

Alkoholmetabolismen

PETER ERIKSSON

Alkoholomsättningen påverkar i stort sett alla alkoholrelaterade effekter. I denna översikt behandlas alkoholens farmakokinetik och nedbrytning, hur dessa fysiko-kemiska processer är kopplade till alkoholens effekter samt betydelsen av genetiska faktorer. Farmakokinetiken, som består av absorption, fördelning och eliminering, bestämmer alkoholkoncentrationen. Koncentrationen i sin tur är avgörande för alkoholens effekter *per se*, vilka bestämmer graden av berusning och påföljande baksmälla. Nedbrytningen sker genom oxidation i två faser, först till acetaldehyd och sedan till ättiksyra. Dessa genetiskt betingade kemiska reaktioner inhiberar sockerbildningen, fettsyornas oxidation och nedbrytningen av steroidhormonerna i levern, vilket kan leda till hypoglykemi, fettbildning respektive förstärkande eufori. Acetaldehyd förorsakar såväl obehagliga som euforiska effekter, som på lång sikt kan leda till vävnadsskador, cancer och beroende.

Inledning

Etylalkohol (etanol, alkohol) är ett kontroversiellt ämne, som kan ses både som livsmedel och som beroendeframkallande drog med en mängd skadliga effekter. Alla alkoholrelaterade effekter uppkommer från alkoholen *per se* och/eller från alkoholmetabolismen. Alkoholen hör till de allra mest undersökta ämnen som påverkar människans funktioner. Avsikten med denna översikt är att närmare beskriva alkoholmetabolismen med dithörande kontext.

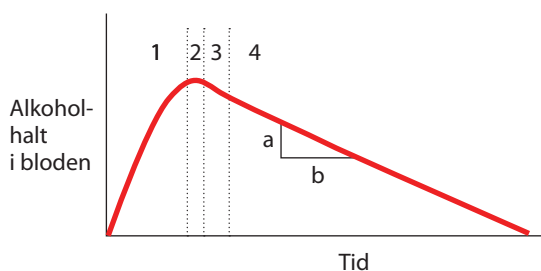
Alkoholens farmakokinetik

Absorption

Alkoholens absorption karaktäriserar den första fasan av blodalkoholkurvan som be-

skriver alkoholens farmakokinetiska profil (Figur 1). I normala dryckessituationer sker absorptionen till största delen (ca 80 procent) i tolvfingertarmen och tunntarmen, i magsäcken (ca 20 procent) (1) samt mera marginellt redan i munnen och matstrupen. Alkoholens kemiska egenskap, stor vattenlöslighet, möjliggör snabb passiv diffusion genom tarmkanalens och magsäckens cellväggar. Härigenom förs alkoholen direkt ut i de omgivande blodkärlen, som förenas i portvenen på vägen till levern.

Många faktorer påverkar alkoholens absorption. Alkoholens styrka påverkar proportionellt sett absorptionshastigheten och den följer den passiva diffusionens princip, som innebär att hastigheten korrelerar positivt med koncentrationsskillnaderna vid diffusionssätet. I vissa fall, i synnerhet vid



Figur 1. Blodalkoholkurvan. 1: Absorptionsfasen, 2: Jämviktsfasen, 3: Fördelningsfasen, 4: elimineringsfasen. Elimineringshastigheten representeras av $a/b = \text{Widmarks } \beta\text{-faktor}$.

FÖRFATTAREN

Peter Eriksson verkar som docentforskare i folkhälsovetenskap vid Helsingfors universitet och forskare emeritus vid Institutet för hälsa och välfärd. Hans forskning är biomedicinskt inriktad och berör acetaldehydämnetsomsättningen och alkoholen effekt på testosteron och deras relevans för uppkomsten av cancer och alkoholberoende.

ovant och snabbt drickande av starka alkoholdrycker, kan pylorusmuskeln stängas, varvid transporten av alkohol till tarmkanalen stoppas och alkoholabsorptionen förlängs. I dessa fall följer vanligen illamående med kräkning.

Näringstillståndet påverkar i hög grad alkoholabsorptionen. Födointag innan eller under alkoholförtäringen sänker betydligt absorptionshastigheten, i synnerhet gällande de starkare dryckerna. Sänkningen hänger även samman med matens innehåll och mängd och med att alkoholens passage vidare till tarmen går långsammare. Av matens innehåll, protein, fett eller kolhydrat, antas kolhydrater mest påverka alkoholabsorptionen. Från öl och andra drycker med låg alkoholhalt påverkas den av maten främst vid vätskebrist eller fasta. Normal absorptionstid varierar mellan 0,5 och 1,5 timmar. Vid fasta, vätskebrist eller små alkoholmängder är absorptionstiden betydligt kortare. Vid måltid och större alkoholmängder kan absorptionstiden stiga till 3–4 timmar. Absorptionshastigheten har stor inverkan på alkoholens toppkoncentration, som i sin tur påverkar alkoholmetabolismen och alkoholeffekterna.

Alkohol kan också absorberas genom frisk hud. Effekten är minimal men den ökar vid hudskada. Betydligt snabbare absorberas alkohol genom inandning. Den praktiska betydelsen av dessa upptagsformer är dock minimala.

Fördelning

Omedelbart efter att alkoholen har tagits upp i blodet börjar alkoholen också fördelas i kroppens olika delar. Blodet transporterar snabbt alkoholen, som diffunderas i hela kroppens vätskefas. Till en början domineras den stigande blodalkoholkurvan av absorptionen (fas 1, Figur 1). Så småningom, normalt efter 15–120 minuter, beroende på alkoholmängden och absorptionshastigheten, uppstår ett tillstånd då absorption och fördelning av alkohol är ungefär lika stora, vilket representerar blodalkoholkurvas jämviktsfas då alkoholen uppnått den maximala koncentrationen (fas 2, Figur 1). Efter denna fas sjunker blodets alkoholkoncentration relativt snabbt tills absorptionen och fördelningen avslutats (fas 3, Figur 1).

Fördelningen av alkoholen sker huvudsakligen i kroppsvätskornas vattenfas. Endast en liten del av alkoholen löser sig i kroppens fettvävnad. På grund av att män och kvinnor har olika vätske- och fettbalanser, hos män cirka 60 procent och hos kvinnor cirka 50

procent vatten (1), fördelar sig alkoholen vanligtvis olika hos könen. Därtill kommer i medeltal mindre kroppsvikt hos kvinnor än hos män, vilket tillsammans orsakar stora medelskillnader mellan könen, 20–30 procent i alkoholhalt. Detta förklarar också varför kvinnor lättare drabbas av alkoholrelaterade skador.

Vävnader med mer aktivt blodomlopp, t.ex. lever, njure, lungor, hjärta och hjärna, har en snabbare alkoholfördelning än t.ex. muskelvävnad och urinblåsa, där blodomloppet inte är lika snabbt. Den slutgiltiga alkoholfördelningen är direkt proportionell med vattenhalten, vikt/viktprocent ca 99,5 (saliv och svett), ca 99,0 (cerebrospinalvätska), 98,5 (urin) och ca 80,0 (blod).

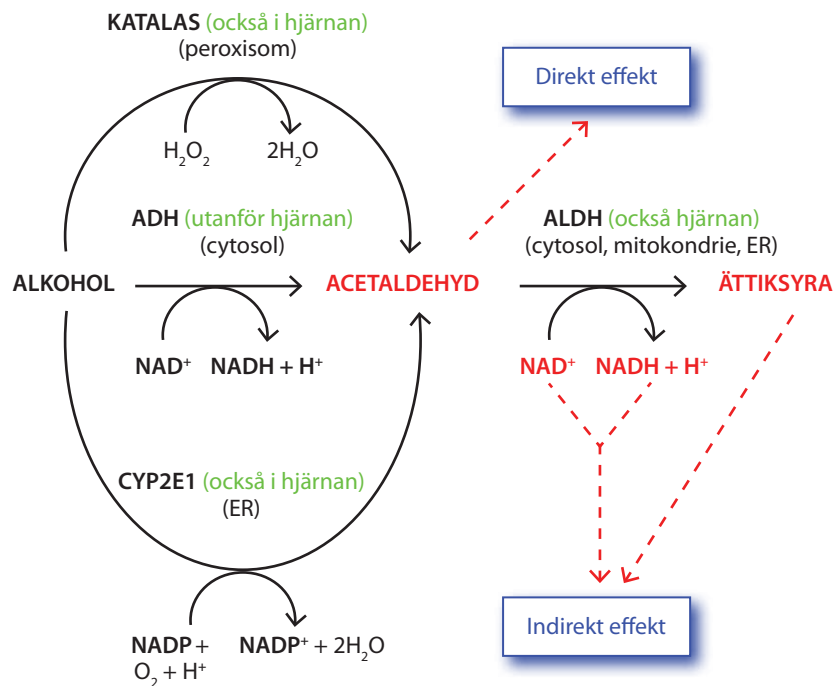
Eliminering

Omedelbart efter att alkoholen absorberas börjar den också elimineras. När absorptions- och fördelningsfaserna har passerats, minskar blodets alkoholhalt med mer eller mindre konstant hastighet oberoende av alkoholhalten i blodet (elimineringsfasen). Undantagen är endast alldeles i början och i slutet av blodalkoholkurvan då alkoholkoncentrationerna är mycket låga. Elimineringen sker främst genom ämnesomsättningsreaktioner i levern (i medeltal ca 95 procent), delvis i matspjälkningskanalen och andra organ (5–15 procent). Dessutom elimineras små mängder alkohol direkt ur kroppen med andning, svett och urin (mindre än 5 procent).

Forskaren Widmark var den första som definierade en konstant (Widmarks β -faktor, Figur 1) för blodalkoholens jämna minskning per tidsenhet (fas 4, Figur 1) (2). Exempelvis β_{60} -faktorn, som uttrycker promillesänkning per timme används ännu idag för rättskemiska uträkningar. Faktorn kan beräknas ur formeln:

$\beta_{60} = \text{minskad alkoholmängd, g/timme} / (\text{vätskekoeficienten, ca 0,6 och 0,7 hos kvinnor respektive män, } \times \text{ kroppsvikten, kg}).$

I en normalsituation varierar β_{60} hos människan mellan 0,12 och 0,18 promille per timme (0,12–0,16 hos män och 0,14–0,18 hos kvinnor) (3). Widmarks faktor \times vätskekoeficienten är approximativt 0,1; den mängd alkohol som elimineras per timme är i medeltal 0,1 g per kg kroppsvikt. En människa som väger 60 kg eliminerar alltså ca 6 g alkohol per timme. Yttre faktorer som rörelse, vila, värme och kyla påverkar inte nämnvärt elimineringen. Undantag är stark nedkylning (hypotermi) och långvarig fasta, som minskar alkoholens



Figur 2. Alkoholmetabolismens reaktioner och lokaliseringar. ER: endoplasmatiska nätverket. För övriga förkortningar, se avsnittet Alkoholförbränning.

elimineringshastighet. Stort alkoholbruk ökar i allmänhet elimineringshastigheten rentav upp till det dubbla hos alkoholister. Däremot avtar alkoholförbränningen i levern vid levercirros.

Alkoholmetabolism

Endogen alkohol

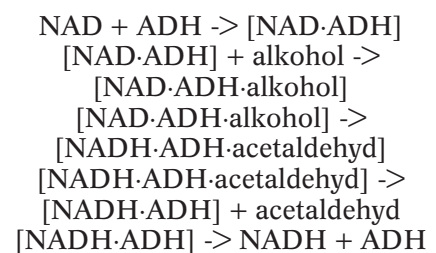
I motsats till de flesta andra droger är alkohol inte främmande för kroppen. Enligt människans normala metabola homeostas bildas alkohol kontinuerligt, främst genom mikrobernas jäsningsreaktioner i tarmkanalen. Små mängder bildas även i samband med organismens endogena metabolism. Den normala endogena alkoholkoncentrationen i det perifer blodomloppet beräknas variera mellan 0 och 0,017 mM (ca 0,008 promille) (4), vilket inte torde ha några signifikanta fysiologiska och farmakologiska effekter. Främst beror detta på att största delen av endogent bildat alkohol försvinner redan då den passerar levern första gången.

Alkoholförbränning

Nedbrytningen av alkohol börjar med att den oxideras till acetaldehyd (Figur 2). Reaktionen katalyseras av enzymet alkoholdehydrogenas (ADH). Olika former av ADH finns i nästan

alla former av levande organismer, mikrober, växter och djur. Hos människan finns enzymet ADH till största delen i levern samt i mindre utsträckning i matspjälkningskanalen, njurarna, lungorna, könsorganen, bröstvävnaden m.m. Däremot är enzymet nästan obefintligt i hjärnan. Mikrobernas ADH i matspjälkningskanalen spelar också en viss roll för oxidationen av alkohol.

Alkoholoxidationen sker i cellens lösliga del, cytosolen, enligt följande reaktionsschema:



I den första fasen fungerar NAD (nikotinamiddinukleotid) som koenzym, som är nödvändig för reaktionen. NAD binder sig först vid enzymet, som nu kan binda alkoholen. Härpå sker en oxideringsreaktion, där alkoholen överlämnar väte till NAD och samtidigt själv omvandlas till acetaldehyd. I nästa fas frisätts acetaldehyden från NADH·ADH·acetaldehyd-komplexet. I den

sista fasen frisätts ADH-enzymet, som nu är färdigt att på nytt binda sig vid NAD, och så fortsätter reaktionscykeln.

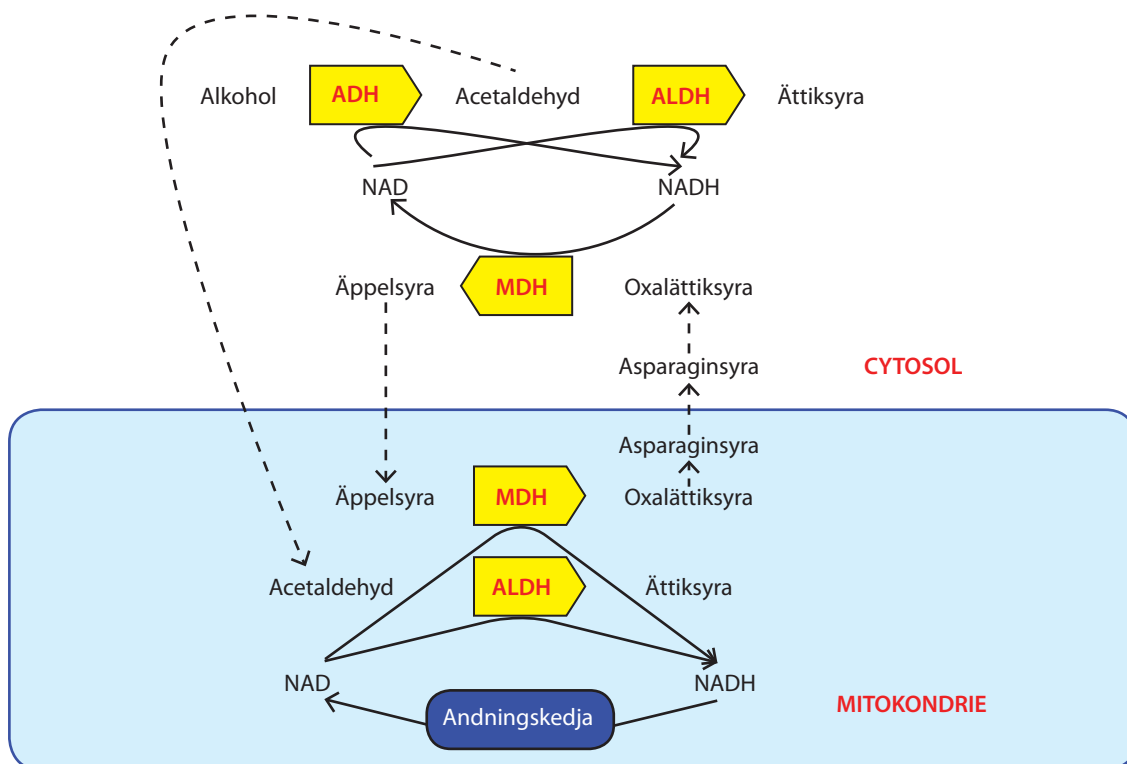
För att reaktionscykeln ska kunna fortsätta måste den reducerade NADH oxideras tillbaka till NAD. I cytosolen finns ingen direkt mekanism för reoxideringen. Däremot finns en sådan reoxidering i cellernas mitokondrier. Ett annat problem är att NAD och NADH inte kan penetrera mitokondriernas väggar. Lösningen på problemet ses i Figur 3. NADH-överskottet reducerar med hjälp av enzymet malatdehydrogenas oxalättiksyra till äppelsyra, varvid NAD frisätts. Äppelsyran i sin tur tränger in i mitokondrierna där den reduceras tillbaka till oxalättiksyra. Därmed frisätts NADH som oxideras till NAD i mitokondriernas andningskedja. Oxalättiksyran transporteras i form av asparaginsyra ut ur mitokondrierna och fullbordar cykeln genom att på nytt bilda oxalättiksyra i cytosolen.

Förutom ADH-systemet finns det också andra möjligheter för oxidering av alkohol. Den mest kända reaktionen sker via cytokrom P-450-enzymssystemet (CYP2E1) (Figur 2) (5), tidigare kallad MEOS (micro-

somal ethanol oxidizing system) (6). Denna reaktion sker i cellens endoplasmatiska nätverk (ER). Enzymet finns överallt i kroppens vävnader, också i hjärnan där ADH-systemet saknas. I motsats till ADH-systemet, som i stort sett katalyserar alkoholoxidationen med samma hastighet oberoende av alkoholkoncentrationen, är CYP2E1-systemets förbränningshastighet direkt proportionell mot alkoholkoncentrationen. I vanliga fall är andelen CYP2E1 rätt liten, men stiger betydligt vid högre alkoholkoncentrationer eller genom induktion p.g.a. långvarig hög alkoholkonsumtion.

Katalasenzymet, som förekommer i kroppens alla vävnader, kan också stå för en liten andel av alkoholförbränningen, vilket kan vara av betydelse för alkoholomsättningen, i synnerhet i hjärnan (7). För denna reaktion behövs det väteperoxid (Figur 2), vars ackumulering under normala förhållanden är minimal.

Övriga icke-oxidativa kemiska reaktioner för att eliminera alkohol har också påvisats. Här är det närmast fråga om esterbildning med fettsyror (8) och konjugering med glukuronsyran (glukuronisering) (9).



Figur 3. Regleringen av alkoholoxidationen i cellen. MDH: malatdehydrogenas. För övriga förkortningar, se avsnittet Alkoholförbränning.

Reglering av alkoholförbränningen

Alkoholoxidationen är en jämviktsreaktion där i princip både oxidering av alkohol till acetaldehyd och reducering från acetaldehyd till alkohol sker på samma gång. Oxidationen överväger i praktiken p.g.a. att acetaldehyden effektivt oxideras vidare till ättiksyra (Figur 2).

Den största enskilda reglerande faktorn för alkoholoxidationen är NADH/NAD-förhållandet, som ökar när alkohol förbränns. NADH/NAD-ökningen förorsakar brist på NAD, som behövs vid alkoholoxidationen. Kapaciteten i mitokondriernas andningskedja att reducera NADH till NAD utgör den avgörande faktor som bestämmer alkoholoxidationens hastighet. Andra processer, t.ex. ökning av fettsyror, vars oxidation tävlar om koenzymet NAD, kan bromsa alkoholens förbränningshastighet.

ADH-enzymernas olika katalytiska förmåga (aktivitet) påverkar i ringa grad alkoholoxidationen. Undantag är i början av absorptionsfasen, slutet av elimineringsfasen och i andra situationer med mycket litet alkoholdrickande där alkoholkoncentrationerna är låga, under cirka 0,1 promille.

Enligt jämviktsreaktionens balans bör också acetaldehydnivåerna påverka alkoholoxidationens hastighet. I praktiken betyder det att minskad acetaldehydoxidering, vilket höjer acetaldehydnivåerna, bör sänka alkoholens oxidationshastighet. Detta sker till en liten del, framför allt i situationer där alkoholkoncentrationen är så låg att ADH-aktiviteten påverkar reaktionshastigheten. I normala situationer, där alkoholens förbränningshastighet nästan totalt regleras av NAD/NADH-systemet, är det möjligt att effekten av minskad acetaldehydoxidering med förhöjd acetaldehydnivå samtidigt kompenseras av mindre belastning av NADH-bildningen.

I motsats till ADH-systemet kan alkoholförbränningen med hjälp av katalas- och CYP2E1-enzymerna påskyndas av högre alkoholkoncentrationer. Den samlade effekten blir dock ganska moderat p.g.a. att enzymerna endast spelar en biroll i den huvudsakliga alkoholförbränningen i levern. Däremot kan rollerna vara ombytta lokalt i andra organ med mindre ADH och mera av de andra enzymerna.

Olika tillstånd och andra agenter kan påverka alkoholförbränningshastigheten. Reaktionen kan bromsas under tillstånd av fasta där koncentrationen av fria fettsyror stiger, vars NAD-beroende oxidation tävlar med alkoholförbränningen. Långvarig fasta med proteinbrist och därmed även ADH-brist som

följd kan också bromsa alkoholförbränningen. ADH-aktiviteten kan också inhiberas med s.k. pyrazolämnen, som i vissa fall kan användas för behandling av metanol- och etylenglykolförgiftningar där ADH-reaktionen producerar farligt toxiska produkter (10). Sköldkörtelns roll för alkoholförbränningen är omtvistad. Å ena sidan verkar det primära hormonet tyroxin inhibera ADH-enzymet (11), men å andra sidan skapar överproduktion av tyroxin en form av hypermetabolism med ökad aktivitet av andningskedjan, vilket skulle kunna öka alkoholens oxidationshastighet (12). Helt klar är inte heller testosteronets roll vid alkoholoxidationen. Testosteronet har visat sig inhibera ADH1C (en av de tre huvudformerna av ADH, se avsnittet Alkohol- och acetaldehydmetabolismens genetik) men inte övriga alkoholdehydrogenasenzymerna i klass I (13). Än så länge har det inte påvisats att denna hämmande effekt skulle ha funktionell relevans för människans alkoholförbränning (14).

Det har visat sig vara svårt att försöka öka alkoholens förbränningshastighet. Ett av de få medlen har varit fruktos (fruktos). Ett stort akut intag av fruktos ökar alkoholens förbränningshastighet (15), men ökningen har inte visat sig ha positiva effekter. Tvärtom, här finns en möjlighet till negativa konsekvenser, möjligen p.g.a. att fruktos bevisligen ökar acetaldehydhalterna i organismen (16).

Acetaldehydens metabolism

Omedelbart efter att alkohol har oxiderats börjar också acetaldehyd oxideras till ättiksyra, vilket sker med hjälp av enzymet aldehyddehydrogenas (ALDH) och koenzymet NAD i cellens cytosol, endoplasmatiska nätverk och mitokondrier. I motsats till alkoholens jämviktsreaktion (oxidation/reduktion) går nedbrytningen av acetaldehyd nästan enbart åt oxidationshållet. Reaktionshastigheten påverkas av både enzymaktiviteten och mitokondriernas förmåga att nybilda NAD från NADH-överskottet.

Oxidationen av acetaldehyd är mycket effektiv. Över 99 procent av den acetaldehyd som bildas av alkoholen i levern oxideras genast vidare till ättiksyra i levern (17). Acetaldehydoxidationen kan hämmas med flera olika ämnen, av vilka läkemedlet disulfiram (Antabus) har varit mest effektivt p.g.a. stark irreversibel bindning med ALDH-enzymet (18). Koprin, som finns i grå bläcksvamp, inhiberar också effektivt ALDH (19). Många andra ämnen med liknande effekter har beskrivits i litteraturen.

Acetaldehyd har toxiska effekter och det är viktigt för organismen att så effektivt som möjligt eliminera ämnet. Det har beräknats att mindre än 0,5 procent av i levern bildad acetaldehyd under normal alkoholmetabolism kommer ut i stora levervenen (upp till 68 μM) (17). Under normala omständigheter (ingen ALDH-inhibition, leverskada eller inducerad ökning av alkoholens förbränningshastighet) kan acetaldehyd inte uppmätas i perifert blod hos män (17). Hos kvinnor har nivåer upp till ca 8 μM uppmätts under perioder av höga östrogenhalter (endogena eller vid bruk av syntetiska östrogener) (20). Hos östasiatiska individer med inhiberad ALDH har höga acetaldehydkoncentrationer uppmätts, upp till ca 250 μM (17).

Alkohol- och acetaldehydmetabolismens genetik

ADH-enzymerna uppträder i olika genetiska former, som under evolutionens lopp utvecklats åt olika håll hos mänskopopulationerna. Hos människan indelas de genetiskt olika ADH-enzymerna i klasser (I–V), av vilka klass I innefattar de primära enzymerna för alkoholens oxidering i levern. Klass I innehåller tre olika isoenzymer, som kodas av generna *ADH1A*, *B* och *C*. Allt som allt kodar minst sju olika gener, alla belägna nära varandra i kromosom 4, de olika formerna av ADH. Funktionellt relevant polymorfism (genvariation) har främst hittats i *ADH1B* och *C* enzymerna. Allelen *ADH1B*2* kodar för ADH med mångfaldig katalytisk aktivitet jämfört med allelen *ADH1B*1*. Gällande *ADH1C* är det allelen *ADH1C*1* som gör ADH-enzymet mera aktivt (dock inte lika aktivt som *ADH1B*2*). Dessa stora genetiskt programmerade aktivitetsvariationer har dock föga effekt på själva alkoholnedbrytningens hastighet (se avsnittet Reglering av alkoholförbränningen).

Ett intressant faktum är, både beträffande enzymet *ADH1B*- och beträffande enzymet *ADH1C*, att frekvensen av de mest aktiva ADH-formerna ökar kontinuerligt, då man går från västerländska till österländska populationer. Ökningen är stor; normalfrekvensen av genotyperna *ADH1B*1/*2* och **2/*2* varierar 0–13 procent respektive 0 procent i Europa (endast ca 2 procent respektive 0 procent i Finland) jämfört med Östasien (Kina, Korea och Japan) med 15–60 procent respektive 8–83 procent. Motsvarande frekvenser gällande individer

med genotyperna *ADH1C*1/*2* och **1/*1* varierar 40–72 procent respektive 18–50 procent i Europa (45 procent respektive 40 procent i Sverige) och 2–27 procent respektive 73–98 procent i Östasien. (21)

Samma regel som ovan gällande genetiskt bestämda högre enzymaktiviteter hos asiatiska populationer har också upptäckts hos *CYP2E1*-enzymet (22). Exempelvis frekvensen av individer med allelen *C₂*, som antas koda för ett mer aktivt enzym jämfört med allelen *C₁*, varierar 4–11 procent för genotyp **C₁/*C₂* och 0–1 procent för genotyp **C₂/*C₂* i europeiska populationer. Motsvarande frekvenser i östasiatiska folkgrupper är 29–35 procent och 3–5 procent för genotyp **C₁/*C₂* respektive **C₂/*C₂*. Frekvensskillnader i genvariationen gällande katalasenzymets funktionella aktivitet har ännu inte utretts.

Alkoholoxidationens andra steg, oxideringen av acetaldehyd, har visat sig vara mycket känsligt för funktionella genvariationer i *ALDH*-enzymet. Hittills har ungefär 20 olika *ALDH*-gener hittats. Av dem spelar de som kodar för *ALDH1A1* i cytoplasman och *ALDH2* i mitokondrierna huvudrollen vid acetaldehydens oxidation i levern och andra organ. Den höga effektiviteten (över 99 procent) av acetaldehydoxideringen i levern förklarar varför små genetiskt betingade förändringar av oxideringsskapaciteten påverkar organismens acetaldehydnivåer i så hög grad. Till exempel en två procents försämring av acetaldehydoxidationen ökar minst trefaldigt den utkommande acetaldehydkoncentrationen från levern.

En välkänd genförändring, allelen *ALDH2*2*, som inaktiverar enzymet *ALDH2*, minskar dramatiskt oxideringen av acetaldehyd i mitokondrierna. Resultatet blir stora ökningar i kroppens acetaldehydkoncentrationer vid alkoholbruk. I likhet med *ADH*-polymorfismens fördelning i olika mänskopopulationer, fördelas också allelen *ALDH2*2* ojämnt (21). I det här fallet är frekvensen av allelen *ALDH2*2* så gott som obefintlig i den europeiska populationen (0–3 procent och 0 procent i individer med genotyp **1/*2* respektive **2/*2*). Längre österut ökar frekvensen av allelen *ALDH2*2* och i de östasiatiska populationerna varierar frekvensen av genotyp *ALDH2*1/*2* 8–60 procent och 2–10 procent för genotyp **2/*2*. Uppenbarligen har denna genförändring, som hämmar oxideringen av acetaldehyd, i kombination med högaktiva *ADH*-varianter,

som ökar produktionen av acetaldehyd, varit till nytta under evolutionens lopp. Till vilken nytta är dock inte känt.

Alkohol- och acetaldehydmetabolismens effekter

Alkoholen per se

Alkoholens effekt *per se* antas främst vara den fysiko-kemiska anestetiska effekten (fyllan, berusningen) då alkoholmolekylen tränger sig in hjärncellernas vägg och hindrar transporten av nervimpulser. Ju högre alkoholhalt desto mer löser sig alkoholen in i cellväggen och till slut kan transporten av nervimpulser helt blockeras. En sådan alkoholförgiftning kan ofta vara dödlig.

En höggradig berusning leder ofta till baksmälla. Den är en följd av att hjärnans celler, som hunnit anpassa sig till alkoholens närvaro, nu på nytt måste anpassa sig till en normal situation, och det medför en rad symtom under baksmällan. Vid längre och större bruk av alkohol övergår baksmällan till abstinenssyndrom, vilka ofta kan leda till fysiskt beroende.

Forskarna har förgäves försökt hitta en specialreceptor där alkoholmolekylen specifikt kunde utöva sina effekter. Helt tydligt påverkar alkoholen *per se* generellt alla celler mer eller mindre fysiko-kemiskt. Detta förklarar också varför det behövs så mycket alkohol för att påverka hjärnfunktionerna. Många andra droger och narkotika kan i mycket låga koncentrationer påverka hjärnans funktioner genom direkt molekylär koppling till hjärncellernas receptorer.

Oxidation av alkohol och acetaldehyd

Alkoholförbränning via acetaldehyd förorsakar förhöjda NADH/NAD (red/ox)-tillstånd och de har en mångfald av konsekvenser. Här följer några exempel: 1. Glukoneogenesen (sockerbildningen) i levern förhindras och det leder så småningom till sockerbrist (hypoglykemi). Sockerbristen påverkar i synnerhet hjärnfunktionerna, som kommer att lida av energibrist (23). 2. Nedbrytningen av fettsyror i levern förhindras då alkoholoxidationen monopoliserar användningen av koenzymet NAD (23). Detta leder till förfettning av levern, som i en kronisk situation ökar risken för alkoholbetingade leversjukdomar. 3. Nedbrytningen av steroidhormoner i levern, vilket kräver NAD, förhindras också av alkoholoxidationen

(24). Bland annat kan detta leda till akuta förhöjningar av könshormonet testosteron (24, 25). I synnerhet i samband med stress kan detta resultera i förstärkningsreaktioner i hjärnan, vilket i kroniska sammanhang kan leda till beroende och alkoholism (26).

CYP2E1-betingad alkoholoxidation leder till bildning av s.k. oxidativa radikaler, som vid kroniskt bruk antas kunna leda eller åtminstone bidra till bl.a. vävnadsskador i lever, hjärta och hjärna samt till olika former av cancer (27).

Acetaldehydens effekter

Acetaldehyd är som många andra aldehyder oerhört reaktiva på otaliga sätt. Följande konsekvenser kan uppkomma. 1. Förhöjd acetaldehydhalt, i synnerhet p.g.a. genetiska ALDH2-brister, leder till vasodilering (blodkärlsvidgning), som tar sig uttryck i ansiktsrodnad (flushing), pulsökning i hjärtat och takykardi (hjärtklappning) i värsta fall. 2. Förhöjd acetaldehydhalt leder också till illamående och huvudvärk, symtom som också är ingredienser i baksmällan. 3. Sådana obehagliga och rent av farliga inverkaner av acetaldehyd har utgjort ett viktigt biologiskt skydd mot stort alkoholbruk. 4. Det stora problemet med acetaldehyd utöver de negativa konsekvenserna ovan är att den också genom andra mekanismer förorsakar eufori och förstärkningsreaktioner i hjärnan, och det kan vara den största orsaken till varför människor dricker alkohol. Tyvärr leder detta ofta till beroende och alkoholism. 5. Mycket tyder på att det är acetaldehyd som vid kroniskt riklig alkoholkonsumtion spelar en stor roll vid uppkomsten av olika vävnadsskador, såsom levercirros, hjärnskada och myokardskada. 6. Under de senaste tio åren har det blivit allt tydligare att alkohol *per se* inte förorsakar cancer. Syndabocken här är acetaldehyd, som uppkommer i kroppens egen alkoholoxidering, i mikroernas alkoholoxidation och exogent via höga acetaldehydnivåer i vissa alkoholdrycker (28–30).

Peter Eriksson
Hjelt-institutet
Avdelningen för folkhälsovetenskap
Mannerheimvägen 172
PB 41
00014 Helsingfors universitet
peter.cj.eriksson@helsinki.fi

Referenser

1. Andréasson R, Jones AW. Alkohol och trafikbrott - en uppgift för rättskemin. Rättsmedicinalverket. Stockholm: Tryckeri AB Federativ; 1999.
2. Widmark EMP. Principles and applications of medicolegal alcohol determination. Davis, California: Biomedical Publications; 1981.
3. Jones AW. Evidence-based survey of the elimination rates of ethanol from blood with applications in forensic casework. *Forensic Sci Int*. 2010;200:1–20.
4. Logan BK, Jones AW. Endogenous ethanol 'auto-brewery syndrome' as a drunk-driving defence challenge. *Med Sci Law*. 2000;40:206–215.
5. Ingelman-Sundberg M, Johansson I, Yin H, Terelius Y, Eliasson E, Clot P, Albano E. Ethanol-inducible cytochrome P4502E1: genetic polymorphism, regulation, and possible role in the etiology of alcohol-induced liver disease. *Alcohol*. 1993;10:447–452.
6. Lieber CS. The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metab Rev*. 2004;36:511–529.
7. Zimatkin SM, Buben AL. Ethanol oxidation in the living brain. *Alcohol Alcohol*. 2007;42:529–532.
8. Laposata M. Fatty acid ethyl esters: nonoxidative ethanol metabolites with emerging biological and clinical significance. *Lipids*. 1999;44(Suppl):281–285.
9. Walsham NE, Sherwood RA. Ethyl glucuronide. *Ann Clin Biochem*. 2012;49:110–117.
10. Brent J. Fomepizole for the treatment of pediatric ethylene and diethylene glycol, butoxyethanol, and methanol poisonings. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48:401–406.
11. Mårdh G, Auld DS, Vallee BL. Thyroid hormones selectively modulate human alcohol dehydrogenase isozyme catalyzed ethanol oxidation. *Biochemistry*. 1987;26:7585–8.
12. Kalderon B, Hertz R, Bar-Tana J. Effect of thyroid hormone treatment on redox and phosphate potentials in rat liver. *Endocrinology*. 1992;131:400–407.
13. Mårdh G, Auld DS, Vallee BL. Thyroid hormones selectively modulate human alcohol dehydrogenase isozyme catalyzed ethanol oxidation. *Biochemistry*. 1987;26:7585–8.
14. Mezey E, Hamilton B, Potter JJ. Effect of testosterone administration on rates of ethanol elimination in hypogonadal patients. *Alcohol*. 1989;6:331–333.
15. Thieden HI, Grunnet N, Damgaard SE, Sestoft L. Effect of fructose and glyceraldehyde on ethanol metabolism in human liver and in rat liver. *Eur J Biochem*. 1972;30:250–261.
16. Nuutinen HU, Salaspuro MP, Valle M, Lindros KO. Blood acetaldehyde concentration gradient between hepatic and antecubital venous blood in ethanol-intoxicated alcoholics and controls. *Eur J Clin Invest*. 1984;14:306–311.
17. Eriksson CJP, Fukunaga T. Human blood acetaldehyde (update 1992). *Alcohol Alcohol*. 1993;Suppl.2:9–25.
18. Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35:1749–58.
19. Totmar O, Lindberg P. Effects on rat liver acetaldehyde dehydrogenases in vitro and in vivo by coprine, the disulfiram-like constituent of *Coprinus atramentarius*. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1977;40:476–481.
20. Eriksson CJP, Fukunaga T, Sarkola T, Lindholm H, Ahola L. Estrogen-related acetaldehyde elevation in women during alcohol intoxication. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20:1192–5.
21. Brennan P, Lewis S, Hashibe M, Bell DA, Boffetta P, Bouchardy C, "et al". Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2004;159:1–16.
22. Tang K, Li Y, Zhang Z, Gu Y, Xiong Y, Feng G, He L, Qin S. The PstI/RsaI and DraI polymorphisms of CYP2E1 and head and neck cancer risk: a meta-analysis based on 21 case-control studies. *BMC Cancer*. 2010;10:575.
23. Wallgren H, Barry H. Actions of alcohol. Vol 1. Biochemical, physiological and psychological aspects. Amsterdam: Elsevier; 1970.
24. Sarkola T, Adlercreutz H, Heinonen S, von Der Pahlen B, Eriksson CJP. The role of the liver in the acute effect of alcohol on androgens in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1981–5.
25. Eriksson CJP, Fukunaga T, Lindman R. Sex hormone response to alcohol. *Nature*. 1994;369:711.
26. Apter SJ, Eriksson CJP. The effect of alcohol on testosterone concentrations in alcohol-preferring and non-preferring rat lines. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27:1190–3.
27. Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health*. 2006;29:245–254.
28. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, "et al". A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009;10:1033–4.
29. Lachenmeier DW, Monakhova YB. Short-term salivary acetaldehyde increase due to direct exposure to alcoholic beverages as an additional cancer risk factor beyond ethanol metabolism. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011;30:3.
30. Eriksson CJP. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(5 Suppl ISBRA):15–32.

Summary

The metabolism of alcohol

This overview deals with the pharmacokinetics of alcohol and its oxidation, how these processes are coupled to the effects of alcohol, and the role of genetics. Alcohol concentration is decisive for the effects of alcohol per se, which determine the degree of intoxication and hangover. Alcohol oxidation proceeds via acetaldehyde to acetate. These reactions inhibit glucose production, oxidation of fatty acids and catabolism of steroids in the liver, which may result, respectively, in hypoglycemia, fat deposition, and reinforcement, respectively. Acetaldehyde causes toxic as well as euphoric effects, which may lead to tissue damage, cancer, and addiction.