

Alkoholmetabolizmus

Csala Miklós

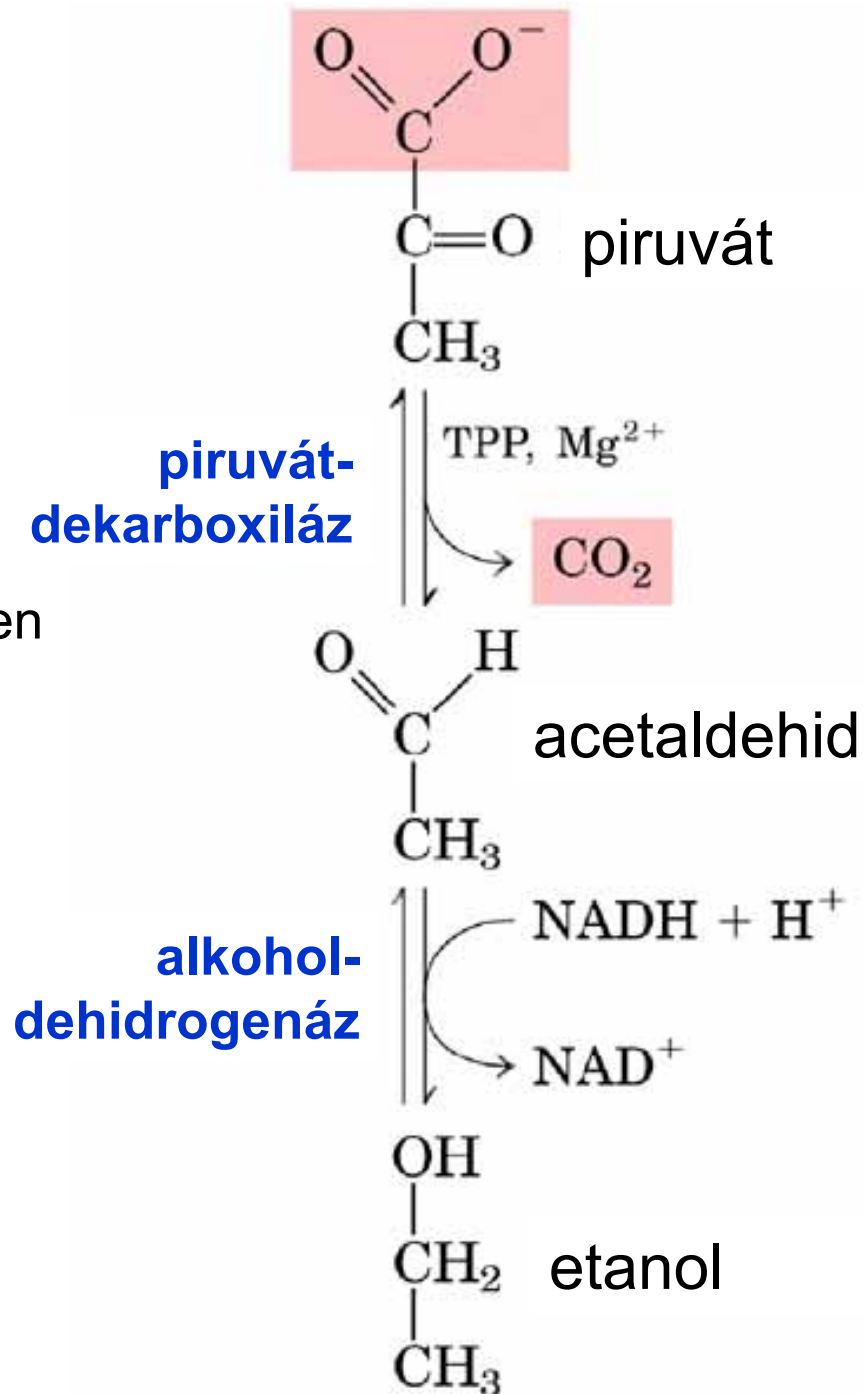
Semmelweis Egyetem

Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet

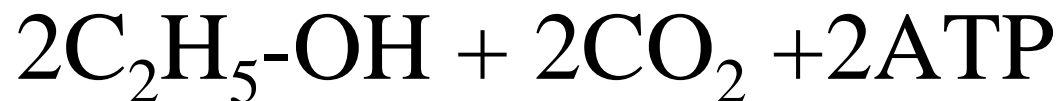
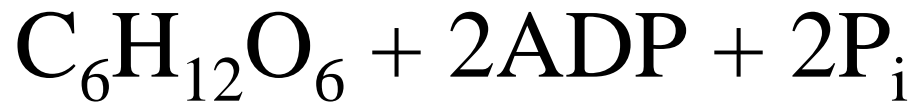
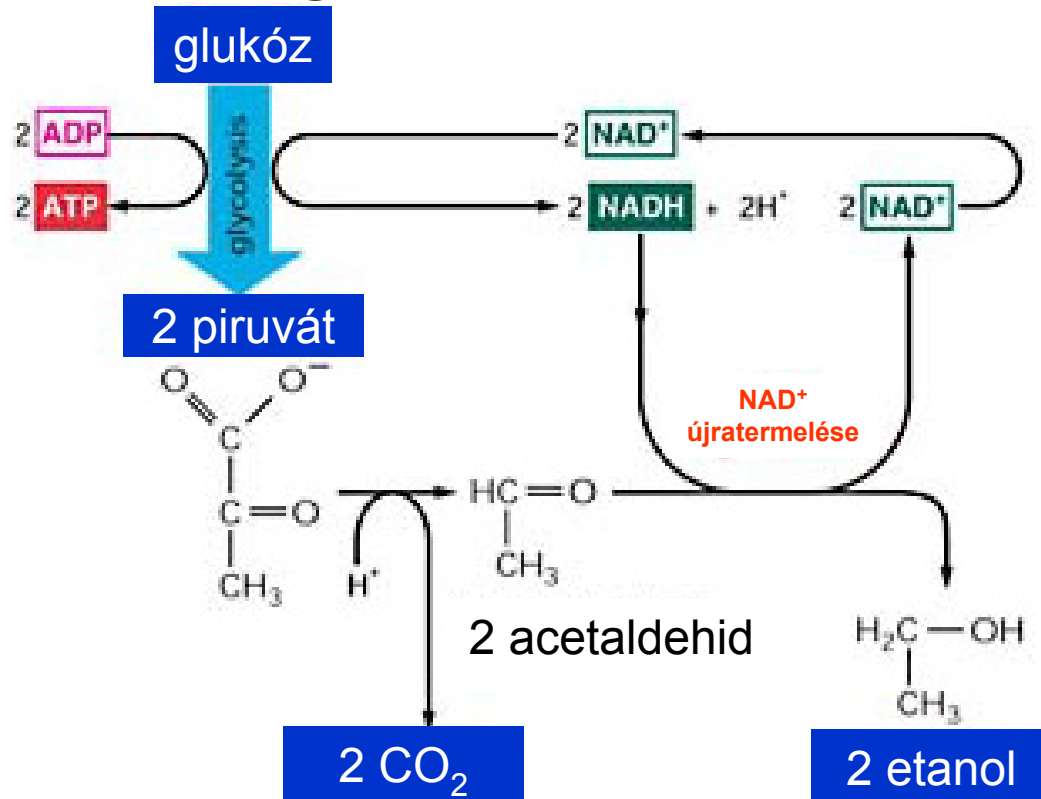
Piruvát fermentációja élesztő-gombában

Előnye az ember számára:
kelt tészták, kenyér, sör, bor...

előnye az élesztő számára:
Lehetővé teszi, hogy O_2 hiányában életben
maradhasson, és az etanol, mint
antibiotikum védi.
(az élesztő akár 12% etanolt is kibír, míg
csak kevés élőlény éli túl az 5% feletti
etanol-koncentrációt)



Anaerób glikolízis élesztőben



Akut idegrendszeri hatások

álmosság, az ítélőképesség csökkenése, koordinációs zavarok, a gátlások felszabadulása, elkent beszéd, járászavar, nystagmus (=szemmozgás, tekintészavar)

- 0,3-0,8 ezrelék körüli véralkohol szintnél : gátlások felszabadulása, jókedv, ellazulás, éntudat kibővülése, libidó növekedés (de teljesítőképeség csökken), felgyorsult, de hibás reflexek, egyénfüggő mértékben nyitottság, agresszivitás.
- 1,2-2 ezrelék: hányás, járás és egyensúlyzavar, elkent beszéd, megnyúlt reakcióidő, pontatlan érzékszervi érzékelés.
- 2 ezrelék felett: lassan tudatzavar alakul ki.
- 4 ezrelék felett: kóma, halál (gyerekek sok tömény alkohol ivásakor)

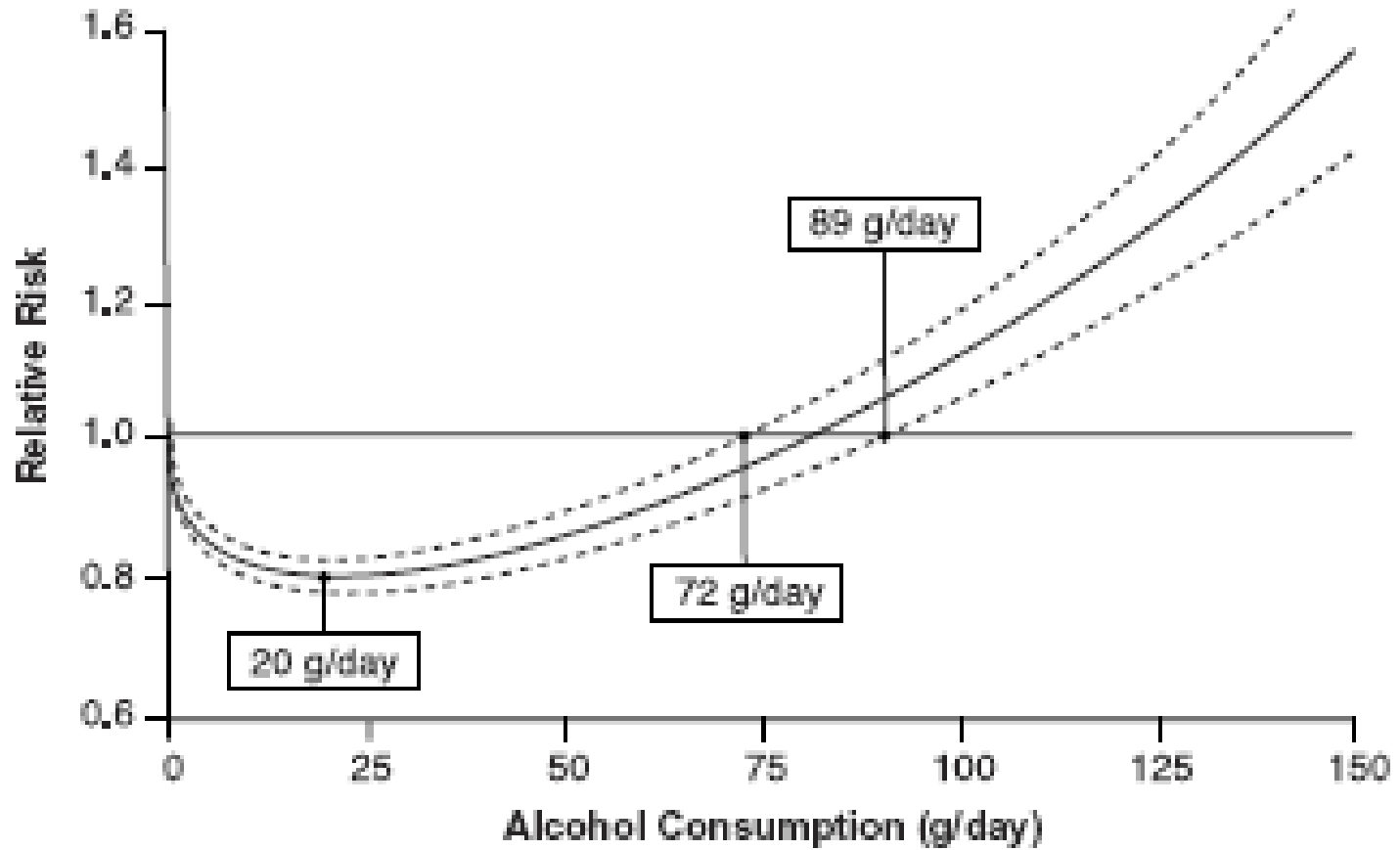
Krónikus idegrendszeri hatások

- *Általános jelek* : A beteg érdeklődése beszűkül, érzelmi kapcsolatai ellaposodnak. Gondolkodása sablonossá válik. Mély érzelmi kapcsolatokra nem képes, csak ivócimborái vannak. Indulati kontrollja csökken, józanul is sokkal agresszívebbé válik. A gondolkodás finom árnyalatai helyett durva indulatok és általánosítások vezérlik. Gyakran előfordul depresszó, szorongás.
- *Neurológiai tünetek*: érzészavar, kézremegés, kiesett reflexek, a helyzetérzékelés zavara miatt járászavar.
- *Alkoholos paranoia*: féltékenységi paranoia, üldöztetési téveszme. Az alkoholista férfi általában potenciazavarokkal küzd, amit felesége hűtlenségével jól lehet magyarázni.
- *Alkoholos hallucinózis*: Az alkoholbetegnél minden egyéb betegség hiányában is felléphet hallucinálás, vagy folyamatos ivás mellett, vagy az elvonási tünetek részeként. Általában ijesztő, kisebb állatokat lát az ember, vagy szidalmazó beszédet vél hallani, amit a beteg pl. üldöztetési téveszmejével magyaráz.
- *Alkoholos elbutulás* . Tágult agykamrák, agykéregelhalás látszik a röntgenfelvételeken. Memória, intellektus hanyatlik. Absztinencia, megfelelő vitaminpótlás mellett lassítható a hanyatlás.
- *Korszakoff-szindróma*: A szervi eredetű emlékezetzavarra jellemző jellegzetes tünetegyüttes: a megjegyző és felidéző emlékezés teljes hiánya miatt a betegnek fogalma sincs, hogy hol van és ki ő, ennek kompenzálására meséket talál ki. Az emlékezetzavar miatt betegségtudata sincs.
- *Wernicke-szindróma*: Oka a B1 vitamin hiány. Más B1 vitamin hiányos állapotban is fellép, pl. hosszú éhezés, felszívódási zavarok esetén. Tünetei a tekintészavar, egyensúlyzavar, járászavar, esetenként tudatzavar.

Relative Risk for Major Chronic Disease Categories, by Gender and Average Drinking Category

Disease	ICD-9 code	ICD-10 code	Females			Males		
			Drinking Category*					
			I	II	III	I	II	III
Malignant neoplasms	140-208	C00-C97						
Mouth and oropharynx cancers	140-149	C00-C14	1.45	1.85	5.39	1.45	1.85	5.39
Esophagus cancer	150	C15	1.80	2.38	4.36	1.80	2.38	4.36
Liver cancer	155	C22	1.45	3.03	3.60	1.45	3.03	3.60
Breast cancer	174	C50	1.14	1.41	1.59			
Under 45 years of age			1.15	1.41	1.46			
45 years and over			1.14	1.38	1.62			
Other neoplasms	210-239	D00-D48	1.10	1.30	1.70	1.10	1.30	1.70
Diabetes mellitus	250	E10-E14	0.92	0.87	1.13	1.00	0.57	0.73
Neuropsychiatric conditions	290-319, 324-359	F01-F99, G06-G98						
Unipolar major depression	300.4	F32-F33	RR not available; AF could not be determined otherwise (Rehm et al., in press b)					
Epilepsy	345	G40-G41	1.34	7.22	7.52	1.23	7.52	6.83
Alcohol use disorders	291, 303, 305.0	F10	AF** 100%†	AF 100%	AF 100%	AF 100%	AF 100%	AF 100%
Cardiovascular diseases (CVD)	390-459	I00-I99						
Hypertensive disease	401-405	I10-I13	1.40	2.00	2.00	1.40	2.00	4.10
Coronary heart disease	410-414	I20-I25	0.82	0.83	1.12	0.82	0.83	1.00
Cerebrovascular disease	430-438	I60-I69						
Ischemic stroke			0.52	0.64	1.06	0.94	1.33	1.65
Hemorrhagic stroke			0.59	0.65	7.98	1.27	2.19	2.38
Other CVD causes	415-417, 423- 424, 426-429, 440-448, 451- 459	I00, I26-I28, I34-I37, I44- I51, I70-I99	1.50	2.20	2.20	1.50	2.20	2.20
Digestive diseases	530-579	K20-K92						
Cirrhosis of the liver	571	K70, K74	1.26	9.54†	9.54†	1.26	9.54†	9.54†

Koronária-szívbetegség kockázata alkoholfogyasztás esetén



Kevés alkohol fogyasztásának előnyös hatásai

Table 1. Putative biological mechanisms underlying cardioprotection by low–moderate alcohol consumption

Parameter	Cardioprotective effect of moderate alcohol intake
Lipid and lipoprotein profile	Increases protective ('good') HDL-cholesterol Inhibits oxidation of harmful ('bad') LDL-cholesterol
Thrombosis	Reduces platelet aggregation Reduces fibrinogen levels
Cardiovascular system	Increases fibrinolysis (the process by which clots dissolve) Increases coronary blood flow
Hormones	Reduces blood pressure (<1–2 drinks per day) Reduces blood insulin levels Increases blood insulin sensitivity
Lifestyle	Increases oestrogen levels
Other effects	Reduces stress Increases paraoxonase activity Decreases plasma homocysteine levels

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

LD₅₀ Comparison

Chemical	LD ₅₀ (mg/kg)
Ethyl Alcohol	10,000
Sodium Chloride	4,000
Ferrous Sulfate	1,500
Morphine Sulfate	900
Strychnine Sulfate	150
Nicotine	1
Black Widow	0.55
Curare	0.50
Rattle Snake	0.24
Dioxin (TCDD)	0.001
Botulinum toxin	0.0001

szénhidrátok

fehérjék

lipidek

poliszaharidok

zsír, foszfolipidek

galaktóz glukóz fruktóz

aminosavak

glicerín zsírsavak

glikolízis

piruvát

acil-KoA

*légzési
lánc*

citoplazma

piruvát

PDH

acetyl-KoA

β-oxidáció

acil-KoA

O_2 H_2O

$ADP + P_i$

citrátkör

CO_2

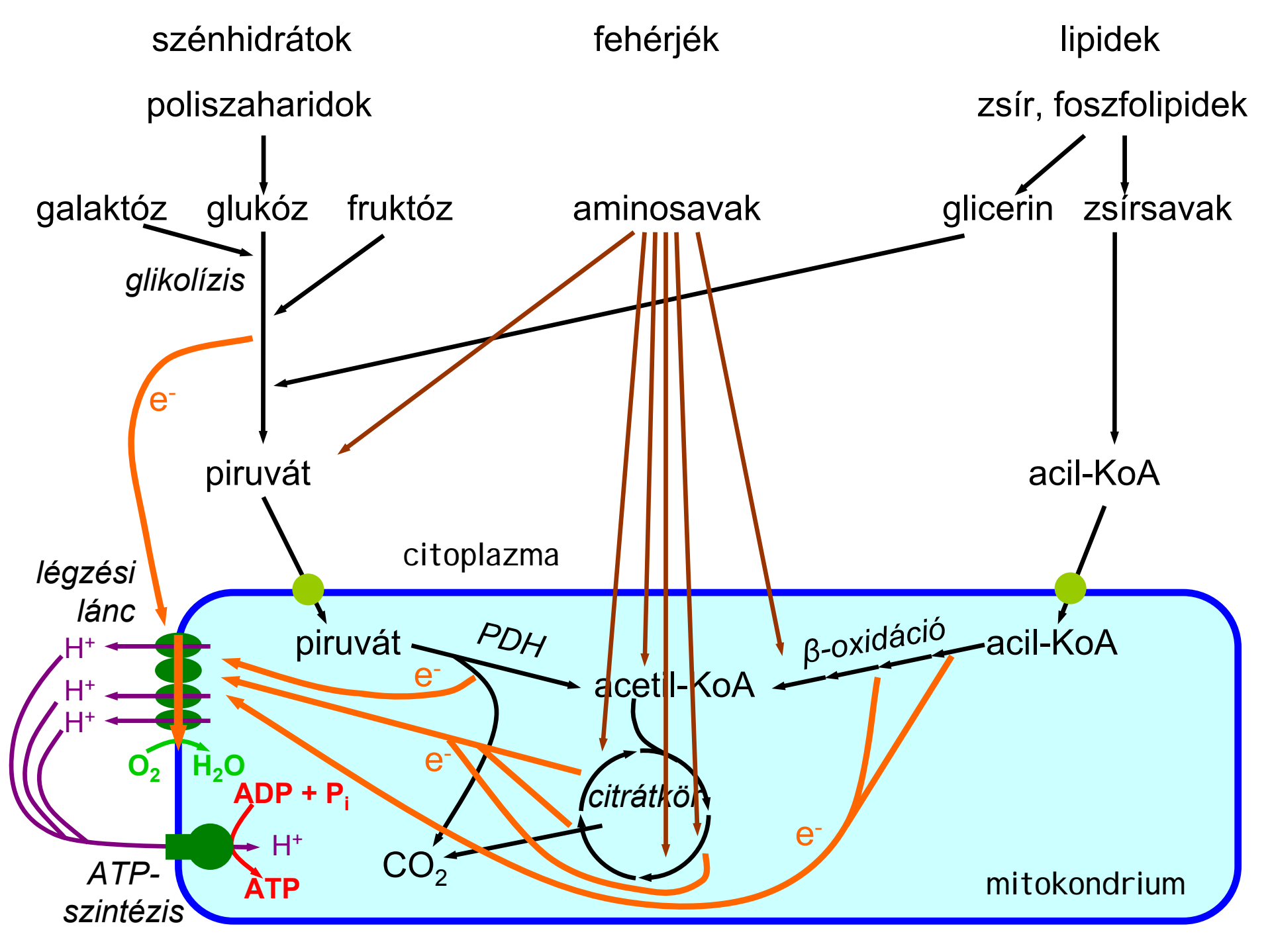
e^-

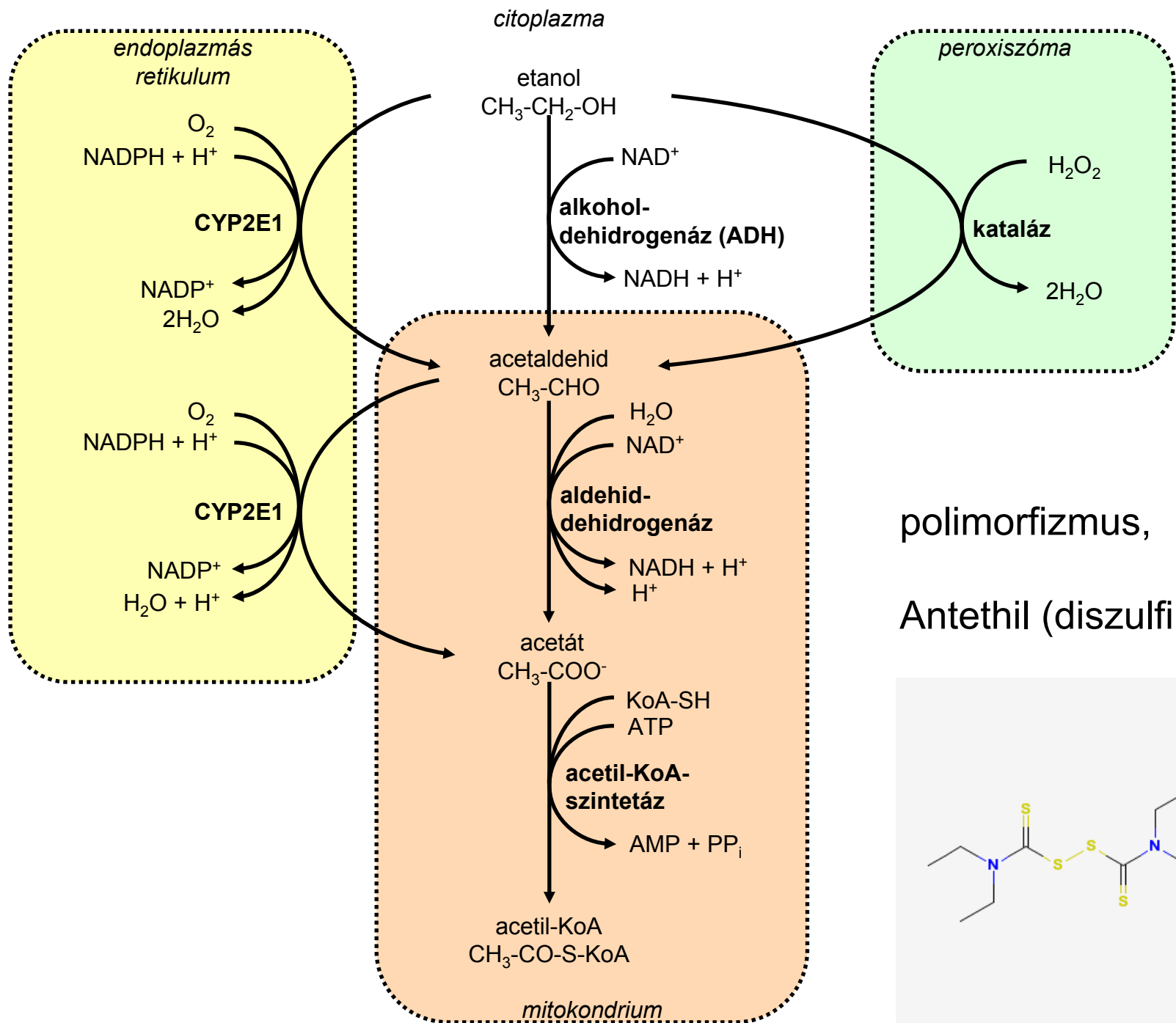
*ATP-
szintézis*

H^+

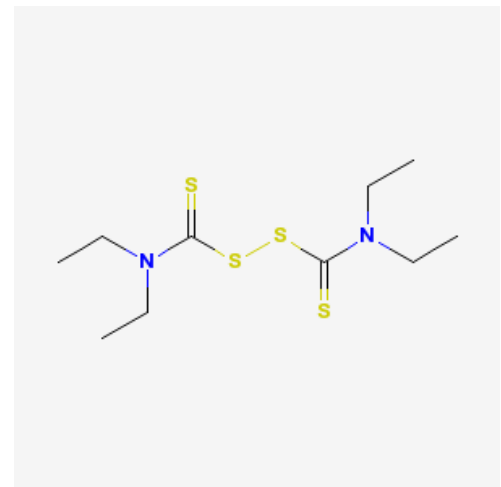
ATP

mitokondrium





polimorfizmus,
Antethyl (diszulfiram)



szénhidrátok

fehérjék

lipidek

poliszaharidok

zsír, foszfolipidek

galaktóz

glukóz

fruktóz

aminosavak

glicerín

zsírsavak

glikolízis

piruvát

etanol

acil-KoA

légzési lánc

citoplazma

piruvát

PDH

acetyl-KoA

β -oxidáció

acil-KoA

O_2

H_2O

ADP + P_i

H^+

ATP

CO_2

citrátkör

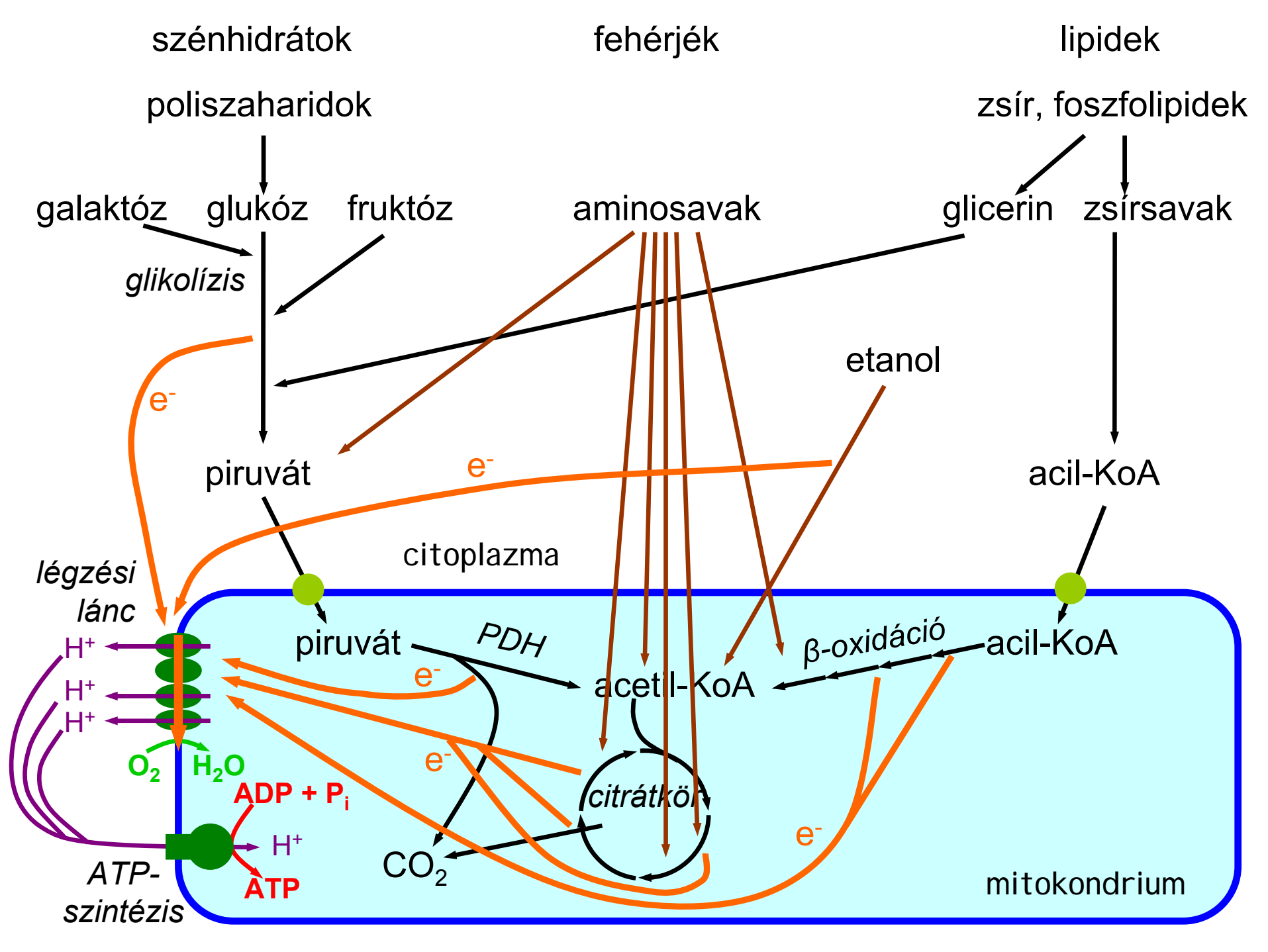
e^-

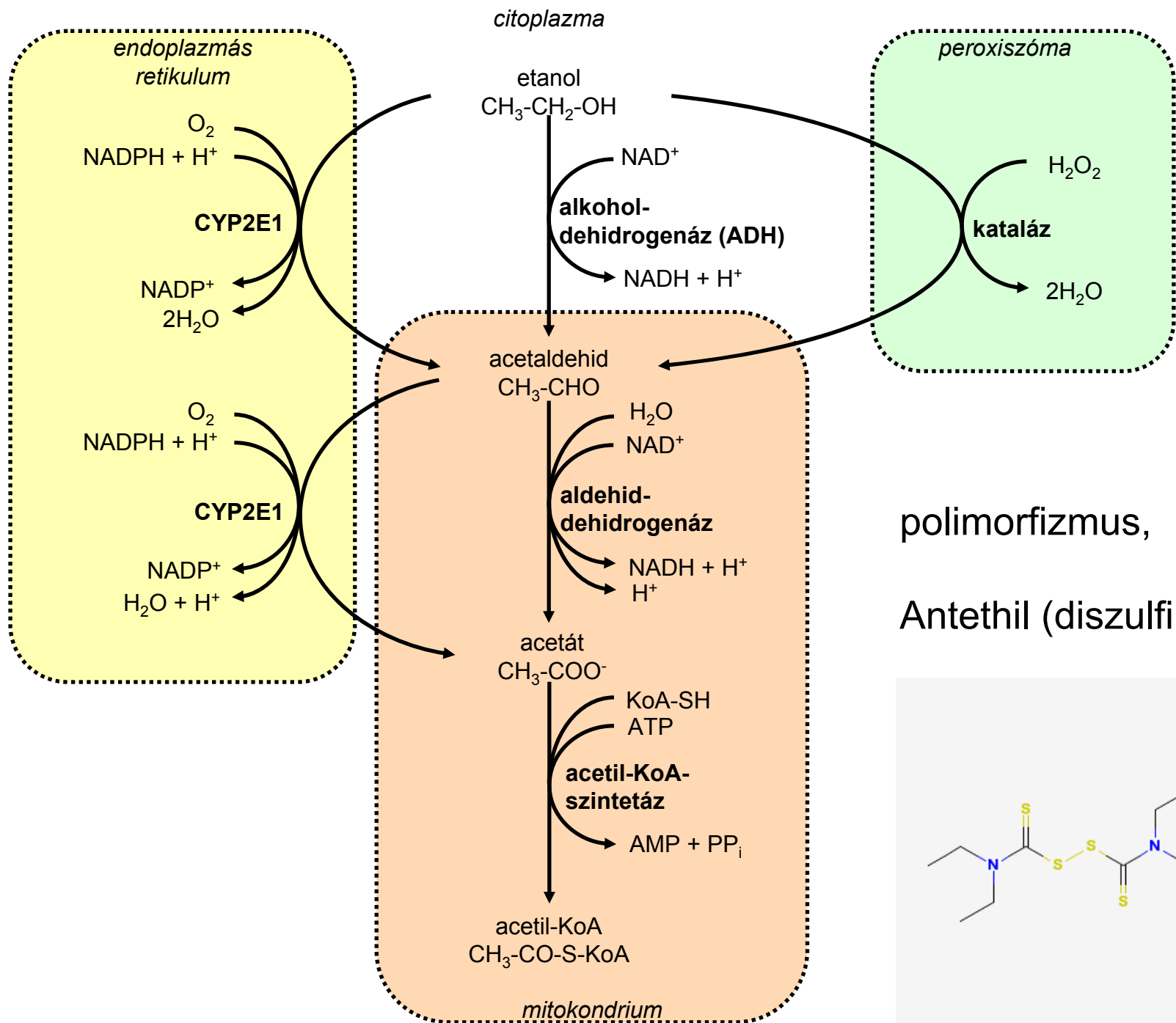
e^-

e^-

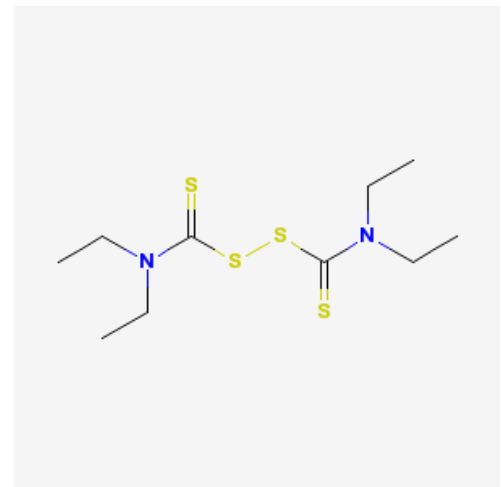
ATP-szintézis

mitokondrium

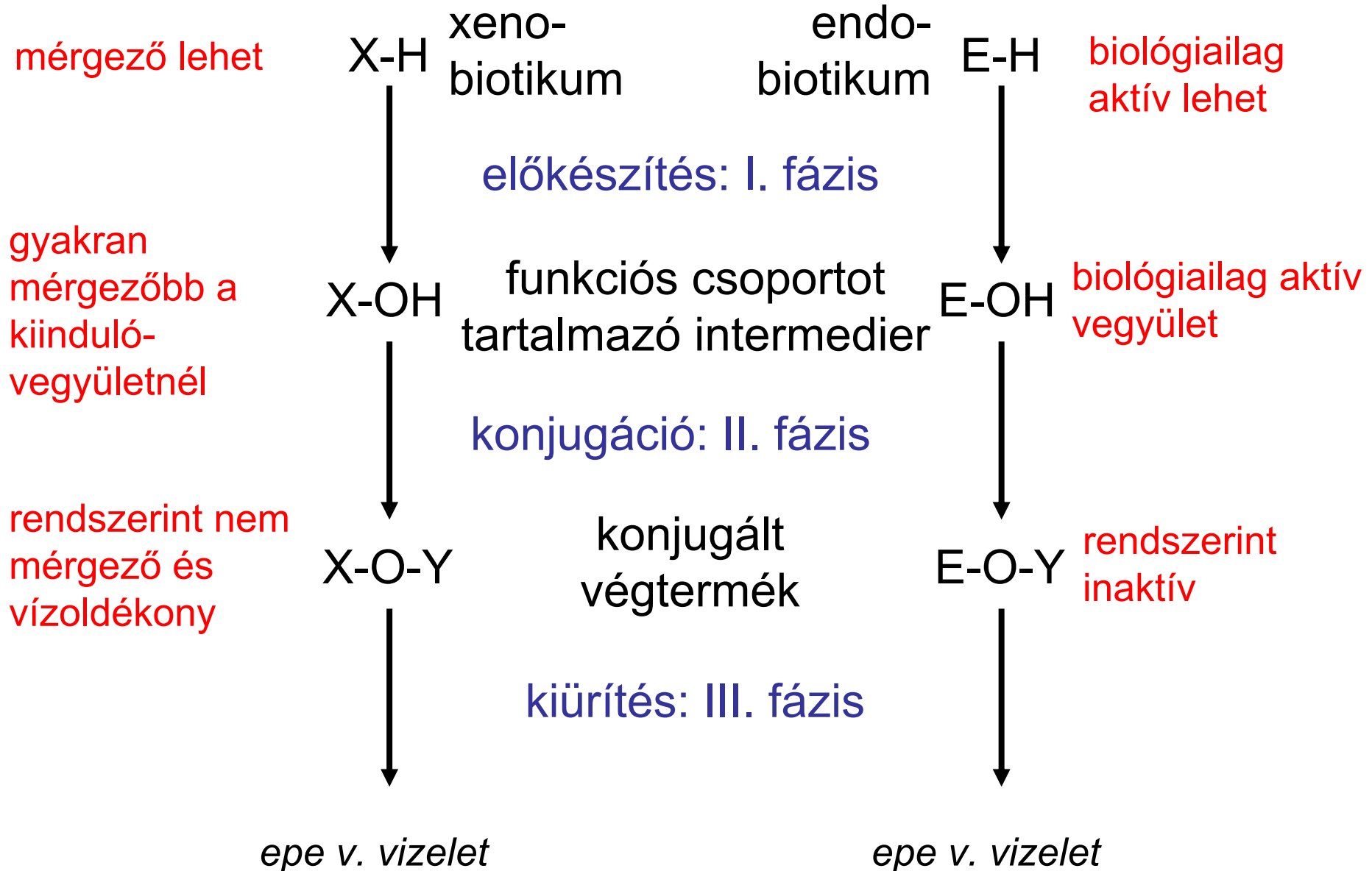




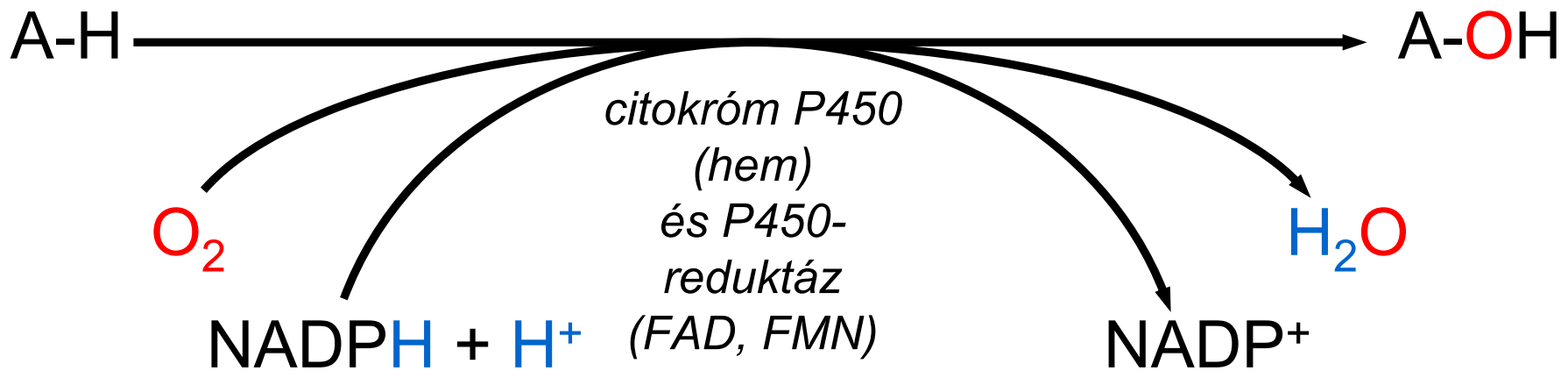
polimorfizmus,
Antethyl (diszulfiram)



A biotranszformáció fázisai

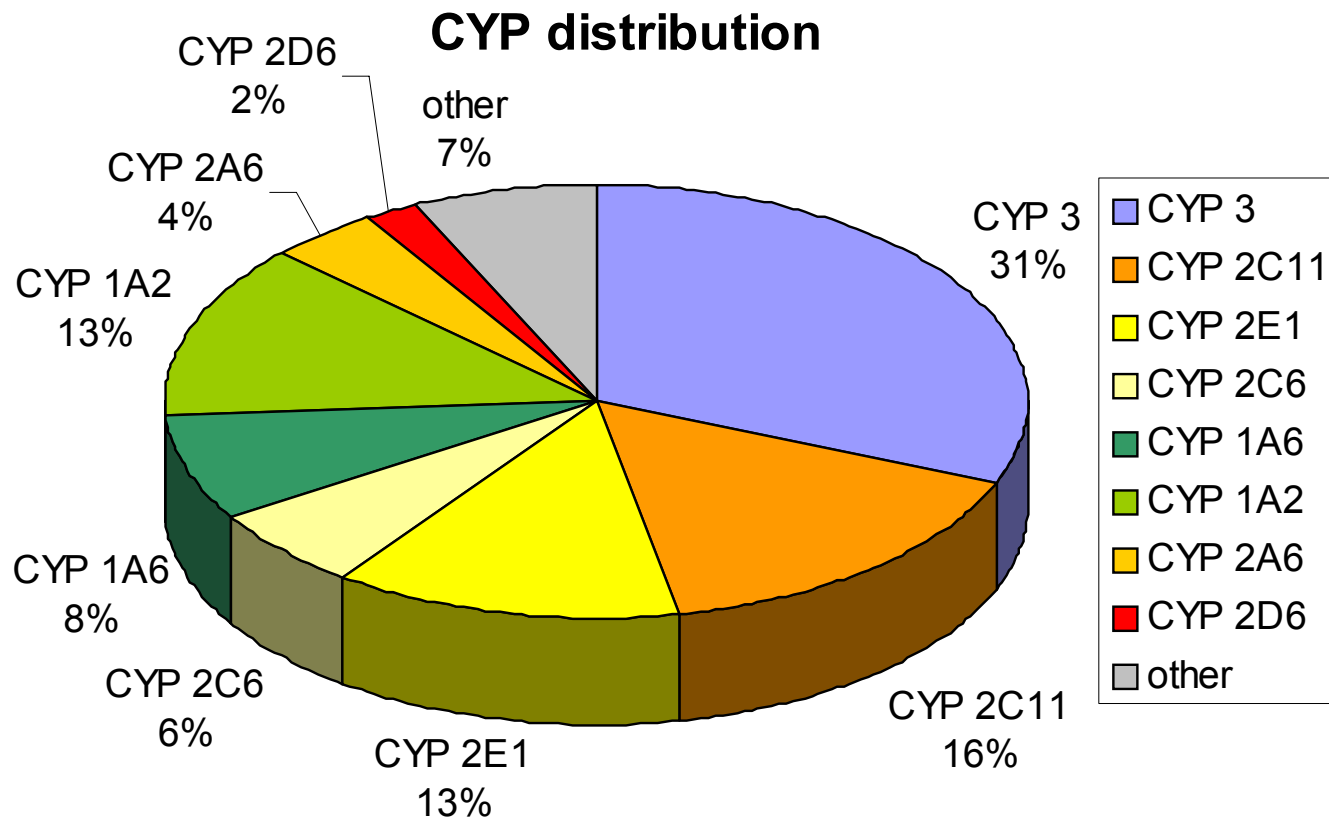


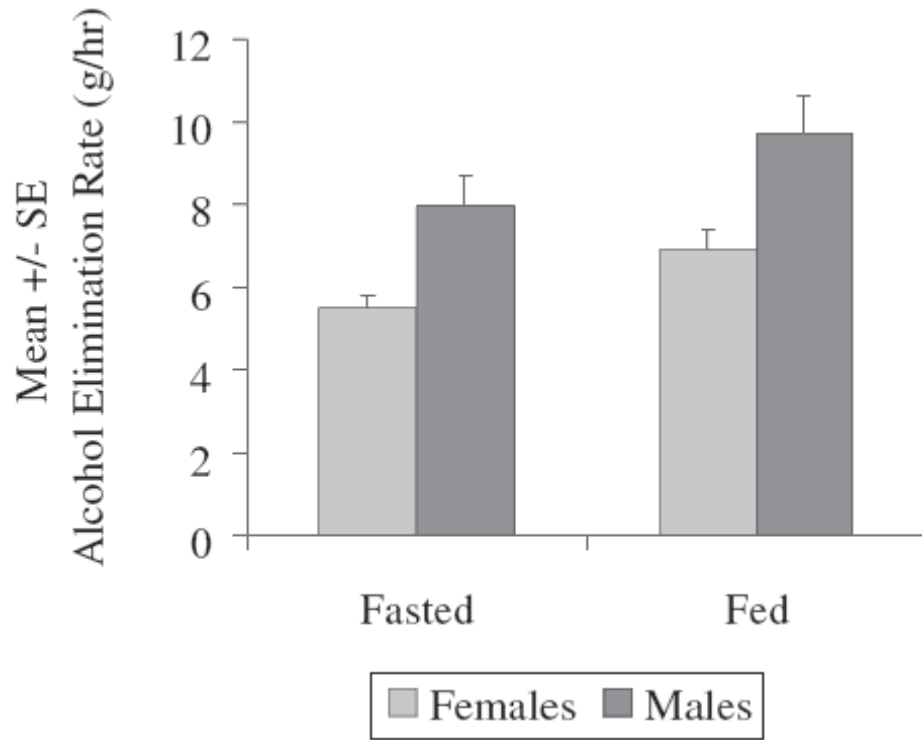
Citokróm P450 monooxygenáz és P450-reduktáz



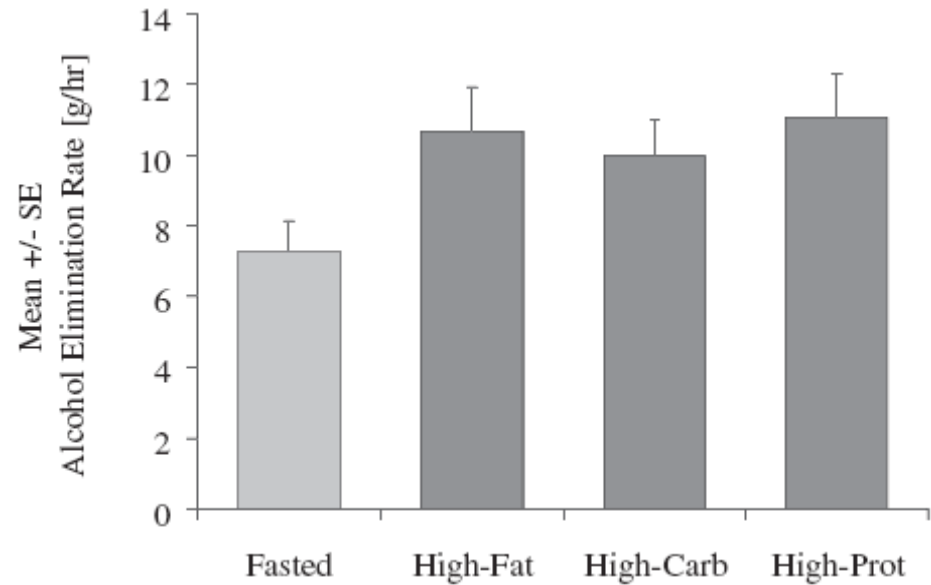
Citokróm P450 enzimek

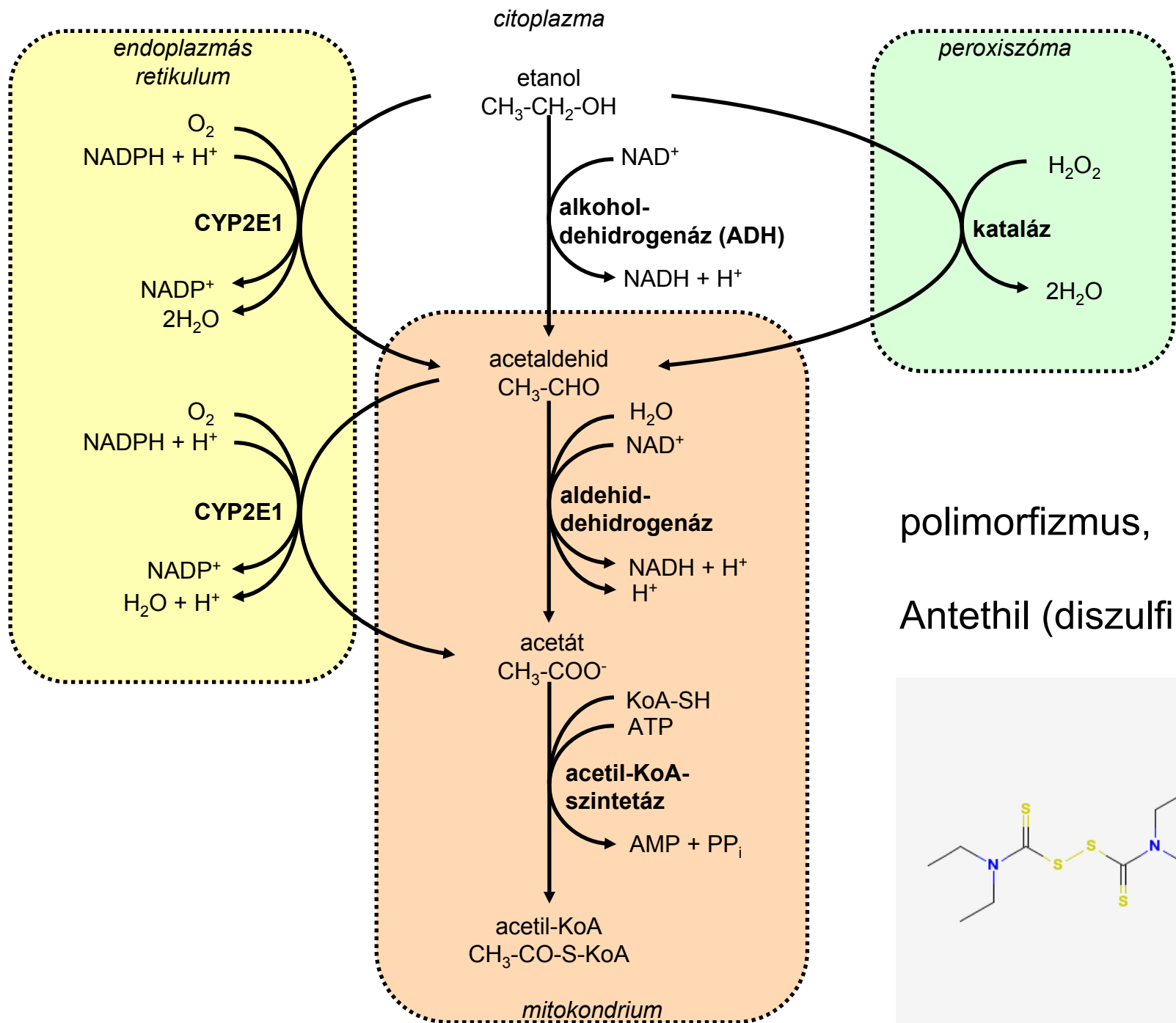
A CYP izoenzimek főleg a májban expresszálódnak



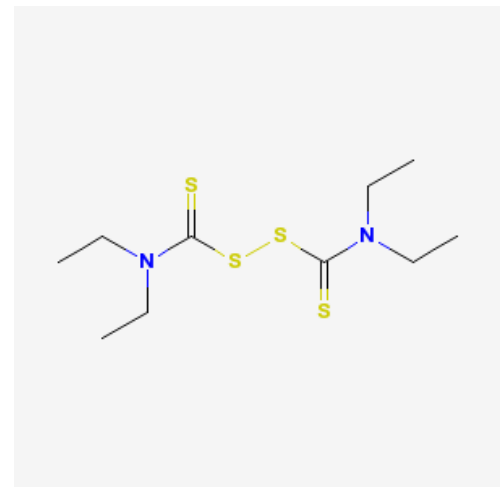


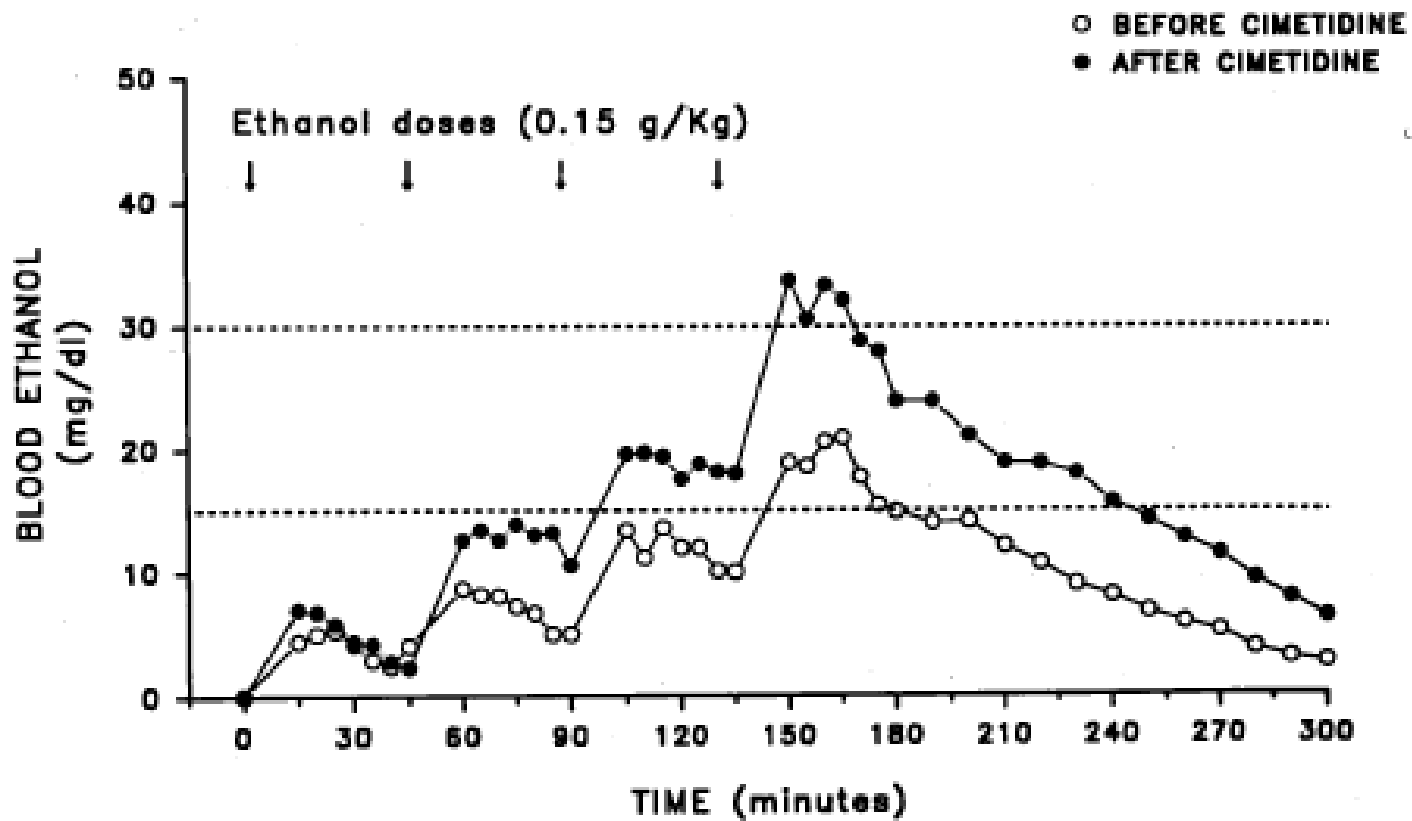
Az alkoholmetabolizmus sebessége



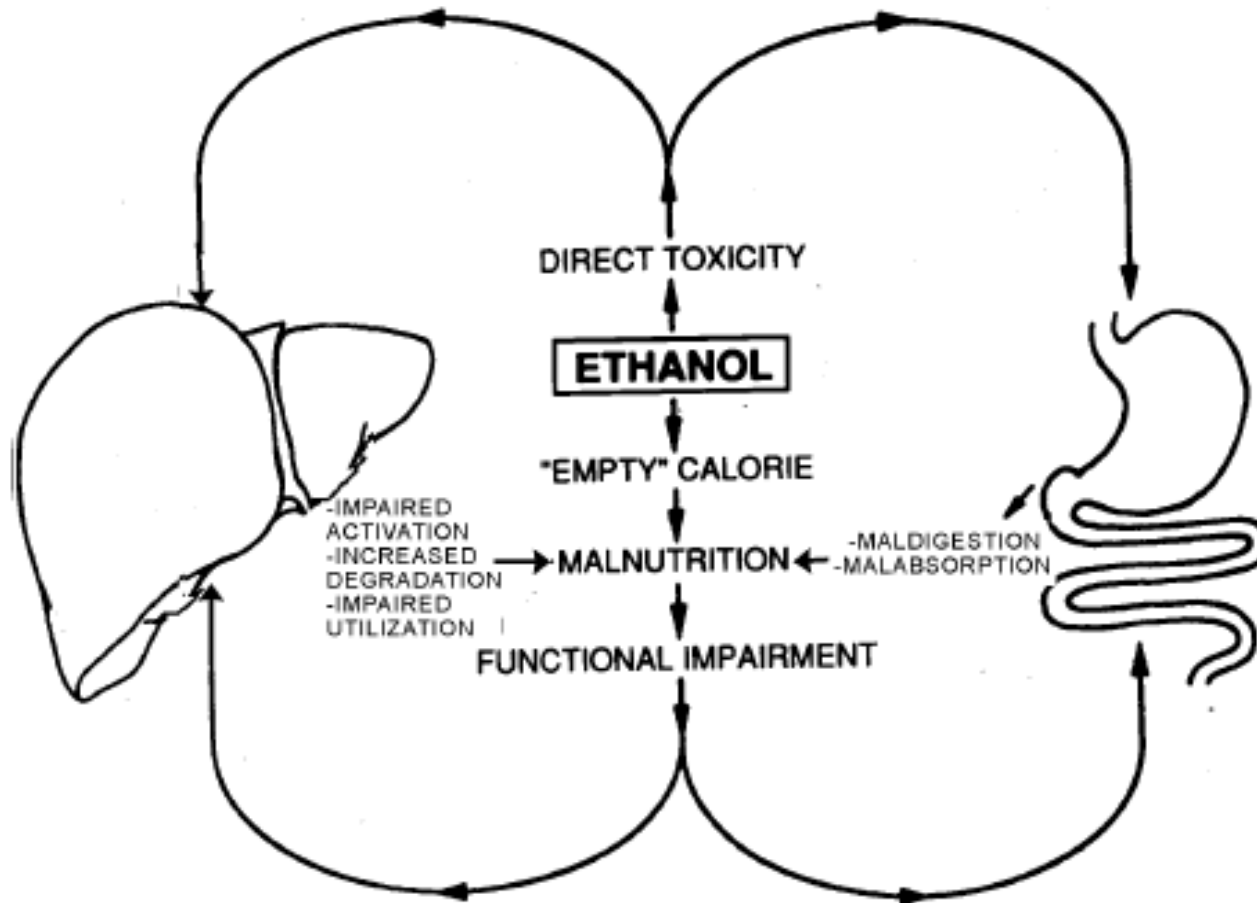


polimorfizmus,
Antethyl (diszulfiram)

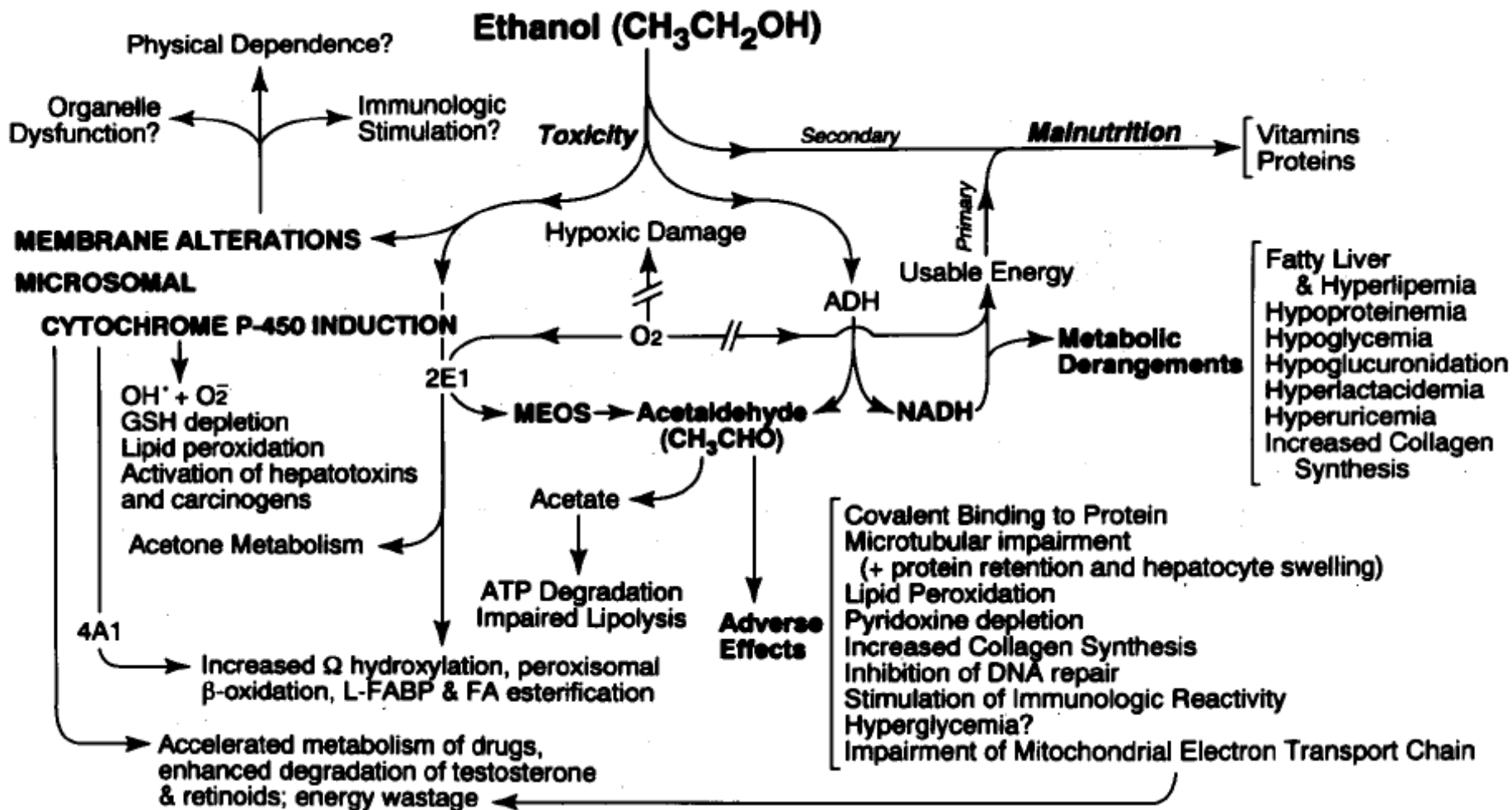




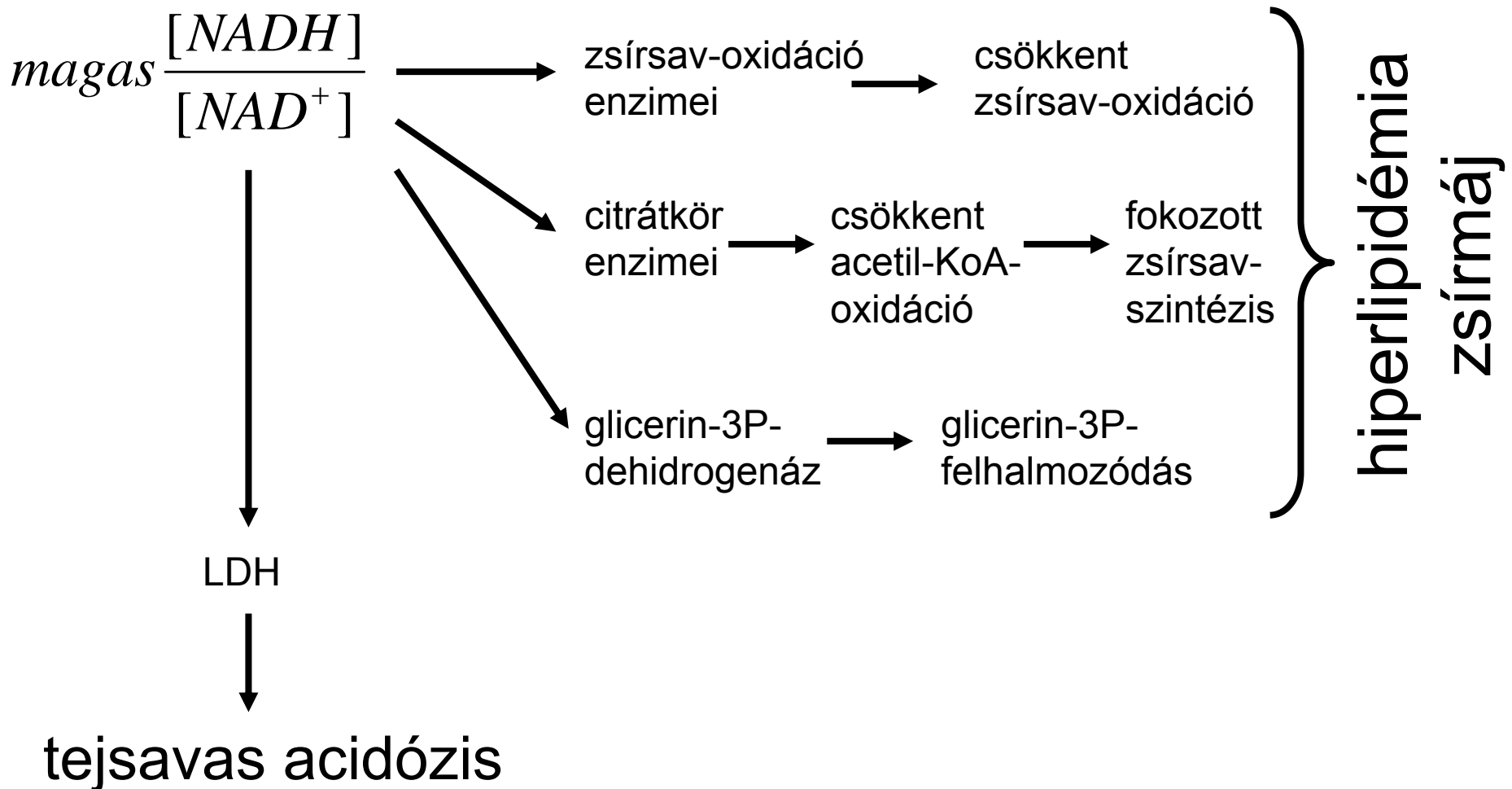
Toxikus hatások



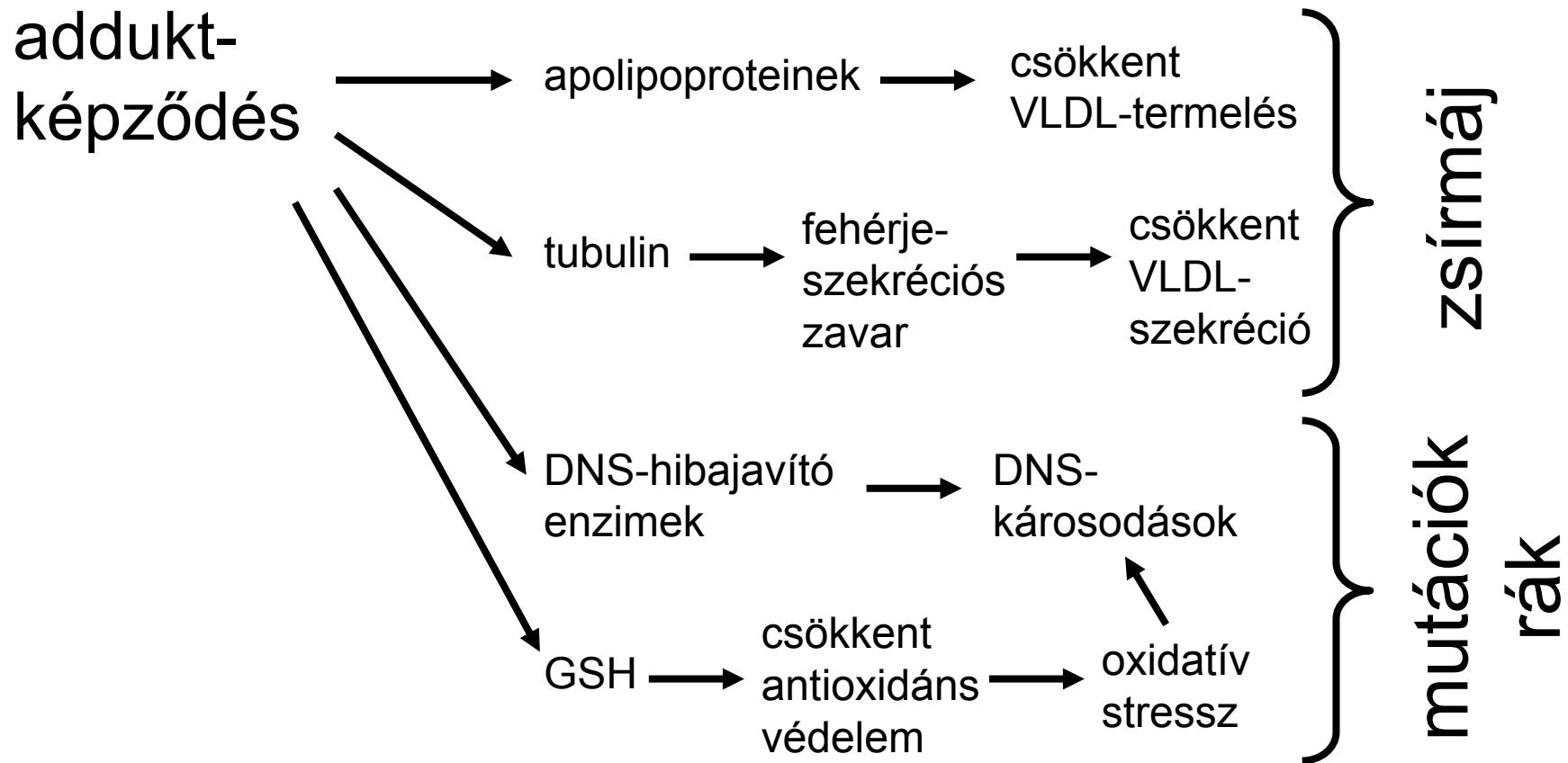
redox eltolódás
oxidatív stressz
acetaldehid-toxicitás



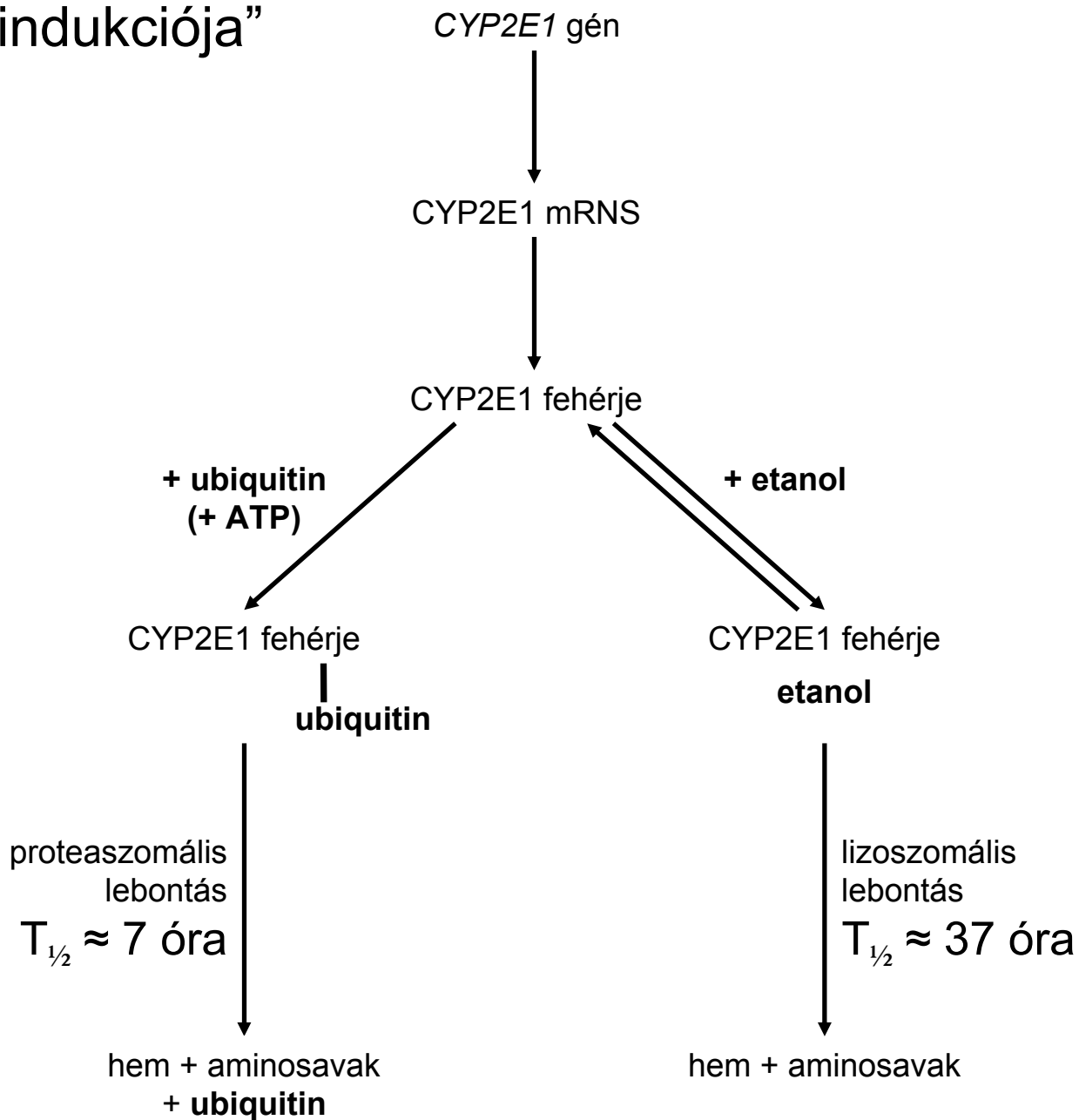
Az acetil-KoA-túlkínálat és a „redox shift” következményei



Az acetaldehidémia következményei



CYP2E1 „indukciója”

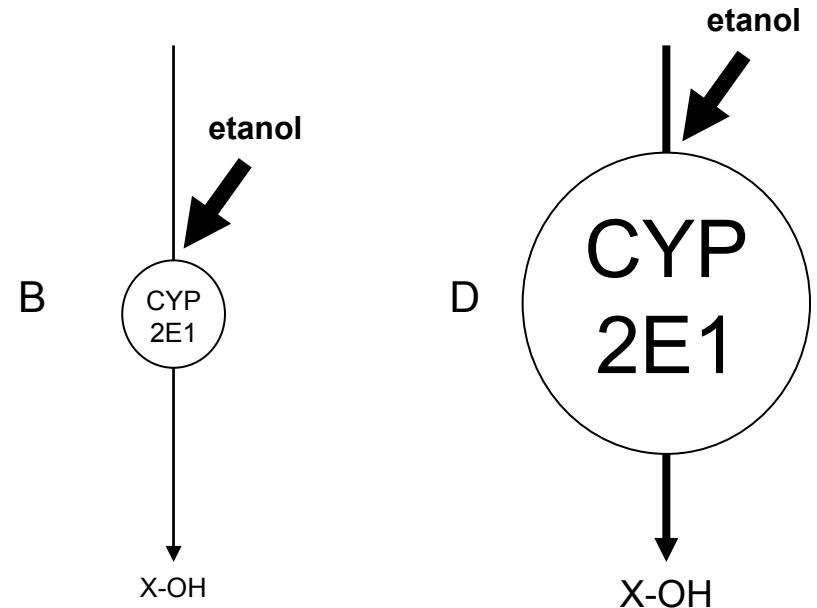
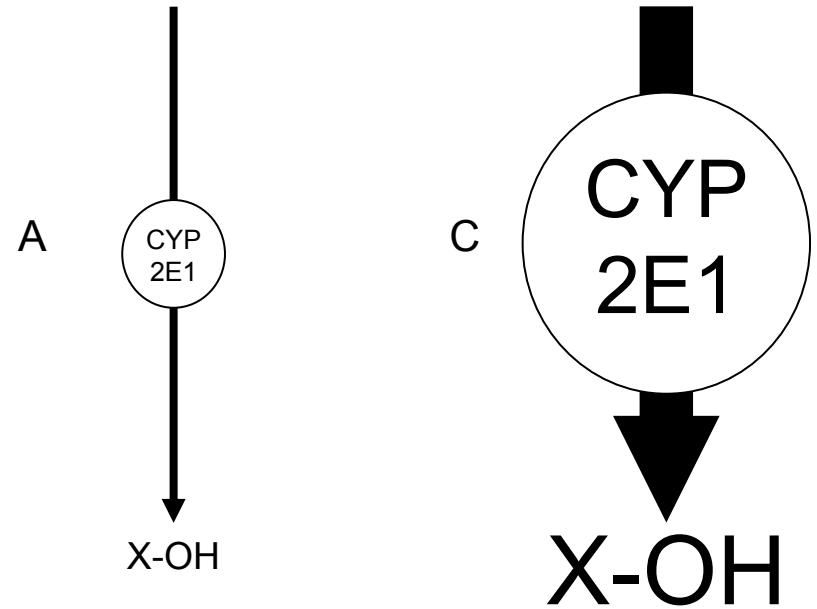


A CYP2E1 indukciójának következményei

- hipoxia
- oxidatív stressz
- mérgező intermedierek felhalmozódása
- a gyógyszer/hormon-metabolizmus megváltozása

Az etanol megzavarja a gyógyszer-metabolizmust

- A: nem iszákos és most sem ivott
- B: nem iszákos, de most ivott
- C: iszákos, de most nem ivott
- D: iszákos és most is ivott



The New York Times

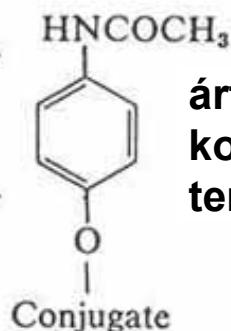
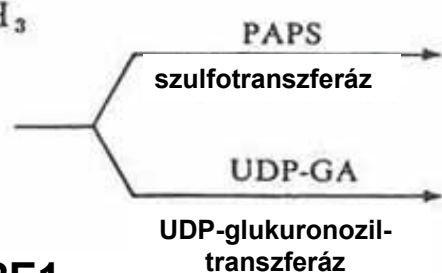
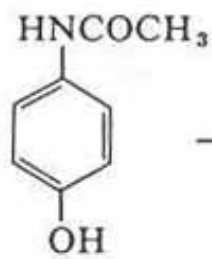
Warnings Proposed for Over-the-Counter Drugs

Published: December 20, 2006

More than 200 million Americans a year take products like Tylenol with acetaminophen, and overdoses cause up to 450 deaths a year from acute liver failure.

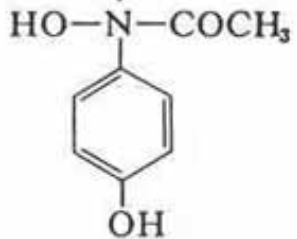
In addition to deaths associated with liver failure, acetaminophen is the leading cause of calls to poison control centers and is responsible for an estimated 56,000 emergency room visits and 2,600 hospitalizations every year.

acetaminofen



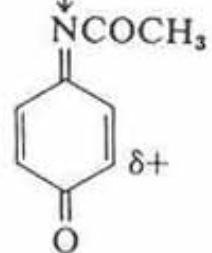
ártalmatlan
konjugált
termékek

NADPH
O₂
CYP2E1
(1A2, 3A4)



toxikus
intermedierek

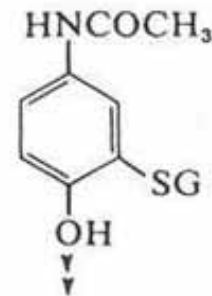
NAPQI
(N-acetyl-
p-benzoquinone
imine)



GSH



sejt-
makromolekula



ártalmatlan Cys / mercaptursav konjugátumok

Az acetaminofen
hepatotoxicitása

ROS-termelőzés
oxidatív stressz

Brand names

- Acephen®
- Anacin® Aspirin Free Maximum Strength Tablets®
- Capital® and Codeine
- Endocet®
- Excedrin P.M.® Caplets®
- Excedrin P.M.® Geltabs®
- Excedrin P.M.® Tablets
- Excedrin® Extra-Strength Caplets®
- Excedrin® Extra-Strength Tablets
- Excedrin® Migraine Caplets®
- Excedrin® Migraine Geltabs
- Excedrin® Migraine Tablets
- FeverAll® Children's
- FeverAll® Infants'
- FeverAll® Junior Strength
- Gelpirin®
- Genapap®
- Genapap® Children's
- Genapap® Drops Infant's
- Genapap® Extra Strength Caplets®
- Genapap® Extra Strength Tablets
- Genapap® Gel-Coat Caplets®
- Genebs®
- Genebs® Extra Strength Caplets®
- Genebs® Extra Strength Tablets
- Goody's® Extra Strength Tablets
- Goody's® Fast Pain Relief Tablets
- Goody's® Headache Powders
- Liquiprin® Drops
- Roxicet®
- Supac®
- Tylenol®
- Tylenol® Arthritis Pain Extended Relief Caplets®
- Tylenol® Meltaways Children's
- Tylenol® Concentrated Drops Infant's
- Tylenol® Extra Strength Adult
- Tylenol® Extra Strength Caplets®
- Tylenol® Extra Strength Gelcaps®
- Tylenol® Extra Strength Geltabs®
- Tylenol® Extra Strength Tablets
- Tylenol® Meltaways Junior Strength
- Tylenol® Suspension Children's
- Tylenol® with Codeine Elixir
- Tylenol® with Codeine No. 3
- Tylenol® with Codeine No. 4
- Tylox®
- Vanquish® Caplets®
- Wygesic®

Brand names of combination products

- Allerest® No Drowsiness containing Acetaminophen and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Axocet® containing Acetaminophen and Butalbital
- Benadryl® Severe Allergy and Sinus Headache Maximum Strength Caplets® containing Acetaminophen, Diphenhydramine Hydrochloride, and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Bupap® containing Acetaminophen and Butalbital
- Dristan® Cold No Drowsiness Formula Maximum Strength Caplets® containing Acetaminophen and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Duradrin® containing Acetaminophen, Dichloralphenazone, and Isometheptene Mucate
- Excedrin® Aspirin-Free Caplets® containing Acetaminophen and Caffeine
- Excedrin® Aspirin-Free Gellabs® containing Acetaminophen and Caffeine
- Excedrin® Quicktabs® containing Acetaminophen and Caffeine
- I.D.A.® containing Acetaminophen, Dichloralphenazone, and Isometheptene Mucate
- Mido® Menstrual Formula Maximum Strength Caplets® containing Acetaminophen, Caffeine, and Pyrilamine Maleate
- Mido® Menstrual Formula Maximum Strength Gellabs® containing Acetaminophen, Caffeine, and Pyrilamine Maleate
- Mido® PMS Maximum Strength Caplets® containing Acetaminophen, Pamabrom, and Pyrilamine Maleate
- Mido® PMS Maximum Strength Gellabs® containing Acetaminophen, Pamabrom, and Pyrilamine Maleate
- Mido® Teen Menstrual Formula Caplets® containing Acetaminophen and Pamabrom
- Midrin® containing Acetaminophen, Dichloralphenazone, and Isometheptene Mucate
- Ornex® Caplets® containing Acetaminophen and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Ornex® Maximum Strength Caplets® containing Acetaminophen and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Pamprin® Maximum Pain Relief Caplets® containing Acetaminophen, Magnesium Salicylate, and Pamabrom
- Pamprin® Multi-Symptom containing Acetaminophen, Pamabrom, and Pyrilamine Maleate
- Percogesic® containing Acetaminophen and Phenyltoloxamine Citrate
- Percogesic® Extra Strength Caplets® containing Acetaminophen and Diphenhydramine Hydrochloride
- Phrenilin® containing Acetaminophen and Butalbital
- Phrenilin® Forte containing Acetaminophen and Butalbital
- Preamsyn PMS® Caplets® containing Acetaminophen, Pamabrom, and Pyrilamine Maleate
- Sedapap® containing Acetaminophen and Butalbital
- Sinarest® No Drowsiness Tablets containing Acetaminophen and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Sine-Off® Maximum Strength No Drowsiness Formula Caplets® containing Acetaminophen and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Sinutab® containing Acetaminophen and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Sinutab® Sinus Medication Maximum Strength Without Drowsiness Tablets containing Acetaminophen and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Sominex® Pain Relief Formula containing Acetaminophen and Diphenhydramine Hydrochloride
- St. Joseph® Cold Tablets for Children containing Acetaminophen and Phenylpropranolamine Hydrochloride
- Sudafed® Sinus & Headache Caplets® containing Acetaminophen and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Sudafed® Sinus & Headache Maximum Strength Tablets containing Acetaminophen and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Tylenol® Allergy Sinus NightTime Maximum Strength Caplets® containing Acetaminophen, Diphenhydramine Hydrochloride, and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Tylenol® Flu NightTime Maximum Strength Gellabs® containing Acetaminophen, Diphenhydramine Hydrochloride, and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Tylenol® PM Extra Strength Caplets® containing Acetaminophen and Diphenhydramine Hydrochloride
- Tylenol® PM Extra Strength Gellabs® containing Acetaminophen and Diphenhydramine Hydrochloride
- Tylenol® PM Extra Strength Tablets containing Acetaminophen and Diphenhydramine Hydrochloride
- Tylenol® Sinus Medication Maximum Strength Gellabs® containing Acetaminophen and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Tylenol® Sinus Medication Maximum-Strength Caplets® containing Acetaminophen and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Tylenol® Sinus Medication Maximum-Strength Gellabs® containing Acetaminophen and Pseudoephedrine Hydrochloride
- Tylenol® Women's Caplets® containing Acetaminophen and Pamabrom
- Ultracet® containing Acetaminophen and Tramadol Hydrochloride
- Women's Tylenol® Menstrual Relief Caplets® containing Acetaminophen and Pamabrom