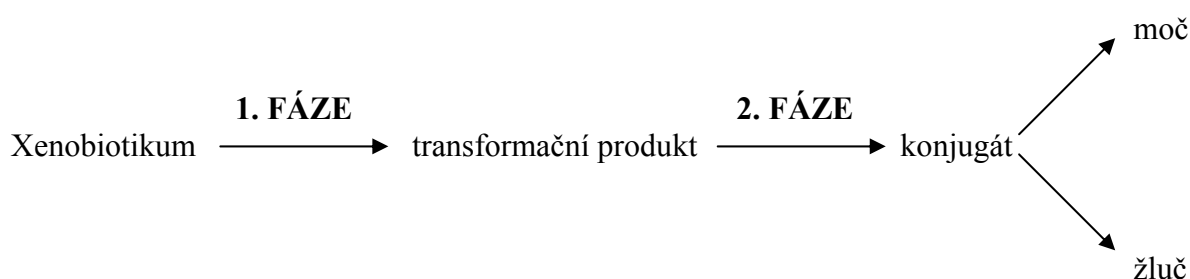


Metabolismus xenobiotik

Společně s živinami jsou organismem přijímány i další chemické sloučeniny, které nemají žádnou nutriční hodnotu a musí být z těla odstraněny. Tyto látky se označují jako cizorodé, též xenobiotika. Patří k nim různé rostlinné produkty (flavonoidy, alkaloidy, rostlinná barviva ad.) a řada syntetických látek (léky, potravinářská aditiva, průmyslové a zemědělské chemikálie, produkty spalování z cigaretového kouře, produkty vznikající smažením, pečením a uzením ad.).

Xenobiotika, která jsou polární mohou být snadno vyloučena močí, avšak lipofilní látky mají tendenci akumulovat se v lipidových strukturách. Aby mohly být z těla vyloučeny, musí být metabolizovány na ve vodě rozpustné produkty.

Nejdůležitějšími orgány pro metabolismus xenobiotik jsou játra, střeva a plíce. Plíce metabolizují nečistoty přijímané vzduchem, játra a střeva produkty pocházející z potravy.



Xenobiotika jsou metabolizována ve dvou fázích. V první fázi je látka oxidována, nejčastěji přidáním jedné nebo více hydroxylových skupin. Jinou reakcí probíhající v první fázi může být dehydrogenace (např. alkoholy), oxidativní deaminace (přeměna některých aminů), redukce (přeměna některých aldehydů), hydrolýza (štěpení epoxidů) a další reakce. Látka může v první fázi také vstupovat do několika různých reakcí. Reakcemi první fáze se může měnit biologická aktivita. Např. toxická látka je detoxikována nebo se naopak stává více toxickou, nebo u léčiva se změní (zmenší, zvýší nebo odstraní) léčivý efekt.

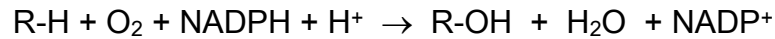
Ve druhé fázi se cizorodá látka nebo její metabolit konjuguje s hydrofilní molekulou jako je např. glukuronová kyselina, sulfát, glycin, glutamin nebo glutathion. Produkty těchto reakcí již nejsou biologicky aktivní a jsou snadno vylučovány.

Nejběžnější konjugační reakce:

Typ konjugace	Konjugační činidlo	Skupina v xenobiotiku
Glukuronidace	UDP-glukuronát	-OH, -COOH, -NH ₂
Sulfatace	PAPS	-OH, -NH ₂ , -SH
Methylace	SAM	-OH, -NH ₂
Acetylace	Acetyl-CoA	-OH, -NH ₂
Konjugace glutathionem	Glutathion	Ar-Hal, Ar-epoxydy
Konjugace aminokyselinou	Glycin, taurin	-COOH

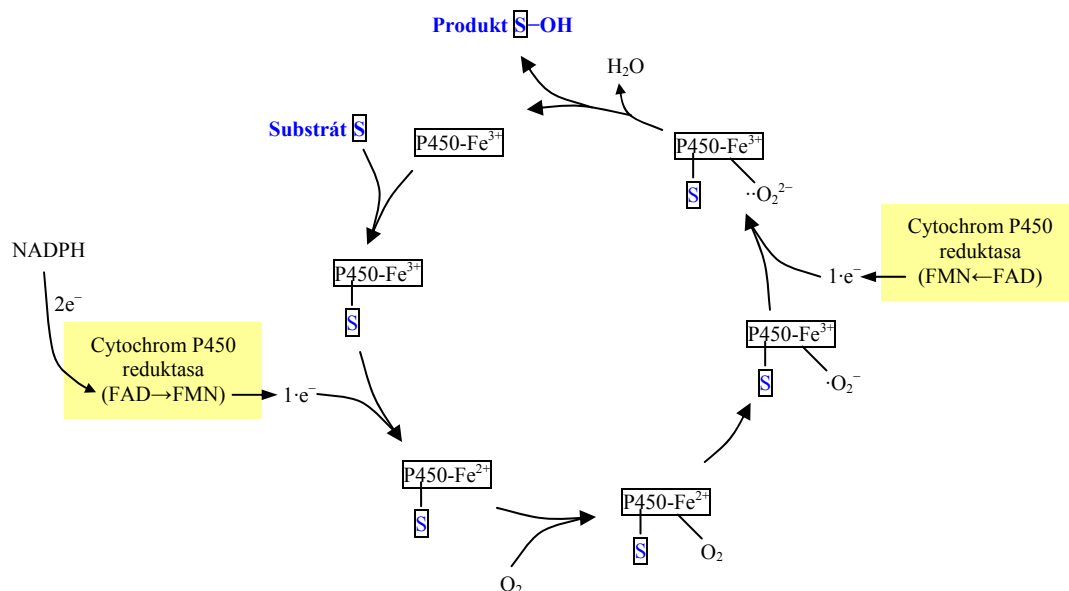
Oxidativní reakce první fáze jsou často monooxygenázové reakce, které využívají cytochrom P450 jako přenašeč elektronů. Tento cytochrom se také nachází ve steroidogenních žlázách, ve kterých se podílí na syntéze steroidů.

Obecné schéma hydroxylační reakce je :



Mechanismus reakce je o něco složitější. V ER se na hydroxylační reakci podílí NADPH-dependentní flavoprotein reduktasa, která obsahuje oba flavinové nukleotidy (FMN a FAD) jako kofaktory. Enzym přenáší dva elektrony z NADPH na FAD a odtud na FMN. Zatímco z NADPH jsou přenášeny oba elektrony současně, z flavinových kofaktorů mohou být elektrony přenášeny separátně po jednom. Je to umožněno prostetickou skupinou flavoproteinů, což je isoaloxazin. Ten může existovat ve dvou redukovaných formách – s jedním nebo dvěma elektrony. Reakce je iniciována navázáním substrátu k Fe^{2+} -formě hemu. Poté je přenesen na hem první elektron z FMN. Elektrony nemohou být přeneseny na hem dříve, než se na něj naváže substrát, poněvadž redox potenciál hemu je v tomto stavu zápornější (-300 mV) ve srovnání s FMN (-270 mV). Po navázání substrátu nastává ve struktuře proteinu obklopujícího hem konformační změna a redoxní potenciál se stane pozitivnější (-230 mV), což umožní přenos elektronu. Nyní se na Fe^{2+} hemu váže kyslík a je usnadněn přenos druhého elektronu z FMN. Následně je molekulární kyslík aktivován a štěpen. Jeden atom kyslíku se váže na substrát a druhý se kombinuje se dvěma elektrony a dvěma protony za vzniku vody.

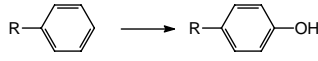

Při hydroxylacích probíhajících na mitochondriální membráně se při přenosu elektronů z NADPH podílí NADH-adrenodoxin reduktasa, která jako prostetické skupiny obsahuje FAD a adrenodoxin, což je bílkovina s nehemovým železem a sírou.



Cytochrom P450 není jediným proteinem, ale velkou superrodinou hemových proteinů. Jsou to integrální membránové proteiny vázané v ER nebo na vnitřní mitochondriální membráně. Název pochází z jejich charakteristického absorpčního spektra – redukovaná forma cytochromu s navázaným CO poskytuje výrazný absorpční pás s maximem při 450 nm.

Lidský genom zahrnuje kolem 4 500 isoform s různou mírou sekvenční homologie (ačkoliv cytochromy P450 jsou enzymy, termín isoenzymy pro ně není užíván a označují se jako isoformy). Klasifikace je založena na míře identity sekvence aminokyselin. Rodiny jsou tvořeny enzymy, u nichž identita proteinové sekvence je vyšší než 40 %. Rodina je označena prefixem CYP (cytochrom P450) a arabskou číslicí (např. CYP1, CYP 2). Jako podrodiny jsou označovány skupiny isoformem, u nichž identita aminokyselinové sekvence je větší než 55 %. Podrodina je označována velkými písmeny (např. CYP1A, CYP1A, CYP1A3). V současné době je u člověka charakterizováno 18 rodin a 45 podrodin (<http://drnelson.utmem.edu/human.P450.table.html>).

Typy reakcí katalyzovaných cytochromy P 450

Typ reakce	Popis reakce
Alifatická hydroxylace	$R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2OH$ $R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH(OH)-CH_3$
Aromatická hydroxylace	
Epoxidace	
Dealkylace	$R-CH_2-CH_2NH-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2NH_2 + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-O-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-O-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-OH + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-S-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-S-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-SH + HCHO$
N-oxidace	$R-CH_2-CH_2NH_2 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-OH$
Sulfoxidace	$R-CH_2-CH_2-S-CH_2R' \rightarrow R-CH_2-CH_2-SO-CH_2R'$
Dehalogenace	$F_3CHBrCl \rightarrow F_3C-COOH + HCl + HBr$

Řada CYPů se podílí na přirozeném metabolismu, zejména lipidů (elongace mastných kyselin, syntéza steroidních hormonů, žlučových kyselin, ω -oxidace mastných kyselin, syntéza prostaglandinů). Tyto druhy cytochromů mají vysokou substrátovou specifitu a jejich rodiny zahrnují obvykle jeden až dva členy.

Cytochromy metabolizující xenobiotika se nacházejí hlavně v hladkém ER gastrointestinálního traktu a jater, v menším rozsahu jsou zastoupeny v plicích a ledvinách. Na rozdíl od lipidy-metabolizujících cytochromů mají širokou a překrývající se substrátovou specifitu.

Hlavním cytochromem metabolismu léčiv je CYP3A4. Metabolizuje přibližně 50 % všech terapeuticky užívaných xenobiotik. Patří k nim např. warfarin (antikoagulant), amiodaron (antiarytmikum), karbamazepin (antiepileptikum), amitriptylin (antidepresivum), terfenadin (antihistaminikum), nifedipin (blokátor kalciových kanálů), kodein (antitusikum), diazepam (anxiolytikum), taxol (protinádorový lék) a řada dalších. K dalším významně se uplatňujícím cytochromům patří CYP2D6, CYP2C9 a CYP2C19.

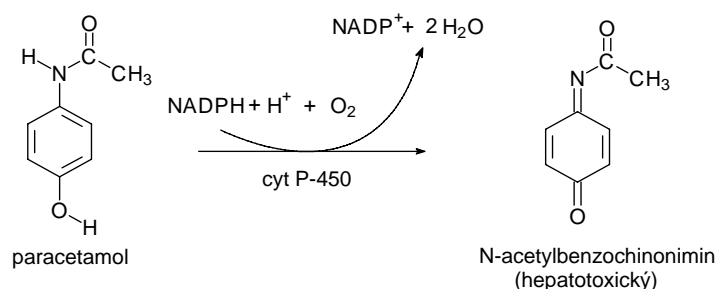
Geny pro CYP jsou pod vlivem řady regulačních mechanismů. Některá xenobiotika vyvolají indukci syntézy, metabolická kapacita cytochromu se zvýší. Je-li současně podán lék, odbourávaný stejným CYP, léčivo je odbouráno rychleji. Některé látky naopak mohou cytochromy P450 inhibovat. Současné podávání inhibitorů s léčivem může vyvolat předávkování. V případě, že se jedná o léky, které ovlivňují srdeční rytmus nebo jiný kritický systém v organismu, kombinace léků nebo léků s dalšími přijatými látkami může mít fatální účinky. Např. mezi inhibitory CYP3A4 patří makrolidová antibiotika (např. erythromycin), grapefruitová šťáva, antifungicidum ketokonazol. Naopak rifampicin (rifampin), glukokortikoidy (dexamethason), karbamazepin nebo látky přítomné v třezalce tečkované působí jako induktory CYP3A4.

Indukce cytochromů P450 může probíhat na transkripční nebo posttranskripční úrovni. Při indukci na transkripční úrovni dochází k navázání substrátu či jiného působku na intracelulární receptor. Aktivovaný receptor se v jádře váže na příslušný responsivní element cílového genu. Některé

receptory odpovídající za indukci CYPů byly již popsány. Jeden z nich je např. aryluhlovodíkový receptor (Ah – aryl hydrocarbon), který indukuje CYP1A1, CYP1A2 a CYP1B1. Na Ah receptor se váží polyaromatické uhlovodíky a způsobují tak indukci exprese jmenovaných cytochromů. Jiným receptorem je pregnanový X receptor (PXR), který reguluje CYP3A geny. Jeho přirozenými ligandy jsou 21-uhlíkaté steroidy, avšak také karbamazepin, rifampin a látky z třezalky tečkované.

Příklady lékových interakcí:

- Fenobarbital indukuje syntézu několika CYPů v hladkém ER jater, včetně CYP2B1, kterým je metabolizován. Proto se během času vyvíjí tolerance k fenobarbitalu a aby se dosáhlo původního (počátečního) lékového účinku, je třeba dávku třikrát až čtyřikrát zvýšit. Fenobarbital indukuje i syntézu cytochromů metabolizujících další xenobiotika. Např. metabolismus warfarinu je několikrát zrychlen u pacientů léčených současně fenobarbitalem. Naopak při vysazení fenobarbitalu dojde k opačné reakci.
- Terfenadin je prolékem, který je po podání metabolizován intestinálním CYP3A4 na aktivní formu fenoxadin. Samotný terfenadin je kardiotoxický. Jestliže je terfenadin podáván současně s inhibítorem CYP3A4, může být absorbován v nezměněné formě a působit v myocytech, kde pozměňuje funkci kanálů pro draslík a může vyvolat ventrikulární tachykardii.
- Acetaminofen (paracetamol) obsahuje OH-skupinu ve své struktuře a je normálně metabolizován glukuronidací nebo sulfatací na neaktivní konjugáty a je vylučován močí. Malé množství léku je však metabolizováno pomocí CYP2E1 na vysoce reaktivní *N*-acetyl-*p*-benzochinonimin, který je normálně rychle konjugován s glutathionem na netoxický produkt. Avšak pokud je hladina glutathionu nízká, nekonjugovaný metabolit působí hepatotoxicky. Při běžných dávkách paracetamolu vzniká jen malé množství tohoto produktu. Při velkých dávkách však hepatocita může být závažná. Také příjem alkoholu, který indukuje CYP2E1, může vyvolat zvýšenou produkci *N*-acetyl-*p*-benzochinoniminu.



- Antibiotikum rifampicin je rovněž induktorem CYP3A4. Současné užívání rifampicinu a orálních kontraceptiv (např. ethinylestradiolu) může vést k jejich snížené účinnosti a nechtěnému otěhotnění. Příčinou je snížení účinné hladiny kontraceptiva vyšší hladinou CYP3A4.
- Herbální přípravky z třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) indukují CYP3A4. Jsou-li současně užívány léky, které jsou rovněž metabolizovány CYP3A4, jejich metabolismus může být ovlivněn.
- Metabolismus některých léků v trávicím traktu může být ovlivněn požitím grapefruitové šťávy, která obsahuje furanokumariny. Dochází k inhibici CYP3A4. Jedná se např. o nifedipin, který je blokátorem vápníkových kanálů. V důsledku inhibice CYP3A4 se jeho hladina může několikrát zvýšit.

Ne všechny cytochromy jsou indukovatelné, některé jsou konstitutivní.

Genetický polymorfismus cytochromů

Jiná skutečnost, komplikující účinky léčiv je genetický polymorfismus některých cytochromů P450. Jako polymorfismus se označují rozdíly v DNA sekvenci nacházející se u více než 1% populace. Přítomnost polymorfismu cytochromů má vliv na schopnost jedince metabolizovat léky. Nejvíce byly dosud prostudovány genetické polymorfismy u CYP2D6. Bylo popsáno 65 různých alel. Populace může být na základě úrovně exprese tohoto enzymu na rozdělenu na pomalé, střední, rychlé a velmi rychlé metabolizátory. Pomalí metabolizátoři jsou vystaveni předávkování, užívají-li určité léky metabolizované méně aktivními variantami příslušných biotransformačních systémů, naopak u velmi rychlých metabolizátorů je třeba podávat extrémně vysoké dávky léků, aby se docílilo terapeutické účinnosti.

Metabolismus ethanolu

Ethanol je malá molekula, která je rozpustná ve vodě i v lipidech. Je proto snadno absorbována z tenkého střeva pasivní difuzí. Malé procento požitého alkoholu (0–5 %) přechází do slizničních buněk horní části trávicího traktu (jazyk, ústa, žaludek), kde je metabolizována. Zbývající část přechází do krve. Asi 85–98 % je metabolizováno v játrech, zbytek v plicích a ledvinách.

Hlavní reakcí v metabolismu ethanolu je oxidace pomocí alkoholdehydrogenasy (ADH), která probíhá v cytoplasmě. Kolem 90 % acetaldehydu je dále metabolizováno v játrech na acetát účinkem aldehyddehydrogenasy. Pokud acetaldehyd není dále odbouráván, vykazuje toxické účinky v játrech a může přecházet do krve a toxicky působit na ostatní tkáň. Akumulace acetaldehydu je také příčinou nevolností provázejících požití většího množství alkoholu.

Acetát již nemá toxické účinky a může být v játrech aktivován na acetyl-CoA, zde je využit v citrátovém cyklu nebo pro syntézu mastných kyselin. Část acetátu přechází do krve a je aktivována na acetyl-CoA ve svalu a ostatních tkáních.

Alkoholdehydrogenasa se vyskytuje v několika isoenzýmech s různou specifitou pro různé alkoholy. Ethanol je nespecificky metabolizován většinou těchto isoenzýmů. Celkem bylo izolováno 7 genů ADH.

Isoformy alkoholdehydrogenasy a jejich geny

Název genu	Třída	K_M (ethanol) (mmol/l)	Tkáňová distribuce
ADH1A	I	0,05–4	játra
ADH1B	I		
ADH1C	I		
ADH4	II	34	játra, GIT (nízká hladina)
ADH5	III	inaktivní vůči ethanolu	játra
ADH6	V	28	GIT, gingiva, ústa, žaludek
ADH7	IV	nízká aktivita	játra fetu

Největší specifitu vůči ethanolu vykazují ADH třídy I. Jsou známy 3 geny tohoto isoenzymu nacházející se v různých alelách. V největším množství se nachází v játrech. Tři isoenzymy produkované těmito geny se souhrnně označují jako jaterní alkoholdehydrogenasa. Mají vysokou afinitu k ethanolu (K_M 0,05–4 mmol/l). Isoenzymy ADH třídy IV (jsou v GIT, ústech, esofagu, nejsou v játrech) a třídy II (v GIT a játrech) přispívají k metabolismu ethanolu jen malou měrou. Poněvadž však koncentrace alkoholu v trávicím traktu může být relativně vysoká, expozice těchto tkání acetaldehydem, který se tvoří jeho oxidací, je značná a mohou se projevit jeho toxické účinky.

Isoenzymy ADH1B a ADH1C vykazují genetický polymorfismus daný bodovými mutacemi. Tomuto jevu jsou přiřítány známé rozdíly v rychlosti eliminace alkoholu různými jedinci a populacemi. Je známo, že jedinci s alelou ADH1B*2 mají sníženou náklonnost k alkoholismu. Lze to vysvětlit tím, že enzym produkovaný tímto genem má vysokou afinitu k ethanolu a metabolizuje jej velmi rychle. Tím dochází k akumulaci acetaldehydu, který nestačí být oxidován aldehyddehydrogenasou. Akumulace acetaldehydu vyvolává nevolnost a tím pádem nechut' k alkoholickým nápojům. Tato alela je dosti běžná u východoasijské populace a méně běžná u Evropanů.

Genetický polymorfismus jaterních isoenzymů ADH

Název genu	Rozdíly v zastoupení AK enzymu	K_M
ADH1B*1	Arg48, Arg370	4.0
ADH1B*2	His48, Arg370	0.05
ADH1B*3	Arg48, Cys370	0.9
ADH1C*1	Arg272, Ile350	40
ADH1C*2	Gln272, Val350	1.0
ADH1C*352Thr	Thr 352 [†]	0.6

Aldehyddehydrogenasa (ALDH) se nachází rovněž převážně v jaterních buňkách a vyskytuje se ve formě dvou isoenzymů ALDH1 a ALDH2. ALDH1 je cytoplazmatický enzym, ALDH2 se nachází v mitochondriích. Více než 80% oxidace acetaldehydu probíhá pomocí mitochondriální dehydrogenasy, která má větší afinitu i specifitu vůči acetaldehydu.

Také u ALDH2 je popsán genetický polymorfismus. U alely ALDH2*2 je zaměněn lysin v pozici 504 za glutamát, což vede k téměř úplné ztrátě aktivity enzymu a hromadění acetaldehydu po požití alkoholu. Tato neaktivní alela je relativně běžná mezi Číňany, Japonci a Korejci, avšak vůbec se nevyskytuje mezi Evropany a Afričany. U lidí s alelou ALDH2*2 vyvolá i nepatrný příjem alkoholu zčervenání, větší množství vede k nevolnosti, zvracení a tachykardiím. Homozygoti s touto alelou vykazují absolutní nesnášenlivost alkoholu a nevyskytuje se u nich nikdy závislost na alkoholu.

Mitochondriální aldehyddehydrogenasa může být farmakologicky inhibována disulfiramem (Antabus). Je toho využíváno při léčbě alkoholismu – podávání však vyžaduje lékařský dohled, poněvadž současné požití alkoholu může vyvolat velmi silnou reakci.

Alternativní přeměnou ethanolu je jeho přeměna v játrech pomocí mikrosomálního oxidujícího systému (MEOS). Ethanol je rovněž oxidován na acetaldehyd. Hlavním mikrosomálním enzymem je

cytochrom P450 (CYP2E1), který využívá NADPH jako další donor elektronů a O₂ jako akceptor elektronů.



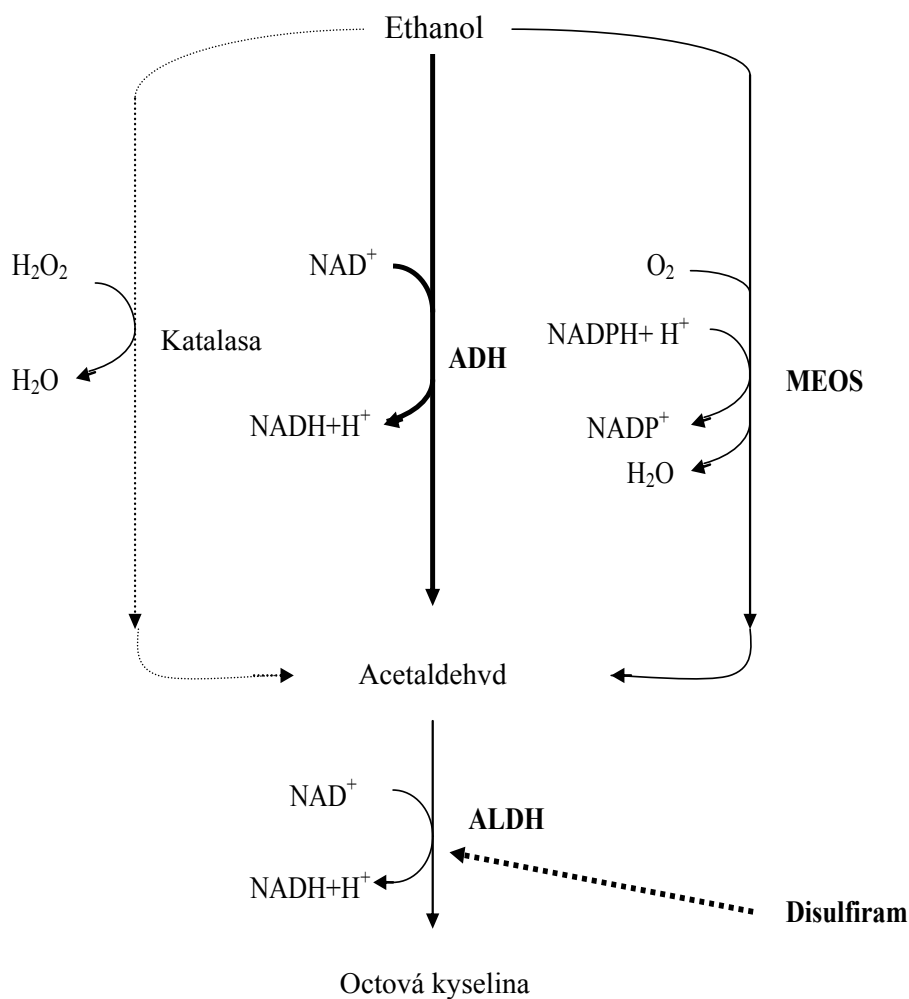
Michaelisova konstanta CYP2E1 pro ethanol je mnohem vyšší než u alkoholdehydrogenas třídy I. Na metabolismu alkoholu se proto výrazněji podílí až při vyšších hladinách alkoholu.

Enzymy podílející se na katabolismu ethanolu

Enzym	Subcelulární lokalizace	K _M (Ethanol) (mmol/l)	%
Alkoholdehydrogenasa (ADH)	cytoplazma	0,25–2	90–95
Mikrosomální ethanol-oxidující systém (MEOS, hlavně CYP2E1)	ER	10	5–25
Katalasa		> 20	2
Aldehyddehydrogenasa (ALDH)	mitochondrie cytoplazma	0,001* 0,1*	100

*K_M pro acetaldehyd

Přehled metabolismu ethanolu



CYP2E1 je indukovatelný jak samotným ethanolom, tak některými dalšími substráty. Chronický příjem alkoholu zvyšuje hladinu jaterního CYP2E1 5–10krát. Je však také zvyšována exprese i dalších cytochromů P450. Endoplasmatické retikulum podléhá proliferaci a všeobecně se zvyšuje obsah mikrosomálních enzymů, a to i těch, které nejsou do metabolismu alkoholu zapojeny. Indukce CYP2E1 tak zrychluje odbourání alkoholu a přispívá tak k jeho toleranci.

Ethanol je také inhibitor CYP2B2, který oxiduje fenobarbital. Při současném požití ethanolu a fenobarbitalu tedy fenobarbital není odbouráván a může dojít k intoxikaci.

Zisk energie odbouráním alkoholu

Energetický zisk z metabolismu ethanolu závisí na dráze, kterou je ethanol oxidován. Jestliže probíhá oxidace cytosplazmatickou ADH a mitochondriální ALDH, získají se 2 NADH, které mohou v dýchacím řetězci poskytnout ATP. Oxidace acetyl-CoA vzniklého z acetátu poskytuje další ATP. Je třeba odečíst ATP, které se spotřebuje při přeměně acetátu na acetyl-CoA ($\text{ATP} \rightarrow \text{AMP}$). Při oxidaci ethanolu CYP2E1 se spotřebovává NADPH a nezískává se ATP oxidací NADH z alkoholdehydrogenázy. Energetický výtěžek je proto nižší. Nutriční hodnota alkoholu je 29 kJ/g. Při denním příjmu 100–120 g alkoholu může konzument alkoholu pokrýt až polovinu bazální potřeby energie jeho metabolismem.

Nežádoucí účinky alkoholu

Požití alkoholu však současně ovlivňuje zejména jaterní metabolismus. Řada negativních účinků je odvozena od zvýšeného poměru NADH/NAD^+ . Při nižších dávkách přijímaného alkoholu je rychlost oxidace ethanolu regulována rychlostí jeho příjmu a rychlostí jakou je NADH reoxidováno v dýchacím řetězci. Alkoholdehydrogenasa není zpětně regulována NADH, ATP, ADP nebo AMP, proto metabolismus ethanolu je upřednostněn před metabolismem ostatních živin. Není-li NADH dostatečně rychle reoxidováno, dochází k jeho akumulaci a zvýšení poměru NADH/NAD^+ . Tím je inhibována oxidace mastných kyselin, které se akumulují v játrech. Mastné kyseliny reagují s glycerolem za vzniku triacylglycerolů. Dostupnost glycerolu je zvyšována vysokým poměrem NADH/NAD^+ , který podporuje syntézu glycerolu z intermediátů glykolýzy. Triacylglyceroly jsou zabudovány do VLDL, které se akumulují v játrech a vstupují do krve. Zvýšená produkce triacylglycerolů vede k ukládání lipidů v játrech (steatóza jater). Ty mastné kyseliny, které jsou produkovány β -oxidací, poskytují acetyl-CoA. Jeho utilizace v citrátovém cyklu je nízká, protože vysoký poměr NADH/NAD^+ zpomaluje citrátový cyklus, navíc je nedostatek oxalacetátu, poněvadž při vysokém poměru NADH/NAD^+ je přeměňován na malát. Výsledkem je syntéza ketonových látek v játrech. Metabolismus ketonových látek ve tkáních je však omezen, poněvadž tkáně přednostně využívají acetát vznikající metabolismem alkoholu. Hladina ketonových látek v krvi tak může dosáhnout poměrně vysokých hodnot.

Dalším důsledkem vysokého poměru NADH/NAD^+ je, že rovnováha laktátdehydrogenasové reakce je posunuta na stranu laktátu, což vyvolává laktacidosu. Zvýšená hladina laktátu může snížit exkreci kyseliny močové v ledvinách. Proto je lidem trpícím dnou doporučován jen omezený příjem alkoholu. Zvýšený poměr NADH/NAD^+ může také vyvolávat hypoglykémii u jedinců, kteří pijí alkohol nalačno. Důsledkem zvýšeného poměru NADH/NAD^+ je nedostatek substrátů pro glukoneogenezi – oxalacetát a pyruvát se vyskytují převážně v redukováných fémách laktátu a malátu. Naopak u

jedinců, kteří přijímají alkohol současně s jídlem, se může vyskytnout dočasná hyperglykémie, poněvadž vysoký poměr NADH/NAD⁺ inhibuje glykolýzu.

Mnoho toxických účinků alkoholu je důsledkem akumulace acetaldehydu. Po větších dávkách alkoholu se acetaldehyd hromadí v játrech a je transportován krví. Je velmi reaktivní a reaguje s různými funkčními skupinami.

Jedním z důsledků toxicity acetaldehydu je pokles syntézy proteinů v játrech. Jako důsledek poklesu syntézy tubulinu dochází k poruchám sekrece bílkovin do krve. Bílkoviny se hromadí v jaterních buňkách – to vede k zvýšenému toku vody do buněk. Zvýšený objem hepatocytů přispívá k portální hypertenzi a poruchám jaterní struktury.

Tvorba aduktů s acetaldehydem iniciuje poškození tkání kyslíkovými radikály. Přímou reakcí s acetaldehydem je spotřebováván glutathion, což omezuje je kapacitu eliminovat peroxid vodíku a produkty lipidové peroxidace. Také mitochondrie mohou být poškozeny acetaldehydem a to vyvolává poruchy ve spřažení respirace a oxidační fosforylace.

Chronický alkoholismus je také spojen se závažným rizikem rozvoje neurologických symptomů spojených s deficitem thiaminu a pyridoxinu, a hematologických problémů souvisejících s nedostatkem folátu a pyridoxinu. Tento deficit je částečně způsobem omezenou dietou alkoholika, ale též patologickými změnami v trávicím traktu. K rozvoji problémů přispívá též poškození jater.

Nejzávažnější poruchou způsobenou deficitem vitaminů je Wernickeův-Korsakoffův syndrom, který je důsledkem deficitu thiaminu. Příčinou je jednak snížený příjem vitamínu B1, ale také jeho snížené ukládání v játrech. Choroba zahrnuje mentální poruchy, ataxii (poruchy motorické koordinace a nejistá chůze) a nekoordinované pohyby očí. Příznaky mohou být částečně zmírněny podáním vitamínu B1.

Alkoholici mívají též sníženou hustotu kostí a zvýšenou tendenci k osteoporóze. Je to důsledkem poruch v C-25 hydroxylaci kalciole v játrech a zvýšená metabolizace cytochromem P450 na neaktivní produkty.

Nežádoucí účinky alkoholu

