (Olympus AU2700 Olympus system reagent, AU 600 application; Olympus Diagnostica GmbH, Lismeehan, O'Callaghan's Mills, Co. Clare, Ireland). CRP, α 1-AT düzeyleri ise immunotürbidimetrik yöntemle ölçüldü.

İstatistiksel değerlendirme için One-sample Kolmogorov-Smirnov testi ve Student's *t* independent testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri yeterli olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışılan ve değerlendirmeye alınan parametrelerin ortalama \pm SD değerleri ve istatistik değerlendirme sonucu Tablo 1.'de gösterildi. Görüldüğü gibi yaş ve BMI değerleri bakımından kontrol (yaş 34.9 \pm 9.8, BMI 24.4 \pm 1.3) ve alkol (yaş 35.3 \pm 7.7, BMI 25.2 \pm 2.2) gruplarımız birbirine yakın olup gruplar arası fark yoktur ($p > 0.05$). Bu durum yaş ve BMI farklılığından kaynaklanabilecek farklılıkları asgariye indirmek için önemlidir.

Tablo 1: Grupların karaciğer enzimleri ve akut faz proteinleri değerleri.

	Kontrol	Alkol
n	28	41
Yaş	34.9 \pm 9.8	35.3 \pm 7.7
BMI (kg/m^2)	24.4 \pm 1.3	25.2 \pm 2.2
AST (U/L)	21.46 \pm 5.34	25.12 \pm 9.93
ALT (U/L)	27.25 \pm 9.62	32.02 \pm 11.27
ALP (U/L)	65.71 \pm 14.21	70.15 \pm 18.58
GGT (U/L)	20.79 \pm 4.87	35.76 \pm 14.13 *
CRP (mg/L)	3.01 \pm 1.14	4.96 \pm 2.76 *
α 1-AT (mg/dl)	187.17 \pm 35.53	194.67 \pm 28.48

* $p < 0.001$

AST, ALT ve ALP değerleri her iki grup için de normal referans değerleri içinde olmakla beraber alkol grubu değerleri kontrol grubuna kıyasla biraz yüksek olup bu farklılık istatistiksel olarak önemsizdir. AST değerleri; kontrol grubu için 21.46 \pm 5.34 ve alkol grubu için 25.12 \pm 9.93 U/L, ALT değerleri; kontrol grubu için 27.25 \pm 9.62 ve alkol grubu için 32.02 \pm 11.27 U/L, ve ALP değerleri; kontrol grubu için 65.71 \pm 14.21 ve alkol grubu için 70.15 \pm 18.58 U/L olarak tespit edilmiştir. Alkol grubumuzun GGT değerleri (35.76 \pm 14.13 U/L)

kontrol grubuna (20.79±4.87 U/L) kıyasla yüksek olup bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). Alkol grubumuzdaki kişilerin %41.5'i normal GGT düzeylerine (19-29 U/L) %58.5'i ise yüksek GGT düzeylerine (31-83 U/L) sahipti.

CRP değerleri her iki grup için de normal referans değerleri içinde olmakla beraber alkol grubu değerleri (4.96±2.76 mg/L) kontrol grubuna (3.01±1.14 mg/L) göre belirgin olarak yüksektir (p<0.001). α 1-AT aktivitesi alkol grubunda 194.67±28.48 mg/dl ve kontrol grubunda 187.17±35.53 mg/dl olarak saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak önemsizdir (p>0.05).

Tartışma

Absorbe edilen etanol hepatosit sitoplazmasında alkol dehidrogenaz (ADH) ve mitokondride ise mikrozomal etanol oksitleyici sistemle (MEOS) asetaldehide oksitlenir. Daha sonra ise asetaldehit mitokondride asetaldehit dehidrogenaz tarafından asetata yükseltgenir. MEOS Km değerinin (7-9 mmol/L) ADH Km değerinden (0.5-2 mmol/L) yüksek olması nedeniyle, düşük ve orta dozlarda alınan alkolün oksidasyonunda ADH önemli iken yüksek doz alkolün oksidasyonunda ise MEOS önemlidir. Bu nedenle aşırı alkol alışkanlığında MEOS, asetaldehit üretiminden sorumludur (27-29). Alkol metabolizması esnasında serbest radikal ürünlerinin yüksek konsantrasyonda üretimi, antioksidan savunma mekanizmalarının kapasitesini aşar ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun gelişmesine neden olur (30).

GGT membrana bağlı glikoprotein yapıda bir enzim olup karaciğerde en yoğun olarak safra kanalikülleri ve periportal alandaki duktal epitelde bulunmaktadır (5). Alkol kullanımı ve alkolizm için bir tarama testi olarak; GGT hassasiyeti (sensitivite) kabul edilebilir. Fakat özgülüğünün (spesifite) ise zayıf olduğu Peen ve arkadaşları (31) tarafından belirtilirken bunun aksine, GGT'nin uygun özgülüğe fakat düşük hassasiyete sahip olduğu Duckert ve arkadaşları (32) tarafından belirtilmektedir. Tromso çalışması (15) alkol alımı ile GGT arasında kuvvetli bir ilişki belirtmekte fakat sürpriz olarak alkol alım miktarındaki değişikliklerle GGT değişimleri arasındaki ilişkinin zayıf olduğunu vurgulamaktadır. Bazı araştırmacılar (32, 33) alkol alanlardaki GGT aktivite artışını, tüketilen alkol miktarından daha çok alkolün biyolojik etkileriyle daha yakından ilişkili olarak düşünmektedirler.

Matsuka ve arkadaşları (7) kronik alkoliklerin bir kısmında yüksek GGT bir kısmında da normal GGT aktivitesi saptadılar. Bizim de alkol grubumuzun %41.5'i normal GGT düzeylerine (19-29 U/L) sahipken %58.5'i ise yüksek GGT düzeylerine (31-83 U/L) sahipti. Yaş (34) obezite (35) alkol alımı (36) ve sigara alışkanlığının (37) serum GGT

aktivitesini arttıran faktörler olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda yaş ve BMI bakımından alkol grubumuza uyumlu kontrol grubu oluşturuldu.

Alkol grubumuzun GGT düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunurken (p<0.001) AST, ALT ve ALP enzim düzeyleri yönünden alkol grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunamadı (p> 0.05). Bu artış karaciğer hücrelerinin mikrozomal yapılarına olan alkol etkisini yansıtmaktadır. Alkolün indüktif ve incitici etkilerine karşı hepatositlerin hassasiyeti ve alkolün hücre membran akışkanlığını etkileyerek membrandaki GGT'nin serbestleşmesini kolaylaştırması ile serum GGT düzeyi artışı gerçekleşebilir.

Alkol grubumuzda akut faz reaktanları CRP ve α 1-AT normal sınırlar içinde olmak kaydıyla CRP düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla belirgin bir artış tespit edilirken (p<0.001) α 1-AT düzeylerinde ise belirgin olmayan hafif bir artış gözlemiştir (p> 0.05).

Sağlıklı görünen kişilerde yüksek CRP düzeyi, güçlü bir kardiyovasküler risk tahmin aracı olarak düşünülmektedir (38). CRP karaciğer tarafından sentezlenir ve bu sentez büyük oranda proenflamatuvar sitokinler tarafından (özellikle IL-6) düzenlenir (39). IL-1 ve TNF- α gibi diğer proenflamatuvar sitokinler CRP'nin hepatik sentezine yardımcı olur. Adipositler ve makrofajlar da IL-6 ve TNF- α 'nın önemli kaynaklarıdır (40).

Alkol ve enflamasyon arasındaki ilişki biyolojik mantık yönünden güçlüdür. Yüksek miktarlardaki alkol ve alkol metabolitleri, karaciğer üzerine direkt enflamatuvar etkileri kullanabilir. Özellikle asetaldehit, serbest radikal üretimine neden olabilir ve bunu takiben lipid peroksidasyon artışı ve doku enflamasyonu oluşabilir (41). Aşırı alkol tüketimi IL-6 üretiminde artış ile ilişkili iken düşük alkol konsantrasyonları adipositlerden IL-6 sekresyonunu inhibe edebilir (42). Bu durum CRP artışına neden olabilir. Ayrıca düşük ve ılımlı alkol konsantrasyonları; makrofaj TNF- α üretimini baskılayabilir, CRP ve IL-6 üzerine antiinflamatuvar etkiye yol açabilir (43).

CRP'nin ana rolü muhtemelen incinen dokulardan salınan potansiyel toksik otojen maddeleri fark etmek, bu maddelere bağlanmak ve daha sonra onları detoksifiye etmek veya kandan temizlemektir (44).

α 1-AT bir sistein ve dokuz metiyonin amino asidinden oluşan bir glikoproteindir. Metiyoninlerden ikisinin sülfür grupları ve sisteinin tiol grupları oksidanlarla etkileşebilir. İnsan α 1-AT'i karbonhidrat yan zincirleri kompleksine bağlı üç azota sahiptir ve plazmadaki yarılanma ömrü 4.5 gündür. Metiyonin içeriği nedeniyle, α 1-AT bir antioksidan gibi davranabilir. Peptit zincirindeki 358. ve 351. metiyonin artıklarının serbest radikaller tarafından oksidasyonu α 1-AT'in antiproteaz aktivitesini bozar

(45- 47). α 1-AT eksikliğinin pulmoner amfizem ve karaciğer sirozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (23, 48, 49, 50). Alkolün neden olduğu enflamasyona cevap olarak α 1-AT artışı doğaldır. Nitekim bizim alkol grubumuzda α 1-AT artmış fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmamıştır.

Aşırı alkolün serbest oksijen radikalleri artırıcı etkisi, α 1-AT artışının supresyonunda etkili olabilir. Serbest oksijen radikalleri iki yolla α 1-AT'yi inaktive eder; 1- enzim peptit zincirindeki 358. metiyonin oksidasyonu, 2- HOCl'nin diğer prometaloproteazlar gibi α 1-AT'yi inaktive etmesi (51, 52). Kanaatimize göre bu supresyon uzun sürede siroz gelişimi açısından önemli olabilir.

Sonuç olarak; a) aşırı alkolün IL-6 üzerinden CRP artışına neden olması, b) alkolün toksik etkisi ile membranların etkilenmesi nedeniyle serum GGT düzeyinin artması, c) Özellikle asetaldehitin serbest radikal üretimine yol açması ve oluşan serbest oksijen radikallerinin bir antioksidan olan α 1-AT'yi inaktive etmesi göz önüne alındığında aşırı alkol alımı; oldukça kompleks bir şekilde tüm dokulara özellikle karaciğere etkili olmaktadır. Bu çalışmada ortaya konulmuş olan GGT ve CRP düzeylerindeki anlamlı artış ve α 1-AT artışının baskılanması; orta ve uzun vadede siroz gelişimi açısından izlenmelidir. Daha geniş vaka sayıları üzerinde çalışmaların sürdürülmesi bizlere daha sağlıklı bilgiler sunabilir.

The Effects Of Heavy Alcohol Consumption On The C Reactive Protein And Alpha-1 Antitrypsin In Men

Abstract:

Aim: Data of effects of excessive alcohol consumption on alpha 1 antitrypsin (α 1-AT) and C reactive protein (CRP) levels is little in men. Therefore, the objective of this investigation was to the effects of excessive alcohol consumption on CRP and α 1-AT levels.

Methods: A total of 69 men including 28 with no alcohol consumption (age range 18-53) and 41 with excessive alcohol use (age range 20-52) were recruited. Blood was drawn 6-8 hours after alcohol consumption. Persons having similar BMI and age were preferred for alcohol and control groups. Serum CRP and α 1-AT were measured with immunoturbidimetric method, and aspartate aminotransaminase (AST), alanine aminotransaminase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) and gamma-glutamyltransferase (GGT) activities were measured with commercial enzymatic kits. Results were assessed with One-sample Kolmogorov-Smirnov and Student's t independent tests statistically.

Results: There is no difference between excessive alcohol and control groups in terms of BMI, age, AST, ALT, ALP and α 1-AT values. GGT and CRP levels of alcohol group were significantly higher than control group ($p < 0.001$). Although alcohol group's CRP values were significantly higher than controls, CRP values were within normal

range for both groups. While in 41.5% of persons within alcohol group had normal GGT levels (19-29 U/L), 58.5% persons had high GGT levels (31-83 U/L).

Conclusions: Excessive alcohol consumption is important due to (a) increase of CRP with its inflammatory impact (b) decrease of α 1-AT production by its free radical production effect (c) increase of GGT by its effects on hepatocyte membrane. These effects may important for the risk of injury and cirrhosis in mid and long term.

Key words: Alcohol, GGT, CRP, α 1-AT

Kaynaklar

1. Harwood H: Updating estimates of the economic costs of alcohol abuse in the United States: Estimate, update methods and data. Report prepared by the Lewin Group for the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2000.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 1994: 195-204.
3. Merrill J, Fox K, Chang H: The Cost of Substance Abuse to America's Healthcare System. Report 1: Medicaid Hospital Costs. New York, Center on Addiction Substance Abuse of Columbia University, 1993.
4. Lippi G, Fedi S, Grassi M et al. Acute phase proteins in alcoholics with or without liver injury. Ital J Gastroenterol 1992;24:383-5.
5. Stolz A, Kaplowitz N: Biochemical tests for liver disease. In Zakim D, Boyer T (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990,pp 637-67.
6. Weisiger RA: Laboratory tests in liver disease. In Wyngaarden JB, Smith LH, Jr, Bennett JC (eds): Cecil Textbook of Medicine 19th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp760-3.
7. Matsuka Y, Wang DH, Suganuma N, Imai K, Ikeda S, Taketa K, Kira S. Differential responses of serum gamma-glutamyltransferase to alcohol intake in Japanese males. Acta Med Okayama. 2003;57(4):171-8.
8. Teschke R, Brand A, Strohmeyer G. Induction of hepatic microsomal gamma-glutamyltransferase activity following chronic alcohol consumption. Biochem Biophys Res Commun. 1977;75(3):718-24.
9. Bernadt MW, Mumford J, Taylor C, Smith B, Murray RM. Comparison of questionnaire and laboratory tests in the detection of excessive drinking and alcoholism. Lancet. 1982;1(8267):325-8.
10. Ryback RS, Eckardt MJ, Felsher B, Rawlings RR. Biochemical and hematologic correlates of alcoholism and liver disease. JAMA. 1982;248(18):2261-5.
11. Matsuda Y, Tsuchishima M, Ueshima Y, Takase S, Takada A. The relationship between the development of alcoholic liver and pancreatic diseases and the induction of gamma glutamyl transferase. Alcohol Alcohol Suppl. 1993;1B:27-33.

12. Kugelman A, Choy HA, Liu R, Shi MM, Gozal E, Forman HJ. gamma-Glutamyl transpeptidase is increased by oxidative stress in rat alveolar L2 epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;11(5):586-92.
13. Takahashi Y, Oakes SM, Williams MC, Takahashi S, Miura T, Joyce-Brady M. Nitrogen dioxide exposure activates gamma-glutamyl transferase gene expression in rat lung. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;143(2):388-96.
14. Karp DR, Shimooku K, Lipsky PE. Expression of gamma-glutamyl transpeptidase protects ramos B cells from oxidation-induced cell death. *J Biol Chem.* 2001;276(6):3798-804.
15. Nilssen O, Forde OH. Seven-year longitudinal population study of change in gamma-glutamyltransferase: the Tromso Study. *Am J Epidemiol.* 1994;139(8):787-92.
16. Alekseeva IN. Acute phase blood proteins: role in the homeostasis and their synthesis induction in the liver. *Fiziol Zh.* 1994;40(1):106-17
17. Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(10):1668-73.
18. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 2003;107(3):443-7.
19. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, et al. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001;357(9258):763-7.
20. Mendall MA, Patel P, Asante M, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997;78(3):273-7.
21. Volpato S, Pahor M, Ferrucci L, et al. Relationship of alcohol intake with inflammatory markers and plasminogen activator inhibitor-1 in well-functioning older adults: the Health, Aging and Body Composition study. *Circulation* 2004;109(5):607-12.
22. Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M. C-reactive protein concentration is more strongly related to metabolic syndrome in women than in men: the Minoh Study. *Circ J.* 2005;69(4):386-91.
23. Sifers RN, Shen RF, Woo SL. Genetic control of human alpha-1-antitrypsin. *Mol Biol Med.* 1989;6(2):127-35.
24. Brantly M. Alpha-1-antitrypsin: not just an antiprotease: extending the half-life of a natural anti-inflammatory molecule by conjugation with polyethylene glycol. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27(6):652-4.
25. Andrade PJ, Escolar JL, Valdivielso P, Ganzales P. Apoprotein distribution in plasma HDL subfractions in alcohol consumers. *Drug and Alcohol Dependence.* 1990;26:161-8.
26. Nutrient Data Laboratory. USDA nutrient database for standard reference, release 17. (Accessed April 27, 2005 at <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp>).
27. Wright F, Marks V. Alcohol. In: Cohen RD, Lewis B, Alberti GMM, Denmann AM. The metabolic and molecular basis of acquired disease. London WB. Saunders Company, 1990;602-24.
28. Martin F, Peters TJ. Alcoholic muscle disease. *Alcohol and Alcoholism* 1985;20:125-36.
29. Cherr SZ, Halsted CH, Olin KL et al. The effect of chronic alcohol ingestion on free radical defense in miniature pig. *J Nutr* 1990;120:213-7.
30. Sugiura M, Nakamura M, Ikoma Y, Yano M, Ogawa K, Matsumoto H, Kato. High serum carotenoids are inversely associated with serum gamma-glutamyltransferase in alcohol drinkers within normal liver function. *J Epidemiol.* 2005;15(5):180-6.
31. Peen R, Worthington DJ. Is serum gamma-glutamyltransferase a misleading test? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6364):531-5.
32. Duckert F, Johnsen J, Amundsen A, Stromme J, Morland J. Co-variation between biological markers and self-reported alcohol consumption. A two-year study of the relationship between changes in consumption and changes in the biological markers gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) and average volume per erythrocyte (MCV) among problem drinkers. *Alcohol Alcohol.* 1992;27(5):545-55.
33. Pikolainen K, Karkkainen P, Pikkarainen J. Correlations between biological markers and alcohol intake as measured by diary and questionnaire in men. *J Stud Alcohol.* 1985;46(5):383-7.
34. Pintus F, Mascia P. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase in a random sample of Sardinian inhabitants. *Eur J Epidemiol.* 1996;12(1):71-6.
35. Robinson D, Whitehead TP. Effect of body mass and other factors on serum liver enzyme levels in men attending for well population screening. *Ann Clin Biochem.* 1989;26 (Pt 5):393-400.
36. Steffensen FH, Sorensen HT, Brock A, Vilstrup H, Lauritzen T. Alcohol consumption and serum liver-derived enzymes in a Danish population aged 30-50 years. *Int J Epidemiol.* 1997;26(1):92-9.
37. Whitehead TP, Robinson D, Allaway SL. The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on blood lipids: a dose-related study on men. *Ann Clin Biochem.* 1996;33 (Pt 2):99-106.
38. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001;103(13):1813-8.
39. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology.* 1990;12(5):1179-86.
40. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R, Svatikova A, Phillips BG, Davison DE, Berger PB, Somers VK. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation.* 2004;109(18):2181-5.

41. Jayatilleke A, Shaw S. Stimulation of monocyte interleukin-8 by lipid peroxidation products: a mechanism for alcohol induced liver injury. *Alcohol* 1998;16(2):119–23.
42. McCarty MF. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999;52(5):465–77.
43. Nelson S, Bagby GJ, Bainton BG, Summer WR. The effects of acute and chronic alcoholism on tumor necrosis factor and the inflammatory response. *J Infect Dis* 1989;160(3):422–9.
44. Johnson AM, Rohlfs EM, Silverman LM. Proteins. In Burtis CA, Ashwood ER. (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* 3th ed. Philadelphia, WB Saunders Co 1999: 493.
45. Levine, R. L., B. S. Berlett, J. Moskowitz, L. Mosoni, and E. R. Stadtman. 1999. Methionine residues may protect proteins from critical oxidative damage. *Mech. Ageing Dev.* 107:323–32.
46. Levine, R. L., J. Moskowitz, and E. R. Stadtman. 2000. Oxidation of methionine in proteins: roles in antioxidant defense and cellular regulation. *IUBMB Life* 50:301–7.
47. Taggart, C., D. Cervantes-Laurean, G. Kim, N. G. McElvaney, N. Wehr, J. Moss, and R. L. Levine. 2000. Oxidation of either methionine 351 or methionine 358 in alpha 1-antitrypsin causes loss of anti-neutrophil elastase activity. *J. Biol. Chem.* 275:27258–65.
48. Hussain M, Mieli-Vergani G, Mowat AP. Alpha 1-antitrypsin deficiency and liver disease: clinical presentation, diagnosis and treatment. *J Inherit Metab Dis.* 1991;14(4):497-511.
49. Calabrese F, Giacometti C, Beghe B, Rea F, Loy M, Zuin R, Marulli G, Baraldo S, Saetta M, Valente M. Marked alveolar apoptosis/proliferation imbalance in end-stage emphysema. *Respir Res.* 2005;6(1):14.
50. Bowlus CL, Willner I, Zern MA, Reuben A, Chen P, Holladay B, Xie L, Woolson RF, Strange C. Factors associated with advanced liver disease in adults with alpha1-antitrypsin deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(4):390-6.
51. Dallegri F, Ottonello L, Bevilacqua M. Possible modes of action of nimesulide in controlling neutrophilic inflammation. *Arzneimittelforschung.* 1995;45(10):1114-7.
52. Dallegri F, Dapino P, Arduino N, Bertolotto M, Ottonello L. Cefoperazone prevents the inactivation of alpha(1)-antitrypsin by activated neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(9):2307-10.