

Jak metabolismus alkoholu poškozuje organismus

Tomáš Zima

Ústav klinické biochemie
a laboratorní diagnostiky
1. LF UK a VFN Praha

Alkohol je symbol

- Staý zákon
 - Víno je symbolem zalíbení Bohu
- Nový zákon
 - Víno symbolizuje Kristovu krev
- Víno – znak oslavy
- Dvě části Bible obsahují tematiku s vínem
 - Svatba v Caně
 - Poslední večeře
- Ježíš káže proti „alkoholismu“ (Lukášovo evangelium 21-34) „Střezte se excesů v jídle a pití“.

A map of Europe with various countries labeled. Icons representing different beverages are placed across the map: green bottles for wine and glasses (wine and beer) for other beverages. The map shows a distribution of these icons across the continent, with a higher concentration in Western and Central Europe.

Vzestup konzumace alkoholu

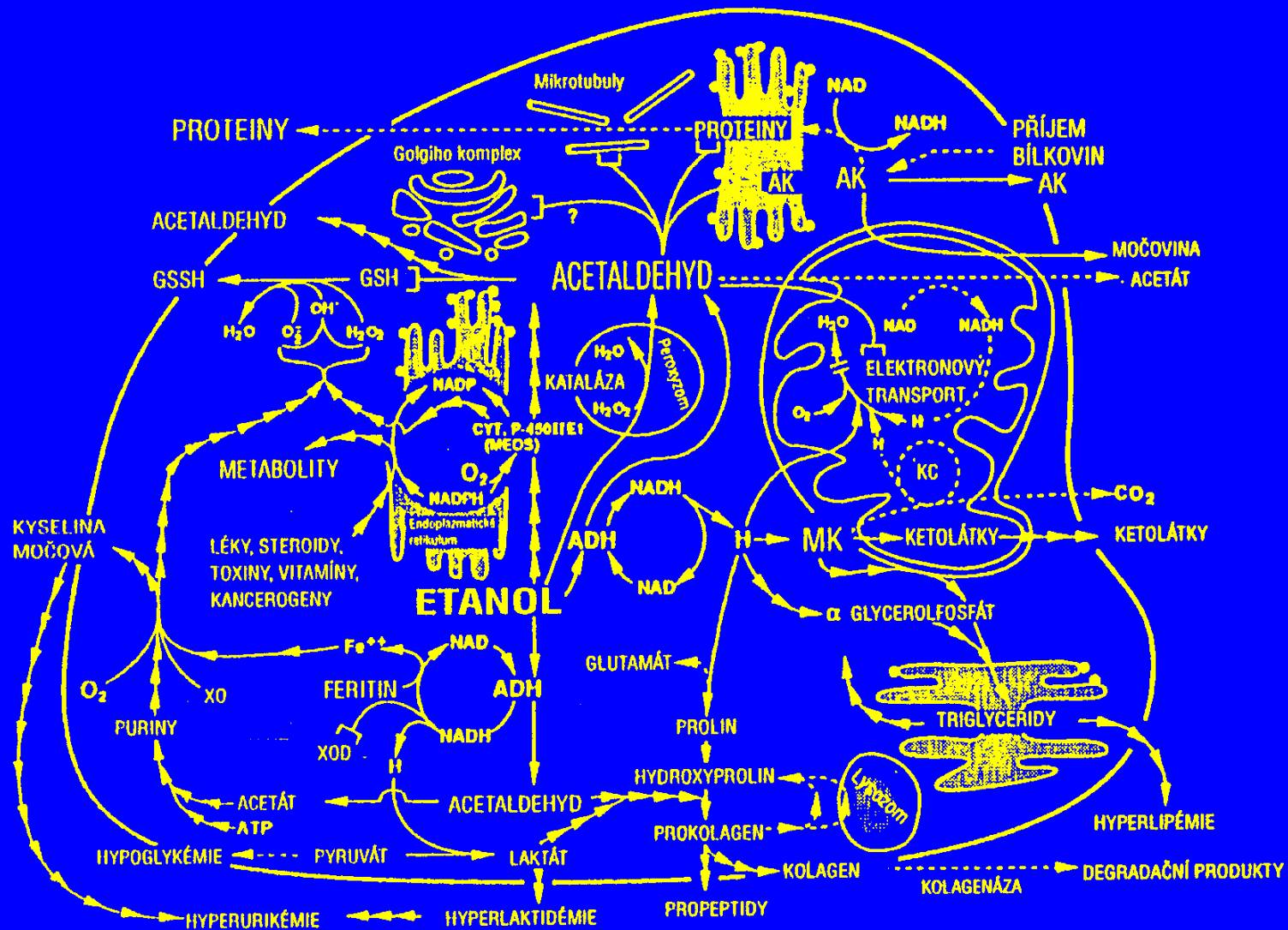
- Německo, Holandsko

1950-1990 4x

Československo - ČR

1953	3.1 l per capita
1982	8.9 l per capita
1999	9.9 l per capita
2002	10.2 l per capita
2005	9.8 l per capita
2009	cca 10 l per capita

Metabolismus etanolu v hepatocytu



Metabolismus etanolu

Každý systém se spolupodílí na toxickém účinku

- Alkohol dehydrogenasa
 - MEOS
 - Katalasa
 - Neoxidativní metabolismus
-

Metabolismus etanolu

Alkohol dehydrogenasa

- Dimerický protein, 2 aktivní místa
- Třídy I-V
- Geny ADH 1-7
- Proteiny – α β γ μ σ χ
- Chromosom 4
- U primátů neinducibilní
- Pohlavní rozdíl v aktivitě
- Vyskytuje se ve všech tkáních
- Význam pro oxidaci EtOH v GIT

- MEOS - CYP2E1

- Inducibilní systém

Metabolické změny I

Via přímý účinek etanolu

- Alterace membrán
- Malnutrice

Via oxidace ADH a ALDH

- Zvýšení NADH
- Změny redoxního prostředí

Oxidace ADH a ALDH

- **Zvýšení**

- Laktát
- Kyselina močová
- Ketolátky

syntéza kolagenu

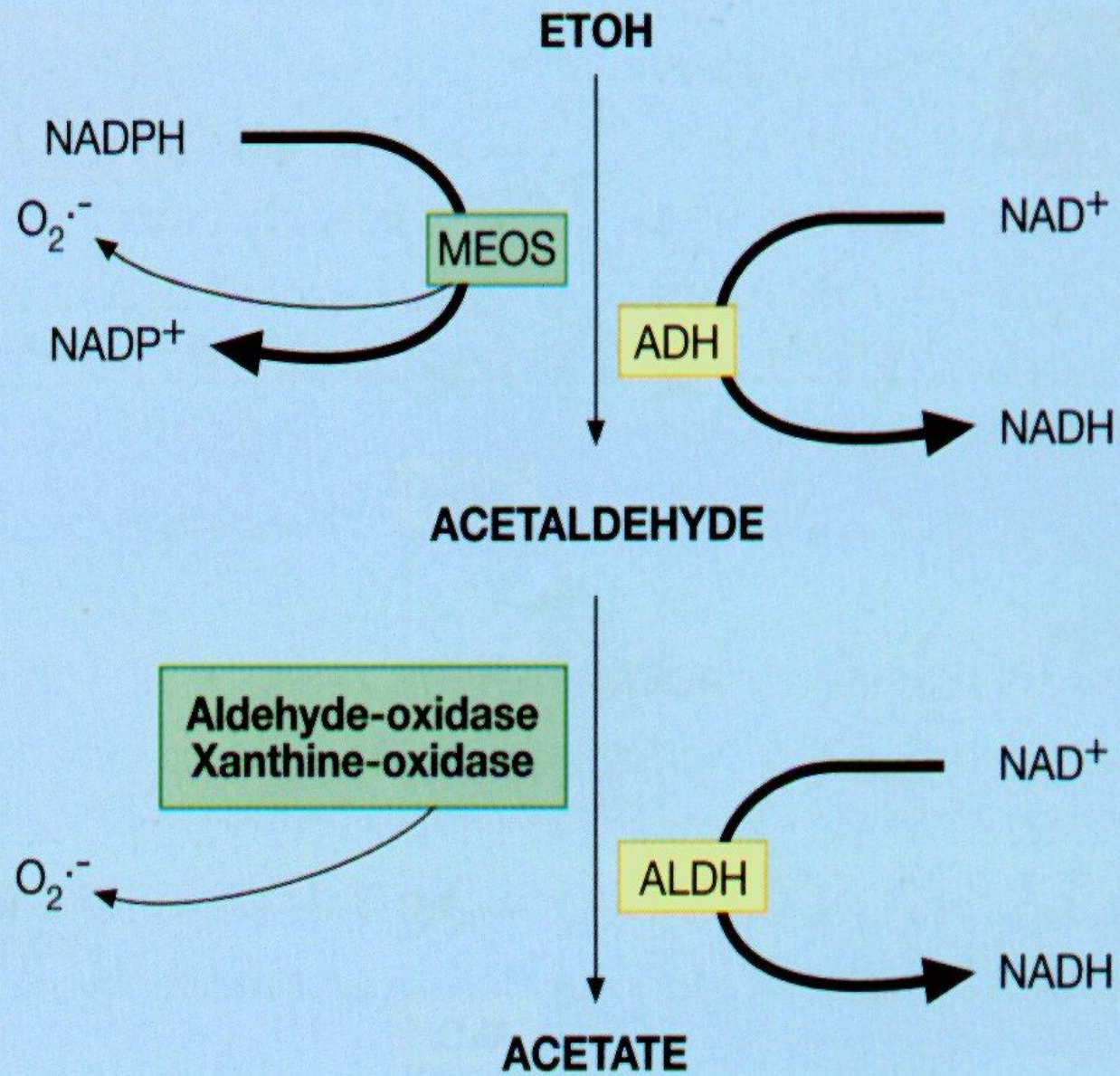
- **Snížení**

- Glukoneogeneza
- Citrátový cyklus
- Glukuronidace

syntéza lipidů

- **Acidóza**

- **Oxidační stres**



Metabolické změny II

Via acetaldehyd

- Toxické a reaktivní sloučeniny
- Vazba na proteiny a DNA
- Narušení mitochondriálního transportu elektronů
- Tvorba antigenních aduktů

Acetaldehyd

- *Imunologické změny a stimulace*
- *Indukce syntézy kolagenu fibróza*
- *Oxidační stres*
- *Změny proteinů a DNA*
- *Inhibice reparace DNA*
kancerogeneze
- *Porušení mikrotubulů*

Metabolické změny III

Via MEOS

- Aktivace hepatotoxinů a kancerogenů
- Změny oxidace – retinol, aceton, léky, etc.
- Ztráty energie
- Zvýšení beta-oxidace a esterifikace mastných kyselin

MEOS

- *Perivenulární hypoxie*

nekróza

- *Deficit retinolu*

fibróza

- *Kancerogeneze*

- *Oxidační stres*

Základní mechanismy poškození jater při abúsu alkoholu

- Centrilobulární hypoxie
 - Infiltrace neutrofilů a aktivace IL-8 a leukotrienu B4
 - Infiltrace a aktivace buněk zánětlivé reakce
 - Tvorba antigenních aduktů
 - Genetické faktory
-

Rizikové faktory pro vznik alkoholového poškození jater

- Množství a typ alkoholického nápoje
- Způsob pití – denní - kvartální
- Kouření
- BMI
- Malnutrice
- Hepatitida C
- Ženy
- ADH a AIDH genotyp

Enzymový polymorfismus

- ADH2*2

- Association with low alcohol consumption
- Lower risk of developing liver cirrhosis (some data without effect)

- ADH3*2

- Chronic liver diseases

- ALDH2*2 – homozygous

- Exhibit flushing
- decreased in depended patients

- ALDH2*1,2 and ADH1C*1

- Strong risk factor for cancer of UADT, colon and rectum

- P4502E1 c2 allele

- More prevalent in alcoholic liver diseases

Další významné působení alkoholu a rozvoj nemocí

- **Rozvoj hypertenze**

- Odhady hovoří až o 10 % hypertenze vyvolané alkoholem

- Alkohol snižuje incidenci **kardiovaskulárních nemocí** při „mírné nebo bezpečné konzumaci“
toto dnes již platí jen částečně

- Těžký abúsus > 300 g/týden

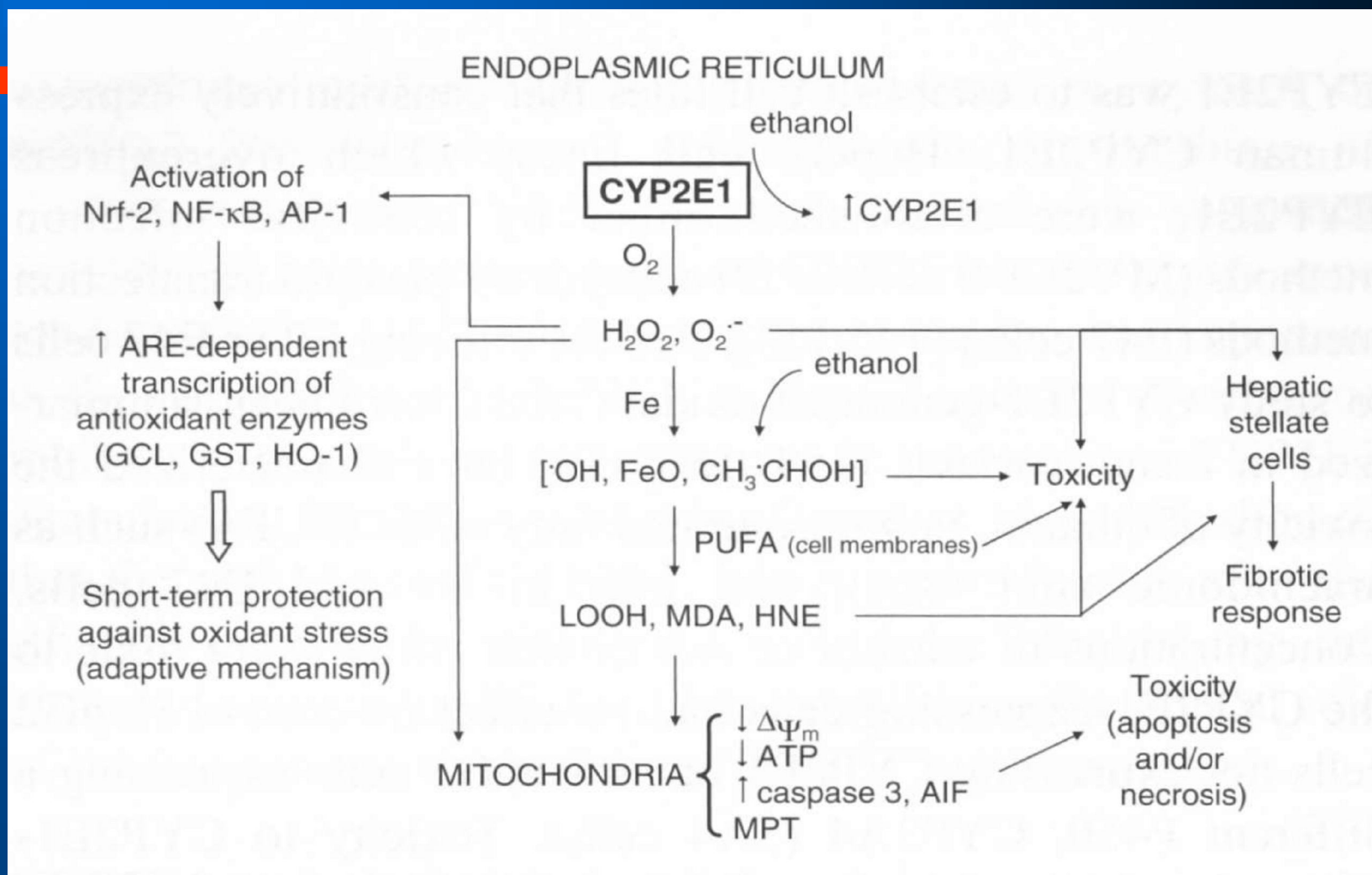
- **Riziko CMP** je 4x vyšší než u abstinentů

- **Příčina úmrtí mladých osob (15-29 let)**

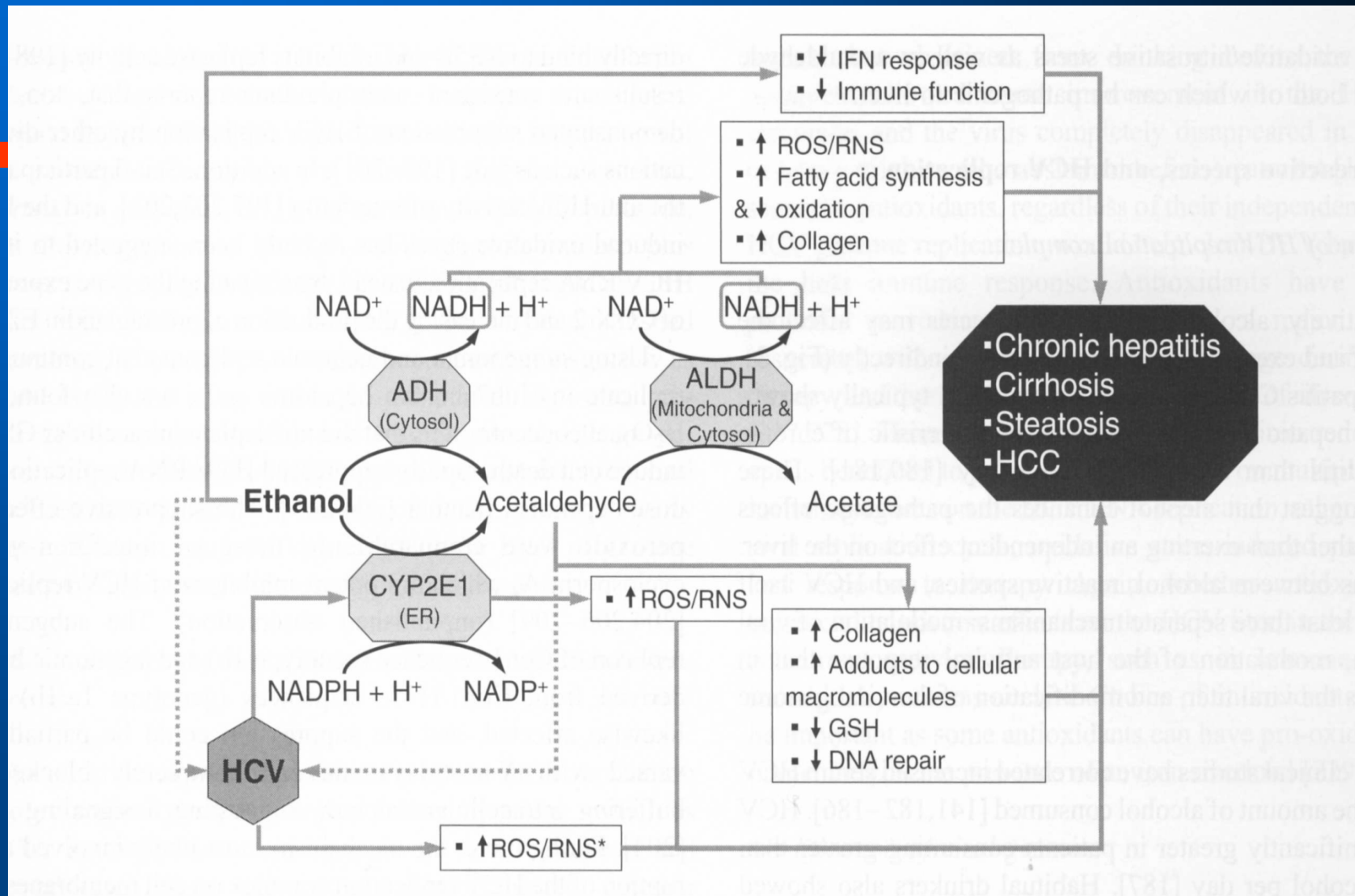
- Svět – 5%, muži - Evropa 25%

- Východní Evropa - 33%

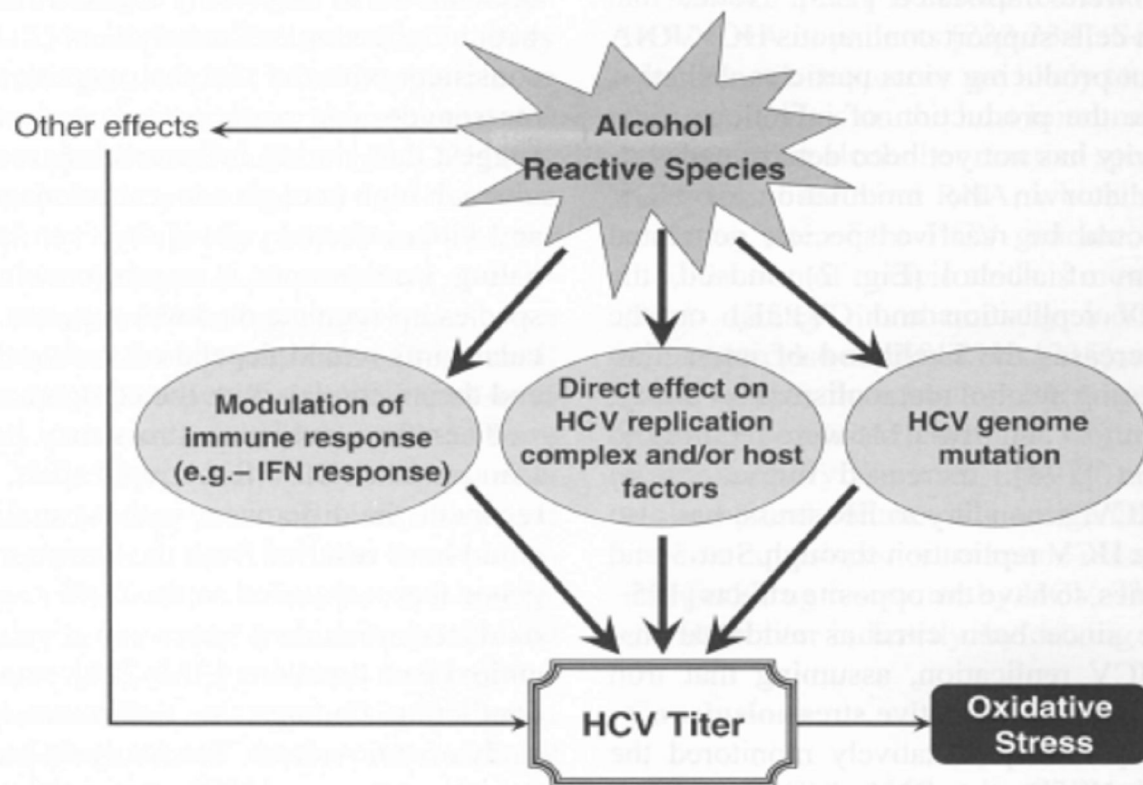
Etanol – oxidační stres cytotoxicita a CYP2E1



HCV – metabolismus etanolu



Možné změny HCV replikace a oxidační stres u abusus alkoholu



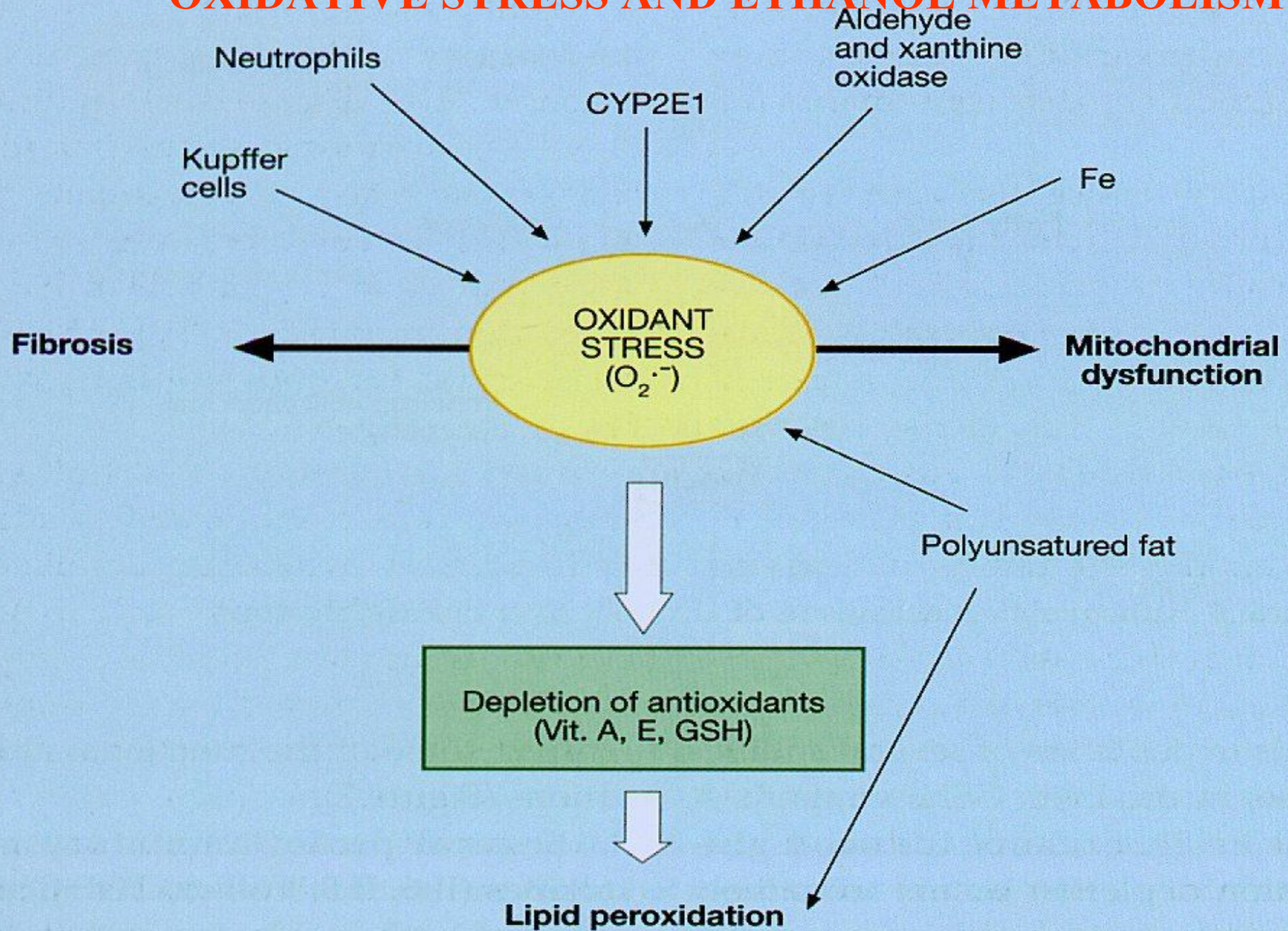
Alkohol a riziko maligního bujení

- Horní gastrointestinální trakt
 - 80-90% rizikový faktor alkohol a kouření
- Játra – vznik cirhózy a následně ca
- Prsa – kontroverzní údaje
- Kolorektum – WHO konsensus konference - více než 20 g EtOH/denně zvyšuje riziko (více muži)

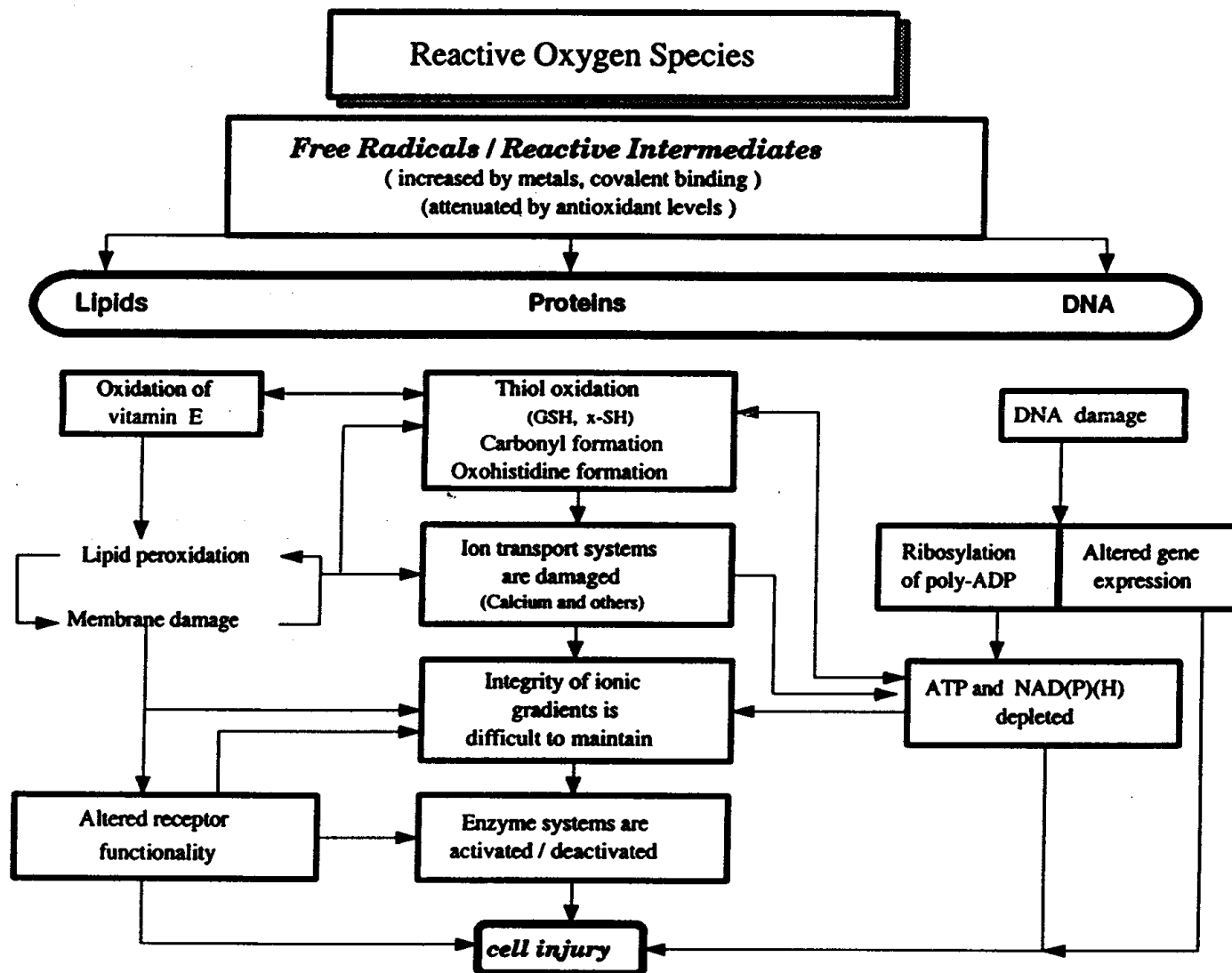
Další významné působení alkoholu a rozvoj nemocí

- Poškození CNS a pankreatu
 - Podíl na vzniku osteoporózy v rozvinutých zemích
 - Fetální alkoholový syndrom
 - 1.3 živě narozených dětí na 1000 dětí
 - Různý stupeň poškození plodu
 - Hypotrofie plodu
 - Poruchy intelektu
 - Myopathie a kardiomyopathie
-

OXIDATIVE STRESS AND ETHANOL METABOLISM



ROS a poškození buněk



Celková antioxidační kapacita vybraných nápojů

<i>SKUPINA</i>	<i>NÁPOJ</i>	<i>TAS (mmol/l)</i>
Nealko	Mošt pomerančový	4,6
	Mošt jablečný	4,04
Pivo	Gambrinus 10°	2,38
	Radegast 12°	2,92
	Gambrinus 12°	2,54
Bílá vína	Rulandské šedé 2000	3,02
	Muškát 1999	3,8
	Tramín 1999	4,14
	Sauvignon 2000	3,8
Červená vína	Zweigeltrebe 2000	18,5
	Frankovka 2000	21,2
	St. Laurent 1999 (Rakousko)	14,6
	Chateau Latour 1997 (Francie)	18,4

Kandidátní geny ve vztahu k jaternímu alkoholovému poškození

Mechanismus

- Alkoholová toxicita
- ROS
- Imunitní odpověď/
zánět
- Aktivace stelátových
buněk
- Kolagen - syntéza
/degradace

Kandidátní geny

- ADH, AIDH, CYP2E1
- CYP2E1, GST, MPO,
MnSOD
- TNF α , INF γ , IL-10, IL-
1 β , CD14
- TGF β , leptin, CTGF,
angiotensinogen
- TIMP-1, MMP-3,9

Kontrolované studie asociace mezi polymorfismy a enzymy metabolizující alkohol – vztah k ALD

- **32 studies**
- ADH2, 3 ADH3*1 increase risk HCC
- ALDH2
- CYP2E1 – c1 – increase risk HCC
- TNF α
- ApoE
- GSTM1/T1
- CYP1A1
- NAT2

Kontrolované studie asociace mezi polymorfismy a antioxidačními enzymy– vztah k ALD

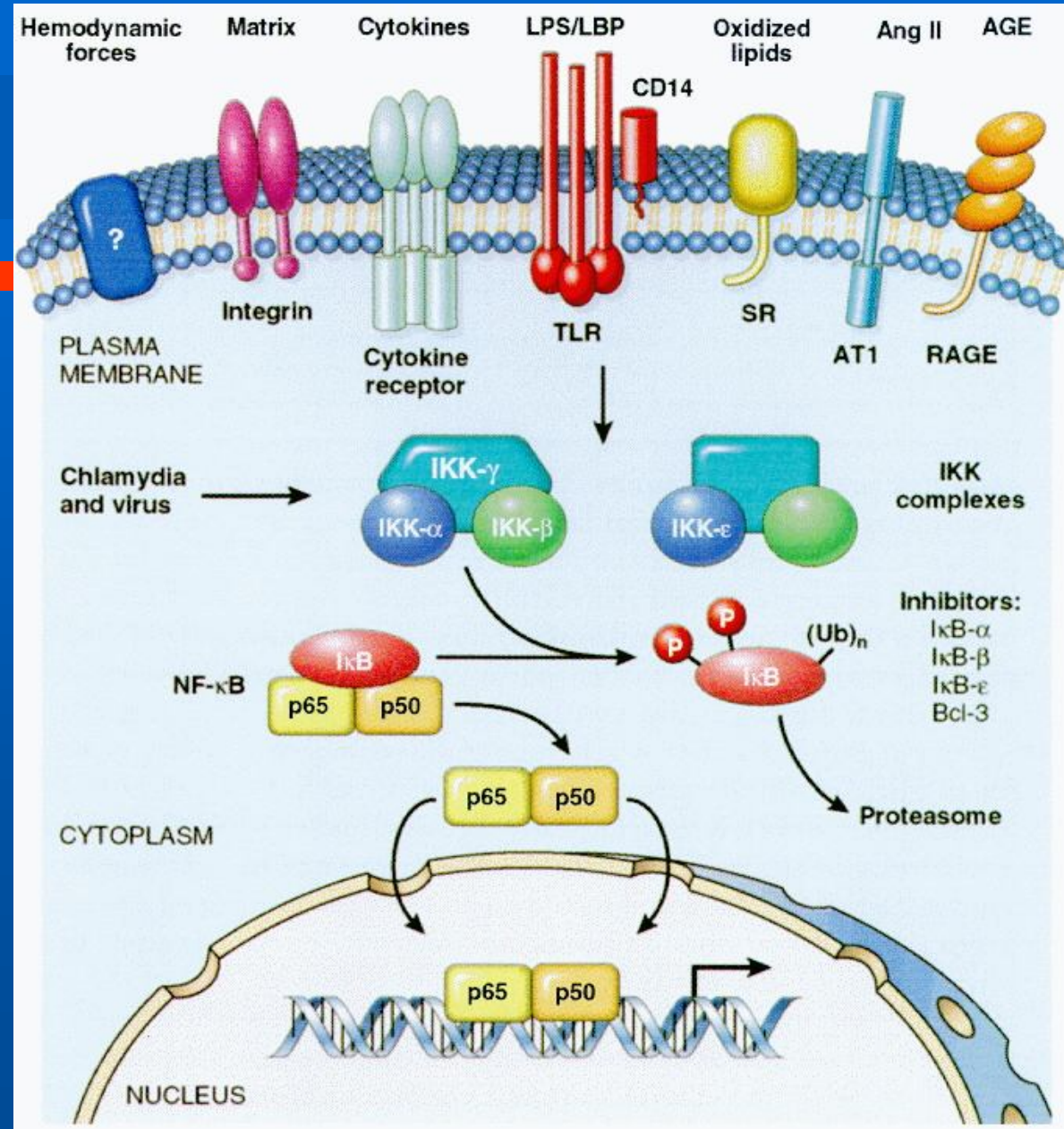
- 11 studies
- GSTM1
- NAT2
- MnSOD genotype Ala/Ala
increase in cirrhosis, but only 13 pts

Kontrolované studie asociace mezi polymorfismy a cytokiny – zánětlivými faktory– vztah k ALD

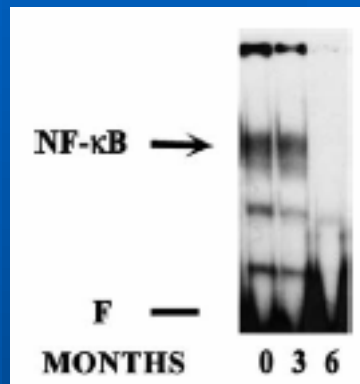
- 10 studies
- TNF α
- IL-1R antagonist
- IL-10
- TGF β 1
- IL-1 β
- CD14
- Endotoxin receptor
- CTLA 4

*Results conflicting
Not reproduceable data
Intial euphoria has faded*

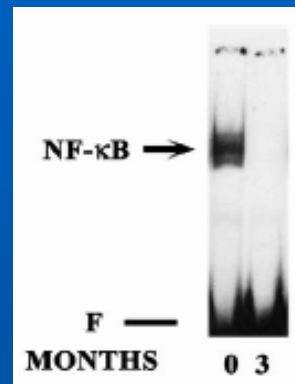
NF- κ B key system in oxidative stress pathology



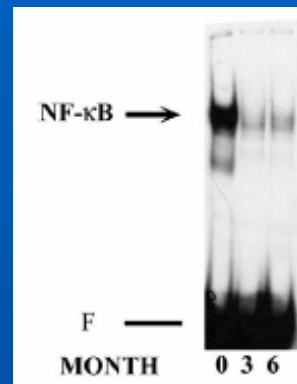
Monocyte NF- κ B in patients with alcoholic hepatitis— effect of ~~sobriety~~



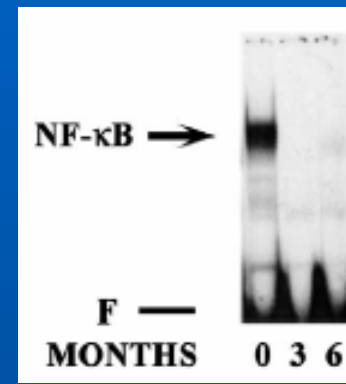
A



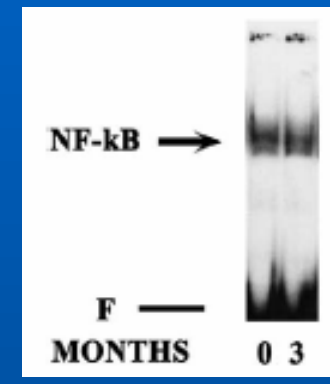
B



C

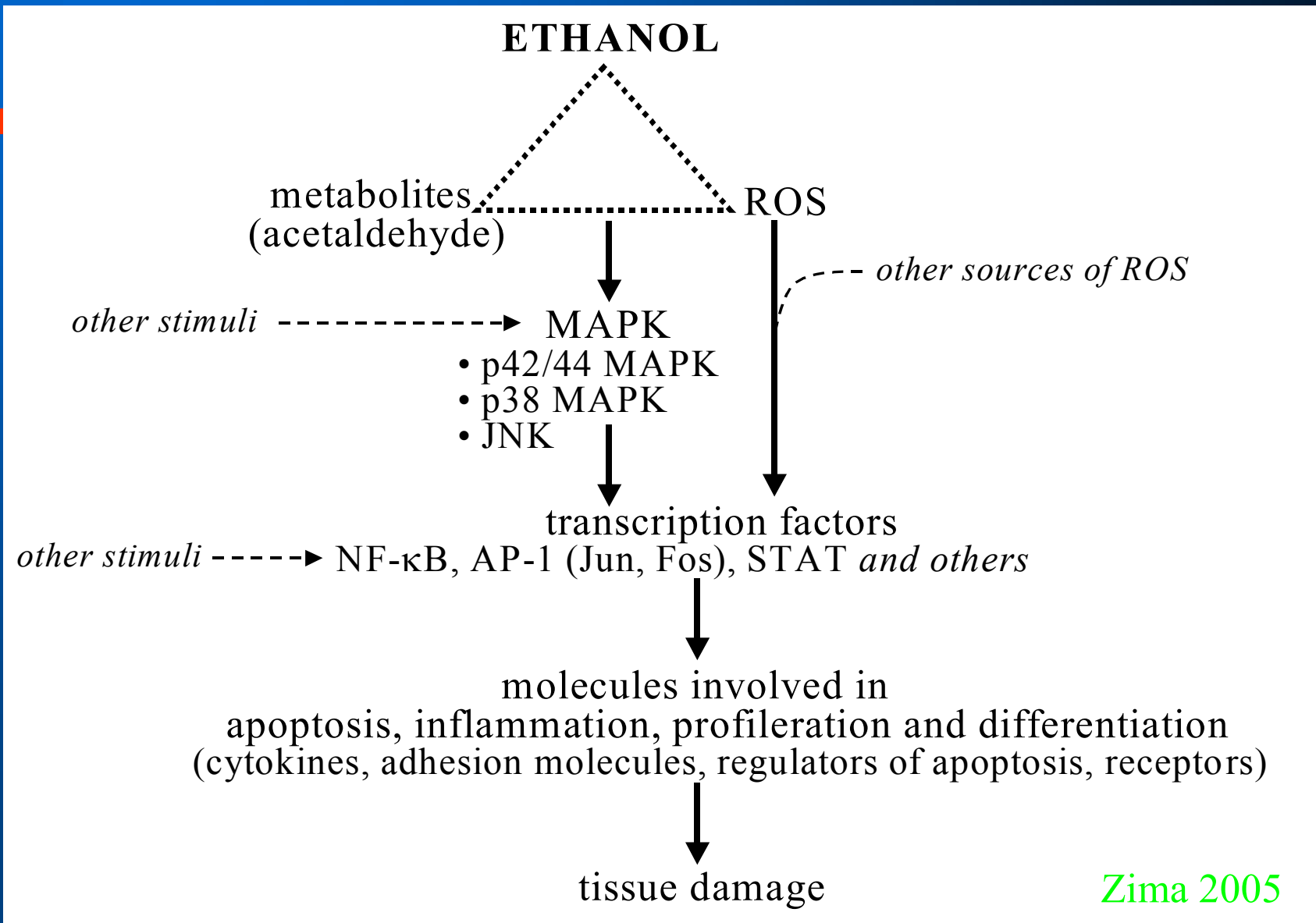


D



E

Hlavní dráhy signální transdukce při poškození organismu alkoholem



Zima 2005

Proteomika

- Biomarkery – 24 studií MALDI or SELDI-TOF MS
- Konzumace alkoholu
 - Zvýšení fibrinogen α řetězec
 - Snížení apolipoprotein A-I a AII
 - Nomura et al 2004
- Hepatocelulární karcinom
 - Snížení des-Ala-fibrinopeptid A
 - Orvisky et al 2006

Laboratorní průkaz abúzu alkoholu

- GGT
- AST/ALT poměr.
- mean erythrocytes corpuscular volume (MCV) – střední objem erytrocytu

sensitivita	27-52%
specificita	85-90%

Karbohydrát-deficientní transferrin - CDT

- CDT

- komerčně dostupný
- Velmi senzitivní a specifický marker
- Poločas - 12 dní
cut-off : 2.5% – 3%

Nové markery abúzu alkoholu

- CDT – karbohydrátdeficientní transferin
- Enzymatické systémy
fosfatidylcholin hydroperoxid (PCOOH)
- Metabolity etanolu
 - etylestery mastných kyselin
 - ethyl glucuronid
 - fosfatidyl ethanol
 - ethyl sulfat

Rychlost metabolismu alkoholu

- Distribuční prostor etanolu 70% hmotnosti - muž
- 60% žena
- Doba resorpce závislost
 - Vliv habitu
 - obsahu žaludku (čím menší naplnění žaludku, tím je rychlejší resorpce)
 - Při průměrně naplněném žaludku doba resorpce trvá asi 1,5 hod
- Vstřebávání etanolu do krve (koncentrované nápoje)
 - nalačno do 30 minut
 - při lehké náplni žaludku do 60 ti minut,
 - při vydatné náplni žaludku do 90 ti minut

**Si nimium bibis, non diu
eris in vivis.**

**If you drink too much,
you will not live long.**

Walthers Compendium 28 716