
Variación genética de la alcoholdehidrogenasa y efecto beneficioso del consumo moderado de alcohol sobre el infarto de miocardio

Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of alcohol consumption on myocardial infarction

L M Hines, M J Stampfer, Jing J M Gaziano, P M Ridker, S E Hanninkson, F Sacks, E B Rimm y D J Hunter

N Engl J Med 2001; 344: 549-55

Fundamento. Un polimorfismo en el gen para la alcoholdehidrogenasa tipo 3 (*ADH3*) altera la tasa del meta-

bolismo del alcohol. Investigamos la relación entre el polimorfismo *ADH3*, el grado de consumo de alcohol, y el riesgo de infarto de miocardio en un subestudio de casos y controles basado en datos del Physicians' Health Study.

Métodos. Identificamos a 396 pacientes en los casos recién diagnosticados de infarto de miocardio entre los varones del Physicians' Health Study. De estos pacientes, 374 se equipararon con dos individuos del grupo control seleccionados aleatoriamente y los 22 restantes con un individuo de control cada uno (total, 770 controles). En todos los individuos se determinó el genotipo *ADH3* (γ_1 , $\gamma_1\gamma_2$, o $\gamma_2\gamma_2$). Examinamos la relación entre el nivel de consumo de alcohol, el genotipo *ADH3* y los valores plasmáticos de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en esta población de estudio y en una cohorte similar de mujeres.

Resultados. Comparada con la homocigosidad para el alelo asociado con una tasa rápida de oxidación del alcohol (γ_1), la homocigosidad para el alelo asociado con una tasa lenta de oxidación del alcohol (γ_2) se asoció con una disminución del riesgo de infarto de miocardio (riesgo relativo [RR], 0,65; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,43-0,99). El consumo moderado de alcohol se asoció con una disminución del riesgo de infarto de miocardio en los tres grupos de genotipo ($\gamma_1\gamma_1$, $\gamma_1\gamma_2$ y $\gamma_2\gamma_2$); sin embargo, el genotipo *ADH3* modificó significativamente esta asociación ($p = 0,01$ para la interacción). Entre los varones homocigotos para el alelo γ_1 , en los que consumían como mínimo una bebida al día se identificó un riesgo relativo de infarto de miocardio de 0,62 (IC del 95%, 0,34-1,13), comparado con el riesgo entre varones que consumían menos de una bebida a la semana. En varones que consumían como mínimo una bebida al día y los homocigotos para el alelo γ_2 se identificó la mayor reducción del riesgo (RR, 0,14; IC del 95%, 0,04-0,45). En dichos varones también se identificaron las mayores concentraciones plasmáticas de colesterol HDL (p para la interacción = 0,05). Confirmamos la interacción entre el genotipo *ADH3*, el nivel de consumo de alcohol y la concentración de colesterol HDL en un estudio independiente de mujeres posmenopáusicas ($p = 0,02$).

Conclusiones. En bebedores moderados que son homocigotos para el alelo *ADH3* de oxidación lenta se identifican mayores concentraciones de colesterol HDL y una disminución sustancial del riesgo de infarto de miocardio.

COMENTARIO

La ingestión moderada de alcohol se considera beneficiosa en la prevención del riesgo cardiovascular en numerosos estudios¹. Son diversos los mecanismos a través de los cuales se produce este efecto, y no siempre están bien aclarados. Esto ha creado y sigue creando cierta controversia en cuanto al papel cardioprotector del consumo de alcohol. Sin embargo, van surgiendo nuevos mecanismos de acción del consumo de bebidas

*alcohólicas² y cada día hay más argumentos epidemiológicos en defensa de la ingesta moderada de alcohol en la prevención de la enfermedad coronaria. En este sentido, la asociación encontrada por Hines et al³ entre la ingestión de alcohol, su velocidad de oxidación a través de la enzima alcoholdehidrogenasa, más concretamente la *ADH3*, y el desarrollo de enfermedad cardiovascular resulta algo totalmente novedoso. Según parece, la ingestión de al menos una bebida alcohólica al día en sujetos con el genotipo de *ADH3*, que determina una lenta oxidación del alcohol ingerido, comportaría una reducción del riesgo de infarto de miocardio. Este efecto estaría mediado por un incremento en los valores séricos de HDL.*

*La *ADH3* pertenece a la clase I de la enzima alcoholdehidrogenasa, la cual está constituida por 7 clases hasta ahora conocidas⁴. El locus de la *ADH3* presenta dos alelos: *ADH 1/3* y *ADH 2/3*, que respectivamente corresponden a las subunidades γ_1 y γ_2 . El polimorfismo de la *ADH3* viene definido por un cambio en el aminoácido arginina por glicina en la posición alélica 271 para la subunidad γ_1 , y de isoleucina por valina en la posición 349 para la subunidad γ_2 ^{5,6}. Estudios farmacocinéticos han demostrado que el homodímero γ_1 está relacionado con una mayor velocidad en la oxidación del alcohol ingerido, mientras que el homodímero γ_2 conduce a una más lenta oxidación del alcohol consumido. Dicho efecto determinaría una mayor o menor producción de metabolitos potencialmente tóxicos derivados del alcohol en forma de acetaldehído y acetato⁷. La presencia de grandes cantidades de acetaldehído se ha relacionado con daño tisular y con el desarrollo de patología oncológica secundaria a la ingesta de alcohol. Así, se ha demostrado que los sujetos con una rápida metabolización del alcohol, es decir, portadores homocigotos del alelo γ_1 , presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer orofaríngeo⁸. Se ha postulado una hipótesis según la cual esto se debería a una mayor exposición a los productos derivados del alcohol, fundamentalmente acetaldehído, en estos sujetos que en aquellos con un metabolismo lento del alcohol⁹. Este mismo efecto ha sido observado en relación con el cáncer de mama, aunque exclusivamente en mujeres premenopáusicas¹⁰. Sin embargo, este efecto continúa sin ser aclarado ya que estudios similares no han logrado confirmar esos resultados^{11,12}. Aunque los posibles efectos ejercidos por la velocidad de oxidación del alcohol determinada por el genotipo de la *ADH3* en la enfermedad cardiovascular puedan guardar cierto parecido con los hallados en el campo de la oncología, no existen en la actualidad datos que avalen esta teoría. La asociación de una menor incidencia en el desarrollo de infarto de miocardio en relación con un incremento en las concentraciones de HDL en sujetos bebedores y homocigotos para el alelo γ_2 debe considerarse con cautela, ya que sólo 5 pacientes del estudio comentado presentaban estas características. Además, no se encontraron diferencias en el riesgo cardiovascular entre los sujetos homocigotos para el alelo γ_2 con un*

consumo de alcohol inferior al anteriormente señalado. Por último, tampoco se observaron diferencias en el desarrollo de enfermedad cardiovascular entre los sujetos homocigotos y heterocigotos para el alelo γ_1 , a pesar de existir diferencias en los valores de colesterol HDL circulante.

En conclusión, este artículo abre una nueva puerta al estudio del efecto beneficioso de la ingesta de alcohol en la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, serán necesarios más estudios para aclarar si la velocidad de metabolización del alcohol a acetaldehído interviene de alguna manera en la prevención de la enfermedad coronaria, y si este efecto está relacionado con una modificación positiva del perfil lipídico o bien ocurre por medio de otros mecanismos aún no establecidos. En ese sentido, los resultados de un análisis que recientemente se ha puesto en marcha con la población de Framingham tal vez pueda ayudar a dar luz a esta nueva línea de trabajo.

L. Álvarez Sala

Bibliografía

- Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. Br Med J 1999;319:1523-8.
- Blanco-Collio LM, Valderrama M, Álvarez-Sala LA, Bustos C, Ortego M, Hernández-Presa MA, et al. Red wine intake prevents nuclear factor KB activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during posprandial lipaemia. Circulation 2000;102:1020-6.
- Hines LM, Stampfer MJ, Jing M, Gaziano JM, Ridker PM, Hankinson SE, et al. Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. N Engl J Med 2001;344:549-55.
- Edenberg HJ, Bosron WF. Alcohol dehydrogenases. En: Guengerich FP, editor. Comprehensive toxicology, biotransformation. New York: Pergamon, 1997;119-31.
- Yin S-J. Alcohol dehydrogenase: enzymology and metabolism. En: Saunders JB, Whitfield JB, editors. The biology of alcohol problems. Oxford: Elsevier Science, 1996;113-9.
- Groppi A, Begueret J, Iron A. Improved methods for genotype determination of human alcohol dehydrogenase (ADH) at ADH 2 and ADH 3 loci by using polymerase chain reaction-directed mutagenesis. Clin Chem 1990;36:1765-8.
- Peters TJ, Preedy VR. Metabolic consequences of alcohol ingestion. Novartis Found Symp 1998;216:19-24.
- Coutelle C, Ward PJ, Fleury B, Quattrochi P, Chambrin H, Iron A, et al. Laryngeal and oropharyngeal cancer and alcohol dehydrogenase 3 and glutathione S-transferase M1 polymorphism. Human Genet 1997;99:319-25.
- Harty LC, Caporaso NE, Hayes RB, Winn DM, Bravo-Otero E, Blot WJ, et al. Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers. J Natl Cancer Inst 1997;89:1698-705.
- Freudentheim JL, Ambrosone CB, Moysich KB, Vena JE, Graham S, Marshall JR, et al. Alcohol dehydrogenase 3 genotype modification of the association of alcohol consumption with breast cancer risk. Cancer Causes Control 1999;10:369-77.
- Bouchardy C, Hirvonen A, Coutelle C, Ward PJ, Dayer P, Benhamou S. Role of alcohol dehydrogenase 3 and cytochrome P-4502E1 genotypes in susceptibility to cancers of the upper aerodigestive tract. Int J Cancer 2000;87:734-40.
- Hines LM, Hankinson SE, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Kelsey KT, Colditz GA, et al. A prospective study of the effect of alcohol consumption and ADH3 genotype on plasma steroid hormone levels and breast cancer risk. Canc Epidemiol Prev 2000;9:1099-105.