

บทปริทัศน์

พิษแอลกอฮอล์เชิงชีวเคมี

ตรีทิพย์ รัตนวรชัย

บทคัดย่อ

เครื่องดื่มแอลกอฮอล์เป็นที่นิยมในงานสังสรรค์รื่นเริง การได้จับหรือดื่มแอลกอฮอล์ กระตุ้นการสูบฉีดโลหิต ทำให้ผู้คนรู้สึกสดชื่น ผ่อนคลาย ลืมความกังวล อย่างไรก็ตาม การดื่มแอลกอฮอล์อย่างต่อเนื่องมากเกินไป สามารถส่งผลร้ายอย่างมหันต์ต่อร่างกาย สำนักงานวิจัยมะเร็งนานาชาติได้ประกาศให้แอลกอฮอล์ในเครื่องดื่มเป็นสารก่อมะเร็งร้ายแรงขั้นสูงสุดต่อมนุษย์ (กลุ่ม ๑) ตั้งแต่ปี พ.ศ. ๒๕๓๑ กระบวนการเมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์ในร่างกาย ทำให้เกิดสารเมแทบอลิต์ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของร่างกายตั้งแต่ระดับโมเลกุล แมคโครโมเลกุล เช่น ไขมัน โปรตีน และดีเอ็นเอ จนถึงระดับเนื้อเยื่อและอวัยวะได้ ส่งผลให้เกิดความผิดปกติหลายประการ ได้แก่ น้ำตาลในเลือดต่ำ ขาดพลังงาน ขาดสารอาหารที่จำเป็น ไขมันคั่งในตับ การเกิดพังผืดในตับ ตับและตับอ่อนอักเสบ การสูญเสียสติสัมปชัญญะ การตัดสินใจบกพร่อง และความผิดปกติของระบบประสาท เมแทบอลิต์ที่สำคัญและเป็นอันตรายคือ อนุโมลอิสระ และ โปรตีน/ดีเอ็นเอแอตตักท์ ทำลายอวัยวะต่างๆ อย่างต่อเนื่อง ก่อให้เกิดโรคเรื้อรังรวมทั้งมะเร็ง บทความนี้ทบทวนถึงกลไกทางชีวเคมีจากการได้รับแอลกอฮอล์ ส่งผลต่อระบบเมแทบอลิซึมและเป็นอันตรายต่อร่างกายอย่างไร ตลอดจนกล่าวถึงผลกระทบต่อดังกล่าวในครรภ์ โดยมารดาดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และโพลีเมอร์ฟิสม์ทางพันธุกรรมที่ทำให้แต่ละคนตอบสนองต่อการดื่มแอลกอฮอล์แตกต่างกันและมีผลต่อสุขภาพต่างกัน คาดว่าบทความนี้จะทำให้ผู้อ่านตระหนักถึงความสำคัญของความเป็นพิษในระดับโมเลกุลจากการดื่มแอลกอฮอล์

คำสำคัญ: แอลกอฮอล์ แอลกอฮอล์ดีไฮโดรจีเนส, แอลดีไฮด์ดีไฮโดรจีเนส, เอนไซม์ไซโตโครมพี ๔๕๐ โพลีเมอร์ฟิสม์ทางพันธุกรรม, พิษของแอลกอฮอล์ต่อทารกในครรภ์

วันที่รับบทความ: ๑๗ กุมภาพันธ์ ๒๕๕๗

วันที่อนุญาตให้ตีพิมพ์: ๒๓ กรกฎาคม ๒๕๕๗

บทนำ

บทความนี้จะได้นำถึงผลกระทบต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมหลังจากการดื่มแอลกอฮอล์ กลไกทางชีวเคมีความผิดปกติต่างๆ ตลอดจนบทบาทของความหลากหลายทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในการทำให้เกิดโรคเนื่องจากแอลกอฮอล์ เอทิลแอลกอฮอล์หรือเอทานอล (ethanol; ETOH) เป็นส่วนผสมหลักสำคัญของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ที่ใช้กันมาแต่ดั้งเดิม โดยเฉพาะในงานฉลองวาระต่างๆ การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์น้อยๆ ในระยะแรก ช่วยให้อารมณ์สบายจิตใจดี กระตุ้นระบบหัวใจและระบบประสาท อย่างไรก็ตาม หากมีการดื่มแอลกอฮอล์เกินขีดความสามารถในการกำจัดออกของร่างกายสามารถส่งผลเสียร้ายแรงต่อระบบต่างๆ เริ่มตั้งแต่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน หน้าแดง มีนงง มีการทำลายระบบทางเดินอาหาร ระบบสมอง ระบบสืบพันธุ์ และระบบอื่นๆ ในที่สุดถึงแก่ชีวิต

สำนักงานวิจัยมะเร็งนานาชาติ (International Agency for Research on Cancer; IARC) องค์การอนามัยโลก จัดแอลกอฮอล์ในเครื่องดื่มว่าอยู่ในกลุ่มสารก่อมะเร็งระดับสูงสุดคือระดับหนึ่งต่อมนุษย์ (class I carcinogen to humans) ตั้งแต่ปี พ.ศ. ๒๕๓๑^๑ ซึ่งแสดงว่าแอลกอฮอล์มีความเป็นพิษที่ร้ายกาจ ชื่อนอยู่ในรูปของการให้ความสุขและความเพลิดเพลินเพียงชั่วระยะหนึ่ง บทความนี้จะได้นำถึงขีดความสามารถของร่างกายที่เมแทบอลิซึมแอลกอฮอล์ และกำจัดได้ ในช่วงเวลาหนึ่ง สาเหตุของความเป็นพิษของแอลกอฮอล์และการเกิดพิษที่สามารถส่งผลร้ายไม่เพียงต่อตนเอง แต่ยังเป็นผลร้ายต่อทารกในครรภ์มารดา โดยบรรยายละเอียดในกลไกระดับโมเลกุล เพื่อให้เกิดความเข้าใจต่อปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องเนื่องสัมพันธ์กันและส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบต่างๆ ของร่างกาย

ปริมาณแอลกอฮอล์ในเครื่องดื่มและความเข้มข้นของแอลกอฮอล์ในกระแสเลือด

เครื่องดื่มแอลกอฮอล์แต่ละชนิดมีปริมาณแอลกอฮอล์มากน้อยต่างกัน เปียร์จากการหมักข้าวมีแอลกอฮอล์ประมาณร้อยละ ๕ โดยปริมาตร (V/V) หรือเรียกว่า ๕ ดีกรี น้ำหมักข้าวมอลต์ (malt liquor)^๒ มีแอลกอฮอล์ประมาณ 7% V/V ไวน์จากการหมักผลไม้ส่วนใหญ่คือ องุ่น มีแอลกอฮอล์ประมาณ 12% V/V และเหล้าที่ได้จากการกลั่นโดยปริมาตร เช่น วิสกี้ รัม วอดก้า เป็นกลุ่มที่มีปริมาณแอลกอฮอล์สูงคือประมาณ 40% V/V^๓ สำหรับเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ที่ได้จากการหมัก เช่น เปียร์ และไวน์ จะมีสารอื่นนอกจากแอลกอฮอล์ปะปนอยู่ เปียร์มีสัดส่วนของสารคาร์โบไฮเดรตมาก ส่วนไวน์มีสารอาหารอื่นโดยเฉพาะสารกลุ่มโพลีฟีนอลได้แก่ เรสเวอราทรอล (resveratrol)^๔ ในไวน์แดงและวิตามินผสมอยู่มาก โดยสารอาหารเหล่านี้ไม่พบในเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ที่ได้จากการกลั่น หรืออาจพบได้ แต่ปริมาณน้อยมาก

เมื่อเปรียบเทียบปริมาณแอลกอฮอล์กับเครื่องดื่มแต่ละชนิดพบว่ามาตรฐานการดื่ม ๑ ยูนิต (unit) หรือเรียกว่า ๑ หน่วยมาตรฐาน (1 standard drink) เทียบเท่ากับการได้รับแอลกอฮอล์ ๑๐ – ๑๕ กรัมหรือเทียบเท่า ๑๕๐ – ๒๒๐ มิลลิโมล ซึ่ง ๑ ยูนิตได้จากการดื่มเปียร์ ๑ กระป๋องขนาด ๓๖๐ มิลลิลิตรหรือดื่มข้าวหมักข้าวมอลต์ ๑ ขวดกลาง ขนาด ๒๔๐ มิลลิลิตร หรือดื่มไวน์ ๑ ขวดเล็ก ขนาด ๑๒๐ มิลลิลิตร หรือดื่มวิสกี้ หรือวอดก้า ๑ แก้วเล็ก ขนาด ๓๐ มิลลิลิตร (รูปที่ ๑)

			
เปียร์ ๓๖๐ มิลลิลิตร	= ข้าวหมักข้าวมอลต์ ๒๔๐ มิลลิลิตร	= ไวน์ ๑๒๐ มิลลิลิตร	= วิสกี้ ๓๐ มิลลิลิตร
5% v/v alcohol	7% v/v alcohol	12% v/v alcohol	40% v/v alcohol
1 unit	1 unit	1 unit	1 unit

รูปที่ ๑ เปรียบเทียบเครื่องดื่มแต่ละชนิดในปริมาณเทียบเท่าแอลกอฮอล์ ๑ ยูนิต (ที่มา ดัดแปลงจาก Gaw et al. ๑๙๙๕)^๕

^๑ น้ำหมักข้าวมอลต์ได้มาจากการหมักข้าวมอลต์ เช่นเดียวกับเปียร์ แต่มักมีการเติมน้ำตาล ข้าวโพด ฯลฯ ให้การหมักได้แอลกอฮอล์สูงขึ้น

^๒ สำหรับประเทศสหรัฐอเมริกา 40% V/V หมายถึง 80-proof; proof หมายถึง ๒ เท่าของ %V/V แต่สำหรับประเทศอังกฤษ 40% V/V หมายถึง 70 proof

^๔ เรสเวอราทรอลในไวน์แดงมีประโยชน์ โดยมีรายงานพบว่าช่วยในการป้องกันโรคหัวใจ โรคเมเร็ง และความจำเสื่อม

เอทานอล หรือเอทิลแอลกอฮอล์ ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$)^๑ เป็นสารอินทรีย์ที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก ด้านหนึ่งมีหมู่ OH ที่มีขั้ว ทำให้ละลายได้ในน้ำ อีกด้านหนึ่งมีส่วนของคาร์บอนไม่มีขั้ว ทำให้โมเลกุลละลายได้ในไขมันและดูดซึมผ่านเยื่อเยื่อได้ แอลกอฮอล์สามารถซึมผ่านเยื่อเยื่อของผิวหนังได้รวดเร็ว สามารถดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด อัตราการดูดซึมเข้าสู่ระดับสูงสุดในกระแสเลือดภายในครึ่งชั่วโมงโดยไม่ขึ้นกับปริมาณความเข้มข้นของแอลกอฮอล์ (zero order) จากนั้นเอทานอลเข้าสู่กระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับได้มากที่สุด ผู้ใหญ่น้ำหนักตัว ๗๐ กิโลกรัม สามารถเมแทบอลิซึมเอทานอลได้ ๗ - ๑๔ กรัมต่อชั่วโมง (๑๕๐ - ๓๐๐ มิลลิโมลต่อชั่วโมง)

หรือคิดเป็น ๑๐๐ - ๒๐๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง หรือคิดเป็นดื่มเบียร์ ๑ กระป๋อง ขนาด ๓๖๐ มิลลิลิตร

การกำจัดเอทานอลยังขึ้นกับน้ำหนักตัว เพศ เชื้อชาติ ระยะเวลาที่บริโภค อาหารที่บริโภคพร้อมแอลกอฮอล์ ยาที่ใช้ ตลอดจนความเข้มข้นของเอทานอลในเครื่องดื่มนั้นๆ โดยเฉลี่ย ดื่มเบียร์ ๑ กระป๋อง; ๓๖๐ มิลลิลิตร มีแอลกอฮอล์เท่ากับไวน์ ๑๒๐ มิลลิลิตร หรือเหล้าวิสกี้ ๓๐ มิลลิลิตร จะได้ค่าความเข้มข้นแอลกอฮอล์ในเลือด (blood alcohol content; BAC) ๐.๐๒ กรัมต่อ ๑๐๐ มิลลิลิตร (กรัม%) ภายใน ๓๕ - ๔๕ นาที และเมื่อหยุดการดื่ม ระดับแอลกอฮอล์ในเลือดจะลดลงในอัตรา ๐.๐๑ กรัม%ต่อชั่วโมง (ตารางที่ ๑ และ ๒)

ตารางที่ ๑ เวลาที่ใช้ในการเมแทบอลิซึมแอลกอฮอล์ในเลือดที่ความเข้มข้นต่างกัน

ระดับแอลกอฮอล์ในเลือด (กรัมต่อเดซิลิตร) (BAC) Level	เวลาที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึม (ชั่วโมง)
๐.๑	๖.๖๖
๐.๐๘	๕.๓๓
๐.๐๕	๓.๓๓
๐.๐๒	๑.๓๓

มีสูตรคำนวณระดับแอลกอฮอล์ในเลือด (BAC) ด้วย Widmark Formula^๑ ซึ่งมีเงื่อนไขว่า ทุกคนมีอัตราการดูดซึมและเมแทบอลิซึมแอลกอฮอล์ไม่แตกต่างกัน

Widmark Formula

$$\%BAC = (A \times 5.14 / W \times r) - 0.015 \times H$$

BAC: ปริมาณแอลกอฮอล์ในกระแสเลือด

A: หมายถึง จำนวนแอลกอฮอล์ที่ดื่มมีหน่วยเป็นออนซ์

5.14: หมายถึง ค่าคงที่ (คำนวณจาก $0.823 \times 100 / 16$) ใช้เปลี่ยนหน่วยปริมาตรเป็นหน่วยน้ำหนักและทำเป็น % ส่วนเลข 16 ได้จากการเปลี่ยนหน่วยปอนด์เป็นออนซ์

W: น้ำหนักตัวผู้ดื่มสุรา (กิโลกรัม)

r: การกระจายตัวของแอลกอฮอล์ในร่างกาย (ชาย = ๐.๗๓, หญิง = ๐.๖๖)

H: ช่วงเวลาที่ดื่มแอลกอฮอล์จากแก้วแรกถึงปัจจุบัน หน่วยเป็นชั่วโมง

^๑ น้ำหนักโมเลกุลเอทิลแอลกอฮอล์ ๔๖.๐๗ กรัมต่อโมล; ความหนาแน่นเอทิลแอลกอฮอล์ ๐.๗๘๙ กรัมต่อมิลลิลิตร

ตารางที่ ๒ ระดับแอลกอฮอล์ในเลือดหลังจากการดื่มแอลกอฮอล์ในเพศชายและเพศหญิง

ปริมาณแอลกอฮอล์ (ยูนิต)	ระดับแอลกอฮอล์ในเลือด (กรัมต่อเดซิลิตร)							ระดับแอลกอฮอล์ (กรัมต่อเดซิลิตร)
	น้ำหนักตัวชาย (กิโลกรัม)							
	๕๕	๕๕	๖๕	๗๓	๘๒	๙๑	๑๐๐	
๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	ระดับปลอดภัยในการขับขี่ ปกติ
๑	๐.๐๔	๐.๐๓	๐.๐๓	๐.๐๒	๐.๐๒	๐.๐๒	๐.๐๒	
๒	๐.๐๘	๐.๐๖	๐.๐๕	๐.๐๔	๐.๐๔	๐.๐๔	๐.๐๓	
๓	๐.๑๑	๐.๐๙	๐.๐๘	๐.๐๗	๐.๐๖	๐.๐๖	๐.๐๕	เสี่ยง
๔	๐.๑๕	๐.๑๒	๐.๑๑	๐.๐๙	๐.๐๘	๐.๐๘	๐.๐๗	สูงเกินกำหนด
๕	๐.๒๓	๐.๑๙	๐.๑๖	๐.๑๔	๐.๑๓	๐.๑๑	๐.๐๙	

ปริมาณแอลกอฮอล์ (ยูนิต)	ระดับแอลกอฮอล์ในเลือด (กรัมต่อเดซิลิตร)							ระดับแอลกอฮอล์ (กรัมต่อเดซิลิตร)
	น้ำหนักตัวหญิง (กิโลกรัม)							
	๕๕	๕๕	๖๕	๗๓	๘๒	๙๑	๑๐๐	
๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	ระดับปลอดภัยในการขับขี่ ปกติ
๑	๐.๐๕	๐.๐๔	๐.๐๓	๐.๐๓	๐.๐๓	๐.๐๒	๐.๐๒	
๒	๐.๐๙	๐.๐๘	๐.๐๗	๐.๐๖	๐.๐๕	๐.๐๔	๐.๐๔	
๓	๐.๑๔	๐.๑๑	๐.๑๐	๐.๐๙	๐.๐๘	๐.๐๗	๐.๐๖	เสี่ยง
๔	๐.๑๘	๐.๑๕	๐.๑๓	๐.๑๑	๐.๑๐	๐.๐๙	๐.๐๘	สูงเกินกำหนด
๕	๐.๒๓	๐.๑๙	๐.๑๖	๐.๑๔	๐.๑๓	๐.๑๑	๐.๑	

ที่มา <http://iml.jou.ufl.edu/projects/fall05/garcia/body.html>; www.tabc.state.tx.us; 1-888-THE-TABC login Jan, 2014^๔

ระดับแอลกอฮอล์ในเลือดของ ผู้ขับขี่ยานพาหนะที่ถูกถ่วง

กฎหมายไทยกำหนดระดับแอลกอฮอล์ในเลือดของผู้ขับขี่ยานพาหนะคือ ๐.๐๕ กรัมต่อเดซิลิตรหรือประมาณ ๑.๕ ยูนิต สำหรับสหรัฐอเมริกา กำหนดระดับแอลกอฮอล์ในเลือดของผู้ขับขี่ยานพาหนะสำหรับผู้ใหญ่ที่ ๐.๐๘ กรัมต่อเดซิลิตร สำหรับเด็กกำหนดที่ < ๐.๐๒ กรัมต่อเดซิลิตร แต่กลุ่มบุคคลที่ได้รับใบอนุญาตพิเศษ เช่น ผู้เรียนขับรถและผู้ขับขี่ที่อยู่ในภาคทัณฑ์ คนขับรถแท็กซี่ คนขับรถทัวร์

คนขับรถไฟ ระดับของแอลกอฮอล์ในเลือดตามที่กฎหมายไทยกำหนด คือ ๐.๐๐ กรัมต่อเดซิลิตร หรือไม่มีแอลกอฮอล์เลย หากระดับแอลกอฮอล์ในเลือด (BAC) มีค่า ๐.๐๕ - ๐.๑ กรัมต่อเดซิลิตร จะเริ่มมีอาการทางคลินิก ง่วงนอนและมีปฏิกิริยาต่างๆ ช้ากว่าปกติ ระดับสูง ๐.๑ - ๐.๒ กรัมต่อเดซิลิตร จะพูดไม่ชัด เดินเซ ระบบสั่งการและการทำงานผิดปกติ ระดับสูง ๐.๒ - ๐.๓ กรัมต่อเดซิลิตร มีอาการอาเจียน ไม่รู้สีกตัว ถ้าระดับสูงเกิน ๐.๓ - ๐.๔ กรัมต่อเดซิลิตร เข้าขั้นโคม่า และถ้าระดับสูงกว่า ๐.๔ กรัมต่อเดซิลิตร ระบบหายใจจะล้มเหลวและเสียชีวิต (ตารางที่ ๓)

ตารางที่ ๓ ปริมาณแอลกอฮอล์ในเลือด (blood alcohol content; BAC) และอาการทางคลินิก

BAC (กรัมต่อเดซิลิตร)	อาการทางคลินิก
๐.๐๕ – ๐.๑*	อุณหภูมิร่างกายลดลง ปฏิกริยาการตอบสนองช้าลง
๐.๑ – ๐.๒	สูญเสียการทำงานของกล้ามเนื้อ มือสั่น เดินเซ พูดไม่ชัดเจน
๐.๒ – ๐.๓	อาเจียน หมดสติหรือเกือบหมดสติ ไม่สามารถควบคุมตัวเองได้
๐.๓ – ๐.๔	โคม่า
> ๐.๔	อัตราการหายใจลดลงมาก หรือหยุดหายใจ เสียชีวิต

* ค่า BAC ๐.๐๕๖ – ๐.๐๘๒ กรัมต่อเดซิลิตร มีค่าเท่ากับ ๑๐ – ๒๐ มิลลิโมลาร์

ดังนั้นระดับแอลกอฮอล์ในเลือดที่สูงมากกว่า ๐.๑ กรัมต่อเดซิลิตร เป็นระดับที่มีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดความผิดปกติต่อร่างกายชัดเจน หญิงที่ดื่มเหล้ามากกว่า ๓ ยูนิตต่อวัน หรือมากกว่า ๗ ยูนิตต่อสัปดาห์หรือชายที่ดื่มเหล้ามากกว่า ๔ ยูนิตต่อวัน และมากกว่า ๑๔ ยูนิตต่อสัปดาห์จัดเป็นกลุ่มดื่มจัดและมีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นอันตรายต่อสุขภาพ

การดื่มแอลกอฮอล์มีผลต่อแทบทุกระบบของร่างกาย การดื่มที่มากเกินไป *มากกว่า ๓ เท่าของขนาดปกติ* ก่อให้เกิดผลกระทบที่รุนแรง ระยะแรก ส่งผลกระทบต่อระบบประสาทและพฤติกรรม หากรับประทานต่อเนื่อง สามารถส่งผลต่อการเป็นโรคมะเร็งช่องปาก มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งกล่องเสียง มะเร็งคอหอย มะเร็งตับ โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคตามระบบต่างๆ ของร่างกาย ส่งผลให้อายุขัยลดลงประมาณ ๑๐ ปี อย่างไรก็ตาม การดื่มในปริมาณน้อยๆ กระตุ้นให้หลอดเลือดขยาย ช่วยให้เลือดไหลเวียนดีขึ้น และเป็นประโยชน์ได้กับระบบหัวใจและหลอดเลือด

การดูดซึมแอลกอฮอล์ในร่างกาย

แอลกอฮอล์สามารถผ่านผนังเมมเบรนได้ แอลกอฮอล์ดูดซึมเริ่มต้นผ่านเมมเบรนที่เป็นเยื่อเมือกในปากและหลอดอาหารได้เล็กน้อย จากนั้นมีการดูดซึมได้มากขึ้นที่กระเพาะอาหาร และดูดซึมได้มากที่สุดที่ส่วนต้นของลำไส้เล็ก การดูดซึมที่ลำไส้ใหญ่อยู่ในระดับปานกลาง การดูดซึมจะถูกกระตุ้นให้รวดเร็วขึ้นได้หากท้องว่างหรือมีการดื่มพร้อมกับเครื่องดื่มน้ำตาล/โซดา นอกจากนั้นยังพบว่าอัตราการดูดซึมแอลกอฮอล์เข้าสู่กระแสเลือดไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของแอลกอฮอล์ (zero order) แอลกอฮอล์ดูดซึมได้ดี

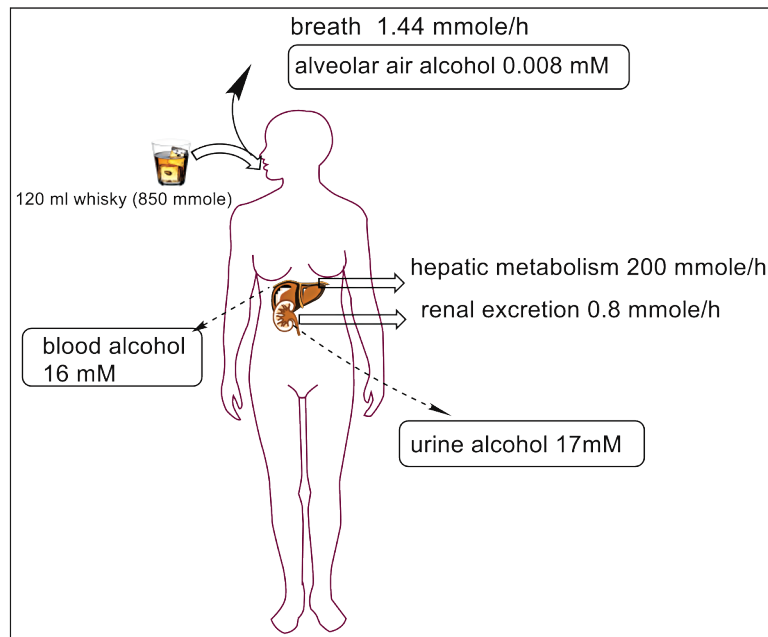
และการดื่มแอลกอฮอล์จะเพิ่มความเข้มข้นสูงสุดในเลือดที่ประมาณ ๓๐ นาที

เนื่องจากแอลกอฮอล์ละลายอยู่ในส่วนของน้ำในร่างกาย ดังนั้นปริมาณแอลกอฮอล์ในร่างกายขึ้นกับปริมาณน้ำในร่างกายด้วย การดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณเท่ากันในชายและหญิง หากคิดเป็นน้ำหนักตัว ปริมาณแอลกอฮอล์ในหญิงจะมีปริมาณน้อยกว่าชาย^๑ เนื่องจากหญิงมีปริมาณน้ำน้อยกว่าชาย (แต่หากเทียบกับปริมาณน้ำในร่างกายแล้ว ปริมาณแอลกอฮอล์มีเท่ากัน) และเนื่องจากหญิงมีน้ำน้อย แอลกอฮอล์จึงพบในเลือดมากกว่า ดังนั้นระดับแอลกอฮอล์ในเลือดของหญิงจะสูงกว่าชายหลังจากดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณเท่ากัน นอกจากนี้การดูดซึมแอลกอฮอล์ในเพศชายจะเร็วกว่าเพศหญิง

เมแทบอลิซึมและการกำจัดเอทานอล

เอทานอลส่วนน้อย (ประมาณร้อยละ ๒ - ๑๐) ถูกกำจัดออกทางร่างกายได้ทั้งทางปอด ปัสสาวะและเหงื่อ แต่ส่วนใหญ่กว่าร้อยละ ๘๐ จะผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับโดยเอนไซม์หลายชนิด เอนไซม์ที่สำคัญและไวต่อแอลกอฮอล์คือ เอนไซม์แอลกอฮอล์ดีไฮโดรจีเนส (alcohol dehydrogenase; ADH) อยู่ในไซโทซอล กระตุ้นการเปลี่ยนเอทานอลเป็นอะเซทัลดีไฮด์ (acetaldehyde) และจะเปลี่ยนต่ออย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์แอลดีไฮด์ดีไฮโดรจีเนส (aldehyde dehydrogenase; ALDH) ที่มีทั้งในไซโทซอลและไมโทคอนเดรีย เปลี่ยนอะเซทัลดีไฮด์เป็นกรดอะซิติก (acetic acid) ที่เมแทบอลิซึมต่อไปได้น้ำ (H_2O) และ คาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2) หรือเข้าสู่วัฏจักรเครบส์ในรูปอะซิติลโคเอ (acetyl CoA) ต่อไป (รูปที่ ๒)

^๑ หญิงมีปริมาณไขมันมากกว่าชาย



รูปที่ ๒ เมแทบอลิซึมและการขับออกของเอทานอล (ที่มา ดัดแปลงจาก Gaw et al, ๑๙๙๕)^๖

อธิบายรูป การดื่มวิสกี้ ๑๒๐ มิลลิลิตร จะถูกเมแทบอลิซึมและขับออก แอลกอฮอล์ที่เมแทบอลิซึมอยู่ในถุงลมปอด ๐.๐๐๘ มิลลิโมลาร์ ขับออกทางลมหายใจในอัตรา ๑.๔๔ มิลลิโมลต่อชั่วโมง แอลกอฮอล์ผ่านเมแทบอลิซึมที่ตับในอัตรา ๒๐๐ มิลลิโมลต่อชั่วโมง และที่ไตในอัตรา ๐.๘ มิลลิโมลต่อชั่วโมง พบระดับแอลกอฮอล์ในกระแสเลือด ๑๖ มิลลิโมลาร์ แอลกอฮอล์ในปัสสาวะ ๑๗ มิลลิโมลาร์

ในชายหนัก ๗๐ กิโลกรัม การดื่มแอลกอฮอล์ในรูปวิสกี้ (๑๒๐ มิลลิลิตร; ๘๕๐ มิลลิโมล) แอลกอฮอล์จะผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับกว่าร้อยละ ๙๐ ประมาณ ๑๐๐ - ๒๐๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัว ส่วนน้อยถูกขับออกทางลมหายใจ และทางไต ระดับแอลกอฮอล์ในเลือดมีค่าสูงกว่าแอลกอฮอล์ในลมหายใจประมาณ ๒,๐๐๐ เท่า

กระบวนการเมแทบอลิซึมของเอทานอล

เมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์แบ่งได้เป็น ๒ ประเภท คือ

๑. nonoxidative metabolism
๒. oxidative metabolism

เมแทบอลิซึมส่วนน้อยของแอลกอฮอล์เป็นแบบ nonoxidative metabolism โดยเอทานอลทำปฏิกิริยากับกรดไขมันโดยตรง ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์จำพวกเอสเทอร์ของกรดไขมัน ได้แก่ fatty acid ethyl ester (FAEE) เช่น เอทิลพาลมิเตต (ethyl palmitate), เอทิลโอเลต (ethyl oleate) และได้ผลิตภัณฑ์เป็นกลุ่มเอทิลกลูคูโรไนด์ (ethyl glucuronide; EG) หรือเอทานอลทำปฏิกิริยากับกรดฟอสฟาติก (phosphatidic acid, PA) ได้เป็นฟอสฟาติดิเอทานอล (phosphatidyletha-

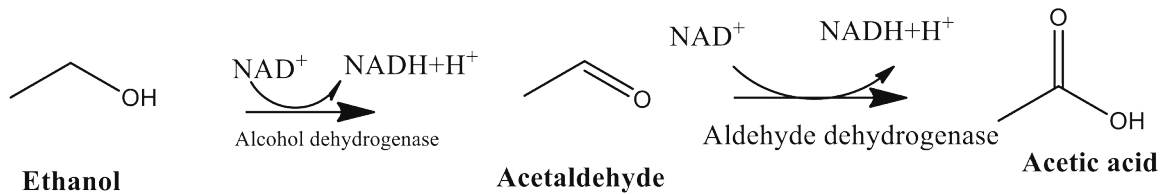
nol, PE) ผลิตภัณฑ์ส่วนน้อยนี้โดยเฉพาะ FAEE สามารถพบระดับสูงขึ้นที่เป็นสัดส่วนกับการได้รับเอทานอล ทำให้สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้การได้รับแอลกอฮอล์ได้ ซึ่งสามารถตรวจวัดได้จากเส้นผมผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์^๗ และส่วนกรดฟอสฟาติกที่นำไปจับกับเอทานอลนั้นได้มาจากการสลายฟอสฟาติดิลโคลีน (phosphatidylcholine; PC) ด้วยเอนไซม์ฟอสโฟไลเปสดี (phospholipase D) ซึ่งฟอสฟาติดิลโคลีนเป็นฟอสโฟลิพิดที่สำคัญของสมองและส่วนกรดฟอสฟาติกใช้เป็นตัวกลางส่งสัญญาณต่างๆ ของเซลล์ (cell signaling) ดังนั้นหากได้รับเอทานอลมาก จะต้องใช้ฟอสฟาติดิลโคลีนและกรดฟอสฟาติกมาก ซึ่งจะทำให้การทำงานของสารสำคัญเหล่านี้บกพร่องได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีผลต่อการทำงานของสมอง

เมแทบอลิซึมส่วนใหญ่ของแอลกอฮอล์เป็นแบบ oxidative metabolism โดยเอทานอลจะถูกเอนไซม์ในตับเปลี่ยนให้เป็นผลผลิตตัวกลางอะเซทาลดีไฮด์และเปลี่ยนเป็นกรดอะซิติกและอะเซทิลโคเอนไซม์เอ ซึ่งสามารถเข้าสู่เมแทบอลิซึมต่อไปได้พลังงานเอทีพี (ATP) และน้ำ (H₂O) oxidative metabolism เกิดได้อย่างน้อย ๔ วิธี คือ

๑. วิธีแอลกอฮอล์ดีไฮโดรจีเนส (alcohol dehydrogenase; ADH) เป็นเอนไซม์ในไซโทซอล ทำหน้าที่เปลี่ยน

เอทานอลเป็นอะเซทาลดีไฮด์ (acetaldehyde) (Km 0.2 - 2 mM ethanol) และจะเปลี่ยนต่ออย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์แอลดีไฮด์ดีไฮโดรจีเนส (aldehyde dehydrogenase; ALDH) ที่มีทั้งใน

ไซโทซอลและไมโทคอนเดรีย เปลี่ยนอะเซทาลดีไฮด์ (acetaldehyde) เป็น กรดอะซิติก (acetic acid) (รูปที่ ๓)

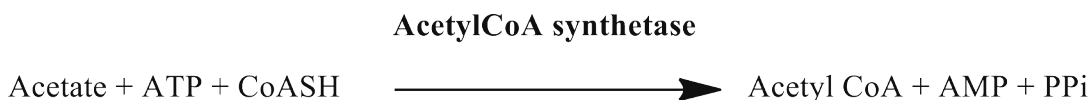


รูปที่ ๓ เมแทบอลิซึมของเอทานอลผ่านเอนไซม์แอลกอฮอล์ดีไฮโดรจีเนสและเอนไซม์แอลดีไฮด์ดีไฮโดรจีเนส

อนึ่ง เมแทบอลิซึมของเมทานอลใช้เอนไซม์ ADH และ ALDH กลุ่มเดียวกับเอทานอล เมทานอลได้จากการกลั่นไม้ มีราคาถูกกว่าเอทานอลมาก อาจนำเมทานอลมาใช้ดื่มโดยรู้เท่าไม่ถึงการณ์ โดยการทำงานของ ADH และ ALDH ทำให้เมทานอลเปลี่ยนเป็นฟอร์มัลดีไฮด์ (formaldehyde) และกรดฟอร์มิก (formic acid) ตามลำดับ เมทานอลเป็นพิษอันตรายรุนแรงและรวดเร็วกว่าเอทานอล คือ สามารถทำให้ตาบอดได้ โดยไปทำลายระบบประสาทที่เบซิลแกลลังเกเลีย (basal ganglia) และทำให้กระบวนการสร้างไมอีลินซีพผิดปกติ สาเหตุที่เมทานอลอันตรายรุนแรงเช่นนี้เนื่องจากการทำงานของเอนไซม์แอลดีไฮด์ดีไฮโดรจีเนสต่อสับสเตรทที่เป็นฟอร์มัลดีไฮด์นั้นช้ามาก ช้ากว่าอะเซทาลดีไฮด์ดีไฮโดรจีเนส จึงมีการสะสมของฟอร์มัลดีไฮด์มาก ทำให้เกิดพิษร้ายแรง โดยฟอร์มัลดีไฮด์ทำปฏิกิริยารวดเร็วกับหมู่อะมิโนของโปรตีนในดวงตา ทำให้ตาบอด

ดังนั้น การแก้ไขพิษของเมทานอล จึงใช้เอทานอลดื่มตามเมทานอลเข้าไป ทำให้เอนไซม์ ADH และ ALDH ไปเร่งปฏิกิริยาของเอทานอลได้ผลผลิตเป็นอะเซทาลดีไฮด์และกรดอะซิติก เป็นผลให้การเร่งปฏิกิริยาของเมทานอลโดย ADH และ ALDH น้อยลง การเกิดฟอร์มัลดีไฮด์และกรดฟอร์มิกที่เป็นพิษน้อยลง เป็นการบรรเทาพิษของเมทานอลได้

จากนั้นกรดอะซิติกรวมกับโคเอนไซม์เอ (coenzyme A) ด้วยการกระตุ้นของ ATP อาศัยเอนไซม์ อะเซทิลโคเอซินทีเทส (acetylCoA synthetase) ทำให้ได้อะเซทิลโคเอ (acetyl CoA) ซึ่งเป็นสารตัวกลางสำคัญ สามารถเข้าสู่กระบวนการเมแทบอลิซึมได้หลายวิธี เช่น เข้าสู่วัฏจักรเครบส์ผ่านกระบวนการออกซิเดทีฟฟอสฟอริเลชัน (oxidative phosphorylation) ทำให้ได้ ATP หรือเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์กรดไขมัน (fatty acid) หรือเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์คีโตนบอดี้ส์ (ketone bodies: acetoacetate, β -hydroxybutyrate, acetone)



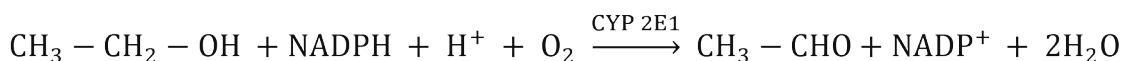
รูปที่ ๔ เมแทบอลิซึมของกรดอะซิติกสู่อะเซทิลโคเอ

หากเมแทบอลิซึมสมบูรณ์ เอทานอลเปลี่ยนเป็นคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำจะให้พลังงานประมาณ ๗.๑ กิโลแคลอรีต่อกรัม หรือ ๒๙ กิโลจูลต่อกรัม เอทานอล ๑ ยูนิท (๑๐ - ๑๕ กรัม) ให้พลังงานได้ ๗๐ - ๑๐๐ กิโลแคลอรี การดื่มเอทานอลจึงทำให้ไม่หิว รับประทานอาหารน้อยลง มีส่วนทำให้ขาดสารอาหารโดยเฉพาะกลุ่มโปรตีน แร่ธาตุ และวิตามิน การดูดซึมวิตามินเอ ปี ๑ ปี ๓ ปี ๖ และโฟเลตลดลง

การใช้ยา disulfiram, metronidazole, cefotetan, trimethoprim สามารถยับยั้งเอนไซม์แอลดีไฮด์ดีไฮโดรจีเนส ทำให้มีอะเซทาลดีไฮด์คั่ง มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน มีน็ศีรษะ ปวดศีรษะ ผลของยาไดซัลฟิแรมดังกล่าว ทำให้ร่างกายรู้สึกไม่สบาย ทั้งนี้มีการใช้ยาไดซัลฟิแรมให้กับผู้ติดสุรา ทำให้เกิดอาการไม่สบายและทำให้เกิดการดื่มเหล้าได้ในที่สุด แต่จำเป็นต้องใช้ยาด้วยความระมัดระวัง เพราะอาจเกิดผลร้ายจากการคั่งของหมู่แอลดีไฮด์ได้

๒. วิถีผ่านเอนไซม์ไมโครโซมที่อยู่ในบริเวณผิวเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม เอนไซม์กลุ่มนี้เรียกว่า microsomal ethanol oxidizing system; MEOS หรือเรียกว่า mixed function oxidase; MFO โดย cytochrome P450 monooxygenase ชนิด cytochrome P450 2E1, 1A2 และ 3A4 (CYP2E1 เด่นที่สุด) เปลี่ยนเอทานอลเป็น อะเซทัลดีไฮด์ได้อีกทางหนึ่ง

(ประมาณร้อยละ ๑๐) เอนไซม์กลุ่ม cytochrome P450 นี้เมื่อมีเอทานอลปริมาณมากๆ จะมีการกระตุ้นเพิ่มปริมาณขึ้น ($K_m = 8 - 10 \text{ mM ethanol}$) ออกฤทธิ์ได้มากขึ้น เมแทบอลิซึมที่ผ่านทาง MEOS นี้ให้ผลผลิตอื่นร่วมด้วย โดยเฉพาะกลุ่มสารอนุมูลอิสระและไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์



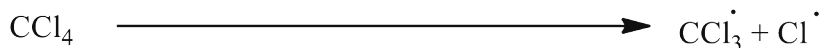
Microsomal ethanol oxidizing system (MEOS)

รูปที่ ๕ เมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์ผ่าน microsomal ethanol oxidizing system; MEOS

เอนไซม์กลุ่ม CYP2E1 จัดเป็น microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) ปริมาณและความสามารถเพิ่มขึ้นตามแรงกระตุ้น จัดเป็น inducible enzyme ดังนั้นคนที่ติดแอลกอฮอล์ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากต่อเนื่องกัน จึงมีการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์เพิ่มขึ้น จะเพิ่มความทนทานต่อแอลกอฮอล์มากขึ้นด้วย นอกจากนั้นเอนไซม์นี้ยังสามารถ

กระตุ้นการทำงานของสารพิษอื่น เช่น กระตุ้นเมแทบอลิซึมของคาร์บอนเตตระคลอไรด์ทำให้เกิดสารอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น ($\text{CCl}_3\cdot, \text{Cl}\cdot$) ก่อความเป็นพิษเพิ่มขึ้นอีกด้วย ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตับ เป็นอันตรายรุนแรง เหตุการณ์เช่นนี้พบได้ในกลุ่มพนักงานในโรงงานซักแห้งซึ่งมีการใช้คาร์บอนเตตระคลอไรด์มากและมีการดื่มสุราในโรงงาน

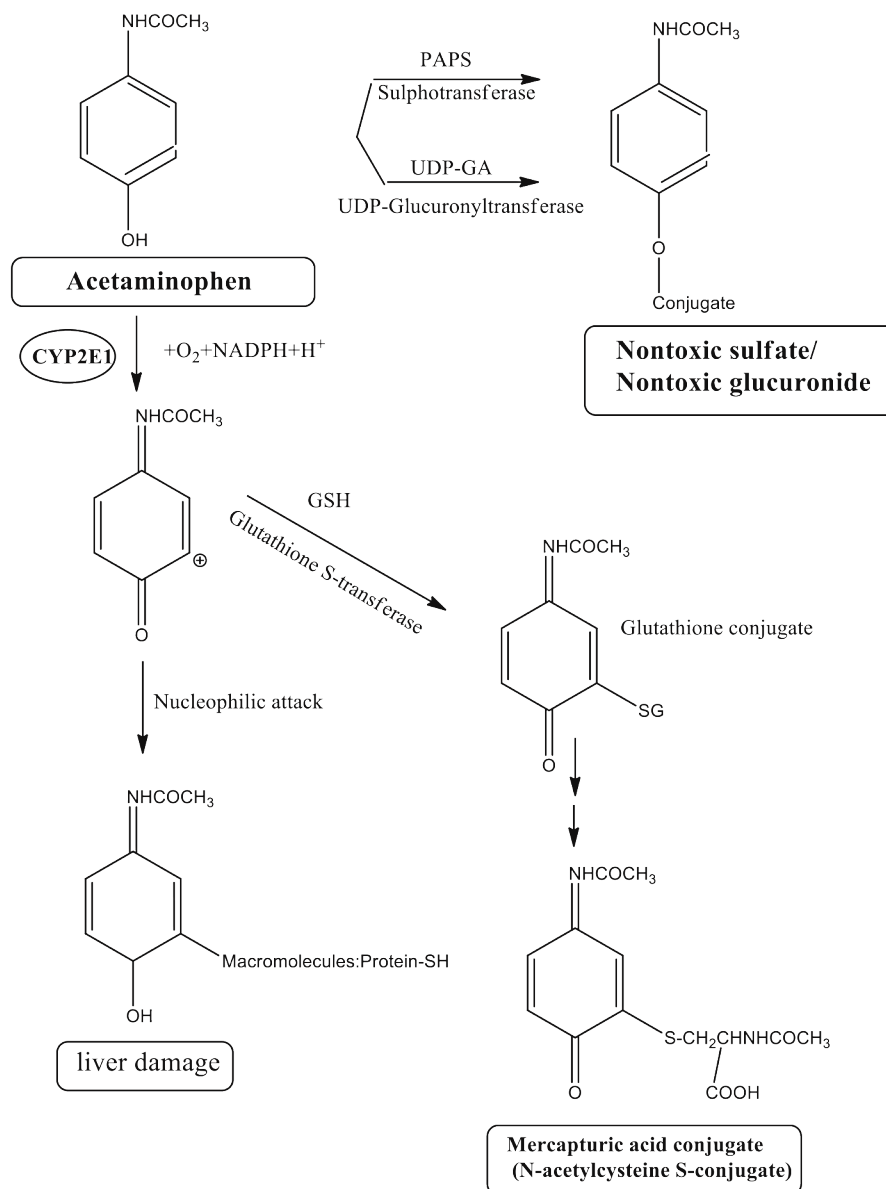
Microsomal ethanol oxidizing system (MEOS)



รูปที่ ๖ เมแทบอลิซึมของคาร์บอนเตตระคลอไรด์ผ่าน microsomal ethanol oxidizing system

เอนไซม์ CYP2E1 ยังสามารถกระตุ้นเมแทบอลิซึมของสารกลุ่มไนโตรซามีน เช่น N-nitrosamine, 4-methylnitrosaminopyridylbutanone ซึ่งได้ผลผลิตเป็นสารก่อมะเร็ง นอกจากนี้ยังกระตุ้นเมแทบอลิซึมของยาหลายชนิด เช่น ยาแก้ปวดอะเซตามิโนเฟน (acetaminophen หรือ paracetamol) ที่นิยมใช้กันแพร่หลาย การเกิดพิษแม้จะมีน้อยแต่ก็สามารถเกิดพิษต่อตับได้ โดยทั่วไปยาอะเซตามิโนเฟน สามารถถูกกำจัดออกด้วยเอนไซม์ซัลโฟทรานสเฟอเรส (sulfotransferase) และเอนไซม์กลูคูโรนิลทรานสเฟอเรส (glucuronyltransferase)* ได้เป็นสารซัลเฟตคอนจูเกต หรือกลูคูโรนิลคอนจูเกต ที่ไม่เป็นพิษ

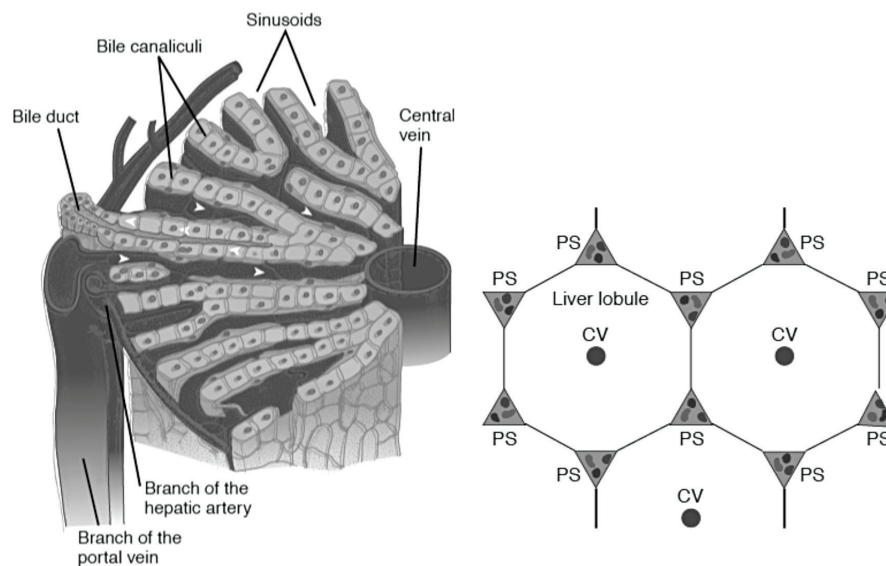
ร่างกายขับออกได้ แต่หากมีตัวยามีปริมาณมากเกินไป มันสามารถถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ CYP2E1 แล้วอยู่ในรูปที่ว่องไวเป็นสารพวกอิเล็กโตรฟิลิก (electrophilic) ไวต่อการจับกับสารพวกโปรตีนและกรดนิวคลีอิก ซึ่งเป็นสารนิวคลีโอฟิลิก (nucleophilic) ทำให้ทำลายคุณสมบัติของโปรตีนหรือกรดนิวคลีอิกเหล่านั้น ก่อให้เกิดพิษต่อตับในที่สุด แต่หากมีกลูตาไธโอนมากพอก็สามารถคอนจูเกตกับกลูตาไธโอนและขับออกในรูปกรดเมอแคปทริก (mercapturic acid; N-acetylcysteine S-conjugates) ที่ละลายน้ำได้และร่างกายขับออกโดยไม่เป็นพิษได้เช่นกัน (รูปที่ ๗)



รูปที่ ๗ เมแทบอลิซึมของยาอะเซตามิโนเฟน (acetaminophen หรือ paracetamol) (ที่มา ดัดแปลงจาก Correia, ๒๐๑๒)^๖

พิษของแอลกอฮอล์พบว่า เกิดการทำลายเซลล์ตับ บริเวณรอบ central vein ที่เรียกว่า perivenous zone โดย central vein คือ หลอดเลือดดำ อยู่บริเวณส่วนกลางของ liver lobule (รูปที่ ๘) การที่มีการทำลายเซลล์ตับมากบริเวณนี้ คาดว่าเกิดเนื่องจากบริเวณนี้มี CYP2E1 มาก (ใช้ทำปฏิกิริยาได้กับ สารแปลกปลอมหลายชนิดเช่น เอทานอล คาร์บอนเตตระคลอไรด์

อะเซตามิโนเฟน) ในขณะที่มีปริมาณสารต้านออกซิเดชันเช่น กลูตาไธโอนน้อย นอกจากนั้นบริเวณ perivenous zone ยังมี ออกซิเจนน้อย การเกิดปฏิกิริยารีดอกซ์ (redox) ของเอทานอล จะทำให้ออกซิเจนบริเวณนี้ลดลงไปอีก ซึ่งเป็นอันตรายต่อเซลล์ เพิ่มขึ้นด้วย (รูปที่ ๘)

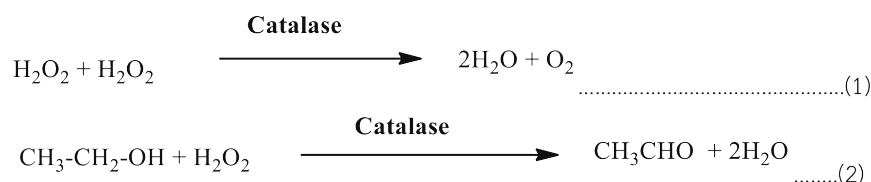


รูปที่ ๔ ภาพเซลล์ตับ แสดงส่วนของเซลล์ตับ central vein และ portal space ที่ประกอบด้วย bile duct, hepatic artery, portal vein (ที่มา Barrett et al. ๒๐๑๒)^๗

การดื่มแอลกอฮอล์มากเกินไป ผู้ไม่เคยดื่มหากได้รับแอลกอฮอล์เพียง ๐.๓ – ๐.๔ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรก็กระตุ้นการทำลายเซลล์โดยผ่านการกระตุ้น oxidative stress ควบคู่กับการใช้กลูตาไธโอน ทำให้ปริมาณกลูตาไธโอนลดลง ไมโทคอนเดรียถูกทำลาย กระตุ้นไซโทไคน์จากระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้มีการทำลายเซลล์มากขึ้น ผู้ชายที่ได้รับแอลกอฮอล์มากกว่า ๖๐ – ๘๐ กรัมต่อวัน เป็นเวลา ๑๐ ปี หรือหญิงได้รับมากกว่า ๒๐ – ๔๐ กรัมต่อวัน เป็นเวลา ๑๐ ปี หรือดื่ม ๑๖๐ กรัมต่อวัน

จะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคตับแข็งเนื่องจากแอลกอฮอล์เพิ่มขึ้นอีก ๒๕ เท่า

๓. วิธีของเอนไซม์คะตะเลส (catalase) ซึ่งมีมากในเพอร์ออกซิโซม (peroxisome) ของเซลล์ คะตะเลสเป็นเอนไซม์ออกฤทธิ์ต้านกระบวนการออกซิเดชัน (antioxidant enzyme) ใช้กำจัดไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์ให้เป็นน้ำและออกซิเจน แต่สามารถเร่งปฏิกิริยาให้ไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์รวมกับเอทานอลได้เป็นอะเซทัลดีไฮด์และน้ำอีกด้วย (รูปที่ ๕)



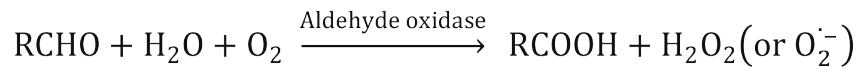
รูปที่ ๕ การทำงานของคะตะเลสกระตุ้นการเปลี่ยนไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์เป็นน้ำและเปลี่ยนเอทานอลเป็นอะเซทัลดีไฮด์

คะตะเลสกำจัดเอทานอลได้เพียงร้อยละ ๒ ของกระบวนการออกซิเดชันของเอทานอล แต่เนื่องจากคะตะเลสมีทั่วไปในสมอง กระบวนการดังกล่าวจึงทำให้มีการผลิตอะเซทัลดีไฮด์ในสมอง ซึ่งเป็นอันตรายได้ สันนิษฐานว่าเป็น

สาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการทนทาน (tolerance) ต่อแอลกอฮอล์ นอกจากนั้นยังคาดว่าเอนไซม์คะตะเลสกระตุ้นเมแทบอลิซึมในเด็กก่อน โดยพบว่าปริมาณเอนไซม์คะตะเลสในเด็กก่อนอายุน้อยกว่า ๑ ปี มีมากกว่าในผู้ใหญ่

๔. วิตามินซีอัลดีไฮด์ออกซิเดส สามารถกระตุ้นการสลายแอลดีไฮด์ เช่น อะเซทาลดีไฮด์ได้ ทำให้ได้ผลผลิตเป็นกรดคาร์บอกซิลิก พร้อมกับไดไฮโดรเจนเพอร็อกไซด์หรือซูเพอร็อกไซด์ ทำให้เกิดอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นและเป็นพิษ

ต่อเซลล์ได้ เอนไซม์นี้มีค่า Km 1 mM โดยคาดว่ากระตุ้นด้วยเอนไซม์นี้เป็นกลไกสำคัญทำให้เกิดตับอักเสบเนื่องจากการดื่มแอลกอฮอล์



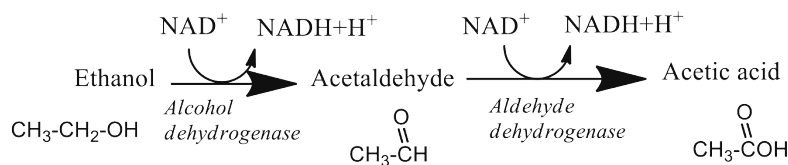
รูปที่ ๑๐ การทำงานของเอนไซม์อัลดีไฮด์ออกซิเดส กระตุ้นการเปลี่ยนแอลดีไฮด์เป็นกรด คาร์บอกซิลิกตลอดจนได้ผลผลิตกลุ่มสารอนุมูลอิสระ

พิษของเอทานอล

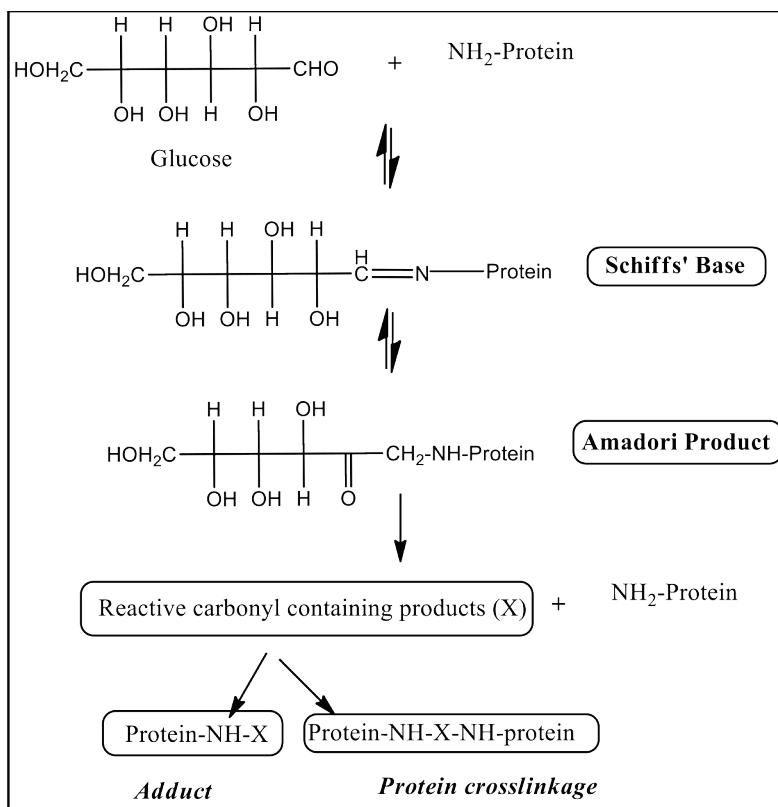
ผลของการดื่มเอทานอลปริมาณสูงๆ หรือนานๆ ทำให้ได้ผลผลิตสารตัวกลางคืออะเซทาลดีไฮด์และ $\text{NADH} + \text{H}^+$ ปริมาณมาก ซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติต่างๆ หลายประการดังนี้

ก. เมแทบอลิซึมของเอนไซม์แอลกอฮอล์ดีไฮโดรจีเนส^{๔,๑๐} ได้สารตัวกลางคือ อะเซทาลดีไฮด์ สารอัลดีไฮด์เป็นสารที่มีความว่องไวสูงสามารถรวมกับหมู่อะมิโนได้ง่าย โดยสร้างเป็นสารประกอบที่ไม่อยู่ตัวเรียกว่าชิฟเบส (Schiff's base)^{๑๑} และเกิดปฏิกิริยาต่อไปได้ เป็นกลุ่มสารว่องไว ทำอันตรายต่อสารชีวโมเลกุลของร่างกายได้ง่าย โดยเฉพาะกับสารพวก

โปรตีนและกรดนิวคลีอิก ทำให้เกิดการโยงใยข้ามหมู่ (cross-linkage) ทำให้การทำหน้าที่ต่างๆ ของสารโปรตีนและกรดนิวคลีอิกผิดไป เช่น การทำงานของเอนไซม์ต่างๆ หรือลักษณะของโปรตีนโครงสร้างผิดไป หรือไปรวมกับสารพวกเอมีนที่เป็นสารสื่อประสาท (neurotransmitter) เช่น ซีโรโทนิน (serotonin) ทำให้การทำงานของซีโรโทนินเสียไป พิษของอะเซทาลดีไฮด์ที่แสดงออกมากคือ การที่มีอาการไม่สบาย คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย สายตาพร่า ปวดศีรษะ ปวดหน้าอก มีอาการทางประสาท ลึบสน มึนงง เป็นต้น จากนั้นเอนไซม์แอลดีไฮด์ดีไฮโดรจีเนส จึงสลายอะเซทาลดีไฮด์เป็นกรดอะซิติกซึ่งเป็นพิษน้อยกว่า (รูปที่ ๑๑ และ ๑๒)



รูปที่ ๑๑ เมแทบอลิซึมเอทานอลได้สารตัวกลางอะเซทาลดีไฮด์แล้วเปลี่ยนเป็นกรดอะซิติก พร้อมกับได้ผลผลิต $\text{NADH} + \text{H}^+$ (ที่มา ดัดแปลงจาก Botham and Mayes, ๒๐๑๒)^{๑๐}



รูปที่ ๑๒ กลไกการเป็นพิษของอะเซทาลดีไฮด์ผ่านการสร้าง Schiff's base ทำให้ได้ protein adducts หรือ เกิด protein crosslinkage (ที่มา ดัดแปลงจาก Kennelly, ๒๐๑๒)^{๑๑}

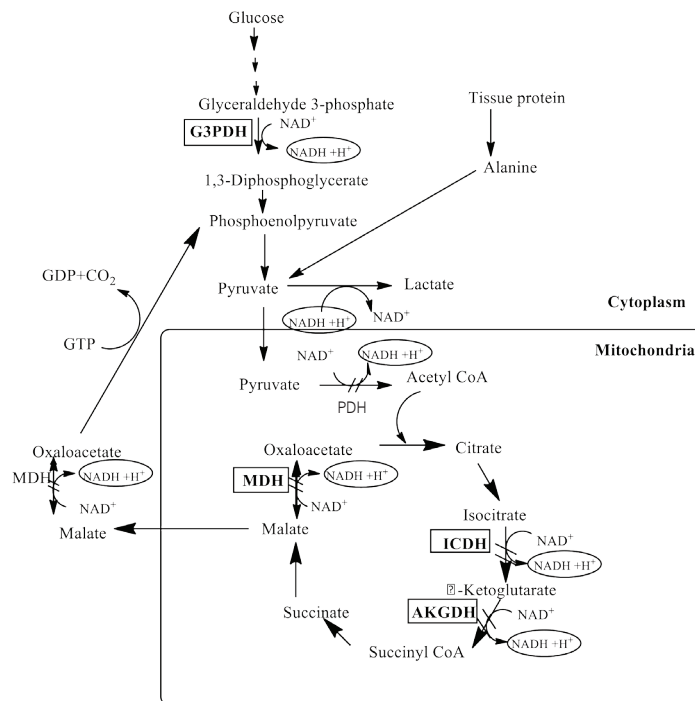
ข. ผลผลิตที่ได้อีกประการหนึ่งคือ มี $\text{NADH} + \text{H}^+$ คั่ง สารตัวนี้เป็นตัวควบคุมวัฏจักรเครบส์ ตลอดจนการสลายกรดไขมันให้เป็นพลังงาน ถ้าสารตัวนี้สูง เอนไซม์ในวัฏจักรเครบส์จะถูกยับยั้ง การสลายกลูโคสให้เป็นพลังงานไม่สามารถเข้าสู่วัฏจักรเครบส์ได้ จึงสิ้นสุดที่ไพรูเวต (pyruvate) และเนื่องจากมีระดับ NADH สูง ไพรูเวตจึงเปลี่ยนให้เป็นแลกเตต (lactate) การที่มีระดับแลกเตตในเลือดสูง (hyperlactacidemia) อวัยวะที่ต้องทำงานหนักคือ ไต เพื่อขับกรดนี้ออก การขับกรดอื่นซึ่งเป็นอันตรายเช่นกัน เช่น การขับกรดยูริก จะทำได้น้อยลง ดังนั้นจึงทำให้กรดยูริกในกระแสเลือดสูง (hyperuricemia) ทำให้เป็นโรคเกาต์ ซึ่งพบมากในผู้ติดเหล้า

นอกจากนี้กลุ่มที่ติดเหล้าเรื้อรัง เอทานอลจะทำให้ กลูโคสไม่สามารถให้พลังงานได้เต็มที่ เนื่องจากกลูโคส ไม่สามารถเข้าสู่วัฏจักรเครบส์ เพราะมี NADH ที่ได้จาก เมแทบอลิซึมของเอทานอลมาก ซึ่งจะยับยั้งตำแหน่งที่ผลิต NADH ของวัฏจักรเครบส์ ได้แก่ isocitrate dehydrogenase, α -ketoglutarate dehydrogenase, malate dehydrogenase (รูปที่ ๑๓) นอกจากนี้ ร่างกายไม่สามารถผลิตกลูโคสจาก สารอื่นด้วยกระบวนการกลูโคนีโอเจเนซิส (gluconeogenesis)^{๑๒}

ได้ เนื่องจากระดับ NADH สูง ทำให้ไพรูเวตและออกซาโลอะซีเตตต่ำ ยับยั้งกระบวนการกลูโคเนโอเจเนซิส เป็นผลให้น้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) (๖ – ๓๖ ชั่วโมง) หากตรวจสอบ glucose tolerance test ช่วงเวลานี้จะมีความผิดปกติ (๒ – ๔ สัปดาห์) ทำให้มีการกระตุ้นการสร้างคีโตนบอดี้ และแลกเตต ระดับ β -hydroxybutyrate/lactate ratio = ๒:๑ และ ๙:๑ (large anion gap) คีโตนบอดี้จะอยู่ในรูป β -hydroxybutyrate เนื่องจากระดับ NADH สูง (รูปที่ ๑๓)

เอทานอลเมื่อได้รับช่วงแรกๆ จะกระตุ้น GABA_A receptor, chloride channel ทำให้กล้ามเนื้ออ่อนคลาย ลดความกังวล กังขก และหลับง่ายขึ้น มีการยับยั้ง post synaptic N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor ที่กระตุ้น การจำ การเรียนรู้ การตีปริมาณเอทานอลปริมาณน้อย เช่น ๑ ยูนิตต่อวัน มีแนวโน้มที่เป็นประโยชน์ในแง่เพิ่มระดับ เอชดีแอลโคเลสเตอรอล (HDL cholesterol), ลดการเกาะกลุ่ม

ของเกล็ดเลือด (platelet aggregation), ลดความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน (occlusive coronary disease), ลดการเกิดหลอดเลือดในสมองอุดตัน (embolic strokes), ลดการหลงลืมที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของหลอดเลือด (vascular dementia) และลดความเสี่ยงการเป็นโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)



รูปที่ ๑๓ กรณีระดับ $\text{NADH} + \text{H}^+$ สูงเกินไป จะเกิด feedback inhibition โดยการยับยั้ง gluconeogenesis และ Krebs cycle โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์ $\text{NADH} + \text{H}^+$ เช่น pyruvate dehydrogenase (PDH), isocitrate dehydrogenase (ICDH), α -ketoglutarate dehydrogenase (AKGDH), malate dehydrogenase (MDH), glyceraldehyde 3 phosphate dehydrogenase (G3PDH) เป็นต้น (ที่มา ดัดแปลงจาก Bender and Mayes, ๒๐๑๒)^{๑๒}

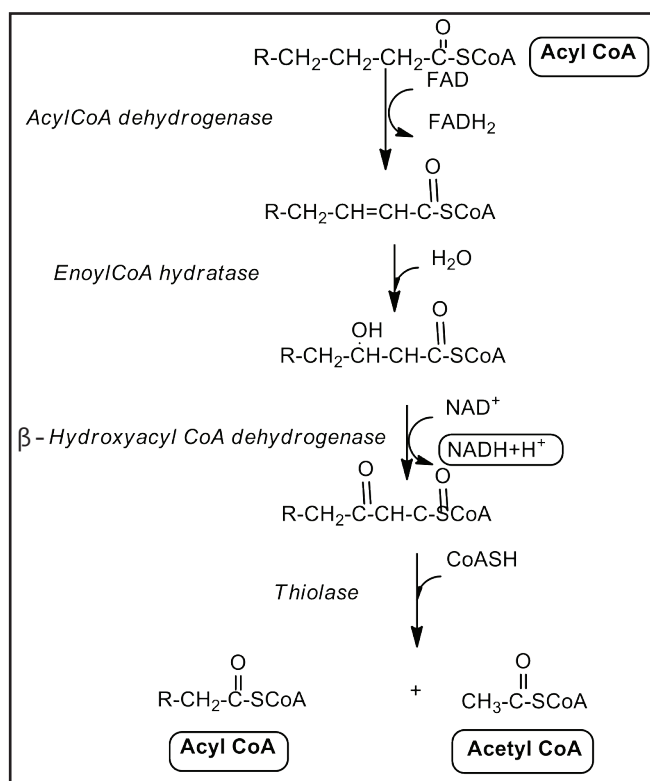
แต่หากได้รับเอทานอลเกินมาตรฐาน เช่น เกิน ๓ ยูนิตต่อวัน จะทำให้เกิดอันตรายต่อสุขภาพหลายประการ ได้แก่ กล้ามเนื้อบริเวณคอหอย (pharynx) หย่อน ทำให้หอนกรน มีการหยุดหายใจขณะหลับ การนอนหลับสั้นลง การตัดสินใจตลอดจนการประสานสัมพันธ์ของการทำงาน อวัยวะต่างๆ บกพร่อง มีความบกพร่องระบบประสาทส่วนปลาย มีอาการชาตามแขนขา ในที่สุดสมองฝ่อโดยเฉพาะส่วน ซีรีเบลลัม ผู้ดื่มสุราเรื้อรังมักมีอาการแสดงออกของการขาดวิตามินบี ๑ ร่วมด้วย เกิดความผิดปกติของสมองเกี่ยวกับการพูด มีอาการของ Wernicke's encephalopathy คือ มีความผิดปกติของการมองเห็น (ophthalmoparesis), เดินเซ

(ataxia) มีพยาธิสภาพของสมองร่วมกับอาการของ Korsakoff syndrome มีการหลงลืม (amnesia) มีพยาธิสภาพที่ตับเกิดไขมันคั่งในตับ ตับอักเสบ ตับแข็ง^{๑๓} กล้ามเนื้อหัวใจเสื่อม (cardiomyopathy) ความดันโลหิตสูง ตับอ่อนอักเสบ การได้รับปริมาณมากและต่อเนื่อง จะกลับให้เกิดการกระตุ้น NMDA receptors ที่เป็นตัวรับของกรดกลูตาเมต สารสื่อประสาทในสมองที่ออกฤทธิ์กระตุ้น (excitatory neurotransmitter) และทำงานเกี่ยวข้องกับการเรียนรู้ต่างๆ และการจำ (learning and memory) อย่างไรก็ตาม การกระตุ้นที่มากเกินไป ทำให้เกิดพิษต่อเซลล์ประสาทได้เช่นกัน (neurotoxicity)

^{๑๒} ที่น่าสนใจคือผู้หญิงเป็นโรคตับ เนื่องจากแอลกอฮอล์ได้ง่ายกว่าชาย แม้ว่าผู้หญิงจะดื่มน้อยกว่าผู้ชายก็ตาม

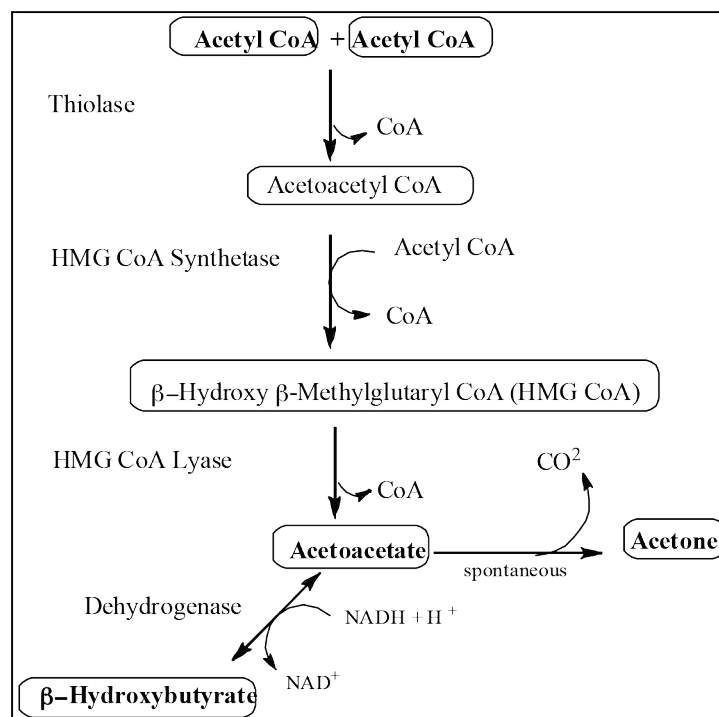
ค. ยับยั้งกระบวนการสลายกรดไขมันเพื่อให้ได้เป็นอะเซทิลโคเอ เนื่องจากการมี NADH สูง ยับยั้งกระบวนการเบตาออกซิเดชัน (β -oxidation)^{๑๑} (รูปที่ ๑๔) ที่ปฏิกิริยาของเอนไซม์ β -hydroxyacyl CoA dehydrogenase ไขมันจึงไม่สามารถสลายให้เป็นพลังงาน ทั้งในรูปของอะเซทิลโคเอและคีโตนบอดีส์ โดยคีโตนบอดีส์ประกอบด้วยอะซีโอะซีเตท (acetoacetate) เบตาไฮดรอกซีบิวทีเรต (β -hydroxybutyrate) และอะซีโตน (acetone) สังเคราะห์จากการรวมกันของอะเซทิลโคเอสองตัว (รูปที่ ๑๕) ดังนั้นการดื่มเอทานอลมากๆ จึงไม่สามารถใช้พลังงานจากทั้งกลูโคสและไขมัน แต่จะใช้พลังงานจากการสลายเอทานอลเอง ซึ่งมีแคลอรีอยู่พอสมควร ทำให้ผู้ดื่มรู้สึกอิ่มและไม่ต้องการสารอาหารอื่น เป็นผลให้เกิดการขาด

สารอาหารอื่น รวมทั้งแร่ธาตุและวิตามินที่จำเป็น (malnutrition) โดยที่พบมากคือ การขาดวิตามินเอ วิตามินบี ๑ วิตามินบี ๓ วิตามินบี ๖ วิตามินซี และวิตามินอี รวมถึงธาตุเซเลเนียมที่บำรุงระบบประสาท นอกจากนั้นไขมันกลับถูกเก็บสะสมไว้มากขึ้น สำหรับการที่ไขมันไม่ถูกนำไปใช้ จึงมีการสะสมไขมันเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะที่ตับ เกิดเป็น fatty liver (มีไขมันสะสมอย่างน้อยร้อยละ ๕ – ๑๐ เปียตแทรกเซลล์ตับ) ทำให้การทำงานของเซลล์ตับที่เรียกว่าเฮปาโตไซท์ (hepatocytes) ไม่สามารถทำงานได้ดี ตับเป็นอันตรายเพิ่มขึ้น มีการกระตุ้น stellate cell^{๑๒} ในตับ ให้สร้างคอลลาเจนสะสมมากกลายเป็นพังผืด (fibrosis) และในที่สุดกลายเป็นตับแข็ง (cirrhosis) (รูปที่ ๑๖)

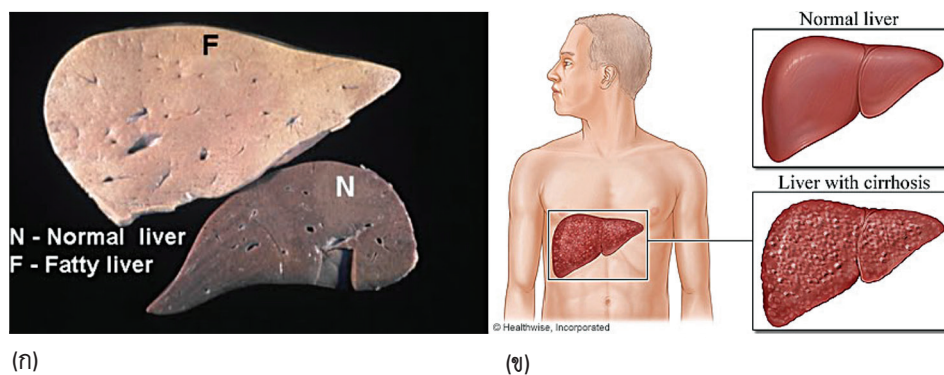


รูปที่ ๑๔ กระบวนการสลายกรดไขมันด้วยกระบวนการ β -oxidation (ที่มา ดัดแปลงจาก Botham and Mayes, ๒๐๑๒)^{๑๑}: ปฏิกิริยานี้ถูกยับยั้งย้อนกลับจาก NADH ที่มากเกินไปทำให้ไขมันไม่ถูกนำไปใช้

^{๑๒} ชื่อเดิมเรียก Ito cell: เป็นเซลล์ที่ปกติ ทำหน้าที่สะสมไขมัน รวมทั้งวิตามินที่ละลายในไขมัน โดยเฉพาะวิตามินเอ



รูปที่ ๑๕ การสังเคราะห์คีโตนบอดี้ส์ (acetoacetate, β -hydroxybutyrate และ acetone)
(ที่มา ดัดแปลงจาก Botham and Mayes, ๒๐๑๒)^{๑๐}



รูปที่ ๑๖ (ก) แสดงตับที่มีไขมันสะสม (fatty liver=F) เทียบกับตับปกติ (normal liver=N)
(ที่มา <http://www.drsharma.ca/sharma-obesity-fatty-liver-disease1.jpg>)^{๑๑}

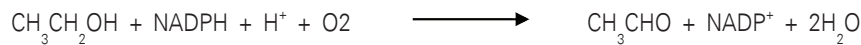
(ข) แสดงตับที่เปลี่ยนสภาพเป็นตับแข็ง (Cirrhosis)

(ที่มา <http://usermeds.com/static/cirrhosis-of-the-liver-4.jpg> login Jan, ๒๐๑๔)^{๑๔}

กรณีกลุ่มเอนไซม์ cytochrome P450 2E หรือเรียกว่า microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) หรือ ethanol-

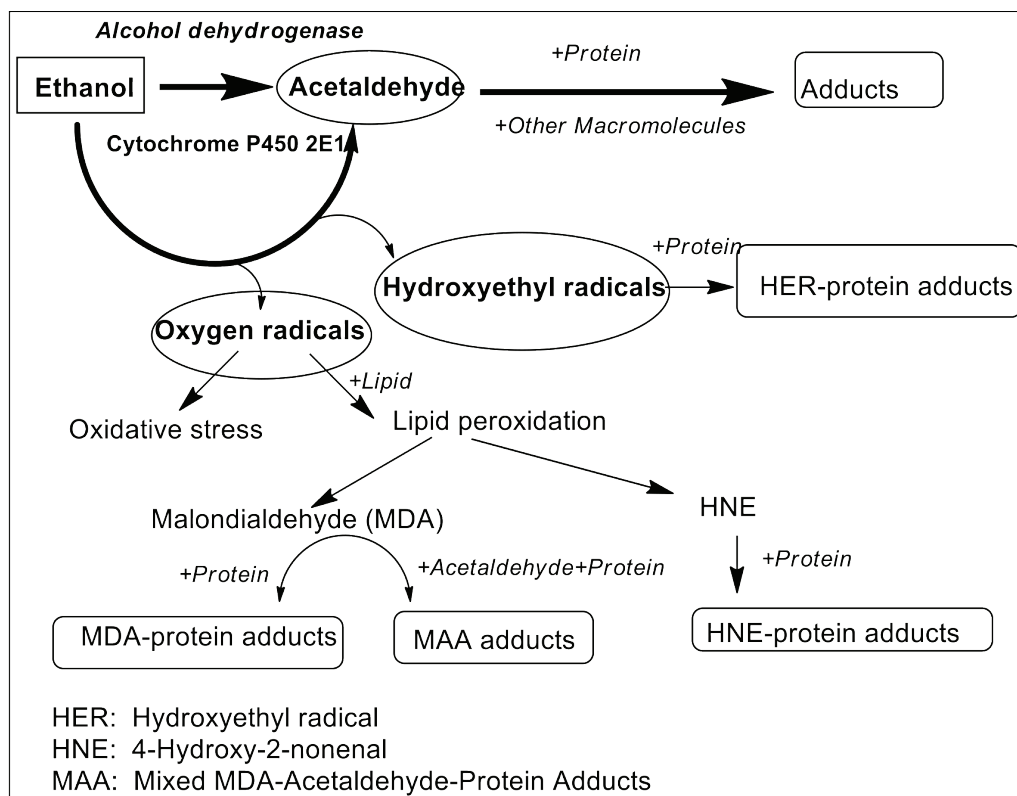
inducible cytochrome P450 isozyme ทำงานร่วมกับ NADPH เพื่อกระตุ้นเมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์ตามสมการ

Microsomal ethanol oxidizing system (MEOS); CYP2E



กระบวนการนี้มีการนำออกซิเจนร่วมในปฏิกิริยาออกซิเจนที่เกิดปฏิกิริยาไม่สมบูรณ์ จะได้ผลผลิตร่วมคือ กลุ่มอนุมูลอิสระชนิด oxygen radicals และ hydroxyethyl radicals ซึ่งสามารถจับกับดีเอ็นเอและโปรตีนเกิดเป็นดีเอ็นเอแอดดักท์ (DNA adducts) และโปรตีนแอดดักท์ (protein adducts) อนุมูลอิสระสามารถจับกับเมมเบรนฟอสโฟลิพิด เกิดลิพิดเพอร์ออกซิเดชัน (lipid peroxidation) ให้ผลผลิตตัวกลางเป็น มาลอนไดอัลดีไฮด์ (malondialdehyde; MDA) ที่มีความว่องไวสูง ทำปฏิกิริยากับโปรตีนได้เป็น MDA protein

adduct หรือ MDA ร่วมกับอะเซทัลดีไฮด์และโปรตีนได้เป็น MDA-acetaldehyde-protein adduct (MAA adduct) ทำให้โปรตีนเสียสภาพทำหน้าที่ไม่ได้ ส่วนที่เหลือจากกระบวนการลิพิดเพอร์ออกซิเดชัน คือ ฟอสโฟลิพิดที่อยู่เมมเบรนถูกทำลายบางส่วน ได้เป็นสายคาร์บอนสั้นๆ เช่น hexanals, hydroxy-2-nonenol (HNE) และ hydroxy ethyl radical (HER) จับกับโปรตีนได้ผลผลิตเป็น HNE-protein adducts, HER protein adducts^{๑๗} (รูปที่ ๑๗)

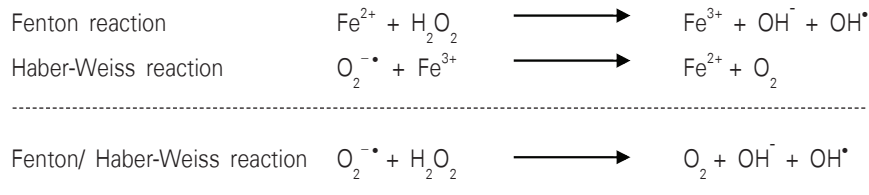


รูปที่ ๑๗ เมแทบอลิซึมของเอทานอลทำให้เกิดอนุมูลอิสระดีเอ็นเอแอดดักท์และโปรตีนแอดดักท์ (ที่มา ดัดแปลงจาก Tuma and Casey, ๒๐๐๕)^{๑๗}

พิษของสารอนุมูลอิสระ

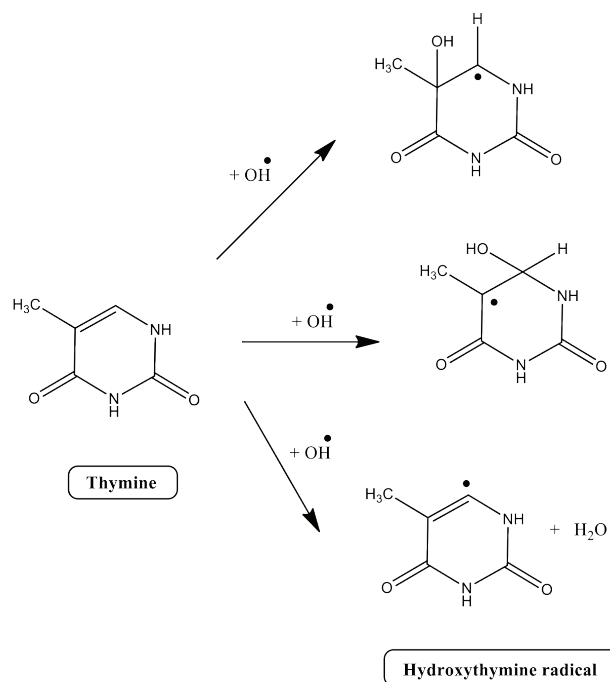
กลุ่มสารอนุมูลอิสระ (Reactive oxygen species; ROS) เช่น ไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์ (H_2O_2) ซูเปอร์ออกไซด์ ($\text{O}_2^{\cdot-}$) ไฮดรอกซิลแรดิคัล ($\text{OH}^\cdot$) เป็นสารที่ไม่อยู่ตัว เนื่องจากมีอิเล็กตรอนเดี่ยว ซึ่งปรกติจะอยู่เป็นคู่ (สำหรับไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์นั้นเมื่อทำปฏิกิริยากับเหล็กหรือซูเปอร์

ออกไซด์ก็จะผลิตไฮดรอกซิลไอออนซึ่งมีอิเล็กตรอนเดี่ยว) สารอนุมูลอิสระไม่เสถียร มีความว่องไวชอบที่จะเข้าทำปฏิกิริยากับสารอื่นโดยเฉพาะเข้าทำปฏิกิริยากับคาร์โบไฮเดรต โปรตีน ไขมัน และกรดนิวคลีอิก สำหรับการผลิตอนุมูลอิสระไฮดรอกซิลไอออน ($\text{OH}^\cdot$) เกิดได้ดังนี้



จากปฏิกิริยาของ CYP2E สามารถเปลี่ยนเอทานอลเป็นอะเซทัลดีไฮด์ และยังได้อนุมูลอิสระ oxygen radicals ใหม่ ซึ่งทำปฏิกิริยากับสารพวกโปรตีนและดีเอ็นเอที่เป็นสารชีวโมเลกุลที่สำคัญของร่างกาย เช่น สารอนุมูลอิสระเข้าทำปฏิกิริยากับเบสไทมีน (thymine) ของดีเอ็นเอ ทำให้เบสไทมีนกลายเป็นสารอนุมูลอิสระด้วย เช่น ไฮดรอกซีไทมีนแรดิคัล

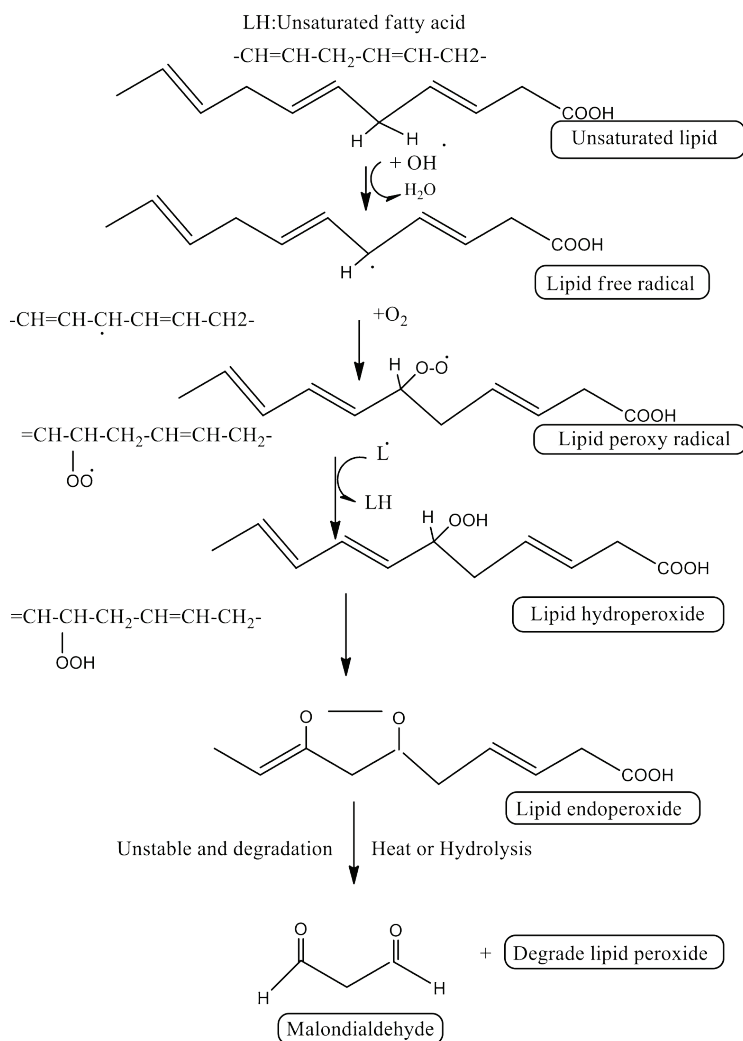
(hydroxythymine radical) (รูปที่ ๑๘) ซึ่งจะว่องไวในการเกิดปฏิกิริยา อาจทำปฏิกิริยากันเองระหว่างอนุมูลอิสระของไทมีนเกิด DNA crosslink ทำให้การทำงานของเซลล์โดยรวมเสียไป ก่อให้เกิดความผิดปกติของเซลล์และก่อให้เกิดมะเร็งได้ต่อไป



รูปที่ ๑๘ การเกิดปฏิกิริยาระหว่างไทมีนและไฮดรอกซิลแรดิคัล

อนุมูลอิสระออกซิเจน (oxygen radicals) สามารถทำปฏิกิริยากับพันธะคู่ของกรดไขมันไม่อิ่มตัวเกิดลิพิดเพอร์ออกซิเดชัน ทำให้ได้สารที่เรียกว่า lipid free radical หรือ lipid peroxy radical สารใหม่ที่เกิดขึ้นเป็นสารอนุมูลอิสระและก่อให้เกิดปฏิกิริยาลูกโซ่ เข้าทำปฏิกิริยากับพันธะคู่อื่นๆ ที่มีอยู่ในกรดไขมันไม่อิ่มตัวได้ เป็นสารอนุมูลอิสระตัวใหม่ได้ต่อ

ไปเรื่อยๆ เป็นลูกโซ่ นอกจากนั้นพันธะคู่ในตัว lipid peroxy radical จะอยู่ในสภาพที่ไม่อยู่ตัว (unstable) ทำให้เกิดการสลายพันธะคู่ นั้น โมเลกุลสายยาวของกรดไขมันขาดออก หากกรดไขมันนั้นเป็นส่วนประกอบของเมมเบรน ย่อมทำให้เมมเบรนเสียลักษณะโครงสร้างไป (รูปที่ ๑๙)



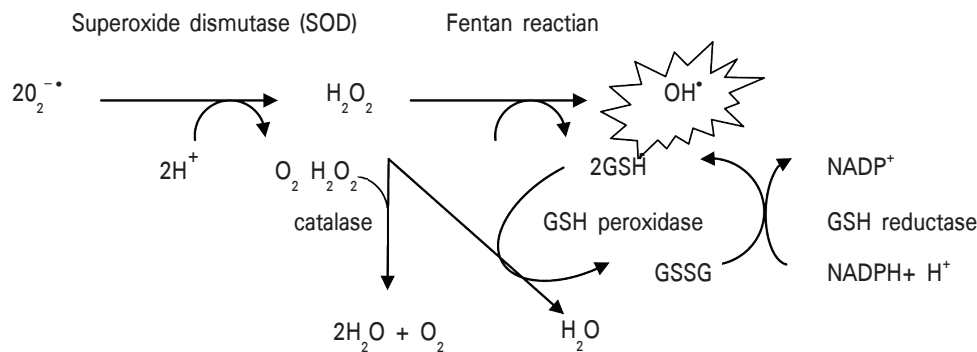
รูปที่ ๑๙ กระบวนการลิพิดเพอร์ออกซิเดชัน ทำให้ได้ผลผลิต มาลอนไดแอลดีไฮด์ และไฮโดรคาร์บอนสายสั้น เช่น อีเทนหรือเพนเทน (ที่มา ดัดแปลงจาก Botham and Mayes, ๒๐๑๒)^{๑๐}

ผลผลิตที่ได้จากลิพิดเพอร์ออกซิเดชันที่เป็นอันตราย นอกจาก lipid peroxyl radical คือ 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) ซึ่งรวมกับโปรตีนได้เป็น HNE-protein adducts และยังได้ สารกลุ่มแอลดีไฮด์ที่เป็นอันตรายต่อเซลล์ คือ มาลอนไดแอลดีไฮด์ (malondialdehyde, MDA) เป็นสารที่ว่องไว สามารถเข้าทำปฏิกิริยากับโปรตีน/กรดนิวคลีอิก หรือคาร์โบไฮเดรต ได้รวดเร็ว ได้ผลผลิตเป็นสารที่เรียกว่าแอดดักท์ (adducts) MDA ทำปฏิกิริยากับ acetaldehyde และ protein ทำให้เกิด mixed MDA-acetaldehyde-protein complex (MAA adducts)

โปรตีนแอดดักท์ที่เกิดขึ้น เมื่อเกิดกับโปรตีนที่สำคัญ ย่อมทำลายสมดุลร่างกาย ก่อให้เกิดความผิดปกติ เช่น การเกิดแอดดักท์กับฮีโมโกลบิน เกิดแอดดักท์กับโปรตีนทิวบูลิน ซึ่งเป็นโครงสร้างสำคัญของไมโครทิวบูลและมีความสำคัญในการแบ่งเซลล์ เกิดแอดดักท์กับโปรตีนบนผิวเซลล์ เม็ดเลือดแดง เกิดแอดดักท์กับเอนไซม์ต่างๆ ซึ่งจำเพาะในปฏิกิริยาชีวเคมี ส่วนดีเอ็นเอแอดดักท์ที่เกิดขึ้น ได้แก่

ไทมีนไกลคอลล ไฮดรอกซีไทมีน 8-ออกโซกันวีน และอื่นๆ มีผลต่อกระบวนการจำลองตัวเองของดีเอ็นเอ กระบวนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมและการแสดงออกของจีน ทำให้เกิดความผิดปกติมากมายต่อไปร่างกายมีกลไกการกำจัดอนุมูลอิสระโดยใช้แอนติออกซิแดนท์ (antioxidant) เช่น วิตามินอี หรือเอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส (superoxide dismutase) เอนไซม์คะตะเลส (catalase) หรือเอนไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส (glutathione peroxidase) โดยเอนไซม์คะตะเลส และกลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดสเปลี่ยนไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เป็นน้ำ

กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดสต้องใช้กลูตาไธโอนเป็นสับสเตรท^๖ ได้ผลิตผลเป็นออกซิไดซ์กลูตาไธโอน (GSSG) ซึ่งสามารถนำกลับไปใช้ใหม่เป็น รีดิวซ์กลูตาไธโอน โดยอาศัยเอนไซม์กลูตาไธโอนรีดักเทส (glutathione reductase) และ $\text{NADPH} + \text{H}^+$ (รูปที่ ๒๐)

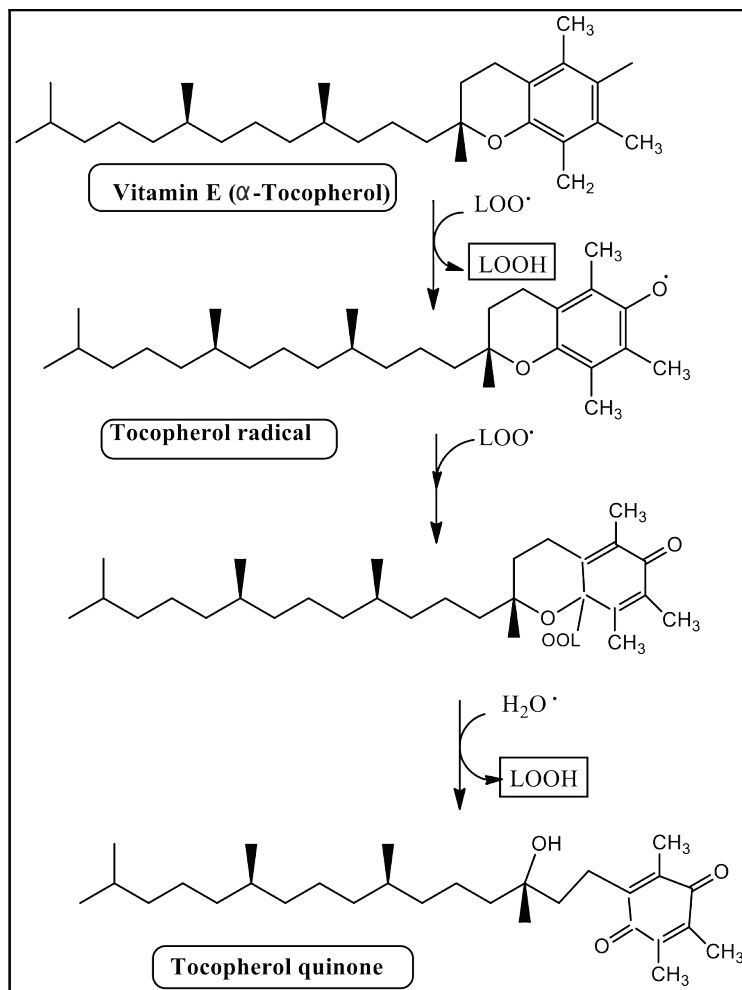
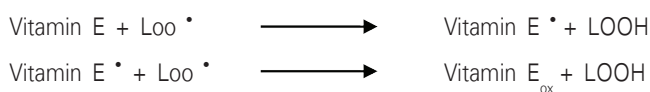


รูปที่ ๒๐ การกำจัดอนุมูลอิสระโดยเอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส (superoxide dismutase) เอนไซม์คะตะเลส (catalase) หรือเอนไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส (glutathione peroxidase) (ที่มา ดัดแปลงจาก Marks et al. ๑๙๙๖)^๖

ส่วนวิตามินอี (vitamin E, α -tocopherol) เป็นแอนติออกซิแดนท์ ทำหน้าที่เป็นตัวรับอนุมูลอิสระได้โดยตรงจากสารอนุมูลอิสระ แล้วทำให้ตัวมันเกิดเป็นสารอนุมูลอิสระส่วนสารที่ให้อนุมูลอิสระกลายเป็นสารที่เสถียรขึ้น สามารถกลับมาใช้ประโยชน์ได้ต่อไป วิตามินอีที่มีอนุมูลอิสระสามารถรวมกับสารอนุมูลอิสระอื่นอีก ทำให้ได้เป็นสารที่เสถียรกลับมาใช้งาน

ได้อีกเช่นกันตัวอย่าง เช่น วิตามินซีที่ใช้ในกระบวนการรีดักชัน หลังจากทำหน้าที่เป็นตัวรับอนุมูลอิสระ จะทำให้ตัววิตามินซีเองกลายเป็นสารอนุมูลอิสระ เมื่อเกิดปฏิกิริยาร่วมกับวิตามินอี วิตามินซีที่อยู่ในรูปอนุมูลอิสระ สามารถกลับเป็นสารเสถียรและนำกลับไปใช้ประโยชน์ได้อีก (รูปที่ ๒๑)

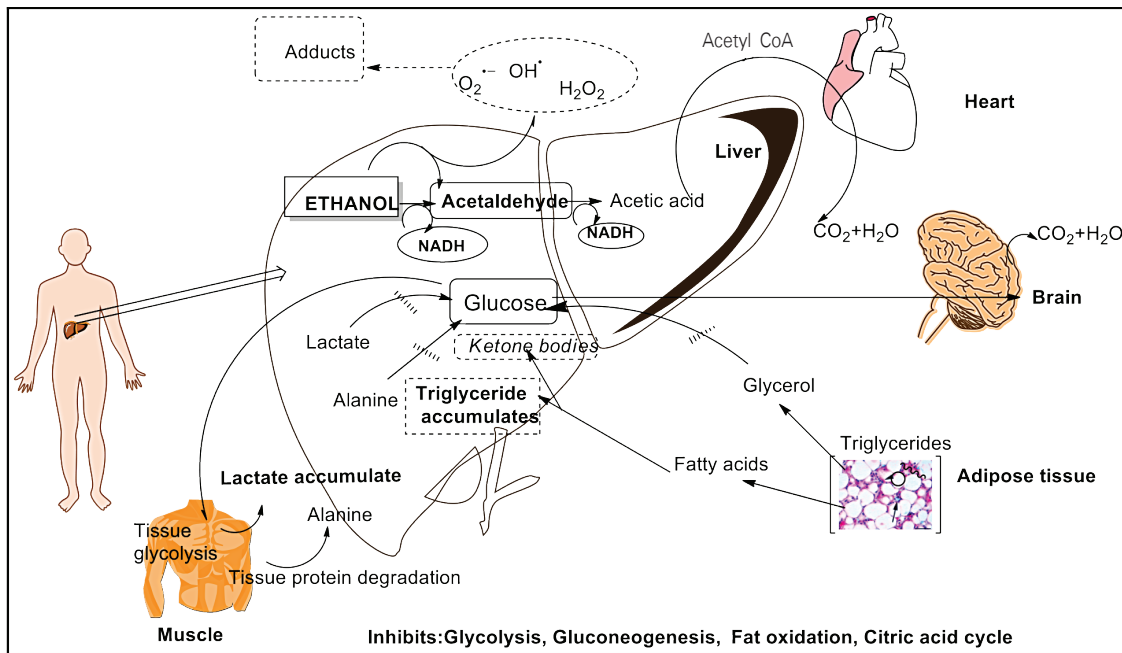
^๖ glutathione : เพพไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโนสามตัวคือ ไกลซีน ซิสเทอีน และกรดกลูตามิก



รูปที่ ๒๑ กลไกการทำงานของวิตามินอีในการกำจัดอนุมูลอิสระ (ที่มา ดัดแปลงจาก Marks et al, ๑๙๙๖)^{๑๖}

โดยสรุปการตีเมแอลกอฮอล์มากเกินไปมีผลให้ระดับ NADH/NAD⁺ มากขึ้น ระดับ NADH/NAD⁺ ที่มากขึ้น มีผลต่อเมแทบอลิซึมหลายประการ (๑) ยับยั้งการเข้าสู่วัฏจักรเครบส์ และทำให้กระบวนการกลูโคเนโอเจเนซิส (gluconeogenesis) ชัดข้อง น้ำตาลในเลือดจะลดลง (hypoglycemia) นอกจากนี้ (๒) ทำให้กรดไพรูวิกเปลี่ยนเป็นกรดแลคติกมากขึ้น เกิดกรดแลคติกคั่ง เกิดภาวะ lactic acidosis มีความเป็นกรดสูง

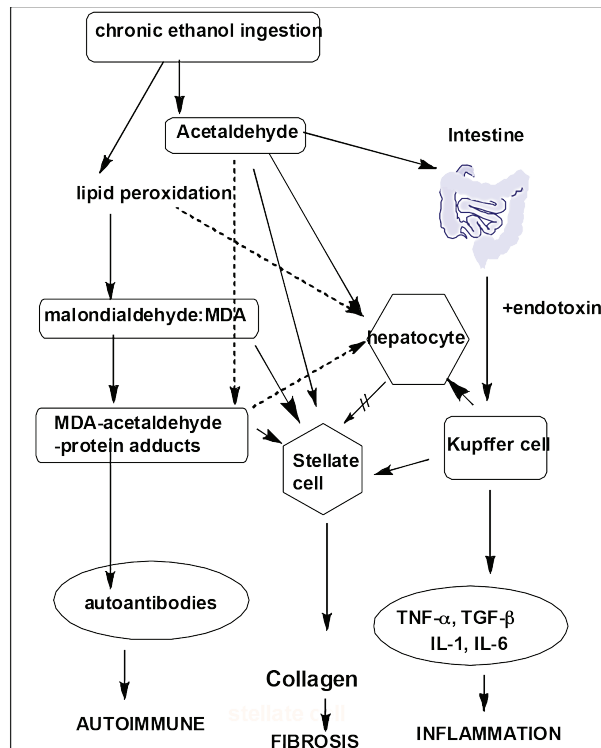
ร่างกายต้องการขับกรดออก จึงมีการแข่งขันกับการขับกรดยูริก ทำให้กรดยูริกขับออกได้น้อยลง ซึ่งมีผลตามมาทำให้กรดยูริกคั่งและเป็นโรคเกาต์ได้ (๓) ระดับ NADH/NAD⁺ ที่มากขึ้น ทำให้ยับยั้งกระบวนการเบตาออกซิเดชัน ทำให้กระบวนการสลายไขมันลดลง เกิดการสะสมไตรกลีเซอไรด์ในตับ เกิดเป็นไขมันคั่งในตับที่เรียกว่า fatty liver (รูปที่ ๒๒)



รูปที่ ๒๒ ผลของกระบวนการเมแทบอลิซึมของเอทานอลต่ออวัยวะต่างๆ (ที่มา ดัดแปลงจาก Devlin TM, ๒๐๐๖)^{๑๗}

นอกจากนั้นเมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์กระตุ้นการเกิดอนุมูลอิสระมาก กระตุ้นการทำลายเซลล์ ควบคู่กับการใช้กลูตาไธโอนมาก เพื่อทำลายอนุมูลอิสระ ทำให้ปริมาณกลูตาไธโอนลดลง ไมโทคอนเดรียถูกทำลาย กระตุ้นการสร้างไซโตไคน์โดย Kupffer cell ในตับ เช่น tumor necrosis factor (TNF) α , Interleukin (IL)-1, IL-6, transforming growth

factor (TGF)- α ทำให้มีการทำลายเซลล์มากขึ้น กระตุ้น stellate cell ในตับ สร้างคอลลาเจนสะสมมากๆ ทำให้เกิดเป็นเส้นใยพังผืดที่เรียกไฟบรอส ขัดขวางการเจริญและการทำงานของเซลล์ ภัยอันตรายของแอลกอฮอล์ทำให้เกิดโรคตับแข็ง (liver cirrhosis), มะเร็งตับ (liver cancer), ตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) (รูปที่ ๒๓)



รูปที่ ๒๓ ผลกระทบเมื่อได้รับแอลกอฮอล์เป็นเวลานาน (TNF: tumor necrosis factor; TGF: transforming growth factor; IL: interleukin)

อธิบายรูป หลังจากได้รับแอลกอฮอล์เป็นเวลานาน แอลกอฮอล์เข้าสู่เมแทบอลิซึมของร่างกายเปลี่ยนเป็นอะเซทัลดีไฮด์ที่เป็นสารว่องไวในการทำปฏิกิริยากับโปรตีน ดีเอ็นเอในเซลล์ กระตุ้นเซลล์ลำไส้ เซลล์ตับ โดยเฉพาะ Kupffer cell ผลิตไซโตไคน์ TNF, TGF, IL กระตุ้นการอักเสบ และกระตุ้น stellate cell ให้ผลิตคอลลาเจนมากเกินไป สะสมเป็นพังผืด นอกจากนี้เมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์ยังกระตุ้นกระบวนการผลิตเพอร์ออกซิเดชันได้สารมาลอนไดแอลดีไฮด์ ซึ่งรวมตัวกับอะเซทัลดีไฮด์และโปรตีนได้เป็นแอตดักท์กระตุ้นและเสริม stellate cell ในการสร้างคอลลาเจน และกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันที่ต่อต้าน มีการสร้างแอนติบอดีเพื่อทำลายเซลล์ตนเองส่งผลกระทบต่อร่างกายอย่างต่อเนื่อง (ที่มา ดัดแปลงจาก Mailliar et al, ๒๐๑๒)^{๑๑}

กรณีที่ตับถูกทำลายด้วยแอลกอฮอล์จะทำให้เกิดดีซ่าน (jaundice) ตัวเหลืองและตาเหลือง มีระดับบิลิรูบินในกระแสเลือดสูง หากตรวจระดับเอนไซม์ที่ใช้บ่งชี้ความผิดปกติของตับมักพบว่า ระดับสัดส่วนของเอนไซม์แอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรส (aspartate aminotransferase; AST)

ต่อเอนไซม์อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส (alanine aminotransferase; ALT) (AST:ALT) สูงกว่า ๑ เนื่องจากแอลกอฮอล์ยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์ อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส ดังนั้นจึงใช้สัดส่วน AST/ALT > ๑ ในการบ่งชี้ความผิดปกติของตับเนื่องจากแอลกอฮอล์ได้อีกทางหนึ่ง (ตารางที่ ๔)

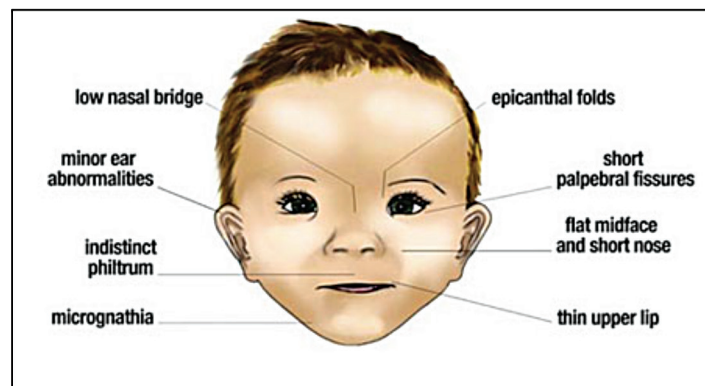
ตารางที่ ๔ การตรวจระดับสารในเลือดเพื่อบ่งชี้การเป็นดีซ่านจากแอลกอฮอล์

สารในเลือด	ผลของการบ่งชี้ความผิดปกติ
Aspartate aminotransferase (AST)	สูงกว่าปกติ ๒ - ๗ เท่าแต่น้อยกว่า ๔๐๐ U/L, ค่าสูงกว่า ALT
Alanine aminotransferase (ALT)	สูงกว่าปกติ ๒ - ๗ เท่าแต่น้อยกว่า ๔๐๐ U/L
AST:ALT ratio	> ๒:๑
γ-glutamyl transpeptidase (GGTP)	ค่านี้ไม่จำเพาะกับแอลกอฮอล์
บิลิรูบิน (bilirubin)	ถูกเหนี่ยวนำให้สูงได้ง่ายและจะสูงขึ้นถ้าเป็นตับแข็ง สูงขึ้นกว่าระดับปกติ

แอลกอฮอล์เป็นสารก่อวิรูป (Teratogen)

เอทานอลจัดเป็นสารก่อวิรูปโดยทำให้ทารกในครรภ์และเด็กแรกเกิดมีความผิดปกติ (fetal abnormalities and birth defect)^{๑๔} (รูปที่ ๒๔ และ ๒๕) หากหญิงตั้งครรภ์ดื่มสุรามากเกินไปจะทำให้บุตรที่คลอดมีความผิดปกติและมีลักษณะคล้ายกัน ๓ ประการคือ

๑. ลักษณะใบหน้าผิดปกติ (facial irregularities) คือ สันจมูกต่ำ (low nasal bridge), บริเวณหนังตาบนหนา (epicanthal folds), ใบหน้าแบน (flat midface), จมูกสั้น (short nose), ริมฝีปากบนบาง (thin upper lip), คางเล็ก (micrognathia)



รูปที่ ๒๔ ลักษณะ fetal alcohol syndrome (ที่มา Warren et al. ๒๐๐๖)^{๑๔}



รูปที่ ๒๕ ลักษณะ fetal alcohol syndrome (ที่มา Ismail et al. ๒๐๑๐)^{๒๐}

การศึกษาผลของเอทานอลต่อการในครรภ์

ผลของเอทานอลต่อทารกในครรภ์ พบว่าเอทานอลยับยั้งการเจริญของเซลล์ประสาทและยับยั้งการสร้างหลอดเลือด มีการกระตุ้น GABA receptor มากเกินไป รบกวนกระบวนการ synapse และทำให้เซลล์ประสาทเกิดการตายแบบอะพอพโทซิส นอกจากนี้ยังมีรายงานการลดลงของ

๒. ระบบสมองส่วนกลางผิดปกติ (central nervous system abnormalities) สมองพิการแบบกลับคืนไม่ได้ (irreversible) ปัญญาอ่อน (mental retardation) โดยคาดว่าสาเหตุจากการที่แอลกอฮอล์ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ พลังงานภายในเซลล์ลดลงรบกวนระบบสื่อสารระหว่างเซลล์ ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนและดีเอ็นเอ กระตุ้นให้เกิดอนุมูลอิสระทำลายเซลล์ ยับยั้งการสร้างไมอีลินชีท ยับยั้งการเจริญของเซลล์ประสาททั้งนิวรอนและเกลียเซลล์ เกิดการตายของเซลล์ประสาทแบบอะพอพโทซิส (apoptotic neurodegeneration)

๓. ร่างกายเติบโตช้า (growth retardation)

สารสื่อประสาทซีโรโทนิน (serotonin) ทำให้มีพัฒนาการทั้งด้านกายและสมองผิดปกติ ทารกแรกคลอดที่มีความผิดปกติแบบ fetal alcohol syndrome สามารถตรวจสอบได้โดยตรวจวัดระดับ fatty acid ethyl ester (FAEE) ในอุจจาระทารกที่เรียกว่า มีโคเนียม (meconium) หรือในเส้นผม^{๒๐}

พันธุกรรมของมนุษย์ที่เกี่ยวข้อง กับเมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์

เนื่องจากเมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์ขึ้นกับการทำงานของเอนไซม์หลายชนิด เอนไซม์เหล่านี้ต่างเป็นโปรตีนที่ได้จากการถอดรหัสและแปลรหัสของสายดีเอ็นเอ ซึ่งจัดตัวอยู่ในโครโมโซมของมนุษย์ทุกคน แต่ละคนต่างมีดีเอ็นเอเฉพาะตัว ดังนั้นเอนไซม์ที่ได้จากดีเอ็นเอของแต่ละบุคคลแม้ว่าจะเป็นเอนไซม์ชนิดเดียวกันแต่ความสามารถในการเร่งปฏิกิริยาอาจแตกต่างกันได้ ความแตกต่างเหล่านี้เกิดขึ้นเนื่องจากความหลากหลายทางพันธุกรรมของมนุษย์ที่เรียกว่า โพลิมอร์ฟิสม์ทางพันธุกรรม (genetic polymorphism)

ปัจจุบันมีผู้ศึกษาการทำงานและพันธุศาสตร์ของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในเมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์สำหรับแอลกอฮอล์ดีไฮโดรจีเนส (ADH), แอลดีไฮด์ดีไฮโดรจีเนส (ALDH) และไซโตโครมพี ๔๕๐ โมโนออกซีจีเนส 2E1 (CYP2E1) จัดเป็นหมวดหมู่^{๒๒} ได้ดังนี้

ก. แอลกอฮอล์ดีไฮโดรจีเนส (ADH)

ประกอบด้วย ๒ หน่วยย่อยน้ำหนักโมเลกุล ๔๐ กิโลดาลตัน มีอย่างน้อย ๒๐ ไอโซไซม์แบ่งได้อย่างน้อย 5 class คือ

๑. Class I ADH ประกอบด้วย ADH1, ADH2, ADH3 มีจีนอยู่บนโครโมโซมที่ ๔ ตำแหน่ง 4q21-4q25 ; Km < 4 mM มีค่าที่ต่ำสุดเมื่อเทียบกับ class อื่น

๒. Class II ADH ประกอบด้วย ADH4 ; Km 18-34 mM

๓. Class III ADH ประกอบด้วย ADH5; Km 3 M

๔. Class IV ADH ประกอบด้วย ADH7

๕. Class V ADH ประกอบด้วย ADH6

ชาวเอเชียตะวันออกส่วนใหญ่อยู่ใน class I มี ADH2 สูง (พบ ADH2*2, ADH2*3 เป็นส่วนมาก) เอนไซม์กลุ่มนี้กระตุ้นการเปลี่ยนเอทานอลเป็นอะเซทัลดีไฮด์ได้เร็ว ทำให้มีอาการไม่สบายต่างๆ เร็ว เช่น ปวดหัว คลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียน หน้าแดง เนื่องจากได้รับผลของอะเซทัลดีไฮด์โดยตรง แต่บุคคลเหล่านี้จะดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ได้น้อยเพราะแพ้ง่าย จึงไม่ค่อยพบในกลุ่มนี้ติดสุรา (alcoholism) นอกจากนั้นยังพบว่าหญิงมีครรภ์ หากมีอัลลีลเป็น ADH2*2 โอกาสที่บุตรจะเป็น fetal alcohol syndrome น้อยกว่ากลุ่มอื่น ซึ่งอาจเนื่องจากการดื่มแอลกอฮอล์น้อยกว่าตลอดจนเอนไซม์ทำงานได้ดีในเมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์

ข. แอลดีไฮด์ดีไฮโดรจีเนส (aldehyde dehydrogenase)

ไอโซไซม์ที่พบมีหลายชนิด เช่น ALDH1B1*1, ALDH1B1*2 ALDH1B1*4, ALDH2*1, ALDH2*2, ALDH2*3,

ALDH2*4, ALDH3A1*1, ALDH3A1*2, ALDH3A2*1, ALDH3A2*3, ALDH3A2*8, ALDH4A1*1, ALDH4A1*5, ALDH9A1*1, ALDH9A1*2, ALDH9A1*3 เป็นต้น

ไอโซไซม์ ALDH1 อยู่ในไซโทพลาซึมและ ALDH2 อยู่ในไมโทคอนเดรีย โดยทั่วไป ALDH2 มีแอกติวิตีสูง (active enzyme) สามารถเปลี่ยนอะเซทัลดีไฮด์เป็นกรดอะซิติกได้เร็ว แต่ชาวเอเชียพบ ALDH variant สูง คือ มีมิวเตชันของกรดอะมิโนตำแหน่ง ๔๘๗ เปลี่ยนจากการกลูตามิคเป็นไลซีน (E487K) เรียกว่า ALDH2*2 เป็น inactive enzyme เรียกว่า poor metabolizer ทำให้เปลี่ยนอะเซทัลดีไฮด์เป็นกรดอะซิติกได้ช้าพิษของแอลดีไฮด์จึงค้างหลังจากดื่มเหล้า มักเกิดอาการแพ้รุนแรงกว่าชาวผิวขาว ทำให้ดื่มเหล้าได้น้อย การศึกษาในชาวญี่ปุ่นพบว่าในกลุ่มผู้ที่ติดเหล้า (alcoholics) มี ALDH2*2 เพียงร้อยละ ๒ แต่ในกลุ่มผู้ที่มีสุขภาพดีมี ALDH2*2 ถึงร้อยละ ๔๑^{๒๓} ซึ่งแสดงว่าผู้ที่มี ALDH2*2 มีความเสี่ยงน้อยกว่าในการกลายเป็นคนติดเหล้า เนื่องจากเมื่อดื่มเหล้าแล้วจะเพียงเล็กน้อยก็จะมีระดับอะเซทัลดีไฮด์สูงได้ ทำให้เกิดอาการแพ้เสียก่อนและไม่สามารถดื่มเหล้าได้มากจึงเป็นผู้ติดเหล้าได้น้อย แต่ในขณะที่ผู้ที่มี active ALDH2 จัดเป็น extensive metabolizer สามารถเปลี่ยนอะเซทัลดีไฮด์เป็นกรดอะซิติกได้รวดเร็วไม่เกิดการค้างของอะเซทัลดีไฮด์ ทำให้มีการดื่มแอลกอฮอล์ได้ในปริมาณมาก อาการแพ้เกิดน้อยกว่า โอกาสเป็นคนติดเหล้าจึงมากกว่า อย่างไรก็ตามพบว่า กลุ่มที่มี ALDH2 variant เนื่องจากจะมีปริมาณอะเซทัลดีไฮด์สูง จึงพบว่าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งที่หลอดอาหารและลำไส้ใหญ่ มะเร็งที่ศีรษะและคอ^{๒๔}

ค. เอนไซม์ไซโตโครมพี 450E1 (CYP2E1)

ไอโซฟอร์มของ CYP2E1 ส่วนใหญ่ได้จากการตัดของเอนไซม์ตัดจำเพาะ RsaI บริเวณ 5' flanking region โดยมีชื่อเรียกต่างๆ กัน เช่น CYP2E1*1A, CYP2E1*1B, CYP2E1*1C, CYP2E1*1D, CYP2E1*2, CYP2E1*3, CYP2E1*4, CYP2E1*5A, CYP2E1*5B, CYP2E1*6, CYP2E1*7A, CYP2E1*7B, CYP2E1*7C และมี mutant allele ที่ไม่มี RsaI restriction site เรียกว่า RsaI c2 allele โดยพบว่าชาวเอเชียใต้หวันและญี่ปุ่นมี RsaI c2 allele มากกว่าชาวแอฟริกันอเมริกัน แต่ยังต้องได้รับการศึกษาในรายละเอียดต่อไป

แอลกอฮอล์และการเกิดมะเร็ง

แอลกอฮอล์ในเครื่องดื่มจัดเป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์ ทำให้เกิดมะเร็งในช่องปาก มะเร็งคอหอย มะเร็งหลอดลม มะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งตับ แม้ว่าการศึกษา

ในสัตว์ทดลองให้ผลไม่ชัดเจนแต่การศึกษาในมนุษย์พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์กับการเกิดมะเร็ง*

- มะเร็งช่องปากและคอหอยและหลอดลม : ความเสี่ยงเพิ่มขึ้น ๒ – ๕ เท่า
- มะเร็งหลอดอาหาร : ความเสี่ยงเพิ่มขึ้น ๒ – ๔ เท่า
- มะเร็งตับ : ความเสี่ยงเพิ่มขึ้น ๐.๕ – ๒ เท่า
- มะเร็งกระเพาะอาหาร : เสี่ยงแต่ไม่มีนัยสำคัญ
- มะเร็งลำไส้ใหญ่ : มีความเสี่ยงแต่ไม่มีนัยสำคัญบริเวณลำไส้ตรง (rectum) เสี่ยงมากที่สุด
- มะเร็งเต้านม : มีความเสี่ยงแต่ยังไม่มีความสำคัญ
- มะเร็งปอด : มีความเสี่ยงเล็กน้อยและยังไม่มีความสำคัญ
- มะเร็งผิวหนัง มะเร็งปากมดลูก มะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์ มะเร็งต่อมไทรอยด์ : เป็นมะเร็งที่พบไม่มาก ยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์กับการดื่มแอลกอฮอล์
- มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งไต มะเร็งมดลูก มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งระบบเลือดและต่อมน้ำเหลือง : ไม่พบความสัมพันธ์กับการดื่มแอลกอฮอล์

บทสรุป

การดื่มแอลกอฮอล์เกิน ๑ หน่วยต่อวัน ส่งผลเสียต่อร่างกาย เมแทบอลิซึมที่ทำให้ระดับ NADH สูง ทำให้ยับยั้งเอนไซม์ดีไฮโดรจีเนสในกระบวนการต่างๆ ส่งผลให้น้ำตาลต่ำในเลือด ไชมันคั่งในตับ ขาดวิตามินสำคัญ เช่น วิตามินบี ๑ ร่างกายไม่สามารถนำไขมันมาใช้เป็นพลังงาน การเกิดสารแอลดีไฮด์และอนุมูลอิสระที่มีความว่องไวในการทำปฏิกิริยากับโปรตีนและดีเอ็นเอ แล้วทำให้โปรตีนและดีเอ็นเอสูญเสียสภาพ ไม่สามารถทำหน้าที่ถูกต้องต่อไป ระบบต่างๆ ของร่างกายเสียสมดุล มีผลกระทบทุกระบบที่สำคัญโดยเฉพาะระบบทางเดินอาหารและสมอง ทำให้การควบคุมระบบร่างกายและพฤติกรรมเสียไป ก่อให้เกิดโรคภัยไข้เจ็บต่างๆ เช่น โรคตับ และตับอ่อนอักเสบ โรคมะเร็งช่องปาก มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งตับและอื่นๆ ทำให้เกิดความสูญเสียทั้งสุขภาพ การเงิน และสังคม ดังนั้นผู้ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ควรมีสติสัมปชัญญะและรู้สำนึกในการดื่มเพื่อไม่ให้ตนเองและผู้อื่นเดือดร้อนต่อไป

เอกสารอ้างอิง

๑. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer International Agency for Research on Cancer; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. ISSN:1017-1606 (Print) ; 1017-1606 (Linking). Lyon : IARC : Distributed for the International Agency for Research on Cancer by the Secretariat of the World Health Organization, 1988-. Currently indexed for MEDLINE.
๒. Gaw A CR, O'Reilly D, Stewart M, Shepherd J. Clinical biochemistry, an illustrated colour text. Edinburgh: Churchill Livingstone Publishers; 1995;12-38:116-7.
๓. Widmark EP. Principles and applications of medicolegal alcohol determination. Davis: Biomedical Publications; 1981. p. 107-8.
๔. Alcohol and the Body [internet]. 2014 [cited 2014 January 1]. Available from: <http://iml.jou.ufl.edu/projects/fall05/garcia/body.html>.
๕. Yegles M, Labarthe A, Auwärter V, Hartwig S, Vater H, Wennig R, et al. Comparison of ethyl glucuronide and fatty acid ethyl ester concentrations in hair of alcoholics, social drinkers and teetotalers. Forensic Sci Int 2004;145:167-73.
๖. Correia M. Chapter 4. Drug biotransformation. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. eds. Basic & clinical pharmacology, 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
๗. Barrett KE, Boitano S, Barman SM, Brooks HL. Chapter 28 Transport & Metabolic Functions of the Liver. In Barrett KE., Boitano S, Barman SM., Brooks HL. (Eds), Ganong's Review of Medical Physiology, 24e. [internet]. 2012 [cited 2014 May 27]. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=893&Sectionid=39736772>.
๘. Shaw S, Jayatilake E. The role of aldehyde oxidase in ethanol-induced hepatic lipid peroxidation in the rat. Biochem J 1990;268:579-83.
๙. Vasiliou V, Pappa A, Estey T. Role of human aldehyde dehydrogenases in endobiotic and xenobiotic metabolism. Drug Metab Rev 2004;36:279-99.

- ๑๐ Botham KM, Mayes PA. Chapter 25. Lipid Transport & Storage. In Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil P (Eds), Harper's Illustrated Biochemistry, 29e. [internet]. 2012 [cited 2014 July 17]. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=389&Sectionid=40142501>.
- ๑๑ Kennelly PJ. Chapter 54. The Biochemistry of Aging. In Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil P (Eds), Harper's Illustrated Biochemistry, 29e. [internet] 2012. [cited 2014 July 17]. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=389&Sectionid=40142534>.
- ๑๒ Bender DA, Mayes PA. Chapter 20 Gluconeogenesis and the Control of Blood Glucose. Harper's Illustrated Biochemistry, 29e. [internet] 2012. [cited 2014 July 17]. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/>.
๑๓. [internet] 2012. [cited 2014 July 17]. Available from: <http://www.drsharma.ca/sharma-obesity-fatty-liver-disease1.jpg>.
- ๑๔ [internet] 2012. [cited 2014 July 17]. Available from: <http://usermeds.com/static/cirrhosis-of-the-liver-4.jpg>.
๑๕. Tuma DJ, Casey CA. Dangerous Byproducts of Alcohol Breakdown—Focus on Adducts [internet]. 2004 [cited 2014 January 17]. Available from <http://pubsniaa.nih.gov/publications/arh27-4/285-290.htm>.
๑๖. Marks DB, Marks AD, Smith CM. Basic medical biochemistry, A clinical approach. Maryland: Williams & Wilkins, A Waverly Compan; 1996. p. 327-40.
๑๗. Devlin TM. Textbook of biochemistry with clinical correlations. New York: A John Wiley & Sons Inc. Publication; 2006.
๑๘. Mailliard ME, Sorrell MF. Chapter 307. Alcoholic Liver Disease. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
๑๙. Warren KR, Hewitt BG, Thomas JD. Fetal alcohol spectrum disorders: Research challenges and opportunities. Alcohol Res Health 2011;34:4-14.
๒๐. Ismail S, Buckley S, Budacki R, Jabbar A, Gallicano GI. Screening, diagnosing and prevention of fetal alcohol syndrome: Is this syndrome treatable? Dev Neurosci 2010;32:91-100.
๒๑. Kaphalia BS, Cai P, Khan MF, Okorodudu AO, Ansari GA. Fatty acid ethyl esters: markers of alcohol abuse and alcoholism. Alcohol 2004;34:151-8.
๒๒. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. Clin Liver Dis 2012;16:667-85.

Abstract

Biochemical alcohol intoxication

Treetip Ratanavalachai

Preclinical Science Department (Biochemistry), Faculty of Medicine, Thammasat University

This article discusses the biochemical mechanisms involved alcohol drinking and how it affects metabolism and becomes harmful to humans. Alcohol is popular in festive gatherings. Alcohol drinking stimulates blood circulation, making people feel relaxed and reduced anxiety. However, continuous and excess alcohol drinking can cause egregious harm. International Agency for Research on Cancer (IARC) already declared that alcohol drinking is class I carcinogenic to humans in 1988. Metabolic products of alcohol cause changes in the body from the molecular level in macromolecules such as lipids, proteins and DNA up to the tissue and organ level resulting in various negative effects such as low blood sugar, lack of energy, lack of essential nutrients, fatty liver, liver fibrosis, hepatitis and pancreatitis, lack of consciousness, impaired decision and neurological disorders. The most dangerous effect of these metabolic products are free radicals and protein/DNA adducts that can damage organs continuously, and cause serious diseases including cancer. In addition, fetal alcohol syndrome as known the effect of mothers' alcohol consumption as well as genetic polymorphisms which makes individual's unique reactions against alcohol and different health effects are also discussed.

Keywords: Alcohol, Alcohol dehydrogenase, Aldehyde dehydrogenase, Cytochrome P450 enzyme, Genetic polymorphism, Fetal alcohol syndrome