

2,3-Difosfogliserat (2,3-DPG) ve Klinik Önemi

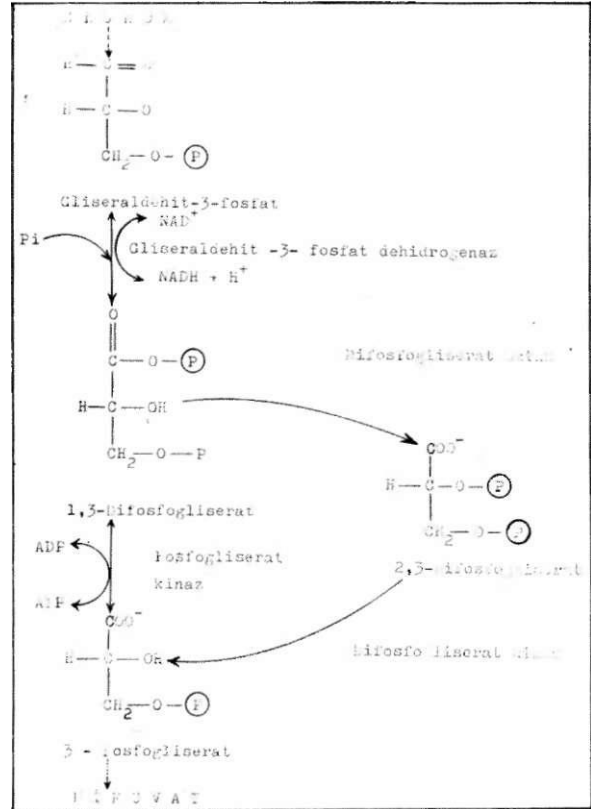
İdrisAKKUŞ*
Ferhat TÜRKMEN**
M.Münip YEĞİN***

2,3-disfosfogliserat (2,3-DPG) eritrositlerdeki glikolitik yolda teşekkül eden önemli bir ara ürün olup bisfosfogliserat olarak da adlandırılmaktadır (1-9). Difosfogliserat mutaz enzimi, 1,3-difosfogliseratı 2,3-difosfogliserat'a çevirir ve 2,3-difosfogliserat da 2,3-difosfogliserat fosfataz enzimi katalizörlüğünde 3-fosfogliserat'a hidrolizlenir (1,4,8,9). Ayrıca, 2,3-DPG bir glikolitik yol enzimi olan monofosfogliserat mutaz enzimi için bir kofaktördür (1,8,9).

2,3-DPG'nin teşekkül ettiği iki basamaklı reaksiyon dizisine Rapoport-Luebering yolu (Şekil 1) denir (9,10). Bu yolun çok önemli iki fonksiyonu vardır. Birincisi, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin ATP'ye dönüşümünü engellemek, ikincisi ise 2,3-DPG üretmektir (9).

Eritrositlerdeki ATP seviyesi genellikle hücrenin enerji ihtiyacından fazladır (1,9). Eritrositte bu fazla enerjiyi harcayacak endergonik reaksiyonlar cerayan etmediği gibi ATP ile ADP arasındaki dengeyi temin eden ATP'az enzimi de yeterli derecede aktif değildir (9). Bu durumda, fazla ATP sentezini önlemek gerekmektedir, tşte Rapoport-Luebering yolu bunu sağlar. Yüksek enerjili bir fosfat bileşiği olan 1,3-difosfogliserat 2,3-difosfogliserat'a dönüşünce, hem 1,3-difosfogliserat'taki serbest enerji ısı olarak harcanır hem de daha az ATP sentezlenmiş olur. Böylece, eritrositin ATP ihtiyacı minimum olduğu durumlarda bile glikolizin yürümesi sağlanmış olmaktadır (11,12).

2,3-DPG, oksijenin hemoglobin tarafından taşınmasında ve dokulara salıverilmesinde düzenleyici bir role sahiptir (1-3.9.13). Hernekadar hemoglobinin oksijen afinitesi üzerine birçok organik ve inorganik fosfatların etkisi varsa da insan eritrositlerinde sadece 2,3-DPG ve ATP miktarı hemoglobinin oksijen afinitesini etkileyebilecek seviyededir (1,9,14). 2,3-DPG miktarı ise ATP'mkenden çok daha fazladır (1).



Şekil 1. Rapoport - Luebering yolu

Eritrositlerde Hb molekülü sayısı kadar 2,3-DPG molekülü bulunmaktadır (15,16). Her ikisinin de eritrosit içi konsantrasyonunun yaklaşık 5 mm olduğu tespit edilmiştir. 2,3-DPG, oksijeni bırakmış hemoglobine bağlanarak bunun oksijene olan afinitesini azaltır. Oksijen yetersizliğinin olduğu durumlarda daha fazla 2,3-DPG sentezlenerek hemoglobine bağlanır.

* Biyokimya Uzmanı
** İç Hastalıkları Uzmanı
*** Atatürk Üni. Biyokimya A.B.D

Böylece, daha fazla miktarda oksijen serbest bırakılarak dokulara gitmesi sağlanır (2,3,9,17). Venöz kandaki 2,3-DPG miktarının arteriyel kandakinden %45 daha fazla tespit edilmiş olması bunun en iyi delili olarak kabul edilmektedir (1).

Bazı kuşlarda 2,3-DPG bulunmamaktadır. Bunun yerine inozitol heksosfat bulunurki bunun hemoglobine olan ilgisi 2,3-DPG'inkinden çok daha fazladır (4).

Araştırmacıların büyük çoğunluğuna göre 2,3-DPG deoksihemoglobine daha fazla ve tercihe, oksihemoglobine daha az bağlanır (2,4,5,8-12,14-21). Ancak, 2,3-DPG'in oksihemoglobine aktif olarak bağlandığını ve bu bağlanmanın ATP tarafından artırıldığını kaydedenler de mevcuttur (1).

Garby ve arkadaşları (22) 2,3-DPG ve ATP'nin hem oksijen hem de deoksihemoglobine bağlandığını, 2,3-DPG'in her iki hemoglobine ATP'dan iki kat daha fazla bağlandığını ve ATP'nin deoksihemoglobine bağlandığını ve ATP'nin deoksihemoglobine bağlanmasını azalttığını tespit etmişlerdir.

Benesch ve arkadaşları (23) da 2,3-DPG'in hemoglobinle birleşmesinin hidrojen iyonu konsantrasyonu ile ters orantılı olduğunu ve O_2 ile 2,3-DPG'in hemoglobinle birleşmesinin ekzotermik olduğunu göstermişlerdir.

Bir 2,3-DPG molekülü deoksihemoglobinin 2 beta zincirinin N-ucundaki valin kalıntılarının alfa amino gruplarına kovalent olmayan bağla bağlanır (katyonik gruplarla 4 tuz köprüsü yaparak). Bu bağlama sonucu oksijen ayrışma eğrisi sağa kayar, Hb'nin oksijen afinitesi azalır ve dokulara daha fazla oksijen salıverilir (1,28,9,17,24). Eritrosit için 2,3-DPG miktarı ne kadar yüksek olursa doku oksijenasyonu da o nisbette artar (1,17). Hatta kandaki organik fosfatların (başta 2,3-DPG ve ATP olmak üzere) seviyesinin doku hipoksisinin bir ölçüsü olabileceği kaydedilmiştir (25). Oksijenini kaybetmiş eritrositlerde glikolitik aktivitenin daha fazla olduğu ve bu yüzden de daha çok 2,3-DPG sentezledikleri kaydedilmiştir (20). 2×10^{-4} M 2,3-DPG mevcudiyetinde hemoglobin A₁, A₂, S, C ve hemoglobin Chesapeake'nin P₅₀ (hemoglobinin oksijenle % 50 doygunluğa eriştiği oksijen basıncı) değerlerinin yaklaşık iki katı kadar arttığı ve oksijen afinitelerinin de aynı oranda azaldığı, hemoglobin A₁ ve hemoglobin F'nin 2,3-DPG ile daha az birleştiği, hemoglobin F'nin ise hiç birleşmediği tespit edilmiştir (26).

Fötüs'ta bulunan hemoglobin (HbF) değişik bir beta zinciri taşır (buna gamma zinciri denir ve bu zincirin 21 numaralı amino asidi "Histidin" yerine "Serin"dir) ve bunun 2,3-DPG'a olan afinitesi azdır. Bu yüzden HbF daha çok oksijen bağlar ve annenin kanından fötüsün kanına bol oksijen geçmesini sağlar (2,9,26-28).

2500-2700 metre üzerindeki yüksekliklerde kronik hipoksi olduğundan 2,3-DPG miktarı artar (9). Normal şahıslar 4500 metreye çıkarıldıklarında 2,3-DPG seviyesi yükselir. Maksimum yükselme 48 saatte meydana gelir ve deniz seviyesine inildiğinde aynı süre içinde normale döner (9).

2,3-DPG'in hipoksiye karşı olan fonksiyonunu nasıl yerine getirdiği ve metabolizmasının nasıl kontrol edildiği hala tam olarak anlaşılamamıştır (29,33). Hatta 2,3-DPG'in gerçekten hipoksiye adaptasyonu sağlayıp sağlamadığı hakkında da şüpheler mevcuttur. Zira, 2,3-DPG hemoglobinin oksijen afinitesini akciğerlerde de azaltmış olabilir (9).

Yoshino ve arkadaşları (25), 2,3-DPG'in ve oksipurinlerin yüksek rakıma çıkmakla oluşan hipoksiye hızlı bir cevap oluşturmak üzere derhal arttıklarını, bunlardan oksipurinlerin oksijen yetersizliğine karşı metabolik adaptasyonu sağladığını 2,3-DPG'in ise oksijenin dokulara salıverilmesini artırdığını tespit etmişlerdir.

2,3-DPG'in hipoksiye adaptasyonu sağlamak için arttığı tarzındaki bulgulara zıt olan bulgular da mevcuttur.

Nitekim, Hebbel ve arkadaşları (34), orta derecedeki yüksekliklerde (yaklaşık 3000 metre) normal şahıslarla oksijen afinitesi yüksek hemoglobine sahip şahıslarda 2,3-DPG seviyesinin değişmediğini ve yukarıda kaydedilen bulguların aksine hemoglobinin oksijen afinitesindeki azalmanın hipoksiye adaptasyonu sağlamak için herhangi bir katkısı olmadığını kaydetmişlerdir. Hatta aynı araştırmacılar, oksijen ayrışma eğrisinin sağa değil de sola kaymasının yüksek rakımlardaki hipoksiye adaptasyonu sağladığını iddia etmişlerdir.

Michèle ve arkadaşları (35), 2,3-DPG etkisi sonucu oksijen ayrışma eğrisinin sağa kaymasının 5400 metreye kadar olan yüksekliklerde organizmanın menfaatine olduğunu, ondan sonraki yüksekliklerde ise aleyhine olduğunu tespit etmişlerdir.

2,3-DPG'in eritrositlerin membran fosforilasyonunda ve kinaz enzimlerinin membranla birleşmesinde de düzenleyici bir role sahip olduğu gösterilmiştir (36).

Kan bankalarında depo edilen kanlarda eritrosit içi 2,3-DPG ve daha az oranda ATP miktarı azalmakta ve bunun sonucunda hemoglobinin oksijen afinitesi artmaktadır (1,2,9,37). Organik fosfatların miktarlarının azalması hücre dışına çıkmalarından ziyade başka maddelere metabolize olmalarından dolayıdır (1). Böyle bir kan ağır bir hastaya verildiğinde fonksiyonunu tam yapamaz. Depo edildikten sonra hastaya verilen kanın eritrositleri 2,3-DPG'in % 50 kadarını 24 saatte tekrar kazanırlar. Ancak ağır bir hastanın bu kadar zamana tahammülü yoktur. Bilhassa kalb yetmezliği olan hastalara böyle bir kan verildiğinde kon-

jestiv kalb yetmezliğine sebep olabilir. Bu yüzden depo edilen kanlarda 2,3-DPG miktarının tayini bu kanın transfüzyonundan elde edilecek fayda için önemli bir kriter olmaktadır. Depo edilen kanın içinde bulunduğu sıvıya "inozin" ilave edilirse 2,3-DPG kaybı önlenmiş olur. İnozin'le bunun nasıl sağlandığı tam olarak bilinmiyorsa da hegzomonofosfat yolu ile 2,3-DPG sentezi için gerekli olan ribozu temin ettiği tahmin edilmektedir (1,2). Ayrıca, depo edilen kanlara fosfoenolpiruvat ilavesinin de aynı fonksiyonu gördüğü tesbit edilmiştir (38,39).

Uzun süre intravenöz glikoz verilen hastalarda da eritrosit içi 2,3-DPG miktarının azaldığı kaydedilmiştir (9).

Diabetik şahıslarda HbA_{1c} miktarı fazla olduğundan doku oksijenasyonu yetersizdir. Zira bu hemoglobinin oksijen afinitesi normal hemoglobinkinden daha fazladır. Bu durumu düzeltmek için diabetiklerde 2,3-DPG miktarının arttığı tesbit edilmiştir (40,42).

Hezkokinaz enziminin eksikliğinde glikolizin ilk reaksiyonu durduğundan 2,3-DPG seviyesi düşüktür. Bu da hemoglobinin anormal yükseklikte oksijen afinitesine sebep olur. Bu olayın tam tersi piruvat kinaz yetersizliğinde görülür. Glikolizin son basamağının inhibisyonu sonucu 2,3-DPG miktarı normalin birkaç misline çıkar. Bu da düşük oksijen afinitesine yol açar (43-45).

2,3-DPG miktarı kronik granülositik lösemi, demir eksikliği anemisi, konjenital, romatik ve arteriosklerotik kalb yetersizlikleri, akut lösemi, lenfosarkoma, miyeloid metaplazi, üremi, orak hücreli anemi, amfizema, hipertroidizm, kistik fibrozis, kronik renal yetmezlik, akut astma ve piruvat kinaz eksikliğinde yüksek (46-52), hezkokinaz eksikliği ve alkolizmde düşüktür (8,9,46).

Netice olarak diyebiliriz ki 2,3-DPG'nin sentezi, fonksiyonu ve hemoglobinle birleşmesi hakkında şimdiki kadar yapılmış olan bütün çalışmalara rağmen aşağıdaki hususların tam olarak anlaşılabilmesi için daha birçok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bunlar:

1. 2,3-DPG'nin hemoglobinle birleşmesi. Zira 2,3-DPG'nin deoksihemoglobinle birleşebildiği ekseriyetle kabul edilmekle beraber, oksihemoglobinle de tercihen birleştiğini kaydedenler mevcuttur.

2. 2,3-DPG'm glikolizden başka sentez yolunun olup olmadığının tespiti.

3. 2,3-DPG'nin hipoksideki fonksiyonunun tam olarak tespiti.

öte yandan 2,3-DPG hakkında çok şey öğrenildikçe özel hastalık durumlarında bu maddenin eritrosit içi seviyesinin değiştirilme yolları geliştirilebilecektir. Böylece hormonların (mesela androjen ve tiroksin gibi) dokulara oksijen girişini kontrol etmedeki

rolleri daha iyi anlaşılacak ve kanın dokulara oksijen taşıma kapasitesini bozabilecek ilaçların yan etkileri daha iyi anlaşılacak tedbir alınabilecektir (1).

KAYNAKLAR

1. Bhagavan, NV, *Biochemistry*, g. Bas. Philadelphia, JB. Lippincott Company, S.183, 407-471, 718-721, 21, 1979.
2. Noyan, A.: *Fizyoloji Der Kitabı*, 2. Bask., Ankara, Meteksan Baskı Tesisleri, S.323-336, 445-446, 1980.
3. Danishefsky, I., *Biochemistry for Medical Sciences*, I.Bas. Boston, Little Brown and Company, S.184, 286-288, 335-336, 467,468, 1980.
4. Lehninger A.L.: *Biochemistry*, 2.Bas., New York, Worth Pub Ushers Inc. S.192-193, 708, 1982.
5. Fairbanks, V.F. ve Klee, G.G.: "Biochemical Aspects of Hematology" TIETZ, N.W. (Derleyen), *Fundamentals of Clinical Chemistry*, Philadelphia, WB. Saunders Company, S.1518-1520, 1986.
6. Guyton, AC (Çeviren: Gökhan N, Çavuşoğlu H.): *Fizyoloji (Textbook of Medical Physiology 7.Ed)*, I.Bas, İstanbul, Merk Yayıncılık, CUM, S.711-712, 1986
7. Gökhan N, Çavuşoğlu H., Kayserilioğlu A.: *İnsan Fizyolojisi*, İstanbul, Filit Kitabevi, S.774-777, 1986.
8. Kehe, E.: *Genel Biyokimya II*, Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Ders Notlan, Erzurum, S.15-16, 1984.
9. Harper HA, Rodwell VM ve Mayes PA.: *Review of Physiological Chemistry*, Lebanon, Lange Medical Publications, S.210-212, 1979.
10. Ditzel J.: *Changes in Red Cell Oxygen Release Capacity in diabetes Mellitus*, *Federation Proc.* 38, 2484-2488, 1979.
11. Ataulakhanov AL, Ataulakhanov Fi, Vitvitsku, VK, Zhabotinskı AM, ve Pichgin AV.: *2,3-DPG shunt and Stabilization of ATP level in Mammalian Erythrocytes*, *Biokhimiya* 50(6):1005-1011, 1985.
12. Kholodenko BN, Stepanchikova AV, Erkh LI, Ataulakhanov FI, Zhabotinskı AM ve Pichugin AV.: *The Role of 2,3-DPG Shuntin the Regulation of Energy Metabolism in Human Erythrocytes*, *Izv. Adad. Nauk. Ssr. Ser. Biol.* 0(2) 196-205, 1985.
13. Martin DW.: "Structure and Function of a Protein-Hemoglobin", Martin DW, Mayes PA, Rodwel VW ve Granner DK (Derleyen): *Harper's Review of Biochemistry*, Les Altos, Lange Medical Publications, S.41-51, 1985.
14. Agar NS, Harley JD, Gruca MA ve Roberts J *Erythrocyt 2,3-DPG in anemic Sheep*, *Expenentia*, 33(2), 275-277, 1977.
15. Benesch R ve Benesch RE.: *Intracellular Organik Phosphates as Regulators of Oxygen Release by Hemoglobin*, *Nature*, 221(5181), 618-622, 1969.
16. Luque J, Dredreich D ve Gnsolia S, *Binding of 2,3-DPG to Oxyhemoglobin*, *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 36(6), 1019-1023, 1969.

17. Martin DW.: "The Chemistry of Respiration", Martin »W, Mayes PA, Rodwell, VW ve Granner DK.(Derleyenler): Harper's Review of Biochemistry, Los Altos, Lange Medical Publications, S.610-620, 1985.
18. Yenson M.: İnsan Biyokimyası, I.Baskı, İstanbul, Çeliker Matbaacılık, S.477-490, 1981.
19. Torunoğlu M.: Fiziopatoloji, Ankara, S.243, 1986.
20. Edwards MJ, Novy MJ, Walters CL ve Metcalfe J.: Improved Oxygen Release: An Adaptation of Mature Red Cells to Hypoxia, The J. of Clin. Invest. 47, 1851-1875, 1968.
21. Benesch R, Benesch RE ve Enokı Y.: The Interaction of Hb and Its Subunits with 2,3-DPG, Proç.Nat.Acad. Sci. 1(3), 1968.
22. Garby L, Gerber G ve De Vardier CH, Binding of 2,3-DPG and Adenosine Triphosphate to Human Hb A, Europ. J.Biochem 10(1). 110-115, 1969.
23. Benesch RE, Benesch R ve Yu CL.: The Oxygenation of Hb in the presence of 2,3-DPG. Effect of Temperature, pH, Ionic Strength, and Hb Concentration, Biochemistry, 8(6), 2567-2571, 1969.
24. Arturson G, Garby L, Robert M, Determination of the oxygen Affinity of Human Blood in vivo and Under Standart Conditions, Scand. J.Clin. Lab. Invest. 34, 15-18, 1974.
25. Yoshino M, Hayashi R, Katsumoto Y, Mori S ve Mitan G.: Blood Oxyprurines and Erythrocyte 2,3-DPG levels at High Altitude Hypoxia, life Sciences, 27, 1265-1269, 1980.
26. Bunn HF ve Bnehl RW.: The Interaction of 2,3-Diphosphoglycerate with Various Human Hemoglobins, The J.of Clin. Invest., 49, 1088-1095, 1970.
27. Gilman JG.: Red Cells of Newborn Rats Have Low Bisphosphoglycerornutase and High Pyruvate Kinase Activities in Association with low 2,3-Bisphosphoglycerate, Biochem. Biophys. Res Commun 98(4), 1057-1062, 1981.
28. Tomita S, Modulation of the Oxygen Equilibria of Human Fetal and Adult Hemoglobins by 2,3-Diphosphoglyceric Acid, The, of Biol. Chemistry, 256(18), 9495-9500, 1981.
29. Sagona A, Lawrence T ve Balcerzak SP.: Effect o Smoking on Tissue Oxygen Supply, Blood, 41(6), 845-851, 1973.
30. Pankov, D, Ponsold W ve Montz RP.: Effect of Ethanol and Dichloromethane on Oxygen Transport Capacity of Blood Z. Gesamte Hyggrenzbeg, 31 (8), 460-463, 1985.
31. Hisaharu K, Enokı Y, Ogha Y, Sakata S ve Shimizu S.: Incubation Procedure Efecrjve for decreasing Oxygen affinity of Red Cells in the Dog, JPN Physiol, 36(3), 533-542, 1986.
32. Fabrts C, Tosetti F, Onegla C, Pich, PG, Rabinmassa, E, Bigo G, Gulholı L ve Ricoo G.: The whole Blood Oxygen Affinity in Normal Human Newborns, 3 pH-Dependent Bohr Effect and 2,3-DPG. Boll Soc Ital. Biol. Sper61(6), 875-882, 1985.
33. Chang SH ve Shin JS, A clinical Study of Relationship Between 2,3-DPG levels and Arterial Oxygen Tansion During Halothané Anesthesia, Korea Umv Med J, 22(3), 317-328, 1985.
34. Hebbel RP, Eaton JW, Kranenberg RS, Zanjani ED, Moore LG ve Berger EM.: Adaptation to Altitude in Subjects with High Hemoglobin Oxygen Affinity, The J.of Clin. Invest, 593-599, 22 may 1978.
35. Michèle S, Drprampero E ve Cerretell P. Simulation of Oxygen Delivery to Tissues: The Role of The Hb-Oo equilibrium Curve at Actitude, Int J Clin Monit. Cornput. 2(2): 95-100, 1985.
36. Conway, R ve Tao. M, Effects of 2,3-DPG on The Human Erythrocyte Membrane Phosphorylation System The J of Biol. Chem. 256(22), 11932-11938, 1981.
37. Chapman BE, Kuchel PW, Lovnc VA, Raftos JE ve Stewart IM.: Regeneration of Phosphorylated Metaolites in Stored Erythrocytes in an open Perfusion System: Studies using 31p NMR Spectroscopy, British J. of Haematology 61, 385-392, 1985.
38. Yonenaga K, Todoroki H, Tokunaga K ve Hamasaki N.: Changes in ATP, 2,3-DPG and P, of Dog Blood Following Transfusion of Autologous Red Cells Pretreated with phophoenal Pyruvate in vitro, Transfusion, 26(2), 194-198, 1986.
39. Hamasaki N, 2,3-Bisphosphoglycerate Inhibits the Transport of Phosphoenolpyruvate Across the Erythrocyte Membrane, Biochem. Biophys. Res. Commun. 122(2), 609-612, 1984.
40. Arturson G, Garby L, Robert M ve Zaar B, Oxygen Affinity of Whole Blood in Vivo and Under Standart Conditions in Subjects with Diabetes Mellitus, ScandJ. ClinXab. Invest. 34, 19-22, 1974.
41. Madsen H ve Ditzel J.: Red Cell 2,3-DPG and Hemoglobin-Oxygen Affinity During Diabetic Pregnancy, Acta. Obstet. Gynecol. Scand 63, 403-406, 1984.
42. Madsen H ve Ditzel J, Changes in Red Blood Cell Oxygen Transport in Diabetic Pregnanes, Am. J. Obstet. Gynecal. 143, 421-424, 1982.
43. Staal GE, Jansen G ve Rose D, Pyruvate Kinase and the "High ATP Syndrome", J.Clin. Invest, 74, 231-235, 1984.
44. Tomoda A, Lâchant NA, Noble NA ve Tanaka KR.: Inhibition of the Pentose Phosphate Shunt by 2,3-DPG in Erythrocyte Pyruvate Kinase Deficiency, British j.of Haematalogy, 54,475-484, 1983.
45. Michèle S, Dip.rampero E ve Cerretell, P. Simulation of Oxygen Delivery to Tissues: The role of the Hb-O2 equilibrium Curve at Actitude, Int. J. Clin. Monit. Comput, 2(2): 95-100, 1985.
46. 2,3-Diphosphoglyceric Acid ;Qiantitative Enzymatic Determination, SIGMA Diagnostics, Procedure No 35-UV.
47. Opalinski A ve Beutler E.: Creatine, 2,3-Disphosphoglycerate and Anemia, The New Eng.J.of Med. 285(9), 483-486, 1971.

48. Somoza R ve Beutler E.: Phosphoglycolate Phosphatase and 2,3-Diphosphoglycerate in Red Cells of Normal and Anemic Subjects, *Blood*, 62(4), 750-753, 1983.
49. Miller W, Papadopoulos Md, Miller L ve Oski FA, Oxygen Releasing Factor in Hyperthrodism, *JAMA*, 211(11), 1824-1826, 1970.
50. Rosenthal A, Khaw KT ve Shwachman H.: Hemoglobin-Oxygen Equilibrium in Cystic Fibrosis, *Pediatrics*, 59(6), 919-926, 1977.
51. Chillar RK ve Desforges JF.: Red-Cell Organic Phosphate in Patients with Chronic Renal Failure on Maintenance Haemodialysis, *British J. of Haematology*, 26, 549-556, 1974.
52. Karetzky MS, Blood Studies in Untreated Patient with Acute Asthma, *Am. Rev. of Res. Disease*, 112,607-613, 1975.
53. Isselbacher KJ.: Metabolic and Hepatic Effects of Alcohol, *N.Eng.J. of Medicine*, 296(1 1), 612-616, 1977.