

Asetaldehydi ruoansulatuskanavan syövän aiheuttajana

Satu Väkeväinen ja Mikko Salaspuro

Alkoholin runsas käyttö lisää riskiä sairastua ruoansulatuskanavan yläosan syöpiin. Tämän yhteyden patogeneettinen mekanismi on ollut viime vuosiin asti epäselvä. Etanoli ei ole karsinogeeninen, mutta sen palamistuote asetaldehydi on. Ruoansulatuskanavan normaali flooran mikrobit tuottavat juodusta alkoholista sylkeen, mahanesteeseen ja paksusuolen sisältöön runsaasti asetaldehydiä. Alkoholin juomisen jälkeen syljen asetaldehydipitoisuus on erityisen suuri henkilöillä, jotka tupakoivat tai käyttävät runsaasti alkoholia tai joiden kyky hävittää asetaldehydiä on geenimutaation vuoksi heikentynyt. Näillä henkilöillä on myös erityisen suuri riski sairastua ruoansulatuskanavan syöpiin. Epidemiologisten havaintojen ja biokemiallisten löydösten yhdenmukaisuus viittaa vahvasti siihen, että ruoansulatuskanavan normaaliflooran mikrobien tai sylkirauhasten etanolista tuottama asetaldehydi on paikallinen karsinogeeni myös ihmisillä.

Alkoholin suurkulutus on suun ja nielun alueen sekä ruokatorven syöpien tunnettu riskitekijä. Alkoholinkäyttö lisää ruoansulatuskanavan yläosan syöpien riskiä lineaarisesti, ja lisäksi alkoholin ja tupakan syöpärisiä lisäävä vaikutus on synergistinen (Homann 2001, Salaspuro 2003). Maha- ja paksusuolisyövän osalta tutkimustulokset ovat ristiriitaisia, mutta runsaan alkoholinkäytön on ajateltu lisäävän syöpävaaraa myös näissä elimissä (Doll ym. 1999). Alkoholin syöpää aiheuttava mekanismi on viime vuosiin asti ollut epäselvä. Etanoli sinänsä ei ole karsinogeeninen, mutta sen ensimmäisellä aineenvaihduntatuotteella asetaldehydillä on osoitettu olevan useita mutageenisia vaikutuksia ja sen on havaittu aiheuttavan syöpää koe-eläimillä (IARC 1999, Homann 2001, Salaspuro 2003).

Viimeaikaiset geneettiset tutkimukset viittaavat vahvasti asetaldehydin karsinogeenisuuteen myös ihmisellä. Ruoansulatuskanavan syöpärisiä on lisääntynyt erityisen runsaasti alkoholin

suurkuluttajilla, joilla on geenimutaation aiheuttamasta aldehydidehydrogenaasin (ALDH2) puutteesta johtuva heikentynyt kyky poistaa elimistöstään asetaldehydiä (Yokoyama ym. 1998). Alkoholin nauttimisen jälkeen näiden henkilöiden syljen asetaldehydipitoisuus on huomattavasti suurempi kuin niiden, joilla on asetaldehydiä normaalisti hapettava entsyymi (Väkeväinen ym. 2000a). Aina alkoholia nauttiessaan geenimutaation omaavat henkilöt altistuvat normaalia suuremmille asetaldehydipitoisuuksille, ja tämä näyttää johtavan huomattavasti lisääntyneeseen syöpärisiin. Kyseessä on ainutlaatuisen syövän patogeneesiin liittyvä ihmismalli.

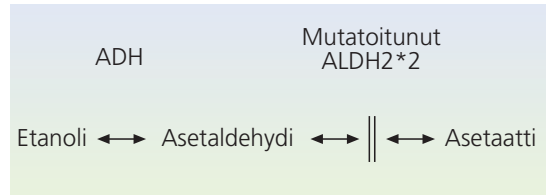
Maksa on keskeisin elin alkoholiaineenvaihdunnassa, mutta alkoholin palamista on tiedetty tapahtuvan pienemmässä määrin myös muualla elimistössä, kuten keuhkoissa, munuaisissa, haimassa ja ruoansulatuskanavan limakalvosoluissa. Viime vuosina on käynyt ilmi, että myös ruoansulatuskanavan normaaliflooran mikrobit voivat osallistua alkoholiaineenvaihduntaan.

Monet ruoansulatuskanavan bakteerit ja hiivat sisältävät alkoholidehydrogenaasia (ADH) ja pystyvät hapekkaissa olosuhteissa polttamaan alkoholia asetaldehidiksi (Jokelainen ym. 1996a, Nosova ym. 1997, Salaspuro 1997). Mikrobin kykyyn tuottaa paikallisesti asetaldehydiä vaikuttavat suolen sisällön alkoholipitoisuuden lisäksi mm. tupakointi, alkoholin suurkulutus, huono suuhygieniä ja suolistoflooran yksilölliset erot (Homann 2001, Salaspuro 2003). Perinnöllisten ja ympäristötekijöiden roolin ymmärtäminen asetaldehydinin aineenvaihdunnan säätelyssä ruoansulatuskanavan alueella tarjoaa uuden geneettisen ja mikrobiologisen näkökulman ruoansulatuskanavan syöpien syntyy, riskitekijöiden tunnistamiseen ja ehkäisyyn.

Asetaldehydi on paikallinen karsinogeeni myös ihmisellä

Geenimutaatio lisää syöpäriskiä. Mitokondriaalinen ALDH2 huolehtii ihmisellä erittäin tehokkaasti asetaldehydinin hävittämisestä. Geenimutaatio ALDH2*2 johtaa tämän entsyymin toiminnan estymiseen ja asetaldehydinin poiston hidastumiseen (kuva 1). Tämä geenivirhe esiintyy 30–50 %:lla aasialaisista, mutta valkoisella rodulla mutaatio on erittäin harvinainen (Goede ym. 1992). Mutantin alleelin omaavilla veren asetaldehydipitoisuudet suurenevat merkittävästi, alkoholin nauttimisen yhteydessä. Tämä johtaa disulfiraamireaktion kaltaisiin oireisiin, kuten kasvojen ja ylävartalon punoitukseen, sydämen sykkeen kiihtymiseen, verenpaineen laskuun, päänsärkyyn ja pahoinvointiin. Perimän suhteen homotsygooteilta ALDH2-aktiivisuus puuttuu lähes kokonaan. Alkoholin aiheuttamien hankalien oireiden tähden tämä geeniperintö antaakin lähes täydellisen suojan alkoholismia vastaan. Sen sijaan alleelin suhteen heterotsygoottiset ihmiset, joilla on jäljellä 30–50 % normaalista ALDH2-aktiivisuudesta, saattavat vähemmän ikävistä oireista johtuen tulla alkoholin suurkuluttajiksi tai jopa alkoholisteiksi.

Epidemiologisten tutkimusten mukaan ALDH2-puutteisilla alkoholin suurkuluttajilla on huomattavasti suurentunut riski sairastua

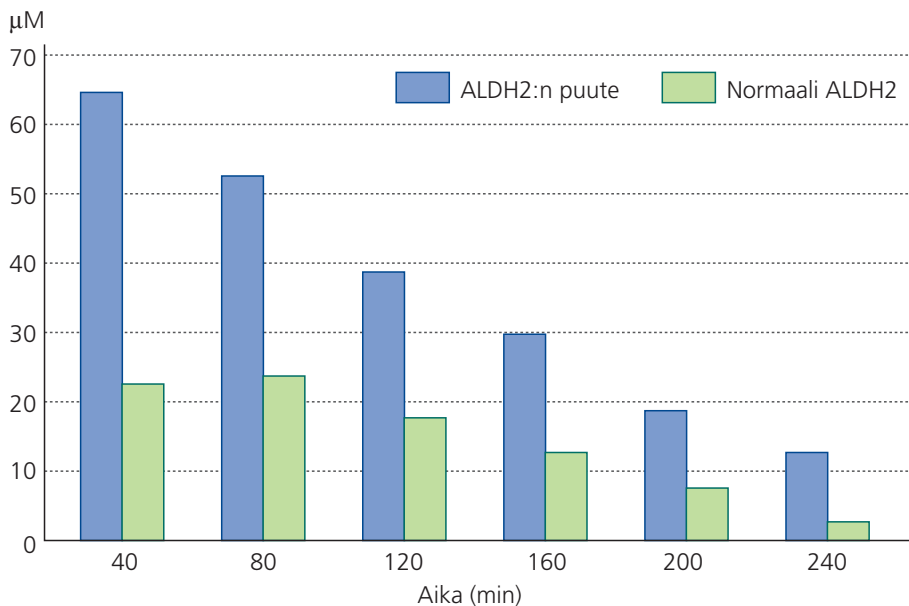


Kuva 1. Geenimutaatio (ALDH2*2) estää aldehydidehydrogenaasin (ALDH2) toiminnan ja hidastaa asetaldehydinin poistoa. ADH = alkoholidehydrogenaasi.

tiettyjen mikrobin kanssa kosketuksessa olevien elinten syöpiin. Suun ja nielun alueen syöpävaara on ALDH2-puutteisilla 11,1-kertainen, ruokatorven syöpäriski 12,5-kertainen, maha-syöpäriski 3,5-kertainen, paksusuolisyöpäriski 3,4-kertainen ja keuhkosyöpäriski 8,2-kertainen niihin alkoholin suurkuluttajiin verrattuna, joilla ALDH2-entsyymin aktiivisuus on normaali (Yokoyama ym. 1998). Sen sijaan maksan tai muiden alueiden syöpiin geenivirheellä ei ole havaittu olevan yhteyttä. Aluksi syöpävaaran lisääntymisen ajateltiin johtuvan veren suuren asetaldehydipitoisuuden systeemivaikutuksista (Yokoyama ym. 1996). Tuoreimpien tutkimusten mukaan lisääntynyt syöpäriski voidaan kuitenkin selittää parhaiten asetaldehydinin paikallisella kertymisellä ruoansulatuskanavan alueelle.

Geenimutaatio lisää syljen asetaldehydipitoisuutta

Syljen asetaldehydipitoisuus todettiin alkoholiannoksen jälkeen ALDH2-puutteisilla vapaaehtoisilla aasialaisilla neljän tunnin seurannan aikana 2–3 kertaa suuremmaksi kuin verrokeilla, joiden ALDH2-aktiivisuus oli normaali (kuva 2). Korvasylkirauhasen tiehyen kanylointi osoitti, että ALDH2-puutteisten henkilöiden parotisrauhasesta erittyvä mikrobion sylki sisältää huomattavia määriä asetaldehydiä. Henkilöillä, joilla on normaali ALDH2-aktiivisuus, korvasylkirauhasesta erittyvä steriili sylkineste ei sisällä lainkaan asetaldehydiä. Edelleen todettiin ALDH2-puutteisten henkilöiden syljen asetaldehydipitoisuus alkoholiannoksen jälkeen yhdeksän kertaa suuremmaksi kuin samalla hetkellä mitattu veren asetaldehydipitoisuus (Vä-



Kuva 2. Kohtuullisen alkoholiannoksen (0,5 g/kg) vaikutus syljen asetaldehydipitoisuuteen aasialaisilla, joilla on ALDH2-entsyymin puute, ja niillä, joiden ALDH2-aktiivisuus on normaali. Syljen asetaldehydipitoisuuksia seurattiin 40 minuutin välein neljän tunnin ajan alkoholin nauttimisen jälkeen (Väkeväinen ym. 2000a).

keväinen ym. 2000a). Tämä osoittaa, että ylimääräinen asetaldehydi ei erityisesti ALDH2-puutteisilla sylkeen verenkierrosta vaan sylkirauhassista.

ADH-entsyymin estäjä 4-metyylipyratsoli (4-MP) hidastaa tehokkaasti somaattisten solujen alkoholimetaboliaa, mutta mikrobien ADH:ta se estää huonosti. Se vähensi huomattavasti syljen asetaldehydipitoisuutta alkoholi-altistuksen jälkeen ALDH2-puutteisilla henkilöillä Väkeväisen ym. (2001b) tutkimuksessa. Niillä, joiden ALDH2-aktiivisuus oli normaali, 4-MP ei vaikuttanut mitenkään syljen asetaldehydipitoisuuteen. Näiden havaintojen mukaan ALDH2-puutteisilla syljen asetaldehydipitoisuuteen alkoholi-altistuksen yhteydessä vaikuttaa sekä suun mikrobien että sylkirauhasten asetaldehydintuotto. Niillä, joiden ALDH2-aktiivisuus on normaali, syljen asetaldehydi on lähes yksinomaan mikrobiperäistä. Geenimutaation vuoksi ALDH2-puutteisten henkilöiden syljen asetaldehydipitoisuus on alkoholin palaessa epätavallisen suuri, ja täten he altistuvat alkoholia käyttäessään toistuvasti tämän aineen mahdollisille haittavaikutuksille kuten karsinogeenisuudelle.

Edellä mainittujen geneettisten, epidemiologisten ja biokemiallisten löydösten yhdistäminen viittaa vahvasti asetaldehydin paikalliseen karsinogeenisuuteen myös ihmisellä. Koska ALDH2-entsyymin geenimutaatio on huomattavan yleinen aasialaisessa väestössä, ALDH2:n puute ja alkoholin suurkulutus altistavat noin 15–30 miljoonaa ihmistä huomattavasti lisääntyneelle syöpäriskille. Vaaran voidaan arvioida olevan 50–200-kertainen niihin verrattuna, joilla on normaali ALDH2-aktiivisuus ja jotka käyttävät alkoholia vain satunnaisesti.

Myös valkoihoisessa väestössä esiintyy alkoholiaineenvaihduntaan vaikuttava entsyymivariantti: 50–60 %:lla on asetaldehydin nopeaan muodostukseen pystyvä ADH3*1-alleeli. Ne, joilla se on homotsygoottisena muotona, metaboloivat etanolia asetaldehydiksi 2,5 kertaa nopeammin kuin ne, joilla on muunlainen ADH3-geenotyyppi. ADH3*1-geenotyypin omaavat pystyvät metaboloimaan etanolia asetaldehydiksi normaalia nopeammin kudoksissa, joissa hapeutusreaktiossa muodostuva NADH ei hidasta alkoholin palamisnopeutta. Näin voi tapahtua esimerkiksi sylkirauhassissa mutta ei maksassa,

joka pääasiallisesti huolehtii alkoholin häviämisenopeudesta. Tähän nopeaan ADH3-typpiin on myös liitetty suurentunut riski sairastua ruoansulatuskanavan yläosan syöpiin (Harty ym. 1997).

Mikrobit asetaldehydin tuottajina

Kuten edellä todettiin, sylkirauhaset ja suun limakalvon solut saattavat osallistua syljen asetaldihydipitoisuuden säätelyyn. Tärkein rooli asetaldihydin muodostumisessa sylkeen, mahaneesteeseen ja paksusuolen sisältöön on kuitenkin ruoansulatuskanavan normaaliflooran bakteereilla ja sienillä. Merkittävää on, että ne tekijät, jotka lisäävät ruoansulatuskanavan syöpäriskiä, näyttävät lisäävän myös mikrobien kykyä tuottaa karsinogeenista asetaldihydiä.

Suun kautta nautittu alkoholi imeytyy mahasta ja ohutsuolen yläosasta porttiverenkiertoon, siirtyä nopeasti verenkierron välityksellä kaikkialle elimistöön ja jakautuu tasaisesti elimistön vesitilaan. Jakautumisvaiheen jälkeen syljen, hien, kyynelten, virtsan sekä ohut- ja paksusuolen sisällön alkoholipitoisuus vastaa veren ja maksan alkoholipitoisuutta. Tämä tarjoaa mahdollisuuden asetaldihydin paikalliselle mikrobivälitteiselle muodostumiselle.

Monet suun ja paksusuolen normaaliflooran bakteerit sisältävät ADH-entsyymiä ja pystyvät siten aerobisissa tai mikroaerobisissa olosuhteissa polttamaan alkoholia asetaldihydiksi sekä in vitro että in vivo (Jokelainen ym. 1996a, Nosova ym. 1997, Salaspuro ym. 1999). Sen sijaan sekä mikrobien että ruoansulatuskanavan limakalvojen kyky hävittää asetaldihydiä polttamalla sitä edelleen asetaatiksi on rajallinen, mikä johtaa asetaldihydin paikalliseen kertymiseen ruoansulatuskanavan alueelle (Koivisto ja Salaspuro 1996, Nosova ym. 1998).

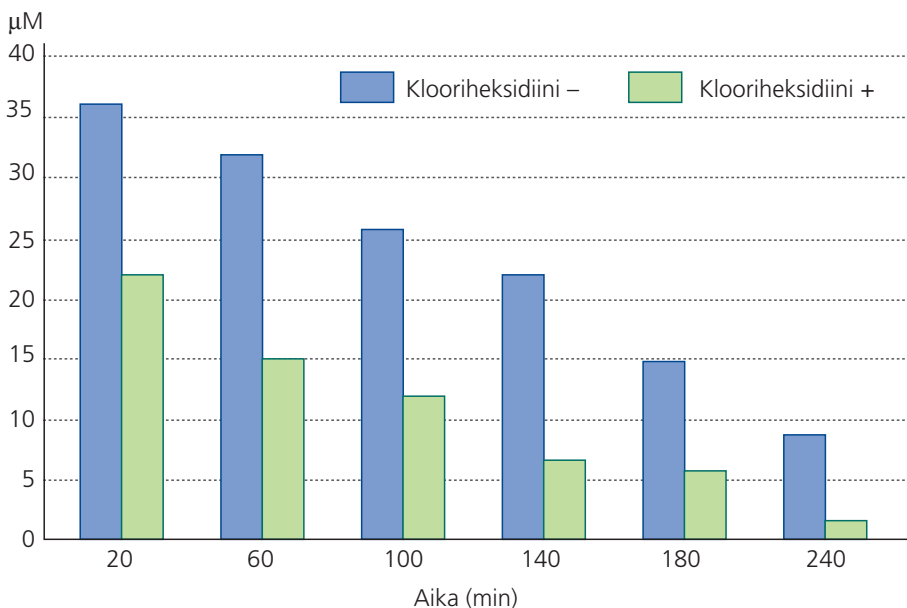
Hapettomissa olosuhteissa mikrobit tuottavat energiaa käymisreaktion avulla. Alkoholikäymisreaktiassa sokerista muodostuu useiden reaktioiden välityksellä asetaldihydiä, josta edelleen muodostuu etanolia mikrobien ADH-entsyymien välityksellä. Tämän ns. endogeenisen etanolin valmistumisen kautta elimistöön voi muodostua sisäsyntyisesti sekä etanolia että ase-

taldehydiä ilman alkoholialtistusta. Endogeenisesti muodostunutta alkoholia on havaittu esiintyvän suoliston bakteeriylikasvun mm. haposalpaajalääkitystä käyttävien potilaiden mahaneesteessä.

Syljen asetaldihydi

Normaali maksa polttaa alkoholin hapettuessa syntyvän asetaldihydin niin tehokkaasti, että verestä ei löydy lainkaan mitattavissa olevia asetaldihydipitoisuuksia. Sen sijaan suuria asetaldihydipitoisuuksia voidaan osoittaa terveiden koehenkilöiden syljestä jo kohtuullisen alkoholiannoksen jälkeen. Mitä suurempi on veren ja syljen alkoholipitoisuus, sitä suurempi on myös syljen asetaldihydipitoisuus (Homann ym. 1997). Syljessä todettujen asetaldihydipitoisuuksien (20–200 µM) tiedetään in vitro -kokeiden perusteella olevan mutageenisia (Homann 2001). Koehenkilöiden syljen asetaldihydipitoisuutta voidaan vähentää huomattavasti käyttämällä antiseptistä klooriheksidiinisuuvetta, mikä korostaa mikrobien merkittävää osuutta sylkeen kertyvän asetaldihydin muodostumisessa (Homann ym. 1997) (kuva 3).

Syljen kyvyssä tuottaa asetaldihydiä on suuria henkilökohtaisia eroja. Yksilöllisten mikrobiperäisten syiden lisäksi merkittävimmät syljen asetaldihydin tuottoa lisäävät tekijät ovat runsas alkoholinkäyttö ja tupakointi, jotka ovat myös ruoansulatuskanavan yläosan syöpien tärkeimmät riskitekijät. Molemmat näistä ovat itsenäisiä syljen asetaldihydipitoisuutta lisääviä tekijöitä, joiden yhteisvaikutus voi olla jopa synergistinen (Homann ym. 2000). Huono suuhygienia on myös tunnettu suusyövän riskitekijä, jonka niin ikään on havaittu lisäävän syljen kykyä tuottaa asetaldihydiä (Homann ym. 2001). Asetaldihydin tuoton lisääntyminen alkoholin suurkuluttajilla, tupakoitsijoilla ja huonosti hampaistaan huolehtivilla henkilöillä liittyy mitä ilmeisemmin suun mikrobiflooran muutoksiin. Suun eri mikrobilajeista erityisesti hiivoilla ja tietyillä Neisseria-lajeilla on osoitettu olevan erityisen suuri kyky tuottaa alkoholista asetaldihydiä (Tillonen ym. 1999a, Muto ym. 2000).



Kuva 3. Kohtuullisen alkoholiannoksen (0,5 g/kg) vaikutus syljen asetaldehydipitoisuuteen ennen suun huuhtelua klooriheksidiinillä (0,2 %) (60 sekuntia kahdesti päivässä kolmena peräkkäisenä päivänä) ja sen jälkeen. Syljen asetaldehydipitoisuuksia seurattiin 40 minuutin välein neljän tunnin ajan alkoholin nauttimisen jälkeen (Homann ym. 1997). Syljen ja veren alkoholipitoisuus laskee seurannan aikana runsaasta 0,5 promillesta lähes nollaan.

Mahanesteen asetaldehydi

Happamassa mahalaukussa ei tavallisesti ole mikrobeja, mutta jos mahan pH suurenee yli neljän, mikrobit säilyvät hengissä, ja jos pH on yli viisi, mikrobit alkavat lisääntyä. Mahalaukuun saattaa muodostua lähes pysyvä mikrobikasvusto, kun käytetään mahahapon tuotantoa estäviä lääkkeitä, kuten H_2 -reseptorin salpaajia tai protonipumpun estäjiä, tai kun mahan limakalvo surkastuu esimerkiksi atrofisen gastriitin seurauksena.

Viikon lääkitys mahahapon erityksen estäjällä johtaa terveillä koehenkilöillä merkittävään mahalaukun bakteerikasvuun, jonka seurauksena mahanesteen asetaldehydipitoisuus suurenee alkoholiannoksen jälkeen lumelääkevaiheeseen verrattuna 2,5-kertaiseksi (Väkeväinen ym. 2000b). Etanolin infusioiminen atrofista gastriittia sairastavien koehenkilöiden mahalaukuun johti Väkeväisen ym. (2002) tutkimuksessa tunnin kuluessa 6,5 kertaa suurempaan mahanesteen asetaldehydipitoisuuteen kuin verrokeilla,

joiden mahan limakalvo oli normaali. Koehenkilöiden hapottomaan mahalaukuun infusoitu sokeriliuos johti puolestaan endogeenisen etanolin ja asetaldehydinin muodostumiseen. Hapottomista mahanesteistä eristettyjen bakteerien asetaldehydintuottokyvyssä on suuria eroja. Tehokkaimpia asetaldehydinin tuottajia ovat tietyt Neisseria- ja Rothia-lajit sekä Streptococcus salivarius (Väkeväinen ym. 2001a).

Atrofisen gastriitti on tunnettu mahasyövän riskitekijä. Tämän yhteyden taustatekijöiksi on esitetty useita patogeneettisiä mekanismeja, mutta varmaa selitystä ei ole. Asetaldehydinin paikallinen muodostuminen hapottomassa mahalaukussa voisi olla yksi mahdollinen mahasyövän syntyyn vaikuttava tekijä. Erityisesti endogeenisen etanolin ja asetaldehydinin muodostumisen merkitys mahasyövän kehityksessä on mielenkiintoinen ja lisäselvittelyä vaativa alue.

Helicobacter pylori on poikkeus edellä esitettyyn, sillä se pystyy elämään ja lisääntymään happaman mahalaukun limakalvolla happoa neutraloivan ureaasientsyymiaktiivisuutensa an-

Taulukko. Tekijöitä, jotka vaikuttavat syljen, mahanesteen tai paksusuolen sisällön asetaldehydipitoisuuteen alkoholiannoksen jälkeen.

Tekijä	Asetaldehydipitoisuus
Suureneva alkoholipitoisuus	Suurenee lineaarisesti mikrobi-ADH-entsyymien kinetiikan vuoksi syljessä, mahanesteessä ja paksusuolella
Tupakointi	Suurenee syljessä, koska runsaasti asetaldehydiä tuottavien mikrobin määrää kasvaa ja laatu muuttuu
Alkoholin suurkulutus	Suurenee syljessä, koska runsaasti asetaldehydiä tuottavien mikrobin määrää kasvaa ja laatu muuttuu
Huono suuhygienia	Suurenee syljessä koska runsaasti asetaldehydiä tuottavien mikrobin määrä lisääntyy; lisäksi suun normaalifloorassa saattaa esiintyä laadullisia muutoksia
ALDH2:n puute	Suurenee syljessä, koska mikrobin lisäksi myös sylkirauhaset tuottavat asetaldehydiä
Suun huuhtelu klooriheksidiinillä	Huuhtelu (60 sekuntia kahdesti päivässä kolmena peräkkäisenä päivänä) vähentää syljen asetaldehydipitoisuutta todennäköisesti vähentämällä suun normaaliflooraa
Hitaasti liukeneva L-kysteini-tabletti	Pienenee syljessä, koska l-kysteini sitoo asetaldehydini inaktiiviseksi yhdisteeksi
Siprofloksasiini	Suureneminen estyy paksusuolella, koska ADH:ta sisältävä aerobinen ja fakultatiivinen anaerobinen flora vähenee
Metronidatsoli	Suurenee paksusuolella, koska aerobinen flora lisääntyy
Disulfiraami	Suurenee paksusuolella, koska limakalvon kyky hävittää asetaldehydiä estyy
Mahahapon erityksen estäjät	Suurenee mahanesteessä mahalaukun kolonisaation vuoksi
Mahan hapottomuus	Suurenee mahanesteessä mahalaukun kolonisaation vuoksi

siosta. Mahan limakalvon H. pylori -infektion tiedetään lähes aina johtavan kroonisen aktiivisen gastriitin kehittymiseen. Lisäksi H. pylori -infektio on tärkeä patogeneettinen tekijä pohjukaissuolen haavan ja mahasyövän kehityksessä. Erällä H. pylori -kannoilla on huomattava ADH-aktiivisuus ja myös kyky polttaa etanolia asetaldehydiksi (Salmela ym. 1993 ja 1994). Asetaldehydillä saattaa siten olla merkitystä myös H. pylori -infektioon liittyvien sairauksien synnyssä.

Paksusuolen sisällön asetaldehydi

Ensimmäiset havainnot mikrobivälitteisestä alkoholiaineenvaihdunnasta saatiin jo 1940-luvulla, kun Escherichia colilla havaittiin olevan ADH-aktiivisuutta. Myöhemmin on osoitettu, että paksusuolen bakteerilajien ja -kantojen ADH-aktiivisuudessa ja asetaldehydintuotokyvussa on suuria eroja. Asetaldehydiä näyttävät tuottavan lähinnä paksusuolen aerobit ja fakultatiiviset anaerobit (Jokelainen ym. 1996a), jot-

ka anaerobisissa olosuhteissa fermentoivat sokeria etanoliksi ja mikroaerobisissa olosuhteissa hapettavat etanolia asetaldehydiksi (Salaspuro ym. 1999). Bakteerien sisältämien ADH-entsyymien kinetiikan perusteella alkoholiaineenvaihduntaan osallistuvat bakteerit näyttävät olevan aktiivisia jo kohtuullisen alkoholin käytön yhteydessä vallitsevilla paksusuolen sisällön alkoholipitoisuuksilla (Nosova ym. 1997). Toisaalta paksusuolen bakteerien ja limakalvosolujen ALDH-aktiivisuus ja kyky polttaa asetaldehydiä edelleen asetaatiksi on hyvin vähäinen, mikä edistää asetaldehydini kertymistä suolen sisälle (Koivisto ja Salaspuro 1996, Nosova ym. 1998). Erittäin suuria – jopa millimolaarisia – asetaldehydipitoisuuksia onkin mitattu sikojen ja rottien paksusuolesta alkoholi-altistuksen yhteydessä (Jokelainen ym. 1996b).

Antibiootit modifioivat paksusuolen bakteerikantaa ja aiheuttavat samalla huomattavia muutoksia mikrobivälitteisessä alkoholiaineenvaihdunnassa. Esimerkiksi siprofloksasiinilääkitys vähentää paksusuolen aerobisten bakteerien

lukumäärää, estää alkoholin aiheuttamaa paksusuolen sisällön asetaldehydipitoisuuden kasvua ja hidastaa alkoholin häviämisnopeutta (Viisapää ym. 1998, Tillonen ym. 1999b). Bakteerien välityksellä tapahtuvan alkoholiaineenvaihdunnan osuudeksi elimistön koko alkoholiaineenvaihdunnasta on arvioitu noin 10 % (Tillonen ym. 1999b).

Ruoansulatuskanavan sisäisen asetaldehydipitoisuuden säätely

Edellä esitettyjen geneettisten, epidemiologisten ja biokemiallisten tutkimusten perusteella näyttö asetaldehydin paikallisesta syöpäriskiä lisäävästä vaikutuksesta ruoansulatuskanavan alueella on vahva. Tieto siitä, että ruoansulatuskanavan sisäiseen asetaldehydipitoisuuteen voidaan myös vaikuttaa, avaa uuden näkökulman alueen syöpäsairauksien ehkäisyyn. Taulukkoon on koottu tekijöitä, joiden on osoitettu vaikuttavan syljen tai paksusuolen sisällön asetaldehy-

dipitoisuuteen. Löydösten perusteella tupakoinnin ja alkoholinkäytön vähentäminen sekä hyvästä suuhygieniasta huolehtiminen on erityisen tärkeää etenkin geneettisistä syistä riskiryhmään kuuluvilla. Kliinisiin jatkotutkimuksiin tarjoo mahdollisuuden näyttö siitä, että kaksi kolmasosaa syljen asetaldehydistä voidaan sitoa kysteiinillä ja täten vähentää huomattavasti paikallista asetaldehydialtistusta (Salaspuro ym. 2002).

Lopuksi

Tulevaisuus näyttää, liittykö ruoansulatuskanavan syöpä sellaisen mikrobin olemassaoloon, jonka kyky tuottaa asetaldehydiä jopa endogeenisestä etanolista on erityisen suuri. Mielenkiintoista tulee myös olemaan ravintotekijöiden, suoliston happamuusasteen sekä pro- ja prebioottien vaikutuksen selvittäminen syljen, mahalaukun ja paksusuolen sisällön asetaldehydipitoisuuden säätelyssä.

Kirjallisuutta

- Doll R, Forman D, La Vecchia C, Woutersen R. Alcoholic beverages and cancers of the digestive tract and larynx. Kirjassa: MacDonald I, toim. Health issues related to alcohol consumption. Cornwall: MPG Books Limited, 1999, s. 351–93.
- Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, ym. Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations. *Hum Genet* 1992; 88:344–6.
- Harty LC, Caporaso NE, Hayes RB, ym. Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1698–705.
- Homann N. Alcohol and upper gastrointestinal tract cancer: the role of local acetaldehyde production. *Addict Biol* 2001;6:309–23.
- Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption. Methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis* 1997;18:1739–43.
- Homann N, Tillonen J, Rintamäki H, Salaspuro M, Lindqvist C, Meurman JH. Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. *Oral Oncol* 2001;7:153–8.
- Homann N, Tillonen J, Meurman JH, ym. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis* 2000;21:663–8.
- IARC (1999) Acetaldehyde. Kirjassa: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999, vol. 71, osa 2, s. 319–35.
- Jokelainen K, Matsiyak-Budnik T, Mäkilä H, Höckerstedt K, Salaspuro M. High intracolonic acetaldehyde levels produced by bacterio-colonic pathway for ethanol oxidation in piglets. *Gut* 1996(b); 39:100–4.
- Jokelainen K, Siitonen A, Jousimies-Somer H, Nosova T, Heine R, Salaspuro M. In vitro alcohol dehydrogenase mediated acetaldehyde production by aerobic bacteria representing normal colonic flora in man. *Alcohol Clin Exp Res* 1996(a);20:967–72.
- Koivisto T, Salaspuro M. Aldehyde dehydrogenases of the rat colon: comparison with other tissues of the alimentary tract and the liver. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:551–5.
- Muto M, Hitomi Y, Ohtsu A, ym. Acetaldehyde production by non-pathogenic Neisseria in human oral microflora: implications for carcinogenesis in upper aerodigestive tract. *Int J Cancer* 2000; 88:342–50.
- Nosova T, Jokelainen K, Kaihovaara P, Heine R, Jousimies-Somer H, Salaspuro M. Characteristics of aldehyde dehydrogenases of certain aerobic bacteria representing human colonic flora. *Alcohol Alcohol* 1998;33:273–80.
- Nosova T, Jousimies-Somer H, Kaihovaara P, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. Characteristics of alcohol dehydrogenases of certain aerobic bacteria representing human colonic flora. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:489–94.
- Salaspuro M. Acetaldehyde, microbes and cancer of the digestive tract. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40(2):183–208.
- Salaspuro M. Microbial metabolism of ethanol and acetaldehyde and clinical consequences. *Addict Biol* 1997;2:35–46.
- Salaspuro V, Hietala J, Kaihovaara P, Pihlajarinne L, Marvola M, Salaspuro M. Removal of acetaldehyde from saliva by slow-release buccal tablet of L-cysteine. *Int J Cancer* 2002;7:361–4.
- Salaspuro V, Nyfors S, Heine R, ym. Ethanol oxidation and acetaldehyde production in vitro by human intestinal strains of *Escherichia coli* under aerobic, microaerobic and anaerobic conditions. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:967–73.
- Salmela KS, Roine RP, Höök-Nikanne J, Kosunen TU, Salaspuro M. Acetaldehyde and ethanol production by *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:309–12.
- Salmela KS, Roine RP, Koivisto T, Höök-Nikanne J, Kosunen TU, Salaspuro M. Characteristics of *Helicobacter pylori* alcohol dehydrogenase. *Gastroenterology* 1993;105:325–30.
- Tillonen J, Homann N, Rautio M, Jousimies-Somer H, Salaspuro M. Role of yeasts in the salivary acetaldehyde production from ethanol among risk groups for ethanol-associated oral cavity cancer. *Alcohol Clin Exp Res* 1999(a);23:1409–15.

- Tillonen J, Homann N, Rautio M, Jousimies-Somer H, Salaspuro M. Ciprofloxacin decreases the rate of ethanol elimination in humans. *Gut* 1999(b);44:347–52.
- Visapää J-P, Jokelainen K, Nosova T, ym. Inhibition of intracolonic acetaldehyde production and alcoholic fermentation in rats by ciprofloxacin. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1161–4.
- Väkeväinen S, Mentula S, Nuutinen H, ym. Ethanol-derived production of carcinogenic acetaldehyde in achlorhydric atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:648–55.
- Väkeväinen S, Tillonen J, Agarwal DP, Srivastava N, Salaspuro M. High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde. *Alcohol Clin Exp Res* 2000(a);24:873–7.
- Väkeväinen S, Tillonen J, Blom M, Jousimies-Somer H, Salaspuro M. Acetaldehyde production and other ADH-related characteristics of aerobic bacteria isolated from hypochlorhydric human stomach. *Alcohol Clin Exp Res* 2001(a);25:421–6.
- Väkeväinen S, Tillonen J, Salaspuro M. 4-Methylpyrazole decreases salivary acetaldehyde levels in ALDH2-deficient subjects but in subjects with normal ALDH2. *Alcohol Clin Exp Res* 2001(b);25:829–34.
- Väkeväinen S, Tillonen J, Salaspuro M, Jousimies-Somer H, Nuutinen H, Färkkilä M. Hypochlorhydria induced by a proton pump inhibitor leads to intragastric microbial production of acetaldehyde from ethanol. *Aliment Pharmacol Ther* 2000(b);14:1511–8.
- Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, ym. Multiple primary esophageal and concurrent upper aerodigestive tract cancer and aldehyde dehydrogenase-2 genotype of Japanese alcoholics. *Cancer* 1996; 77:1986–90.
- Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, ym. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 1998;19:1383–7.

SATU VÄKEVÄINEN, LT, erikoistuva lääkäri
Valkeakosken aluesairaala, sisätaudit
37600 Valkeakoski

MIKKO SALASPURO, professori
mikko.salaspuro@hus.fi
Päihdelääketieteen tutkimusyksikkö
Biomedicum Helsinki
PL 700, 00029 HUS