

Nghiện rượu, uống rượu và không thể uống rượu: Ảnh hưởng của di truyền hoặc văn hóa?

Bài: John HT Luong & Tôn Thất Di
(Khảo cứu khoa học Sinh Hóa Y Khoa “Biomedical”)

Tóm lược

Những người nghiện rượu nặng có nguy cơ mắc nhiều hậu quả bất lợi cho sức khỏe, bao gồm nghiện rượu, tổn thương gan, bị nhiều loại ung thư và các bệnh khác. Tuy nhiên, một số người dường như có nguy cơ cao hơn những người khác.

Rượu chủ yếu được chuyển hóa bởi hai enzym (*enzyme*); alcohol dehydrogenase (ADH) và aldehyde dehydrogenase (ALDH) trong gan, được mã hóa (*encoded*) bởi các gen (*gene*) khác nhau với sự phân bố dân tộc khác nhau. Các enzym này oxy hóa (*oxidize*) phân tử rượu ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) thành nước (H_2O) và carbon dioxide (CO_2). Một số biến thể enzym này oxy hóa rượu hiệu quả hơn hoặc kém hơn những biến thể khác. Tốc độ mà mọi người hấp thụ (*absorption*), phân phối và chuyển hóa rượu thay đổi nhiều như ba hoặc bốn lần giữa các cá nhân.

Những alen, sự biến đổi của cùng một sự liên tiếp các nucleotit ở cùng một vị trí trên phân tử ADN dài, (*allele- a variation of the same sequence of nucleotides at the same place on a long DNA molecule*) ADH hoặc ALDH nào mà một người uống rượu mang ảnh hưởng đến mức độ uống rượu và nguy cơ nghiện rượu? Enzym ADH nhanh hoặc enzym ALDH chậm gây ra sự tích tụ **acetaldehyde** độc hại, dẫn đến đỏ bừng mặt, buồn nôn và nhịp tim nhanh.

Sự khác biệt di truyền trong các enzym này cũng có thể giúp giải thích tại sao một số dân tộc có tỷ lệ có các vấn đề liên quan đến rượu cao hơn hoặc thấp hơn. Một biến thể (*variant*) của enzym ADH phổ biến (*common*) ở người gốc Trung Quốc, Nhật Bản và Hàn Quốc nhưng hiếm gặp ở người gốc châu Âu và châu Phi. Khoảng 15 đến 25% người châu Phi mang biến thể ADH chuyển hóa rượu thành acetaldehyde rất hiệu quả, trong khi chúng nghiện rượu ở người Mỹ gốc Phi có thể là do hai biến thể của enzym ALDH. Các biến thể không mã hóa (*noncoding variants*) trong cả gen ADH và ALDH cũng có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa rượu nhưng những biến thể này vẫn cần được nghiên cứu thêm.

41 Bài khảo cứu khoa học đã được nhắc đến trong bài này.

Xin đọc giả chú ý đến những điều căn bản:

- Hình 2: quá trình cơ thể giải độc của rượu thành nước và khí CO_2
- Hình 3: Mỗi người có một cặp nhiễm sắc thể (chromosome) mang gen ALDH2
- Phản ứng của não đối với rượu
- Các bệnh liên quan đến uống nhiều rượu

Giới thiệu:

Tết Việt Nam đang đến gần và chúng ta sẽ cùng với bạn bè và người thân ăn mừng năm mới bằng đồ ăn và thức uống bên cạnh các món ăn truyền thống của Việt Nam. Tất nhiên, đồ uống có

còn sẽ được bao gồm như rượu vang đỏ/trắng, rượu mạnh, rượu gạo (sake hoặc rượu đế), rượu trắng miệng và thậm chí cả bia.



Người Việt Nam uống bia (Getty Images)

Tại Hoa Kỳ hoặc Canada, một thức uống "tiêu chuẩn" có 0.6 ounce hoặc 17 g (1 ounce = 28.35 g) cồn nguyên chất. Do đó, định nghĩa này tương ứng với lượng cồn thường có trong các loại đồ uống phổ biến sau: 12 ounce (một lon) bia, 8 ounce rượu mạch nha, 5 ounce (một ly trung bình) rượu vang và 1.5 ounce (một lần uống) rượu mạnh hoặc rượu chưng cất 80 độ (40% nồng độ cồn) [1]. Nồng độ cồn trong máu (BAC) tối đa hợp pháp đối với người được cấp phép lái xe là 80 mg (miligam) rượu trong 100 mL (mililit) máu hoặc 0.08 % nhưng chỉ 0.05 % ở Utah.

Mức độ cồn sẽ phụ thuộc vào cân nặng, giới tính và dân tộc của người uống, tuy nhiên, có một quy tắc an toàn cho nam giới uống rượu: 1 ly mỗi giờ. Trọng lượng cơ thể cũng đóng một yếu tố quan trọng [2]. Ví dụ, nồng độ cồn trong máu là 0.03% sau một lần uống được quan sát thấy đối với một người uống rượu nặng 150 pound (68 Kg). Rượu rời khỏi cơ thể với tốc độ trung bình là 0.015 g/100mL/giờ, tương đương với việc giảm mức BAC của bạn xuống 0.015 %/giờ [2]. Do đó, sau một giờ, người uống rượu sẽ có nồng độ cồn trong máu là 0,01% và sau hai giờ, nồng độ cồn trong máu của anh ta sẽ gần như không có.

Lái xe với BAC từ 0.08 % trở lên là vi phạm hình sự (liên bang) và các hình phạt rất nghiêm khắc. Mức độ này được coi là bị suy yếu về mặt pháp lý ở Hoa Kỳ, tức là lái xe dưới ảnh hưởng của chất kích thích (DUI – Driving Under the Influence). Một số chương trình phần mềm (software) cũng có sẵn để ước tính BAC trong máu sau khi uống rượu, ví dụ: <https://smartsolve.ca/bac-chart/>. Với máy tính BAC này, một người đàn ông có khối lượng cơ thể 150 lbs uống một ly (5 oz) mỗi giờ sẽ dẫn đến nồng độ cồn trong máu là 0.01%. Tuy nhiên, với hai ly (10 oz) mỗi giờ, BAC trở thành 0.04 % và với 3 ly (15 oz) mỗi giờ mức BAC là 0.06 % và với 4 ly (20 oz), BAC là 0.1 %, vượt quá giới hạn pháp lý là 0.08 %.

Sau khi uống rượu, sự hấp thụ rượu vào máu và các mô (tissues)- chẳng hạn như tim, não và cơ bắp—được tiếp xúc với nồng độ cồn giống như trong máu. Ngoại lệ là gan, nơi nhiễm (exposure) nhiều hơn vì máu được nhận trực tiếp từ dạ dày và ruột non qua tĩnh mạch cửa (portal vein). Rượu khuếch tán (diffusion) khá chậm, ngoại trừ vào các cơ quan có nguồn cung cấp máu dồi dào như não và phổi. Khoảng 95 % rượu được gan giải độc thành nước và CO₂, và phản ứng này phụ thuộc vào thời gian. Phần còn lại của rượu dưới dạng không đổi được loại bỏ thông qua bài tiết rượu trong hơi thở, nước tiểu, mồ hôi, phân, sữa (nữ) và nước bọt.

Người châu Âu có vẻ là những người nghiện rượu nặng khi có 10 quốc gia với mức tiêu thụ rượu cao nhất năm 2019 là [3]: Cộng hòa Séc – 14.26 (lít rượu nguyên chất bình quân đầu người/năm); Lát-vi-a (Latvia) – 13.19; Môn-đô-va – 12.85; Đức – 12.79; Litva – 12.78; Ireland – 12.75; Tây Ban Nha – 12.67; U-gan-đa – 12.48; Bun-ga-ri – 12.46; và Lúc-xăm-bua – 12.45. Người Úc với 10.36 uống nhiều hơn người Mỹ 9.97 và người Canada 8.81. Ở châu Á, người Nhật 10.09 chủ yếu là nam giới, uống nhiều hơn người Hàn Quốc 8.45, Việt Nam 7,93 và Trung Quốc 6.04.

Khi bạn bị cảnh sát chặn lại và hướng dẫn thổi hơi thở vào máy kiểm tra hơi thở bên đường, BAC của bạn sẽ được máy phân tích hơi thở đánh giá là

- Không say rượu (Pass: dưới 0.04 % hoặc 0.05 % tùy khu vực)
- Cảnh cáo (Warning: từ 0.05 % đến 0.08%),
- Đang say rượu (Fail: cao hơn 0.08%).

Đại học UC Davis (University of California Davis) có một trang mạng cho biết về nồng độ cồn trong máu (BAC): <https://safeparty.ucdavis.edu/watch-your-bac> cho các người cân nặng từ 100 lbs đến 300 lbs.

Blood Alcohol Concentration (BAC) Charts

Under 150 lbs

150 - 200 lbs

200 - 250 lbs

250 - 300 lbs

These charts are not intended to determine whether it is safe to drive. Driving impaired is never safe; you can be charged for impaired driving even if under the legal limit.

Body Weight (lbs)	# of Hours	Number of Drinks									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
150	0	.03	.05-.06	.08-.09	.1-.12	.13-.15	.15-.18	.18-.21	.21-.24	.23-.28	.26-.31
	1	.01-.02	.04-.05	.07-.08	.09-.11	.12-.14	.14-.17	.17-.2	.19-.23	.22-.26	.25-.29
	2	.01	.03-.04	.05-.07	.08-.1	.1-.13	.13-.16	.16-.19	.18-.22	.21-.25	.23-.28
	3	0	.02-.03	.04-.06	.07-.09	.09-.12	.12-.14	.14-.18	.17-.21	.2-.24	.22-.27
	4	0	0-.01	.03-.04	.06-.07	.08-.1	.11-.14	.13-.17	.16-.2	.18-.23	.21-.26
	5	0	0	.02-.03	.05-.06	.07-.09	.09-.12	.12-.15	.15-.18	.17-.21	.2-.25
	6	0	0	.01-.02	.03-.05	.06-.08	.08-.11	.11-.14	.13-.17	.16-.2	.19-.23

Hình 1. Bảng ước tính nồng độ trong máu cho người nặng 150 lbs (vùng màu vàng là không say rượu – source: UC Davis)

Bạn sẽ bị bắt vì lái xe với BAC trên 0.08 % và phải kiểm tra hơi thở chính xác hơn tại đồn cảnh sát gần nhất. Cần lưu ý rằng có một lượng rất nhỏ rượu trong hơi thở của con người. Chỉ không khí ở phần sâu nhất của phổi (túi phế nang- *alveolar sacs*) tiếp xúc với rượu nếu có trong máu. Do đó, có một trạng thái cân bằng giữa rượu trong không khí thở ra và rượu trong máu. Tỷ lệ cồn trong máu/hơi thở có thể thay đổi từ 1800:1 đến 2500:1 giữa và trong từng cá nhân, tùy thuộc vào kiểu thở, độ sâu của hơi thở ra và thời gian sau khi uống khi các xét nghiệm được thực hiện. Trong giai đoạn sau hấp thụ của các đường cong BAC, tỷ lệ rượu trong hơi thở trong máu ~2100/2300:1 đã được xác định trong nhiều nghiên cứu. Tỷ lệ này được sử dụng trong nhiều máy phân tích nồng độ cồn trong hơi thở để tính toán nồng độ cồn trong máu dựa trên nồng độ etanol trong không khí thở ra. **Trong phòng thí nghiệm, phân tích nồng độ cồn trong máu chính xác hơn.**

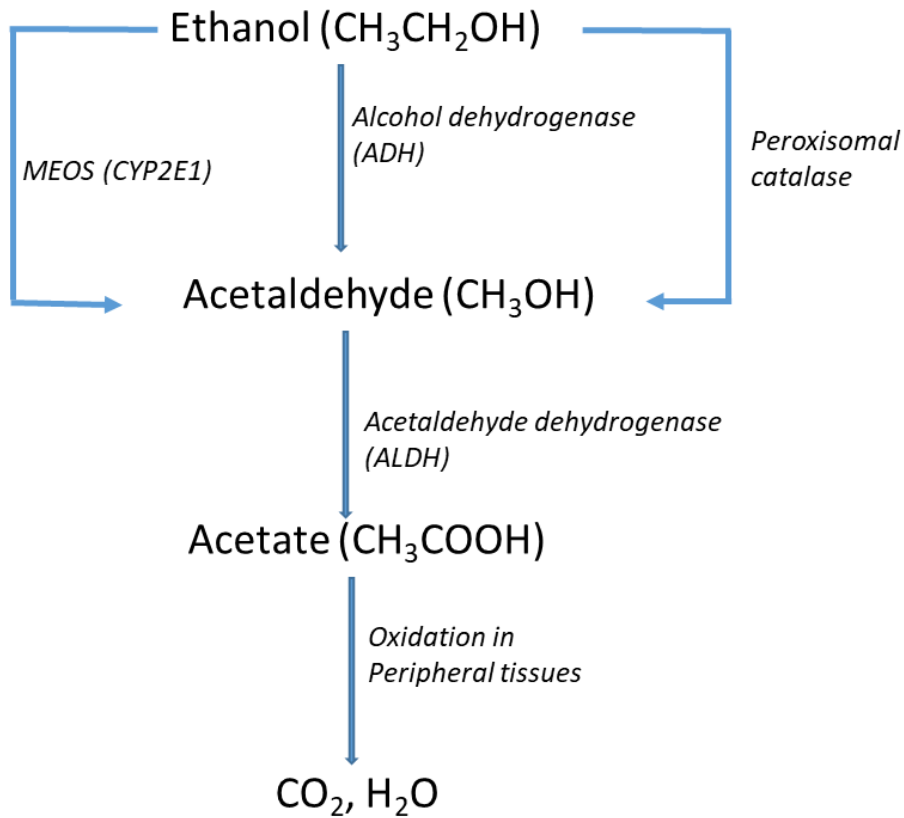
Mọi người trở nên nói nhiều, phấn khích (*elated*) và hưng hăng ở nồng độ trên 100 mg/100 ml và sau đó có thể ngừng uống rượu vì buồn ngủ. Hậu quả (“nôn nao”) bao gồm mất ngủ, tiểu đêm (*nocturia*), mệt mỏi, buồn nôn và đau đầu. Nếu tiếp tục uống rượu, có thể xảy ra tình trạng nói lắp (*slurred speeches*) và đi không vững ở mức khoảng 200 mg/100 ml và có thể dẫn đến mất ý thức. Nồng độ 400 mg/100 ml thường gây tử vong do rung tâm thất- một loại nhịp tim không đều, rối loạn nhịp tim (*ventricular fibrillation- a type of irregular heart rhythm, arrhythmia*), suy hô hấp hoặc hít phải chất nôn (điều này đặc biệt dễ xảy ra khi uống thuốc cùng với rượu).

Người Âu Mỹ có thể uống nhiều rượu và dễ bị nghiện rượu hơn. Joan Bennett Kennedy, phu nhân của Thượng nghị sĩ Teddy Kennedy, là một ví dụ điển hình cho việc lạm dụng rượu dẫn đến tổn thương thận [4]. Tất nhiên, chứng nghiện rượu có thể phát sinh từ cả yếu tố sinh học và văn hóa xã hội. Người gốc Á luôn có mức độ nghiện rượu thấp hơn nhưng khuynh hướng nghiện rượu cao hơn [5] so với các nhóm dân tộc khác [6,7]. Thoạt nhìn, các giá trị văn hóa của người châu Á nhấn mạnh việc uống rượu điều độ. Ngược lại, thuyết “di truyền” cho rằng người châu Á có phản ứng sinh lý khác với rượu. Kết nối sự phân đôi này, Sue và Nakamura [8] (1984) đã cho rằng tỷ lệ tiêu thụ rượu thấp ở người châu Á là do sự tương tác giữa các yếu tố văn hóa và sinh lý. Khoảng một nửa người Trung Quốc, Nhật Bản, Hàn Quốc và những người châu Á khác bị “bốc hỏa” sau khi uống một lượng rượu vừa phải [9]. Phản ứng này, mặc dù được ghi lại trong thơ ca Trung Quốc từ thế kỷ thứ nhất trước Công nguyên, lần đầu tiên được báo cáo trong tài liệu khoa học vào năm 1972 [10]. Một số người nghiện rượu có nguy cơ bị tổn thương gan, nhiều loại ung thư và chứng nghiện rượu cao hơn những người khác. Ngược lại, một số người Á Châu không thể uống bất kỳ lượng rượu nào. Bài viết này sẽ nêu bật quá trình chuyển hóa rượu của gan và cung cấp một số lý do đằng sau chứng nghiện rượu, phản ứng đỏ bừng mặt ở những người uống rượu ở phương Đông và các bệnh liên quan đến việc uống quá nhiều rượu.

Giải độc (detoxification) rượu:

Chúng ta uống bất cứ thứ gì, cơ thể chúng ta đều kết thúc bằng một phân tử nhỏ, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, được gọi là ethanol, và hãy nhớ những gì chúng ta đã học ở trường trung học, nhiều hợp chất hữu cơ sẽ bị oxy hóa để trở thành nước (H_2O) và CO_2 (carbon dioxide). Ethanol được hấp thụ bởi dòng máu và các mô khác. Trong cơ thể chúng ta, ethanol được chuyển hóa bởi hai enzym trong gan. Loại thứ nhất là alcohol dehydrogenase (ADH), chuyển đổi ethanol thành acetaldehyde ($\text{CH}_3\text{-CHO}$), trong khi loại thứ hai là acetaldehyde dehydrogenase, chuyển đổi acetaldehyde thành axetat (CH_3COOH) và cuối cùng thành CO_2 và nước (Hình 2).

Một loại enzym khác, cytochrom P₄₅₀ (ví dụ: CYP2E1), chỉ chuyển hóa một phần nhỏ ethanol được tiêu hóa. Tuy nhiên, enzyme này chỉ hoạt động sau khi một người uống một lượng lớn rượu và catalase chỉ chuyển hóa một phần nhỏ rượu trong cơ thể [11]. P₄₅₀ loại bỏ lượng còn dư thừa ở những người nghiện rượu nặng và giải thích cho “sự khoan dung” (*tolerance*) ở những người nghiện rượu lâu năm. Oxy hóa ethanol bởi ADH, MEOS và catalase là acetaldehyde.



Hình 2. Quá trình oxy hóa rượu (ethanol) thành nước (H_2O) và carbon dioxide (CO_2) bởi hai enzyme: alcohol dehydrogenase (ADH) và acetaldehyde dehydrogenase (ALDH) – (source: JL)

Cả hai ADH và ALDH đều tồn tại ở các dạng khác nhau (tức là isoenzyme) trong cơ thể. Isoenzyme là nhóm enzyme thực hiện cùng một phản ứng hóa học nhưng có thành phần axit amin hơi khác nhau và các đặc tính động học khác nhau. Do đó, có người uống được nhiều, có người không uống được đồ uống có cồn (thường đồ bưng toàn thân hoặc đồ da mặt), tùy thuộc vào hoạt động oxy hóa của ADH và ALDH trong cơ thể họ. Tốc độ tiêu thụ rượu sẽ phụ thuộc vào tốc độ cơ thể chúng ta có thể loại bỏ ethanol. Khi uống nhiều rượu, người uống sẽ thờ nặng nhọc và thường xuyên vào nhà vệ sinh để thải nước và CO₂ ra khỏi cơ thể. Rượu được biết đến như một chất làm đi tiểu – nó tác động lên thận khiến bạn đi tiểu nhiều hơn lượng nước được nạp vào. Tóm lại, rượu làm giảm sản xuất hormone vasopressin, khiến thận đưa nước trực tiếp vào bàng quang thay vì tái hấp thụ vào cơ thể. Do đó, bàng quang của bạn đầy chất lỏng nhanh hơn bình thường. Do mất nước, những người nghiện rượu nặng thường bị đau đầu.

Thật vậy, rượu vang nói riêng là một loại đồ uống có cồn có liên quan đến chứng đau đầu từ thời cổ đại, khi Celsius mô tả cơn đau đầu sau khi uống rượu. Anders Celsius, (sinh ngày 27 tháng 11 năm 1701, Uppsala, Thụy Điển, mất ngày 25 tháng 4 năm 1744, Uppsala), là một nhà thiên văn học đã phát minh ra nhiệt độ Celsius (thường được gọi là centigrade scale, C).

Tốc độ oxy hóa rượu (V) của enzyme sẽ phụ thuộc vào lượng rượu hấp thụ $[S]$, tổng lượng ADH hoặc ALDH trong cơ thể $[E_{total}]$ của cơ thể (drinker) và một số đặc tính của enzyme

k_{cat} là số lần thay đổi (turnover number), cho chúng ta biết có bao nhiêu phân tử rượu được chuyển thành sản phẩm bị oxy hóa trong một đơn vị thời gian và K_m là số Michaelis-Menten hay số bão hòa (*saturation number*) của enzyme. Rõ ràng trong phương trình này, tốc độ oxy hóa rượu nhanh với K_m thấp nhưng với k_{cat} cao. Bất kể một người tiêu thụ bao nhiêu, cơ thể chỉ có thể chuyển hóa một lượng rượu nhất định mỗi giờ. Lượng đó rất khác nhau giữa các cá nhân và phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm kích thước gan và khối lượng cơ thể.

Vai trò của alcohol dehydrogenase (ADH)

ADH có khối lượng phân tử 170 kDalton bao gồm 347 gốc axit amin và có ít nhất 7 biến thể ADH (hoặc alen) đã được biết với tốc độ trao đổi chất khác nhau được phản ánh bởi K_m và k_{cat} . Alen ADH1B*1 mã hóa tiểu đơn vị β_1 có arginine (Arg) ở vị trí 48 và 370 và đây được chỉ định là alen tham chiếu. Hầu hết người da trắng có enzyme thông thường bao gồm tiểu đơn vị β_1 thông thường, trong khi gần 90% người Á Châu có enzyme không điển hình bao gồm tiểu đơn vị β_2 không điển hình (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc tính động học của Alcohol Dehydrogenase (ADH) [12]

Tên gen chính thức/tên protein/tên cũ	Amino acid khác biệt	K_m [mM]	Turnover [s^{-1}]	k_{cat}/K_m [mMs^{-1}]
ADH1A/ α /(ADH1)		4	3	
ADH1B*1/ β_1 /(ADH2)	Arg48, Arg370	0.05	4	80
ADH1B*2/ β_2	His48, Arg370	0.9	350	389
ADH1B*3/ β_3	Arg48, Cys370	40	300	7.5
ADH1C*1/ β_1 (ADH3)	Arg272, Ile350	1	90	90

ADH1C*2/2	Gln272,Val350	0.6	40	67
ADH1C*/352Thr	Thr352	-	-	
ADH4/ (ADH4)	-	30	20	0.67
ADH5/ (ADH5)	-	>1000	100	<0.1
ADH6 (ADH6)		-	-	
ADH7/ (ADH7)		30	1800	60

NB: Cys = cysteine; Gln = glutamine; Val = valine; and Thr = threonine

- ADH1A, ADH1B và ADH1C có liên quan rất chặt chẽ với nhau; chúng mã hóa (*encode*) các tiểu đơn vị α , β và γ , chiếm phần lớn khả năng oxy hóa ethanol trong gan [13,14].
- Trong số những người Mỹ trẻ tuổi khỏe mạnh là đồng hợp tử về ADH1B*1 (các alen tham chiếu-*reference allele*), tuy nhiên, tỷ lệ loại bỏ ethanol thực tế đã được chứng minh là khác nhau khoảng bốn lần [15]. Các yếu tố góp phần khác là kích thước gan và sự khác biệt trong biểu hiện gen (*differences in gene expression*).
- Alen ADH1B*2 được tìm thấy với tần suất cao ở người Đông Á. Trong số những người gốc Do Thái, alen ADH1B*2 được tìm thấy rất vừa phải.
- ADH4 mã hóa π -ADH góp phần đáng kể vào quá trình oxy hóa ethanol ở nồng độ cao hơn.
- ADH5 mã hóa χ -ADH, một formaldehyde dehydrogenase biểu hiện phổ biến với ái lực (*affinity*) rất thấp với ethanol.
- ADH6 mRNA có trong gan của thai nhi và người trưởng thành, nhưng enzyme này chưa được phân lập từ mô (*tissue*) và người ta biết rất ít về nó.
- ADH7 mã hóa σ -ADH, góp phần vào quá trình oxy hóa cả ethanol và retinol.

Một người có thể có nhiều biến thể và dựa trên giá trị k_{cat}/K_m (Bảng 1), có một số trường hợp (*case*) khác nhau:

- Đối với người uống rượu đồng hợp tử (*homozygous*) về các alen ADH1B*1 và ADH1C*2, tổng khả năng oxy hóa ethanol (TEOC) bằng khoảng 80 % so với người đàn ông đồng hợp tử về các alen tham chiếu (*reference alleles*) (ADH1B*1).
- Đối với người uống rượu đồng hợp tử về các alen ADH1B*2 và ADH1C*1, TEOC cao hơn gần tám lần so với người đàn ông đồng hợp tử về các alen tham chiếu (ADH1B*1).
- Đối với người uống rượu đồng hợp tử về các alen ADH1B*3 và ADH1C*1, TEOC gần gấp đôi so với người đàn ông đồng hợp tử về các alen tham chiếu (ADH1B*1).

Do đó, sự hiện diện của alen ADH1C*2 sẽ liên quan đến khả năng oxy hóa giảm nhẹ, trong khi sự hiện diện của alen ADH1B*2 và ADH1B*3 sẽ liên quan đến khả năng oxy hóa cao hơn đáng kể (nghĩa là quá trình oxy hóa ethanol thành acetaldehyde nhanh hơn). Khoảng 15 đến 25 % người Mỹ gốc Phi có ADH1B*3 [16], chất này chuyển hóa rượu thành acetaldehyde rất hiệu quả, dẫn đến nồng độ acetaldehyde tăng cao khiến việc uống rượu trở nên khó chịu [17]. Có lẽ, enzym này bảo vệ họ chống lại chứng nghiện rượu [18].

Vai trò của aldehyde dehydrogenase (ALDH)

Enzyme thứ hai, acetaldehyde dehydrogenase (ALDH) cũng đóng vai trò quan trọng để oxy hóa acetaldehyde thành acetate. Nồng độ acetaldehyde tăng cao, một sản phẩm phụ có khả năng phản ứng cao và có khả năng gây độc trong máu và mô, gây ra phản ứng đỏ bừng mặt [19].

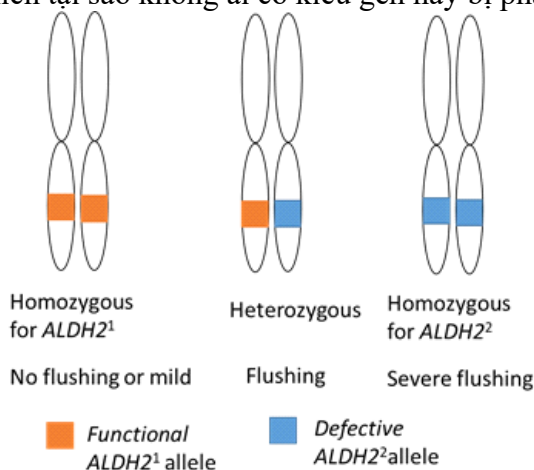
Hai cơ chế (*mechanism*) có thể góp phần làm tăng nồng độ acetaldehyde: ADH sản xuất acetaldehyde cao hơn bình thường hoặc ALDH phân hủy acetaldehyde chậm hơn bình thường.

ALDH có bốn isoenzym: ba isoenzym chủ yếu tồn tại trong tế bào chất của tế bào (ALDH1) và một—được gọi là ALDH2—nằm trong cấu trúc sản xuất năng lượng của tế bào, ty thể. Vai trò của ALDH1 trong quá trình chuyển hóa acetaldehyde không được biết rõ vì sự thiếu hụt của nó rất hiếm. Tuy nhiên, ALDH1 có thể đóng một vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa acetaldehyde trong máu [20]. Hai biến thể của enzym ALDH, ALDH1A1*2 và ALDH1A1*3, có thể liên quan đến chứng nghiện rượu ở người Mỹ gốc Phi [21].

ALDH2 chịu trách nhiệm cho hầu hết quá trình phân hủy acetaldehyde trong tế bào. Gen mã hóa isoenzyme ALDH2 được gọi là ALDH2. Gen này tồn tại trong hai biến thể hoặc alen. Một alen, *ALDH2*¹, mã hóa một tiểu đơn vị enzym chức năng (*functional*); alen còn lại, *ALDH2*², chứa một thay đổi nhỏ trong gen và do đó mã hóa một tiểu đơn vị khiếm khuyết (*defective*) gây ra tình trạng thiếu ALDH. Do đó, rượu gây đỏ bừng mặt và các triệu chứng khác liên quan đến nhạy cảm với rượu chủ yếu là do thiếu hụt ALDH2 [19].

Các thành phần ALDH của gan cũng khác nhau giữa người da trắng và người Á Châu [22] vì hầu hết tất cả những người gốc da trắng và người Mỹ gốc Phi đều đồng hợp tử về alen chức năng *ALDH2*¹. Tuy nhiên, trong số những người châu Á, chỉ có khoảng 50 % là đồng hợp tử (*homozygous*) đối với *ALDH2*¹ và 5 đến 10 % là đồng hợp tử đối với alen khiếm khuyết *ALDH2*², 30 đến 40 % là dị hợp tử (*heterozygous*) (Hình 2).

Do đó, khoảng 50% người phương Đông có khiếm khuyết (*defective*) *ALDH2*², có thể dẫn đến sự tích tụ acetaldehyde trong máu, dẫn đến da 'đỏ bừng' (*flushing*) hoặc "đỏ bừng rất nghiêm trọng" (*severe flushing*) hoặc gia tăng các triệu chứng thường liên quan đến "mệt, yếu, nhức đầu, ói mửa, đau bao tử, lão đảo...". Những người đồng hợp tử với *ALDH2*² rất có thể gặp phải các phản ứng sinh lý nghiêm trọng (*severe physiological reactions*) của họ không dung nạp rượu có thể giúp giải thích tại sao không ai có kiểu gen này bị phát hiện là nghiện rượu.



Hình 3. Một cặp nhiễm sắc thể (source: JL)

Mỗi người có một cặp nhiễm sắc thể (*chromosome*) mang gen ALDH2: một từ cha và một từ mẹ. Hai nhiễm sắc thể có thể mang cùng một alen (đồng hợp tử-*homozygous*) hoặc hai alen khác nhau (dị hợp tử-*heterozygous*). Phản ứng đỏ bừng được đặc trưng bởi dòng máu chảy nhanh đến da mặt, cổ hoặc ngực. Các triệu chứng khác bao gồm tăng nhịp tim (nhịp tim nhanh-tachycardia); giảm huyết áp (hạ huyết áp); đau đầu, buồn nôn và nôn. Màu cam không bị đỏ mặt và màu xanh lam đỏ mặt rất trầm trọng.

Mặc dù đỏ mặt không tự động 'miễn dịch' (*immunize*) một cá nhân chống lại việc sử dụng rượu, nhưng những người nhạy cảm có xu hướng uống ít rượu hơn, ít nhất là ở người Á Châu. Tuy nhiên, hiện tượng đỏ mặt không thể là lời giải thích duy nhất cho sự khác biệt về tỷ lệ nghiện rượu giữa các nhóm chủng tộc khác nhau. Các yếu tố văn hóa xã hội, môi trường và di truyền cũng phải được xem xét. Tỷ lệ đỏ mặt tăng lên đã được phát hiện có liên quan đến nguy cơ gia đình phát triển chứng nghiện rượu trong tương lai ở người da trắng. Đáng chú ý, người Mỹ bản địa chết vì các nguyên nhân liên quan đến rượu nhiều hơn bất kỳ nhóm dân tộc nào khác ở Hoa Kỳ, mặc dù không có sự khác biệt về tốc độ chuyển hóa rượu và mô hình (*pattern*) enzyme giữa người Mỹ bản địa và người da trắng [23].

Điều này cho thấy tỷ lệ nghiện rượu và các vấn đề liên quan đến rượu bị ảnh hưởng bởi các yếu tố môi trường và/hoặc di truyền khác.

Phản ứng của não đối với rượu:

Não bị ảnh hưởng nhiều nhất khi ngộ độc acetaldehyde [24]. Acetate, là kết quả của quá trình giải độc acetaldehyde có thể đi đến não, vượt qua hàng rào máu não-brain blood barrier- (BBB) và làm suy giảm chức năng vận động bằng cách ảnh hưởng đến tín hiệu của GABA, một chất dẫn truyền thần kinh ức chế (*inhibitory neurotransmitter*) nằm trong hệ thống thần kinh trung ương. Có một số tác dụng phụ ngắn hạn đã biết liên quan đến rượu, bao gồm nhưng không giới hạn, suy giảm khả năng phối hợp vận động, mất khả năng phán đoán và giảm khả năng tập trung/chú ý. Rượu gây ra các vấn đề về hoạt động của não và có thể làm suy giảm trí nhớ. Sóng não có 5 nhóm khác nhau, theo tần số (*frequency*) của chúng với các trạng thái não liên quan (*associated brain states*).

- alpha (chậm và nhanh; 8-12 Hz): chú ý thụ động, rất thoải mái
- beta (12-35 Hz): lo lắng chiếm ưu thế, tích cực, chú ý bên ngoài, thư giãn
- delta (0,4-4 Hz): ngủ
- theta (4-8 Hz): thư giãn sâu (*deeply relaxed*), hướng nội
- gamma (> 35 Hz):

Bộ não của chúng ta sử dụng 13 Hz (alpha cấp cao hoặc beta cấp thấp) cho trí thông minh “hoạt động”. Thông thường, chúng tôi thấy những cá nhân có biểu hiện khuyết tật học tập và các vấn đề về chú ý bị thiếu 13 Hz hoạt động ở một số vùng nhất định ảnh hưởng đến khả năng để dàng thực hiện các nhiệm vụ sắp xếp thứ tự và tính toán.

Những thay đổi trong sóng não (ví dụ: biên độ của chúng) tương quan với những thay đổi về mức độ ý thức hoặc các trạng thái tâm lý khác nhau. Ví dụ, thiền (meditation) thường xuyên làm tăng sóng alpha – sóng não thư giãn của bạn và giảm sóng beta – sóng não của suy nghĩ tích cực và học tập. Đó là lý do tại sao thiền thường được khuyến khích để giảm căng thẳng [25].

Rượu hoạt động như một chất ức chế hệ thần kinh trung ương bằng cách buộc não phải thư giãn. Ảnh hưởng của các liều lượng rượu khác nhau đối với hoạt động của các dải tần số EEG (điện não đồ) khác nhau được trình bày trong Bảng 2. Các liều lượng rượu lớn hơn (hơn 6 ly), có liên quan đến cảm giác an thần và buồn ngủ, tạo ra sự gia tăng biên độ của theta sóng [26-28]. Tuy nhiên, mức độ ảnh hưởng của rượu này khác nhau đáng kể giữa mọi người.

Bảng 2. Ảnh hưởng của rượu đối với hoạt động của các dải tần số điện não đồ khác nhau [24]

Frequency Band (Hz)	2-3 drinks	• Drinks	Over 6 drinks
Delta (< 4)			
Theta (4-7.5)		Increased	Increased
Slow alpha (7.5-9)	Decreased	Increased	
Fast alpha (9-12)	Decreased	Decreased	
(Beta (> 12)	Increased		

Các đối tượng đồng hợp tử về alen chức năng *ALDH2*¹ cho thấy phản ứng điện não đồ (EEG) điển hình, bao gồm tăng theta và hoạt động alpha chậm và giảm hoạt động alpha nhanh. Tuy nhiên, ở các đối tượng dị hợp tử có một alen *ALDH2*² khiếm khuyết, hoạt động alpha chậm giảm đáng kể so với hoạt động của các đối tượng đồng hợp tử về *ALDH2*¹. Mô hình điện não đồ liên quan đến rượu này thay đổi ở các đối tượng dị hợp tử (heterozygous subjects) phù hợp với sự kích hoạt gia tăng có thể do nồng độ acetaldehyde tăng cao gây ra [29] và khác với mô hình được thấy ở những người con của người da trắng nghiện rượu [30]. Những phát hiện này cho thấy rằng các phản ứng điện não đồ có thể giúp đo lường tác động của tình trạng nhiễm độc cấp tính đối với hoạt động của não và các phản ứng do di truyền đối với rượu.

Các bệnh liên quan đến uống nhiều rượu

Mặc dù phần lớn quá trình chuyển hóa rượu diễn ra ở gan, một số quá trình chuyển hóa rượu cũng xảy ra ở các mô (tissues) khác, bao gồm tuyến tụy (pancreas) [31] và não, gây tổn thương tế bào và mô. Ngoài ra, một lượng nhỏ rượu được chuyển hóa thành acetaldehyde trong đường tiêu hóa, khiến các mô này bị tác động gây hại của acetaldehyde [32].

Acetaldehyde không phải là sản phẩm phụ gây ung thư duy nhất của quá trình chuyển hóa rượu. Khi rượu được chuyển hóa bởi CYP2E1, các phân tử chứa oxy có khả năng phản ứng cao - hoặc các loại oxy phản ứng (reactive oxygen species: ROS) - được tạo ra. ROS có thể làm hỏng protein và DNA hoặc tương tác với các chất khác để tạo ra các hợp chất gây ung thư [33].

Acetaldehyde làm hỏng DNA của bạn và ngăn cơ thể bạn sửa chữa thiệt hại. Khi DNA bị hư hại, một tế bào có thể bắt đầu phát triển ngoài tầm kiểm soát và tạo ra khối ung thư. Sự tích tụ độc hại của acetaldehyde có thể làm tăng nguy cơ ung thư của bạn. Ít nhất sáu bệnh ung thư có liên quan đến việc sử dụng rượu: miệng và cổ họng, thanh quản, thực quản, gan, ruột kết (colon) và trực tràng (rectum), và vú (ở phụ nữ).

Uống quá nhiều rượu sẽ gây tổn thương gan và sau đó là bệnh gan liên quan đến rượu (*alcohol-related liver disease* -ARLD). Gan rất đàn hồi và có khả năng tự tái tạo, tuy nhiên, mỗi lần gan lọc rượu, một số tế bào gan sẽ chết. Viêm gan do rượu (không liên quan đến viêm gan truyền nhiễm) được gây ra do lạm dụng rượu trong thời gian dài hoặc người uống rượu hấp thụ một lượng lớn rượu trong thời gian ngắn (uống say). Tổn thương gan liên quan đến viêm gan do rượu nhẹ thường có thể hồi phục nếu bạn ngừng uống rượu vĩnh viễn. Xơ gan là một giai đoạn của ARLD khi gan bị sẹo đáng kể. Nó thường không thể đảo ngược, nhưng ngừng uống rượu ngay lập tức có thể ngăn ngừa thiệt hại thêm và tăng đáng kể tuổi thọ của bạn.

Ngoài trừ việc ngừng uống rượu, hiện tại không có phương pháp điều trị y tế cụ thể nào cho ARLD. **Acetaldehyde** có thể là nguyên nhân gây ra một số tác động về hành vi và sinh lý trước đây do rượu gây ra [34]. Ví dụ, khi acetaldehyde được sử dụng cho động vật trong phòng thí nghiệm, nó sẽ dẫn đến mất khả năng phối hợp, suy giảm trí nhớ và buồn ngủ, những tác động thường liên quan đến rượu [35]. Một vấn đề nghiêm trọng khác là rối loạn phổ rượu ở thai nhi (*Fetal Alcohol Spectrum Disorder*, FASD). Phụ nữ mang thai uống nhiều rượu và dinh dưỡng kém có thể khiến người mẹ chuyển hóa rượu chậm hơn, khiến thai nhi tiếp xúc với lượng rượu cao trong thời gian dài hơn [36]. Tiếp xúc nhiều với rượu cũng có thể ngăn thai nhi nhận dinh dưỡng cần thiết qua nhau thai [37]. Quản lý dinh dưỡng ở phụ nữ mang thai uống rượu có thể giúp giảm mức độ nghiêm trọng của FASD [38] (25).

Lợi ích sức khỏe của rượu có thể còn gây tranh cãi hoặc cần tìm hiểu thêm nhưng người ta đã lưu ý rằng dân số ở Pháp hấp thụ nhiều chất béo bão hòa (*saturated fats*) nhưng lại có tỷ lệ mắc bệnh tim mạch tương đối thấp. Hiện tượng này được gọi là “nghịch lý Pháp – *French paradox*” và được cho là do việc tiêu thụ rượu vang đỏ. Pho mát thối (*stinky cheese*) và rượu vang đỏ là hai món ăn và thức uống quốc gia ở Pháp. Tất nhiên, rượu vang đỏ sẽ có các hợp chất hữu cơ khác, ngoài ethanol, một chủ đề của các cuộc tranh luận thú vị khác.

Một điểm khác là sự gia tăng tiêu thụ rượu ở Nhật Bản đã tăng từ năm 1979 đến năm 1992, trong khi tỷ lệ người nghiện rượu ở Nhật Bản mang phiên bản gen bảo vệ ADH1B*2 tăng từ 2.5% lên 13% [39]. Do đó, tỷ lệ nghiện rượu và các vấn đề liên quan đến rượu có thể là do các yếu tố môi trường và/hoặc di truyền khác.

Vẫn chưa rõ lý do tại sao chỉ 20% trong số 90% người nghiện rượu nặng bị gan có nhiều mỡ (fatty liver) sẽ bị bệnh gan nặng hơn do rượu và xơ gan [40]. Một lượng nhỏ rượu cũng phản ứng với axit béo để tạo thành este etyl axit béo (fatty acid ethyl esters - FAEE), gây tổn thương gan

và tuyến tụy (pancreas) [41]. Tuy nhiên, chưa đến 10% những người nghiện rượu nặng phát triển bệnh viêm tụy (pancreatitis) do rượu, một căn bệnh phá hủy tuyến tụy không hồi phục. Do đó, uống rượu không đủ để gây ra bệnh. Bên cạnh thói quen hút thuốc lá và cách ăn uống, sự khác biệt di truyền trong quá trình chuyển hóa rượu có thể là một yếu tố góp phần khác.

Kết luận

Các biến thể trong cách cơ thể phân hủy và loại bỏ rượu bằng hai enzym chính, ADH đóng một vai trò quan trọng trong việc tiêu thụ rượu. Những khác biệt nhỏ trong hoạt động tương đối của ADH và ALDH có thể tạo ra sự khác biệt đáng kể về nồng độ acetaldehyde. Vì sự cân bằng tinh tế này, một số người uống nhiều hơn những người khác và một số người uống rượu phát triển các vấn đề sức khỏe nghiêm trọng do uống quá nhiều.

Cho đến nay, nghiên cứu chuyên sâu (intensive research) đã tập trung vào ADH1B*1 ADH1B*2, trong khi vai trò của các biến thể ADH khác vẫn chưa được hiểu rõ. Tương tự, quá trình oxy hóa acetaldehyde bởi ALDH chỉ diễn ra mạnh mẽ với hai biến thể, alen *ALDH2*¹ chức năng (*functional*) và alen *ALDH2*² khiếm khuyết (*defective*).

Tin tức (*information*) mới về các biến thể khác của ADH và ALDH sẽ hữu ích trong việc phát triển các phương pháp điều trị dựa trên sự trao đổi chất và xác định ai có nguy cơ có các vấn đề liên quan đến rượu. Số lượng gen không liên quan đến chuyển hóa ethanol ngày càng tăng cũng ảnh hưởng đến rủi ro, được điều chỉnh bởi các gen khác cũng như các yếu tố xã hội và môi trường.

Uống rượu vừa phải dường như tốt cho tim và hệ tuần hoàn, và có thể bảo vệ chống lại bệnh tiểu đường (*diabetes*) loại 2 và sỏi mật (*gallstones*). Uống nhiều rượu là nguyên nhân chính gây tử vong có thể ngăn ngừa được ở hầu hết các quốc gia. Ở Mỹ, rượu có liên quan đến khoảng một nửa số vụ tai nạn giao thông chết người.

Tại sao các sòng bài hay mời khách đánh bài uống rượu nhưng không cho đến mức say rượu?

Có thật “NAM VÔ TỬU NHƯ KỶ VÔ PHONG”? - Câu trả lời nhanh là KHÔNG và KHÔNG BAO GIỜ.

41 Bài khảo cứu khoa học đã được nhắc đến trong bài này - 41 References:

- <https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/overview-alcohol-consumption/what-standard-drink#:~:text=That's%20why%20it's%20important%20to,is%20usually%20about%205%25%20alcohol>
- <https://www.bgsu.edu/recwell/wellness-connection/alcohol-education/alcohol-metabolism.html#:~:text=Alcohol%20leaves%20the%20body%20at,level%20by%200.015%20per%20hour>
- <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/alcohol-consumption-by-country>

- https://en.wikipedia.org/wiki/Joan_Bennett_Kennedy
- Schuckit MA. A clinical model of genetic influences in alcohol dependence. *Journal of Studies on Alcohol*. 1994;55:5–17.
- Helzer JE, Canino GJ, Yeh E-K, Bland RC, Lee CK, Hwu H-G, Newman S. Alcoholism: North America and Asia. *Archives of General Psychiatry*. 1990;47:313–319.
- Klatsky AL, Sieglaub AB, Landy C, Friedman GD. Racial patterns of alcoholic beverage use. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1983;7:372–377.
- Sue S, Nakamura C. An integrative model of physiological and social/psychological factors in alcohol consumption among Chinese and Japanese. *Journal of Drug Issues*. 1984;14:349–364.
- Chan AWK. Racial differences in alcohol sensitivity. *Alcohol and Alcoholism*. 1986;21:93–104.
- Wolff P. Ethnic differences in alcohol sensitivity. *Science*. 1972;175:449–450.
- Friel PN, Baer JS, Logan BK. Variability of ethanol absorption and breath concentrations during a large-scale alcohol administration study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1995; 19:1055–1060.
- Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism. *Alcohol Research & Health*. 2007; 3(1):1-13.
- Hurley TD, Edenberg HJ, Li T-K. The pharmacogenomics of alcoholism. In: *Pharmacogenomics: The Search for Individualized Therapies*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2002, pp. 417–441.
- Lee SL, Chau GY, Yao CT, et al. Functional assessment of human alcohol dehydrogenase family in ethanol metabolism: Significance of first-pass metabolism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2006; 30(7):1132–1142.
- O'Connor, S, Morzorati S, Christian J, Li T-K. Clamping breath alcohol concentration reduces experimental variance: Application to the study of acute tolerance to alcohol and alcohol elimination rate. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1998; 22(1):202–210.
- Bosron WF, Li T-K. Catalytic properties of human liver alcohol dehydrogenase isoenzymes. *Enzyme*. 1987; 37:19–28.
- Crabb DW. Ethanol oxidizing enzymes: Roles in alcohol metabolism and alcoholic liver disease. *Progress in Liver Disease*. 1995; 13:151–172.
- Ehlers CL, Gilder DA, Harris L, Carr L. Association of the ADH2*3 allele with a negative family history of alcoholism in African American young adults. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2001, 25:1773–1777.
- Harada S, Agarwal DP, Goedde HW. Aldehyde dehydrogenase deficiency as cause of facial flushing reaction to alcohol in Japanese. *Lancet*. 1981;ii(8253):982.
- Ueshima Y, Matsuda Y, Tsutsumi M, Takada A. Role of the aldehyde dehydrogenase-1 isozyme in the metabolism of acetaldehyde. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1993;1B:15-9.
- Spence JP, Liang T, Eriksson CJ, et al. Evaluation of aldehyde dehydrogenase 1 promoter polymorphisms identified in human populations. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2003; 27:1389–1394.
- Yoshida A. Differences in the isozymes involved in alcohol metabolism between Caucasians and Orientals. *Isozymes Curr Top Biol Med Res*. 1983;8:245-61.
- Bennion LJ, Li, T-K. Alcohol metabolism in American Indians and whites: Lack of racial differences in metabolic rate and liver alcohol dehydrogenase. *New England Journal of Medicine*. 1976; 294:9–13.

- <https://dhss.delaware.gov/dph/files/acetaldehydefaq.pdf>
- <https://nexus.jefferson.edu/science-and-technology/how-to-manipulate-brain-waves-for-a-better-mental-state/#:~:text=Meditation%20or%20Exercise,commonly%20recommended%20for%20reducing%20stress>
- Begleiter H, Platz A. The effects of alcohol on the central nervous system in humans. In: Kissin R, Begleiter H. eds. *The Biology of Alcoholism: Volume 2. Physiology and Behavior*. New York: Plenum Press, 1972. pp. 308–316.
- Ehlers CL, Wall TL, Schuckit MA. EEG spectral characteristics following ethanol administration in young men. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1989; 73:179–187.
- Kalant H, Woo N. Electrophysiological effects of ethanol on the nervous system. *Pharmacology and Therapeutics*. 1981; 14:431–457.
- Wall TL, Gallen CC, Ehlers CL. Effects of alcohol on the EEG in Asian men with genetic variations of ALDH2. *Biological Psychiatry*. 1993; 34:91–99.
- Ehlers CL, Schuckit MA. Evaluation of EEG alpha activity in sons of alcoholics. *Neuropsychopharmacology*. 1991; 4:199–205.
- Vonlaufen A, Wilson JS, Pirola RC, Apte, M.V. Role of alcohol metabolism in chronic pancreatitis. *Alcohol Research & Health*. 2007; 30(1):48–54.
- Seitz HK, Becker P. Alcohol metabolism and cancer risk. *Alcohol Research & Health*. 2007; 30(1):38–47.
- Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biological Chemistry*. 2006; 387:349–360.
- 34. Deitrich R, Zimatkin S, Pronko S. Oxidation of ethanol in the brain and its consequences. *Alcohol Research & Health*. 2006; 29(4):266–273.
- 35. Quertemont E., Didone V. Role of acetaldehyde in mediating the pharmacological and behavioral effects of alcohol. *Alcohol Research & Health*. 2006; 29(4):258–265.
- 36. Shankar K, Hidestrand M, Liu X, et al. Physiologic and genomic analyses of nutrition-ethanol interactions during gestation: Implications for fetal ethanol toxicity. *Experimental Biology and Medicine*. 2006, 231:1379–1397.
- 37. Dreosti IE. Nutritional factors underlying the expression of the fetal alcohol syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993, 678:193–204.
- 38. Shankar K, Ronis, MJJ, Badger TM. Effects of pregnancy and nutritional status on alcohol metabolism. *Alcohol Research & Health*. 2007; 30(1):55–59.
- 39. Higuchi S, Matsushita S, Imazeki H, et al. Aldehyde dehydrogenase genotypes in Japanese alcoholics. *Lancet*. 1994; 343:741–742.
- 40. McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: Proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *American Journal of Gastroenterology*, 1998; 93(11): 2022–2036.
- 41. Vonlaufen A, Wilson JS, Pirola RC, Apte MV. Role of alcohol metabolism in chronic pancreatitis. *Alcohol Research & Health*. 2007; 30(1):48–54.