

Genomske determinante intolerancije na etanol: Sveobuhvatni patofiziološki pregled interakcije polimorfizama gena *MTHFR* i metabolizma alkohola

Autor: Davor Moravek

Tip rada: Znanstveni pregled utemeljen na dokazima (*Evidence-Based Review*)

Datum: Siječanj 2026.

Sažetak

Ljudski metabolički odgovor na etanol varijabla je ovisna o složenoj genetskoj arhitekturi. Dok su oksidativni putevi (ADH/ALDH) dobro karakterizirani, suvremena funkcionalna genomika identificira gen za **metilentetrahidrofolat reduktazu (*MTHFR*)** kao ključnu determinantu sistemske osjetljivosti na etanol. Ovaj pregled analizira „biokemijsku koliziju” između metabolizma alkohola i oslabljene metilacije, s fokusom na: (1) neurotoksičnost induciranu homocisteinom (fenomen *hangxiety*), (2) neuspjeh degradacije histamina (osi DAO/HNMT) i (3) epigenetske posljedice hipometilacije. Dokument integrira etablirane biokemijske mehanizme s novim kliničkim podacima (Araszkiwicz & Jańczak, 2025; Podobnik *et al.*, 2024), redefinirajući protokole ublažavanja štetnih učinaka.

Ključne riječi: *MTHFR*, metabolizam etanola, homocistein, *hangxiety*, metilacija, histaminska intolerancija, C677T, A1298C.

Abstract

Genomic Determinants of Ethanol Intolerance: A Comprehensive Pathophysiological Review of the Interaction Between *MTHFR* Polymorphisms and Alcohol Metabolism

Human metabolic response to ethanol is a variable dependent on complex genetic architecture. While oxidative pathways (ADH/ALDH) are well-characterized, contemporary functional genomics identifies the **methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*)** gene as a key determinant of systemic ethanol sensitivity. This review analyzes the "biochemical collision" between alcohol metabolism and impaired methylation, focusing on: (1) homocysteine-induced neurotoxicity (the *hangxiety* phenomenon), (2) histamine degradation failure (DAO/HNMT axes), and (3) epigenetic consequences of hypomethylation. The paper integrates established biochemical mechanisms with emerging clinical data (Araszkiwicz & Jańczak, 2025; Podobnik *et al.*, 2024), redefining mitigation protocols.

Keywords: *MTHFR*, ethanol metabolism, homocysteine, *hangxiety*, methylation, histamine intolerance, C677T, A1298C.

Uvod: Genetski filter toksičnosti

Tradicionalno shvaćanje tolerancije na alkohol fokusira se na hepatski klirens, primarno kroz enzimsku sustavu alkohol-dehidrogenaze (ADH) i aldehid-dehidrogenaze (ALDH). Međutim, napredak u funkcionalnoj genomici rasvijetlio je „druhu razinu” metaboličke ranjivosti koja je često klinički zanemarena: **ciklus jednog ugljika** (ciklus metilacije). Ovaj ciklus, precizno reguliran genom *MTHFR*, odgovoran je za popravak staničnih oštećenja, sintezu DNA, regulaciju neurotransmitera i detoksikaciju teških metala i ksenobiotika.



Za nositelje polimorfizama *MTHFR* (specifično C677T i A1298C), etanol ne djeluje samo kao intoksikant, već kao potentan **metabolički stresor** koji rapidno iscrpljuje kritične kofaktore (folat, vitamin B12, SAMe), dovodeći do sustavnog zatajenja metilacije. Noviji sustavni pregledi potvrđuju da su ovi polimorfizmi aktivni, nezavisni faktori rizika za razvoj alkoholom uzrokovanih oštećenja jetre i teških neuroloških sekvela (Araszkiewicz & Jańczak, 2025).

VIZUALNI SAŽETAK

KOLIZIJA ETANOLA I MTHFR ENZIMA
REZULTIRA NEUROTOKSIČNIM
HOMOCISTEINOM



Genetska arhitektura: Molekularna osnova MTHFR-a

Enzim MTHFR (EC 1.5.1.20) katalizira ireverzibilnu redukciju 5,10-metilentetrahidrofolata u 5-metiltetrahidrofolat (5-MTHF). Ovaj aktivni folat je biokemijski temelj za remetilaciju homocisteina u metionin, proces koji je nužan za održavanje stanične homeostaze.

Detaljna analiza varijanti i funkcionalne posljedice

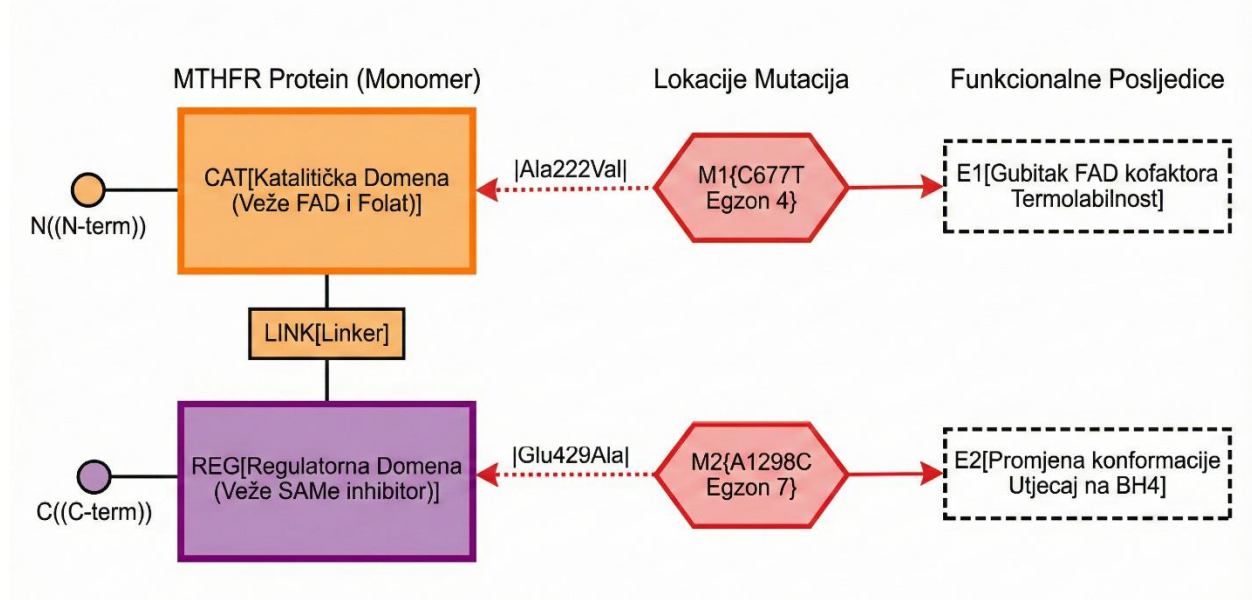
Razumijevanje specifičnih varijanti ključno je za personalizaciju pristupa pacijentu.

Tablica 1. Komparativna analiza ključnih *MTHFR* polimorfizama

Karakteristika	Varijanta C677T (rs1801133)	Varijanta A1298C (rs1801131)
Lokacija mutacije	Egzon 4 (katalitička domena)	Egzon 7 (regulatorna domena)
Supstitucija	Alanin $\rightarrow$ Valin	Glutamat $\rightarrow$ Alanin
Molekularni defekt	Termolabilnost (disocijacija FAD kofaktora)	Promjena konformacije SAME veznog mjesta
Preostala aktivnost (TT/CC)	~30 % normalne aktivnosti	~60 % normalne aktivnosti
Glavni klinički rizik	Hiperhomocisteinemija, kardiovaskularni rizik	Neurotransmisijski deficit (BH4), depresija
Osjetljivost na etanol	Ekstremna (brzi skok homocisteina)	Umjerena do visoka (pad serotonina/dopamina)

Izvor: Adaptirano prema Rai & Kumar (2020) i Araszkievicz & Jańczak (2025).

STRUKTURA PROTEINA MTHFR I POSLJEDICE MUTACIJA

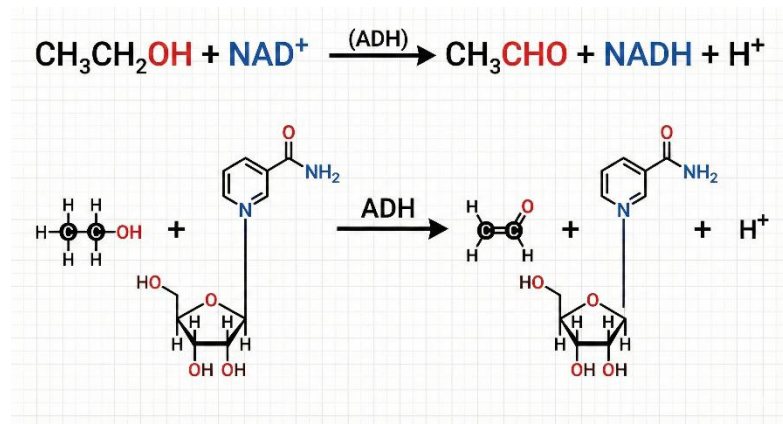


Farmakologija etanola: Oksidativni stresor

Metabolizam etanola drastično mijenja redoks potencijal stanice i natječe se za kofaktore potrebne ciklusu metilacije. Ovaj proces nije linearan već kaskadan.

Primarni put (citosol) i redoks pomak

Alkohol dehidrogenaza (ADH) pretvara etanol u acetaldehid prema reakciji:



Masivna proizvodnja NADH mijenja omjer **NADH/NAD⁺**. Visok udio NADH signalizira „metabolički višak”, što inhibira:

Glukoneogenezu (rizik od hipoglikemije i "hangover" drhtavice).

Oksidaciju masnih kiselina (razvoj alkoholne masne jetre).

Aktivnost sirtuina (SIRT1), enzima ovisnih o NAD⁺ koji su ključni za popravak DNA i dugovječnost (Zakhari, 2013).

MEOS put i glutation (CYP2E1)

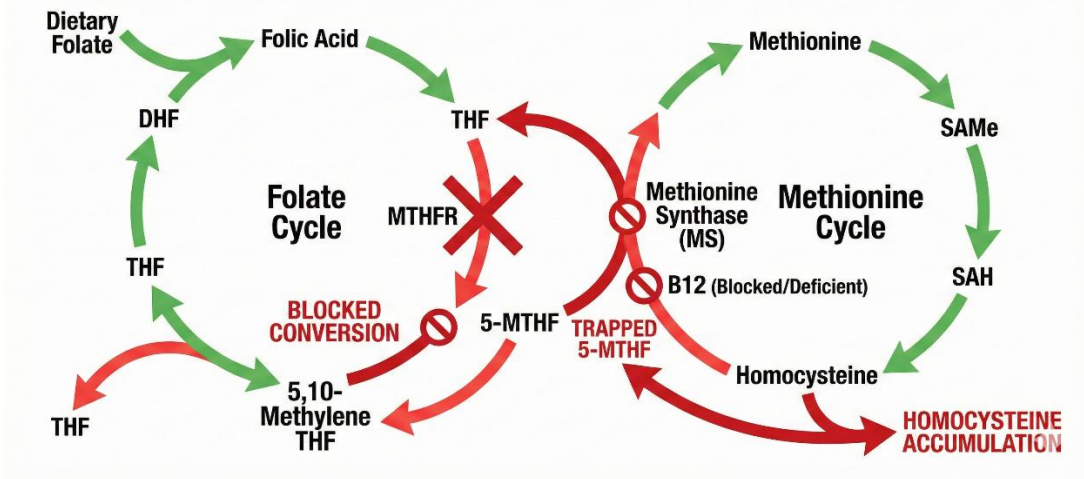
Pri kroničnoj konzumaciji ili visokim koncentracijama („binge drinking”), aktivira se mikrosomalni sustav oksidacije etanola (MEOS/CYP2E1). Ovaj put troši NADPH i kisik, stvarajući reaktivne vrste kisika (ROS) – superoksidne anione i vodikov peroksid.

Posljedica: Iscrpljivanje **reduciranog glutationa (GSH)**, glavnog unutarstaničnog antioksidansa potrebnog za neutralizaciju acetaldehida. Kod *MTHFR* mutacija, regeneracija glutationa je već kompromitirana, što etanol čini dvostruko toksičnijim (Tsermpini *et al.*, 2022).

Biokemijska kolizija: „Folatna zamka” i hiperhomocisteinemija

Interakcija etanola i oslabljene genetike (*MTHFR*) stvara začarani krug iscrpljivanja nutrijenata, poznat kao "biokemijska kolizija".

Prikaz Folatne Zamke (Metabolic Pathway)



Mehanizmi iscrpljivanja folata

Etanol djeluje antagonistički na metabolizam folata kroz tri dokazana mehanizma (Medici & Halsted, 2013):

Intestinalna blokada: Smanjuje ekspresiju gena za nosač reduciranih folata (*RFC*) u jejunumu, smanjujući apsorpciju iz hrane.

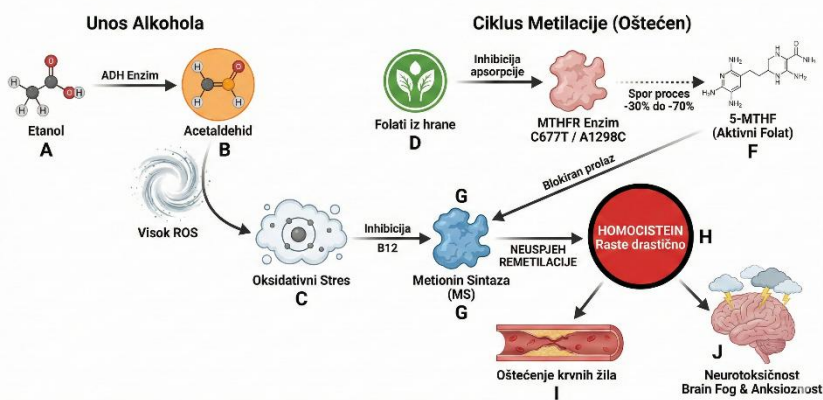
Hepatičko zarobljavanje: Ometa transport folata iz jetre u žuč, čime se prekida enterohepatička cirkulacija.

Renalni gubitak: Povećava izlučivanje folata urinom (*folate wasting*).

Inhibicija metionin sintaze (MS) i folatna zamka

Etanol inhibira enzim metionin sintazu na način ovisan o vitaminu B12.

DIJAGRAM 1: PRIKAZ "FOLATNE ZAMKE" I BLOKADE METILACIJE



Folatna zamka (Methyl Trap): Kada je MS inhibirana (zbog alkohola ili manjka B12), 5-MTHF se ne može pretvoriti u THF. Budući da je reakcija MTHFR ireverzibilna, folat ostaje „zarobljen” u metiliranom obliku, neupotrebljiv za sintezu nukleotida (popravlak DNA).

Rezultat: Prekid ciklusa metilacije i nagli porast **homocisteina**, neurotoksične aminokiseline (Waly *et al.*, 2011).

Iscrpljivanje vitamina B6

Acetaldehid, kao visoko reaktivan spoj, natječe se s piridoksal-5-fosfatom (aktivni oblik B6) za vezna mjesta na proteinima, ubrzavajući degradaciju vitamina B6. Time se blokira **transsulfuracijski put** (rezervni put za uklanjanje homocisteina), ostavljajući organizam bez obrane (Hoyumpa, 1986).

Neurobiologija *hangxietyja*: Glutamat, NMDA i homocistein

Hangxiety (mamurluk praćen anksioznošću) kod populacije s mutacijom *MTHFR* nije psihološki, već mjerljivi neurokemijski fenomen.

Glutamatni „rebound” efekt

Alkohol je NMDA antagonist (sedativ). Mozak kompenzira kroničnu inhibiciju **upregulacijom** (povećanjem broja i osjetljivosti) NMDA receptora. Kada se alkohol eliminira (faza triježenja), ti receptori ostaju preosjetljivi na glutamat, uzrokujući hiperekscitaciju (Chandrasekar, 2013).

Homocistein kao ekscitotoksin

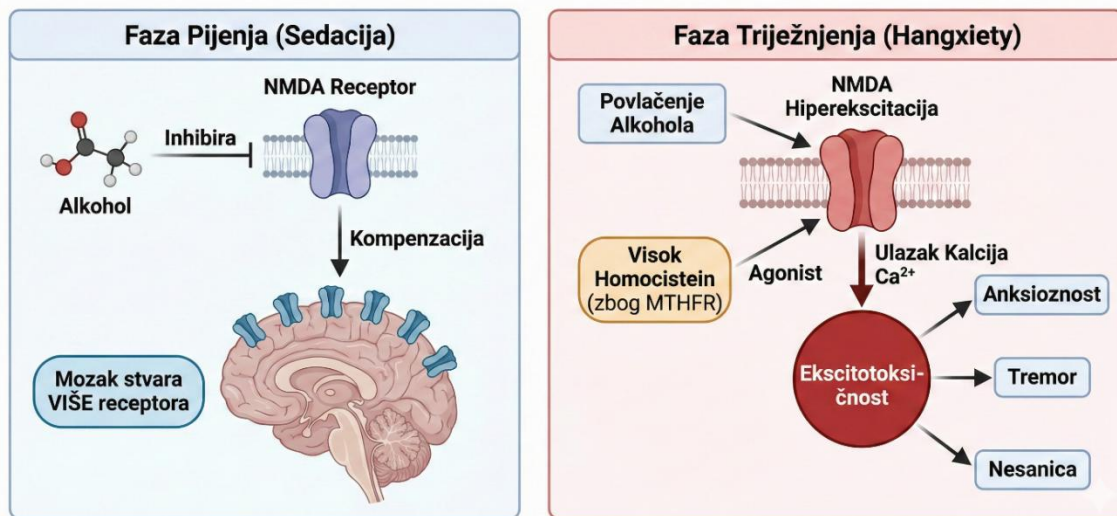
Kod osoba s mutacijom *MTHFR*, ovaj proces je patološki pojačan:

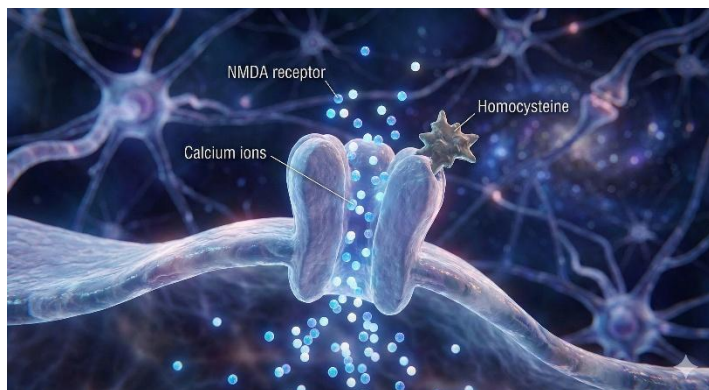
Agonizam: Homocistein je strukturni analog glutamata i direktni **agonist NMDA receptora**.

Sinergija: U fazi mamurluka, mozak je napadnut s dvije strane: (a) preosjetljivi receptori zbog povlačenja alkohola i (b) visoke razine homocisteina zbog blokade metilacije.

Posljedica: Masivni influx kalcija (Ca^{2+}) u neurone, što vodi do ekscitotoksičnosti koja se manifestira kao panika, tremor, „moždana magla” (*brain fog*) i fotofobija (Bleich *et al.*, 2001; Moretti & Caruso, 2019).

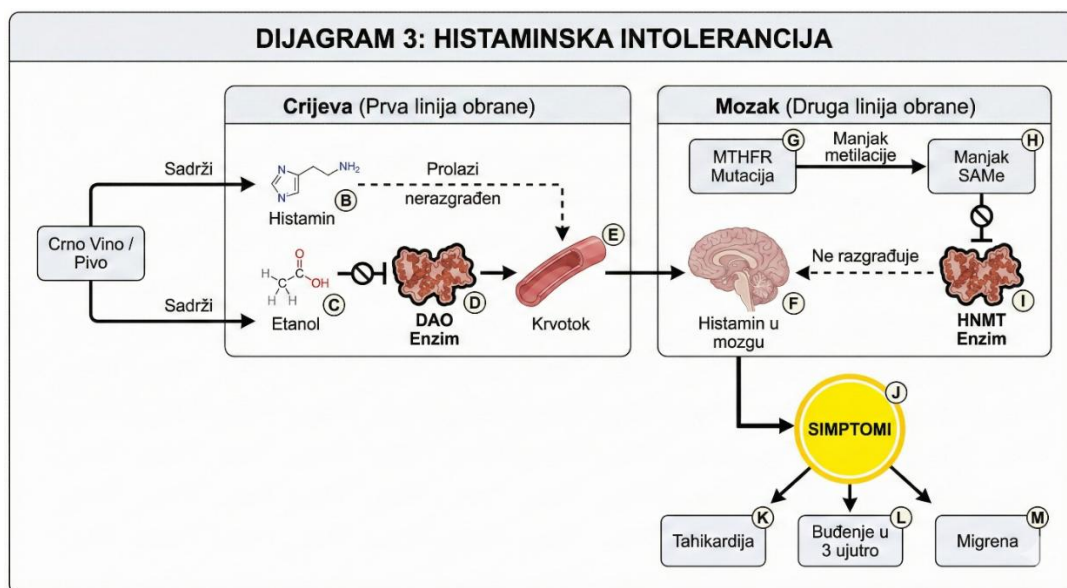
DIJAGRAM 2: MEHANIZAM "HANGXIETYJA" (NEUROBIOLOGIJA)





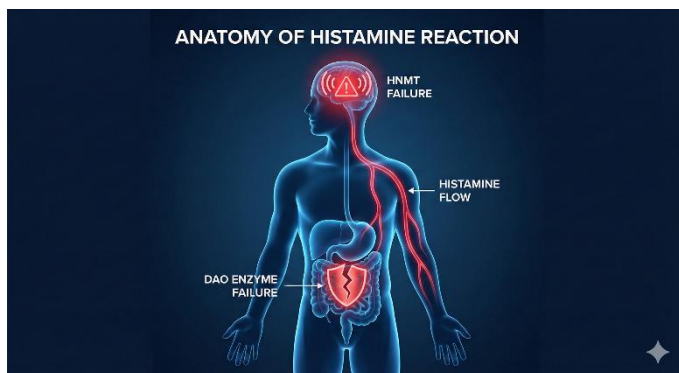
Histaminska intolerancija i metilacija

Mnogi simptomi (crvenilo, tahikardija, nesanica) pripisuju se histaminu, a ne samom etanolu. Ovo je posebno relevantno za konzumente crnog vina i fermentiranih pića.



Inhibicija DAO (probavni trakt)

Etanol je potentan, kompetitivni inhibitor enzima **diamin oksidaze (DAO)**. Konzumacija alkohola (posebno vina i piva bogatih histaminom) uz istovremenu blokadu enzima DAO dovodi do brze apsorpcije histamina u sistemsku cirkulaciju (Zimatkin & Anichtchik, 1999).



Zatajenje HNMT (središnji živčani sustav)

Enzim **histamin N-metiltransferaza (HNMT)** razgrađuje histamin u mozgu (intracelularno).

Za rad mu je neophodan SAMe (S-adenozilmetionin).

Mehanizam: Alkohol inducira oksidativni stres koji troši SAMe (Barbier-Torres *et al.*, 2023). Manjak SAMe-a (pogoršan mutacijom *MTHFR*) smanjuje aktivnost HNMT-a.

Klinička slika: Nakupljanje histamina u mozgu djeluje na receptore H1, potičući budnost i anksioznost, što objašnjava tešku nesanicu nakon pijenja („buđenje u 3 ujutro”).

Epigenetski ožiljci: Hipometilacija DNA

Dugoročni rizik za nositelje *MTHFR* polimorfizama nije samo mamurluk, već genomska nestabilnost. Alkohol smanjuje omjer SAME/SAH (S-adenozilhomocistein), što je glavni prediktor metilacijskog kapaciteta. Posljedica je **globalna hipometilacija DNA**, proces povezan s aktivacijom onkogeni. Studije su pokazale povećan rizik od raka dojke kod žena s genotipom *MTHFR* TT koje konzumiraju alkohol, upravo zbog ovog mehanizma (Platek *et al.*, 2009; Zakhari, 2013).

Klinička diferencijacija: *MTHFR* vs. *ALDH2* (Asian Flush)

Radi precizne dijagnostike, nužno je razlikovati ova dva genetska stanja koja dijele sličnu simptomatologiju, ali različitu etiologiju.

Tablica 2. Diferencijalna dijagnoza intolerancije na etanol

Značajka	Intolerancija <i>MTHFR</i>	Deficijencija <i>ALDH2</i> (Asian Flush)
Uzrok	Defekt ciklusa metilacije (C677T / A1298C)	Mitohondrijski defekt (<i>ALDH2</i> *2)
Glavni toksin	Homocistein, Histamin	Acetaldehid
Početak simptoma	Odgoda (često intenzivniji idući dan - <i>delayed onset</i>)	Trenutan (15 – 30 min nakon konzumacije)
Dominantni simptomi	Anksioznost, depresija, <i>brain fog</i> , nesanica, mišićna bol	Crvenilo lica i vrata, mučnina, tahikardija, hipotenzija
Dugoročni rizik	Neurotoksičnost, vaskularna tromboza, neuralni defekti	Rak jednjaka, želuca i glave/vrata
Terapijski cilj	Potpora metilaciji (B9, B12, SAME)	Smanjenje acetaldehida (teško postići)

Terapijski i mitigacijski protokoli (Ažurirano 2026.)

Na temelju patofizioloških mehanizama, razvijen je stratificirani protokol za ublažavanje štete. Ključ je u **preventivnom djelovanju** (prije deplecije kofaktora).

Tablica 3. Protokol mitigacije za nositelje *MTHFR* mutacija

Faza intervencije	Ciljani mehanizam	Preporučena suplementacija	Obrazloženje
PREVENCIJA (1h prije pijenja)	Zaštita glutaciona i jetre	NAC (N-acetilcistein): 600-1200 mg Vitamin C: 500 mg	Povećava hepatičke rezerve cisteina prije nastanka acetaldehida. Kasnija primjena je neučinkovita (Podobnik <i>et al.</i> , 2024).
TIJEKOM PIJENJA	Blokada histamina	Kvercetin ili Ekstrakt bubrega (DAO)	Smanjuje apsorpciju histamina iz vina/piva.
PRIJE SPAVANJA	Neuroprotekcija (NMDA)	Magnezij (glicinat/treonat): 400 mg Elektroliti	Magnezij blokira kalcijev kanal na NMDA receptoru, sprječavajući ekscitotoksičnost.
JUTRO POSLIJE	Obnova metilacije	L-5-MTHF (Metilfolat) Metilkobalamin (B12)	Zaobilazi enzimski blok <i>MTHFR</i> -a, smanjuje razinu homocisteina i vraća kognitivne funkcije.

Kritična napomena o N-acetilcisteinu (NAC)

Klinička studija (Podobnik *et al.*, 2024) dokazala je da NAC primijenjen **nakon** pijenja ne smanjuje simptome mamurluka i može čak teorijski pogoršati oksidativni stres u prisutnosti etanola. NAC ima smisla uzimati isključivo **30 – 60 minuta prije** konzumacije.

Metilirani B-vitamins (zaobilaženje bloka)

Korištenje **L-5-metiltetrahidrofolata (5-MTHF)** i **metilkobalamina** nužno je jer sintetska folna kiselina može blokirati receptore kod osoba s *MTHFR* mutacijom. Ovo je ključno za prevenciju "neurološkog mamurluka" (Araszkiewicz & Jańczak, 2025).

Zaključak

Interakcija polimorfizama *MTHFR* i alkohola predstavlja predvidljiv biokemijski model toksičnosti. Nije riječ o „slabosti karaktera“, već o genetskoj nemogućnosti brzog obnavljanja metilnih skupina potrošenih metabolizmom etanola. Klinička slika dominirana je neuropsihijatrijskim simptomima (anksioznost, nesanica) uzrokovanim homocisteinom i histaminom. Najučinkovitija strategija je prevencija (metilacijska podrška prije izlaganja), dok je liječenje posljedica ograničeno.

Bibliografija

- Araszkiewicz, A. F., & Jańczak, K. (2025). MTHFR Gene Polymorphisms: A Single Gene with Wide-Ranging Clinical Implications—A Review. *Genes*, 16(4), 441. <https://doi.org/10.3390/genes16040441>
- Barbier-Torres, L., Chhimwal, J., Mato, J. M., & Lu, S. C. (2023). Methionine Adenosyltransferase 1A and S-Adenosylmethionine in Alcohol-Associated Liver Disease. *Antioxidants*, 12(12), 1486. <https://doi.org/10.3390/antiox12121486>
- Bleich, S., Bleich, K., Kropp, S., Bittermann, H. J., Degner, D., Sperling, W., ... & Kornhuber, J. (2001). Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradiction to the 'French Paradox'? *Alcohol and Alcoholism*, 36(3), 189–192.
- Chandrasekar, R. (2013). Alcohol and NMDA receptor: current research and future direction. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 6, 14.
- Hoyumpa Jr, A. M. (1986). Mechanisms of vitamin deficiencies in alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 10(6), 573–581.
- Medici, V., & Halsted, C. H. (2013). Folate, alcohol, and liver disease. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(4), 596–606.
- Moretti, R., & Caruso, P. (2019). The controversial role of homocysteine in neurology: From labs to clinical practice. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), 231.
- Platek, M. E., *et al.* (2009). Alcohol consumption and genetic variation in methylenetetrahydrofolate reductase and 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 18(9), 2453–2459.
- Podobnik, B., Demšar, L., Šarc, L., Jerin, A., Osredkar, J., Trontelj, J., ... & Brvar, M. (2024). N-Acetylcysteine Ineffective in Alleviating Hangover from Binge Drinking: A Clinical Study. *Toxics*, 12(8), 585.
- Rai, V., & Kumar, P. (2020). Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and risk of alcohol dependence. *medRxiv*.
- Tsermpini, E. E., Plemenitaš Ilješ, A., & Dolžan, V. (2022). Alcohol-induced oxidative stress and the role of antioxidants in alcohol use disorder: a systematic review. *Antioxidants*, 11(7), 1374.
- Waly, M. I., Kharbada, K. K., & Deth, R. C. (2011). Ethanol lowers glutathione in rat liver and brain and inhibits methionine synthase in a cobalamin-dependent manner. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(2), 277–287.
- Zakhari, S. (2013). Alcohol metabolism and epigenetics changes. *Alcohol Research: Current Reviews*, 35(1), 6–16.
- Zimatkin, S. M., & Anichtchik, O. V. (1999). Alcohol-histamine interactions. *Alcohol and Alcoholism*, 34(2), 141–147.

Preporučena dodatna literatura

- Cederbaum, A. I. (2012). Alcohol metabolism. *Clinics in Liver Disease*, 16(4), 667–685. (Temeljni pregled metabolizma i CYP2E1 puta).
- Stark, K. D., & Madigan, S. (2023). B-Vitamin intake and plasma homocysteine concentrations in the general population: A systematic review. *Nutrients*, 15(6). (Za širi kontekst regulacije homocisteina prehranom).
- Wu, H., *et al.* (2022). Association of ALDH2 rs671 and MTHFR rs1801133 polymorphisms with hypertension. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22(1). (Za komparaciju kardiovaskularnih rizika kod oba polimorfizma).