

Farmacogenética del Alcohol

Pharmacogenetics of Alcohol

José Antonio Viruez Soto¹, Nelson Rodríguez Castro²
Ximena Aguilar Mercado³

Resumen

Sin duda alguna, el alcohol, presente en reuniones sociales así como en conflictos bélicos, reviste gran importancia dentro de la historia de la humanidad y puede provocar a partir de su abuso el cuadro de farmacodependencia conocido como alcoholismo, el cual reviste una importante morbimortalidad en base a su epidemiología. Por lo anterior, resulta esencial para el personal de salud, disponer del conocimiento científico actual acerca de las características del alcohol, por ello se desarrolla el presente artículo basado en fuentes reconocidas y actualizadas sobre el tema, seleccionando dicha información científica para su aplicación cotidiana por el mencionado personal. Dicha información pretende en un futuro próximo, coadyuvar al alcance de los objetivos del equipo de salud de forma individualizada en base a las características genéticas de cada individuo: promover la salud, prevenir la enfermedad, recuperar la salud y rehabilitar al paciente con lesiones producidas, en éste caso en particular, por el alcohol.

Palabras clave:

Alcohol, farmacología, genética

Abstract

Without any doubt, alcohol has great relevance in human history, commonly associated to social meetings and also warlike conflicts, causing from its abuse, the pharmacodependence well known as alcoholism which has important morbimortality related to its epidemiology. These are some of the reasons health personnel must count on with solid knowledge about alcohol characteristics in the scientific field, therefore the present article was developed, based in well recognized sources about the topic, selecting the information to be used daily by the related personnel. This information must be applied, in the future, to help reaching the main objectives of the health personnel in a personalized way: promote health, prevent disease, health recovery and rehabilitation of patient, in this case, with alcohol-related injury.

Keywords:

Alcohol, pharmacology, genetics

INTRODUCCIÓN

El alcohol se encuentra asociado a la historia del mundo, existiendo datos, en América, de su consumo desde la época colonial con diversos usos, entre ellos anestésico, sanatorio y en muchos encuentros bélicos para otorgar a los contendientes el denominado “humor de guerra”. El principal dilema del uso del alcohol se encuentra cuando éste afecta al individuo en su desempeño laboral, la vida familiar, el aumento en

los hechos de tránsito y otros temas de la vida civil, todos ellos relacionados al abuso en su consumo y a farmacodependencia del mismo, conocido también como alcoholismo. La ciencia médica no puede quedarse de brazos cruzados ante este fenómeno, por lo cual existen diversos avances en la farmacología y genética que permiten un mejor entendimiento acerca de las diferentes respuestas al alcohol o etanol (**Figura 1**).

¹ Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Medicina Crítica en Obstetricia, Ex Auxiliar Docente Titular de la Cátedra de Farmacología – UMSA, Unidad de Cuidados Intensivos en Ginecología y Obstetricia de Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, México DF

² Docente Titular Emérito de la Cátedra de Farmacología – UMSA, Médico Anestesiólogo del Hospital de la Mujer de La Paz Bolivia

³ Maestría en Genética Médica, Instituto de Genética de la Facultad de Medicina – UMSA

Correspondencia a:

Dr. José Antonio Viruez Soto

Dirección:

Av. Saavedra 2246, Miraflores, La Paz (Bolivia)

E-Mail:

antonioviruez@hotmail.com

Celular: 5566289773

Recibido:

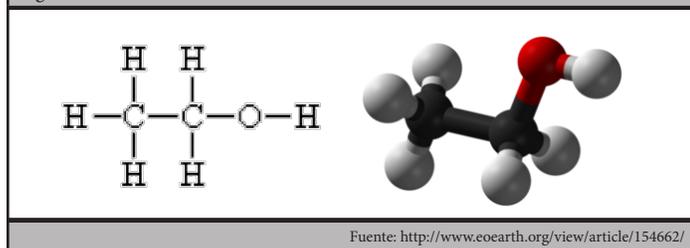
6 de abril de 2015

Aceptado:

20 de mayo 2015

scientifica.umsa.bo

Figura 1. Estructura molecular del alcohol



DESARROLLO

El consumo de alcohol en Bolivia: Cotidianamente en la Sociedad Boliviana es común la realización del denominado “viernes de soltero” u otras actividades sociales que giran en torno al consumo del alcohol. El Centro Latinoamericano de Investigación (CELIN) denomina a este factor cultural como “consumo social” que se refiere al hecho de que cualquier persona asista a una reunión y no desperdicie la ocasión para beber, no es considerado un consumista dependiente, pero está muy cerca de serlo. En 1992, la tendencia de “consumidores actuales” en Bolivia era del 42.1% mientras que el 2005 la tendencia resultó del 42.8%, en comparación a países europeos y asiáticos que muestran porcentajes mayores al de Bolivia, pero también existen países como Francia, Hungría y otros del Caribe, que reportan menores porcentajes^{1,2}.

Definición de alcoholismo: Enfermedad primaria, crónica con factores predisponentes genéticos, psicosociales y medio ambientales, caracterizada por dificultad en el control de la ingesta, preocupación en relación a la ingesta e ingesta excesiva a pesar de conocer las consecuencias adversas, asociado a distorsiones en el pensamiento, sobretodo negación, que puede tener un curso progresivo y fatal. Los síntomas mencionados pueden ser continuos o periódicos². El problema del alcoholismo se ha convertido, sin duda, en uno de los fenómenos sociales más generalizados de las últimas décadas, destacando que hasta el 20-30% de las camas hospitalarias se encuentran ocupadas por personas con problemas relacionados con el alcohol que incluyen problemas médicos físicos y psicológicos, en relaciones familiares, laborales y sociales; asimismo, accidentes domésticos, laborales y de tránsito, conductas violentas y lesiones autoinfligidas. Se ha establecido también que el alcohol se relaciona al 40-50% de los accidentes de tránsito, el 15-20% de los accidentes laborales y el 50% de los homicidios^{1,3}. El alcoholismo afecta alrededor del 10% de varones y 4% de las mujeres. Según la Organización Panamericana de la Salud, el 17.6% de los varones en Latinoamérica es dependiente del alcohol, lo cual causa gran repercusión en la fuerza de trabajo^{4,5}. El alcoholismo es un desorden etiológicamente complejo. Se estima que entre un 40-60% de la dependencia es de base genética, la cual ampliamente es específica pero se comparte con una gran cantidad de sustancias^{6,7,8}.

Farmacogenética: Ciencia que estudia la variabilidad de respuesta farmacológica ante la administración de un agente, debida a factores genéticos de cada individuo. Debe señalarse que no comparte objetivos con la terapia génica, ingeniería

genética, manipulación genética, técnicas de clonación, creación de organismos transgénicos o prácticas eugenésicas⁹.

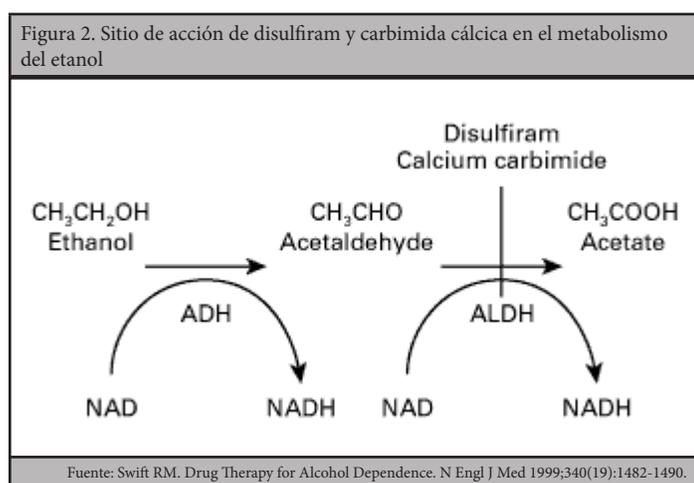
Fisiología humana e ingesta de alcohol: Ambos conceptos comprenden variaciones genéticas tanto de la farmacodinamia como de la farmacocinética del alcohol, así como los efectos fisiológicos del etanol dependen de la dosis, experiencias previas, humor, uso concurrente de otras drogas y la presencia de diversas farmacodependencias, muchas de las cuales son determinadas por el medio ambiente^{10,11,12}. El organismo se adapta metabólicamente y neuralmente a la exposición repetida al alcohol creando un grado de tolerancia al mismo, por al menos 2 mecanismos:

1) Tolerancia farmacocinética-metabólica: Aparece usualmente después de 1-2 semanas de la ingesta diaria de alcohol, debido a que el ritmo de metabolismo hepático se eleva aproximadamente en un 30%.

2) Tolerancia farmacodinámica: Por neuroadaptación, la cual explica la respuesta del organismo ante un síndrome de abstinencia y la necesidad de elevar las dosis en su presencia. Se debe tomar en cuenta que la neuroadaptación, si no es permanente, tiende a ser duradera en el tiempo¹³.

Farmacogenética del metabolismo del alcohol: El metabolismo del alcohol es uno de los determinantes biológicos que influyen significativamente las diferencias interindividuales del patrón de isoenzimas sobre la ingesta excesiva de alcohol, el desarrollo de alcoholismo y daño orgánico inducido por el alcohol. La mayor parte de la eliminación del alcohol ocurre por su oxidación a acetaldehído y acetato, catalizados principalmente por la alcohol deshidrogenasa (ADH) y aldehído deshidrogenasa (ALDH), respectivamente^{12,14,15} y aun cuando existe gran cantidad de evidencia acerca de la predisposición genética para el alcoholismo, los únicos factores genéticos establecidos en las últimas décadas son los polimorfismos de dos enzimas mayores en el metabolismo del alcohol^{16,17,18} los correspondientes a la aldehído-deshidrogenasa tipo 2 (ALDH2) Glu487Lys, que constituye un sistema enzimático complejo con aproximadamente 17 diferentes formas y extensiva multiplicidad, una combinación de propiedades constantes y variables que conllevan cambios en función de dicha enzima^{19,20} y la siguiente en importancia, la ALDH2 Arg47His. El alcohol es oxidado a productos intermedios, entre ellos, cetonas y acetaldehído, éste último bajo condiciones normales, es oxidado rápidamente hacia acetato de forma primaria por enzimas localizadas en el citosol (ALDH1) y en la mitocondria (ALDH2), que además pueden ser diferenciadas por sus propiedades electroforéticas y cinéticas. La deficiencia catalítica de ALDH2 es responsable de los fenómenos vasomotores causados por la elevada concentración de acetaldehído luego de la ingesta de alcohol, es por ello que la presencia del alelo ALDH2 Arg47His eleva el ritmo de formación de acetaldehído y el alelo ALDH2 Glu487Lys disminuye el ritmo de remoción de acetaldehído, elevando como consecuencia, la concentración de acetaldehído, con efectos aditivos entre dichos polimorfismos^{18,22}. Debe tomarse en cuenta que en la epidemiología del alcoholismo,

el polimorfismo de ALDH2 Glu487Lys resultante de la transición de G(C) a A(T) en el nucleótido 1510 del codón de iniciación, juega el rol más importante ya que es responsable de la mayor parte del metabolismo del acetaldehído en los hepatocitos y que el alelo inactivo Lys487 actúa de manera dominante^{13,18}. La acumulación de acetaldehído causa una reacción tóxica que cursa con rubor, taquicardia, diaforesis, disnea, náuseas y vómitos, muy similar a la que ocurre cuando el alcohol es consumido luego de la administración de drogas que bloquean la aldehido-deshidrogenasa como el disulfiram (utilizado en el tratamiento del alcoholismo), carbimida cálcica (cianamida cálcica-fertilizante) (**Figura 2**) o metronidazol (antiprotozoario)^{8,15,16} relacionadas a la alteración subsecuente del metabolismo de las catecolaminas expresada mediante disminución del ácido vanilil mandélico urinario y aumento del 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol urinario^{23,24}.



Los heterocigotos Glu487Lys tienen cierta actividad enzimática residual ya que la subunidad Lys487 es suficiente para inactivar extensamente el tetrámero de ALDH2. La reacción de rubor es evidente en el caso de heterocigotos Glu487Lys luego del consumo de una simple copa de alcohol, manifestándose con síntomas desagradables, entre los cuales se encuentran vasodilatación, cefalalgia, náusea y palpitaciones, todos los cuales son más severos en individuos homocigotos Lys487. Además, el polimorfismo ADH3 Ile271Val también produce importantes alteraciones en la actividad enzimática, estando al parecer, directamente relacionado a la ADH2 y la tendencia al alcoholismo, ya que ambos se encuentran en el mismo grupo de genes en el cromosoma 4p21-25 y a una distancia de solamente 15 kpb, en cambio, los genes relativos a la ALDH se encuentran en diferentes cromosomas¹⁸. Se sugiere, que si el acetaldehído se acumula en la periferia, produce un efecto aversivo en relación al consumo excesivo de alcohol, mientras que si la acumulación del mismo ocurre de manera central (cerebro), refuerza la necesidad de la ingesta alcohólica excesiva, predisponiendo así a la dependencia alcohólica²⁵. Otras enzimas que juegan roles menos importantes en el metabolismo del alcohol son:

- P450 o CYP2E1, con genes localizados en 10q24.3-qter, particularmente el polimorfismo CYP2E1*1D que se relaciona

al desarrollo de la dependencia al alcohol o a la nicotina^{18,26}.

- Vías monooxidativas que forman los denominados ésteres de ácidos grasos o fatty acid ethyl esters (FAEES)¹².
- Catalasas^{13,27}.

En cuanto a las características raciales los polimorfismos funcionales de las ADH2 y ALDH2 fueron encontrados en alrededor del 50% de la población de países del Sudeste Asiático, incluyendo China, Japón, Korea y otros países mongólicos^{11,14}. Estas variantes son raras en poblaciones Caucásicas y Africanas, excepto para ADH2 Arg47His, para el cual el alelo His47 es abundante, presente en la población Judía de Israel¹².

Además de las drogas mencionadas para combatir el alcoholismo buscando aversión a la ingesta de etanol, existe la experiencia positiva con baclofeno (fármaco útil en cuadros espásticos) en altas dosis de 3.6mg/kg, con resultados favorables en relación a los síntomas del síndrome de abstinencia y ansiedad comórbida²⁸.

Es pertinente mencionar que la ADH1 se expresa de manera importante en el epitelio mamario humano normal, pero no así en presencia del cáncer invasivo de seno en el cual su función se encuentra abrogada, lo cual sugiere que la detoxificación del etanol puede contribuir al daño oxidativo tanto del ADN como a nivel celular y consecuentemente a la carcinogénesis, otorgándose a dicha enzima una función supresora tumoral en el epitelio mamario²⁹.

Otra complicación emergente debida al consumo a largo plazo, en cualquier sexo y raza, de cualquier tipo de bebida que contenga alcohol, es el desarrollo de miocardiopatía dilatada no isquémica, denominada miocardiopatía alcohólica caracterizada por un aumento de la masa miocárdica, dilatación ventricular y adelgazamiento de las paredes, cuya primera fase asintomática relacionada con disfunción diastólica, se desarrolla generalmente por el consumo > 90g de alcohol (aproximadamente 6-8 vasos) por día por > 5 años, y la segunda fase sintomática con signo-sintomatología de falla de bomba, relacionada a disfunción sistólica; dicha entidad patológica tiene una fisiopatología compleja y lleva a la muerte celular posiblemente debido a apoptosis y múltiples cambios en la función directamente en cardiomiocitos³⁰.

En términos de salud nutricional, la ingesta crónica excesiva de alcohol afecta al estado nutricional de un individuo, ya que reduce la ingesta de alimentos y/o puede interferir con la digestión, absorción, metabolismo y utilización de algunos nutrientes. La cantidad de alcohol ingerida es particularmente importante; por ejemplo, la evidencia apoya que el bajo consumo de alcohol (1-3 copas por día de 10g cada una, con beneficios particulares en varones mayores de 55 años y mujeres posmenopáusicas) disminuiría el riesgo de coronariopatía, comparado con los individuos que se abstienen de la ingesta de alcohol, en contraste con la ingesta excesiva asociada a un aumento del riesgo de coronariopatía. Cabe añadir que el consumo bajo de alcohol, puede tener un efecto protector del AVC (accidente vascular-

cerebral) isquémico; pero de igual manera, la ingesta excesiva, se asocia a un mayor riesgo de ambos tipos de AVC (hemorrágico e isquémico)³¹.

Neurociencia y alcoholismo: Actualmente el foco de atención se dirige hacia el efecto del alcohol sobre los neurotransmisores más importantes, entre los cuales se identificaron que 2 polimorfismos, uno del transportador de serotonina y otro en una sustitución en el GABA de Pro385Ser9, se asocian al alcoholismo¹³.

Sistema dopaminérgico: Es el mayor sustrato neurobiológico en relación a las sustancias de abuso incluyendo en dichas estructuras el hipocampo y la corteza prefrontal con actividad neuronal excitatoria asociada a la necesidad de consumo crónico de alcohol, por lo cual el blanco de estudio es el polimorfismo funcional de DRD2 Ser311Cys y DRD4, lo cual promete datos más esclarecedores con respecto al rol de este neurotransmisor^{32,33,34}.

• **Receptores opioides:** Los receptores opioides delta y mu, se encuentran involucrados en la sensibilidad inicial y la necesidad posterior de la administración de alcohol, relacionado a un aumento de la liberación de dopamina a partir de una estimulación de estos receptores opioides, reforzando así aún más la ingesta. El antagonista de los receptores opioides naltrexona, reduce la necesidad de ingesta de alcohol en los humanos y otros animales, disminuyendo a la vez la recaída en el alcoholismo de los primeros. Aún cuando no se encontraron datos concluyentes sobre las variantes del receptor opioide mu tipo 1, incluyendo la variante funcional Asn40Asp y la dependencia alcohólica, éstas variantes proporcionan una oportunidad importante para estudios de farmacogenética y la respuesta a naltrexona con relación a la dependencia alcohólica.³⁵ En los últimos años, se realizan investigaciones con el antagonista opioide nalmefeno buscando la reducción del excesivo consumo de alcohol, con algunos resultados alentadores^{12,13,34,36}.

• **Receptores de 5-hidroxitriptamina:** Existe evidencia de que algunos de los efectos placenteros del alcohol se producen cuando éste se enlaza a los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT), demostrado cuando el alcohol y el antagonista 5-HT ondansetrón fueron coadministrados a voluntarios normales, produciendo éstos respuestas no placenteras. Los receptores 5-HT3, en relación a la dependencia alcohólica identificados son HTR1B, HTR3A y HTR3B^{13,34}.

• **Receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina:** Se sugiere que el etanol ejerce parte de su acción activadora mesolímbica dopaminérgica interactuando con los receptores nicotínicos centrales de acetilcolina, sugiriendo bases para la comorbilidad de la adicción a nicotina y el alcoholismo; describiéndose a su vez que el receptor antagonista nicotínico central mecamilamina contrarresta la liberación de dopamina inducida por alcohol en el núcleo accumbens, mientras que el receptor antagonista nicotínico cuaternario hexametonio, no. Dos clases de subunidades de receptores nicotínicos de acetilcolina (8 alfa y 3 beta) forman el presumible canal iónico de ligando²⁶.

• **Receptores GABA:** Muchos efectos comportamentales del alcohol (efecto ansiolítico, atáxico, sedativo/hipnótico) son compartidos por depresores del sistema nervioso central clínicamente importantes (benzodiazepinas y barbitúricos), con los cuales además presenta tolerancia cruzada, proponiéndose el estudio mediante la administración de antagonistas de estos receptores como la picrotoxina y bicuculina los cuales disminuyeron la preferencia en pacientes alcohólicos. Además, el síndrome de abstinencia alcohólica se ve disminuida en intensidad por los agonistas GABA, mientras que el uso de los antagonistas lo magnifican¹³.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Actualmente se cuenta con bases sólidas acerca de la farmacodinamia y farmacocinética del alcohol, a las cuales se añade el desarrollo de la farmacogenética que permite establecer una terapéutica individualizada mediante la identificación de genes relacionados a la vulnerabilidad hacia el alcoholismo lo cual reviste gran importancia para el futuro próximo, no sólo para su prevención, sino también para el desarrollo e implementación de tratamiento específico, ya que en pacientes con dependencia alcohólica, la farmacoterapia específica puede reducir la morbimortalidad de los mismos y mejorar sus condiciones de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Organización Panamericana de la Salud [Sitio web en internet]. Buenos Aires: La organización; 1995-2015 [actualizada Octubre 2007; citada 03 de Marzo de 2015]. Consumo de Drogas. Estudio Población Urbana realizado a personas de 12 a 50 años durante 1992-2005 [alrededor de 3 pantallas]. Disponible en: http://www.ops.org.bo/textocompleto/prensa_opsoms/nota-prensa-009-07.pdf
- ² Morse RM, Flavin DK. The definition of alcoholism. The Joint Committee of the National Council on Alcoholism and Drug Dependence and the American Society of Addiction Medicine to Study the Definition and Criteria for the Diagnosis of Alcoholism. *JAMA* 1992;268(8):1012-1014.
- ³ Instituto Nacional de Estadística (INE) de Bolivia. Anuario Estadístico 2006. Editorial Presencia. La Paz (Bolivia); 2007.
- ⁴ O'Malley PM, Johnston LD. Epidemiology of alcohol and other drug use among American College students. *Journal of Studies on Alcohol Supplement* 2002;14:23-39.
- ⁵ Volpicelli JR. Alcohol abuse and alcoholism: an overview. *J Clin Psychiatry* 2001;62(20):4-10.
- ⁶ Oslin DW, Berrettini WH, O'Brien CP. Targeting treatments for alcohol dependence: the pharmacogenetics of naltrexone. *Addiction Biology* 2006;11(3-4):397-403.
- ⁷ Di Florio A, Craddock N, van den Bree M. Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidities rates. *European Psychiatry* 2014;29(3):117-124.
- ⁸ Caputo F, Vignoli T, Grignashi A, Cibin M, Addolorato G, Bernardi M. Pharmacological management of alcohol dependence: From mono-therapy to pharmacogenetics and beyond. *European Neuropsychopharmacology* 2014;24(2):181-191.
- ⁹ Viruez-Soto JA, Aguilar X. Farmacogenética, el Camino hacia la Terapéutica Individualizada. *Ciencia y Medicina* 2006;7:33-39.

- ¹⁰ Jones JD, Corner SD, Kranzler HR. The Pharmacogenetics of Alcohol Use Disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2015;39(3):391-402.
- ¹¹ Anton RF. Alcohol and Drug Dependence Treatment: Pharmacogenetics. *Encyclopedia of Psychopharmacology* 2014;1-5.
- ¹² Crist RC, Berretini WH. Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol Biochem Behav* 2014;123:25-33.
- ¹³ Radel M, Goldman D. Pharmacogenetics of alcohol response and alcoholism: the interplay of genes and environmental factors in thresholds for alcoholism. *Drug Metab Dispos* 2007;29(4):489-494.
- ¹⁴ Ferragutti G, Pascale E, Lucarelli M. Alcohol addiction: a molecular biology perspective. *Current Medicinal Chemistry* 2015;22(6):670-684.
- ¹⁵ Demers CH, Bogdan R, Agrawal A. The genetics, neurogenetics and pharmacogenetics of addiction. *Current Behavioral Neuroscience Reports* 2014;33-44.
- ¹⁶ Hauser SR, Hedlund PB, Roberts AJ, Sari Y, Bell RL, Engleman EA. The 5-HT receptor as potential target for treating drug and alcohol abuse. *Front Neurosci* 2015;13(8):448.
- ¹⁷ Heath AC, Whitfield JB, Madden PA, Bucholz KK, Dinwiddie SH, Slutske WS, et al. Towards a molecular epidemiology of alcohol dependence: Analysing the interplay of genetic and environmental risk factors. *British Journal of Psychiatry* 2001;178:33-40.
- ¹⁸ Hendershot CS. Pharmacogenetics approaches in the treatment of alcohol use disorders: addressing clinical utility and implementation thresholds. *Addiction Science and Clinical Practice* 2014;9:20.
- ¹⁹ Jörnvall H, Höög J, Persson B, Parés X. Pharmacogenetics of the alcohol dehydrogenase system. *Pharmacology* 2000;61(3):184-191.
- ²⁰ Seng KY, Limenta LM, Heng D, Lee EJ. Population pharmacokinetics of alcohol in Chinese and Indians in Singapore. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(2):141-149.
- ²¹ Nielsen DA, Nielsen EM, Dasari T, Spellacy CJ. Pharmacogenetics of Addiction Therapy. *Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development Methods in Molecular Biology* 2014;1175:589-624.
- ²² Wang YS, Lee SY, Chen SL, Chang YH, Wang TY, Lin SH, et al. Role of DRD2 and ALDH2 genes in bipolar II disorder with and without comorbid anxiety disorder. *European Psychiatry* 2014;29(3):142-148.
- ²³ Peng GS, Chen YC, Wang MF, Lai CL, Yin SJ. ALDH2*2 but not ADH1B*2 is causative variant gene allele for Asian alcohol flushing after a low-dose challenge: correlation of the pharmacokinetic and pharmacodynamics findings. *Pharmacogenetics and Genomics* 2014;24(12):607-617.
- ²⁴ Arias AJ, Gelernter J, Gueorguieva R, Ralevski E, Petrakis IL. Pharmacogenetics of naltrexone and disulfiram in alcohol dependence, dually diagnosed veterans. *Am J Addict* 2014;23(3):288-293.
- ²⁵ Anton RF, Schacht JP, Book SW. Pharmacologic treatment of alcoholism. *Handb Clin Neurol* 2014;125:527-542.
- ²⁶ Howard LA, Ahluwalia JS, Lin SK, Sellers EM, Tyndale RF. CYP2E1*1D regulatory polymorphism: Association with alcohol and nicotine dependence. *Pharmacogenetics* 2003;13(7):441-442.
- ²⁷ Plemenitas A, Kastelic M, Porcelli S, Serreti A, Rus-Makovec M, Kores-Plesnicar B, et al. Genetic variability in CYP2E1 and catalase gene among currently and formerly alcohol-dependent male subjects. *Alcohol Alcohol* 2015;50(2):140-145.
- ²⁸ Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol and Alcoholism* 2005;40(2):147-150.
- ²⁹ Triano EA, Slusher LB, Atkins TA, Beneski JT, Gestl SA, Zolfaghari R, et al. Class I alcohol dehydrogenase is highly expressed in normal human mammary epithelium but not in invasive breast cancer: Implications for breast carcinogenesis. *Cancer Res* 2003;63(12):3092-3100.
- ³⁰ Piano MR. Alcoholic Cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest* 2002;121:1638-1650.
- ³¹ Foster RK, Marriott HE. Alcohol consumption in the new millennium-weighing up the risks and benefits for our health. *Nutrition Bulletin* 2006;31(4):286-331.
- ³² Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, et al. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* 2003;49(4):226-231.
- ³³ Zhou Y, Kreek MJ. Alcohol: A stimulant activating brain stress responsive systems with persistent neuroadaptation. *Neuropharmacology* 2014;87:51-58.
- ³⁴ D'Souza UM, Craig IW. Functional polymorphisms in dopamine and serotonin pathway genes. *Human Mutation* 2006;27(1):1-13.
- ³⁵ Lai CL, Yao CT, Chau GY, Yang LF, Kuo TY, Chiang CP, Yin SJ. Dominance of inactive Asian Variant Over Activity and Protein Contents of Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase 2 in Human Liver. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2014;38:44-50.
- ³⁶ Arias AJ, Armeli S, Gelernter J, Covault J, Kallio A, Karhuvaara S, et al. Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32(7):1159-1166.