

Alcohol en Kanker: Metabolisme

Deze factsheet is ontwikkeld in opdracht van KWF Kankerbestrijding

Laatst gewijzigd: mei 2015

1. Introductie

Deze factsheet informeert zorgverleners, gezondheidsvoorlichters en andere geïnteresseerden over het metabolisme (de stofwisseling) van alcohol in het menselijk lichaam en de gevolgen die dit heeft voor het ontstaan van diverse vormen van kanker. Alcohol kan de risico's op kanker vergroten op verschillende plekken in het lichaam waar het langs komt tussen de inname en afbraak ervan. En hoewel alcohol niet direct met de borst in aanraking komt, wordt ook het risico op borstkanker door alcohol vergroot.

2. Alcohol is een kankerverwekkende stof

Onderzoek in opdracht van KWF Kankerbestrijding liet zien dat slechts één op de drie Nederlanders op de hoogte is van de relatie tussen alcohol en kanker.¹ Het Internationaal Agentschap voor Onderzoek naar Kanker (IARC) van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) stelde reeds in 1988 vast dat er "voldoende bewijs" was voor de kankerverwekkendheid van alcohol.² Na honderden aanvullende studies is dit bewijs inmiddels veel sterker geworden.³⁻⁵ Het wordt nu "overtuigend" genoemd. Alcohol kan kanker veroorzaken op 7 verschillende plekken in het lichaam: mond- en keelholte, strottenhoofd, slokdarm, lever, darmen. Bij vrouwen is er tevens een verhoogd risico op borstkanker. Recentelijk is er ook "beperkt bewijs" gevonden voor een relatie tussen alcoholgebruik en alvleesklierkanker, bij consumptie van meer dan 3 glazen per dag.⁶⁻⁸

Het IARC heeft de stof alcohol (ethanol) dan ook ingedeeld in de hoogste categorie (Groep 1): "carcinogeen voor mensen". In deze categorie vallen naast alcohol ruim 100 andere stoffen zoals bijv. asbest, chloroform, lood, kwik en tabak. Ook het afbraakproduct van alcohol, acetaldehyde, is

door het IARC geclassificeerd als carcinogeen voor mensen en in Groep 1 ingedeeld.

3. Hoeveel kanker ontstaat er door alcohol?

Onderzoek leert dat alcoholgebruik wereldwijd bijdraagt aan 4,2% van alle sterfgevallen door kanker. Het gaat om 5,4% van de kankersterfte bij mannen en 2,7% bij vrouwen.⁹

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie is alcohol jaarlijks verantwoordelijk voor ruim 400.000 doden door kanker wereldwijd.¹⁰

In de EU wordt met een alcoholconsumptie van gemiddeld 12,4 liter pure alcohol per jaar (per inwoner van 15 jaar en ouder) twee keer zoveel alcohol gedronken als in de rest van de wereld (6,2 liter alcohol per jaar per inwoner 15+).¹⁰ Het percentage door alcohol veroorzaakte gevallen van kanker ligt in Europa dan ook hoger dan in andere delen van de wereld. In acht onderzochte EU landen, waaronder Nederland, wordt bij vrouwen 1 op de 33 gevallen van kanker veroorzaakt door alcohol (3%) (in deze studie zijn Nederlandse mannen niet onderzocht).¹¹

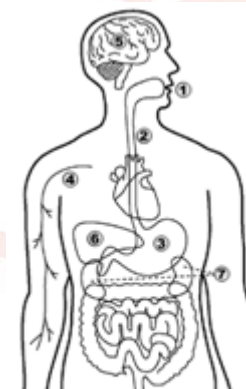
Wel is in zes andere Europese landen gevonden dat 1 op de 10 gevallen van kanker bij mannen veroorzaakt wordt door alcohol (10%).

Per jaar krijgen in Nederland ruim 100.000 mensen te horen dat zij kanker hebben.

Naar schatting worden ongeveer 2.900 gevallen hiervan veroorzaakt door alcohol.¹²

4. Hoe veroorzaakt alcohol kanker?

Er zijn verschillende biologische mechanismen die kunnen verklaren waarom alcohol kankerverwekkend is. Er zijn mechanismen die kanker in zijn algemeenheid beïnvloeden en er zijn meer specifieke mechanismen



Figuur 1. De route van alcohol in het menselijk lichaam

die een rol spelen bij bepaalde vormen van kanker. Het belangrijkste *algemene mechanisme* dat verklaart waarom alcohol tot kanker kan leiden is dat alcohol wordt omgezet in het afbraakproduct *aceetaldehyde* voordat het volledig wordt afgebroken. Aceetaldehyde is een giftige en eveneens kankerverwekkende stof.¹³ Dit komt doordat aceetaldehyde een zogenaamde mutagene stof is, die *genetische veranderingen* teweegbrengt. Het kan zich binden aan DNA, waardoor de risico's op DNA-mutaties en afwijkende celdelingen toenemen.¹⁴

Wat betreft meer *specifieke mechanismen*, vergroot alcoholgebruik bijvoorbeeld het risico op het ontstaan van leverkanker, doordat alcohol *levercirrose* kan veroorzaken en levercirrose men vatbaar maakt voor leverkanker.⁵ Specifiek voor borstkanker is alcohol een risicofactor, omdat het de aanmaak van geslachtshormonen -zoals *oestrogeen*- versnelt en hiermee het risico op borstkanker doet toenemen.¹³ Bij darmkanker wordt vermoed dat alcoholgebruik leidt tot een tekort aan *foliumzuur* in de darmen. Tevens produceren darmbacteriën hele hoge niveaus van het toxische *aceetaldehyde*.⁵

5. Is er een veilige grens?

Het risico op kanker veroorzaakt door alcohol neemt al toe wanneer er een beperkt aantal glazen per dag wordt gedronken. Er wordt *geen* "veilige ondergrens" voor het gebruik gevonden.⁵ Bij alle vormen van kanker die besproken worden geldt: hoe meer alcohol er wordt gedronken, hoe groter het risico op kanker.¹⁵ Het daadwerkelijke effect van alcoholconsumptie op het ontwikkelen van kanker wordt pas na jaren zichtbaar, vaak pas na 10-20 jaar.¹¹

Er lijkt geen verschil te zijn in de soort alcohol die gedronken wordt.⁵ De drank die het meeste gedronken wordt in een land of streek, of dit nu bier, wijn of sterke drank is, blijkt daar ook de grootste veroorzaker van kanker te zijn. Het gaat dus om de hoeveelheid alcohol (ethanol) die je binnenkrijgt en niet om de soort.¹⁵

6. Opname, verspreiding en afbraak van alcohol en de relatie met kanker

6.1 Alcohol in de mond, keel en slokdarm

Als alcohol gedronken wordt en via de mond, keel en slokdarm naar de maag gaat, kan het op elke plek geabsorbeerd worden in de bloedbaan. Dat

komt doordat alcohol uit kleine moleculen bestaat die door passieve

diffusie gemakkelijk via de celwanden worden opgenomen in het bloed.¹⁶

Echter, slechts een klein percentage van de alcohol zal op deze manier in het bloed terecht

komen. Toch is alcoholgebruik een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van kanker in dit gebied. Dit komt waarschijnlijk doordat alcohol in dit gebied ook al in beperkte mate wordt afgebroken en omgezet in het giftige aceetaldehyde.¹⁷

Nadat de alcohol via de mond, keel en slokdarm is opgenomen, wordt het overgrote deel van de alcohol in het bloed opgenomen vanuit de maag en dunne darm.¹⁶ Wanneer er zowel alcohol wordt gedronken als gerookt, wordt het risico op mond-, keel- en slokdarmkanker nog groter, omdat zowel tabak als alcohol een kankerverwekkend effect hebben.¹³ De kankerverwekkende stoffen uit tabak lossen makkelijker op in de alcohol en dringen zo via de slijmvliezen het lichaam binnen.

Onderzoek van TNO (2014) uitgevoerd in opdracht van KWF Kankerbestrijding wijst uit dat in 2010 naar schatting bijna 1.000 van de in totaal ongeveer 3.000 nieuwe gevallen van mond-, keel-, strottenhoofd- en slokdarmkanker (plaveiselcelcarcinoom) veroorzaakt zijn door alcohol, d.w.z. ruim één op de drie gevallen van kanker in dit gebied.¹²

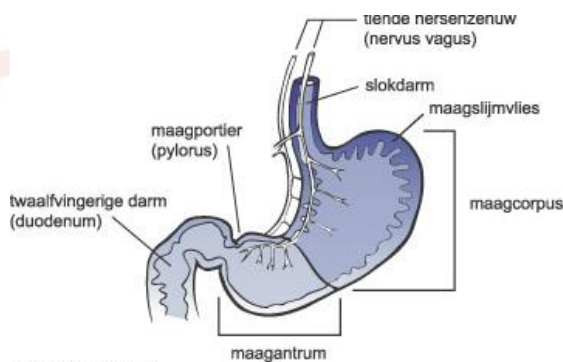
6.2 Alcohol in de maag

Als alcohol in de maag terechtkomt, mengt het zich met het aanwezige maagzuur en de eventuele overige maaginhoud. In de maag wordt ongeveer 20% van de geconsumeerde alcohol direct in het bloed opgenomen.¹⁸ Dit gebeurt doordat de kleine alcoholmoleculen gemakkelijk door de cellen van de maagwand heen kunnen en zo in de bloedvaten terechtkomen. Een klein gedeelte (minder dan 10%) van de alcohol wordt in de maag afgebroken door het enzym alcoholdehydrogenase (ADH).¹⁹ De rest van de alcohol wordt in fasen door de maagportier (pylorus) doorgelaten naar de dunne darm.¹⁸ De snelheid van de maaglediging bepaalt



Figuur 2. Mond, keel en slokdarm

hoe lang het duurt voordat alle geconsumeerde alcohol uiteindelijk in het bloed is opgenomen.²⁰



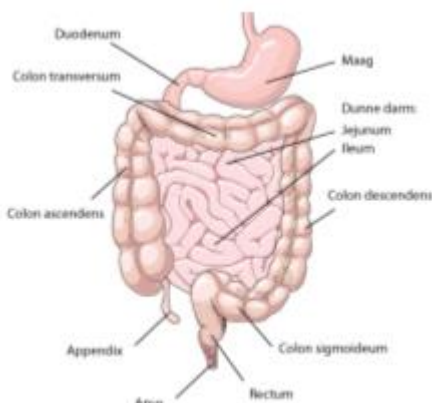
Figuur 3. De maag

Dat komt doordat de opname van alcohol in het bloed veel sneller plaatsvindt vanuit de darmen dan vanuit de maag, onder meer omdat het absorberende oppervlakte van de darmen veel groter is dan dat van de maag.²¹ De snelheid van de maaglediging wordt beïnvloed door verschillende factoren, onder andere door de aanwezigheid van voedsel in de maag. Als alcohol wordt geconsumeerd tijdens of direct na het eten wordt de maag langzamer gelegeerd en wordt alcohol dus langzamer in het bloed opgenomen.¹⁶ Sterke drank, alcoholhoudende dranken met koolzuur en warme alcoholhoudende dranken worden sneller opgenomen in het bloed.¹⁸

Er is geen consistent bewijs dat het gebruik van alcohol zou leiden tot een verhoogd risico op maagkanker.³

6.3 Alcohol in de dunne darm

In de dunne darm wordt de overgebleven alcohol in extreem hoog tempo in het bloed opgenomen. Hierbij krijgt alcohol voorrang op voedingsstoffen omdat het een toxische stof is en zo snel mogelijk dient te worden afgebroken.²² Na inname duurt het ongeveer één uur voordat alle alcohol is opgenomen in het bloed.²³ Ongeveer één uur na inname is dan ook het hoogste bloedalcoholgehalte (BAG) meetbaar met behulp van een blaastest.



Figuur 4. Dunne darm

Recent onderzoek van het UMC Maastricht liet zien dat alcohol reeds in kleine hoeveelheden (1 à 2 glazen) een nadelig effect heeft op de darmbarrière: het vergroot de doorlaatbaarheid waardoor ziekteverwekkers meer kans krijgen.¹⁷

Er is “overtuigend bewijs” gevonden voor een relatie tussen alcoholgebruik en kanker aan dikke darm en endeldarm bij mannen.⁵ Bij vrouwen is deze relatie vanwege een beperkte hoeveelheid data “waarschijnlijk”. Het gevonden effect is sterker voor mannen dan voor vrouwen. Dit komt waarschijnlijk doordat mannen gewoonlijk meer drinken dan vrouwen. De meest recente meta-analyses (waarin heel veel onderzoeken naar hetzelfde thema worden samengepakt) wijzen uit dat per glas alcohol per dag het risico op dikke darm- en endeldarmkanker toeneemt met 11% bij mannen en met 7% bij vrouwen.²⁴

In 2010 zijn naar schatting een kleine 1.400 van de in totaal bijna 13.000 gevallen van dikke darm- en endeldarmkanker veroorzaakt door het gebruik van alcohol, d.w.z. ongeveer één op negen gevallen van deze vormen van darmkanker.³² NB. Dunne darmkanker komt veel minder vaak voor.

6.4 Alcohol in het bloed

Vanuit de darmen komt alcohol via de bloedvaten in steeds grotere aders terecht die uiteindelijk samenkomen in de poortader. Deze ader verbindt de dunne darm met de lever waar het grootste deel van de alcohol zal worden afgebroken. Zodra de alcohol via maag en darmen is opgenomen in het bloed verspreidt het zich verder door het gehele lichaam. Wanneer het alcoholrijke bloed bij het hart is aangekomen, zal het worden doorgepompt naar de longen om het van zuurstof te voorzien (kleine bloedsomloop). Vervolgens gaat het terug naar het hart waarna het naar alle andere organen, zoals de lever en hersenen, wordt gepompt.¹⁸

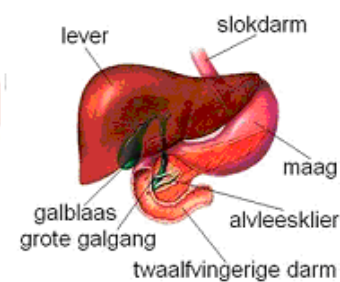


Figuur 5. De bloedsomloop

Er zijn geen eenduidige cijfers over het verband tussen bloedkanker (leukemie) en het gebruik van alcohol.³

6.5 Alcohol in de lever

De lever is het centrale orgaan bij de afbraak van alcohol. In totaal wordt ongeveer **90%** van de gedronken alcohol hier afgebroken.²⁵ Door middel van het enzym ADH wordt ethanol (alcohol) omgezet in acetaldehyde, een giftige stof die, wanneer het in grote hoeveelheden in het lichaam aanwezig is, een onaangenaam gevoel geeft zoals hoofdpijn, misselijkheid en braken.¹⁸ Acetaldehyde is mede verantwoordelijk voor de kater. Onder invloed van een tweede enzym, ALDH, wordt acetaldehyde vervolgens omgezet in azijnzuur. Dit wordt weer omgezet in koolstofdioxide en water en verlaat via urine, zweet en adem het lichaam.¹⁸



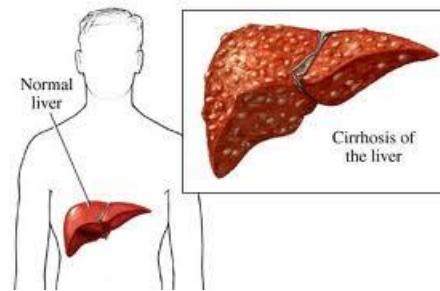
Figuur 6. De lever

De lever breekt bij een volwassene ongeveer 7 gram alcohol per uur af. Aangezien een standaardglas in Nederland 10 gram alcohol bevat, heeft een lever ongeveer **anderhalf uur** nodig om de alcohol uit één standaardglas bier, wijn of gedestilleerd af te breken. De afbraak van alcohol kan niet worden beïnvloed door bijvoorbeeld eten of beweging.

Wel wordt het effect van alcohol beïnvloed door een aantal factoren zoals voedsel in de maag en lichaamsgewicht. Vrouwen ervaren meer effecten van alcohol doordat zij minder lichaamsvocht hebben, waardoor de alcohol zich meer concentreert. Daarnaast wordt er bij vrouwen minder alcohol afgebroken in de maag dan bij mannen en hebben vrouwen een kleinere lever.²⁵

De lever zet vet om in energie. Wanneer iemand veel drinkt krijgt alcohol in de afbraak steeds de voorrang, waardoor vetten niet worden afgebroken maar opgeslagen. Er ontstaat dan een grotere, **vervette lever** die kwetsbaar wordt voor scheurtjes. Het risico op leverkanker is sterk gerelateerd aan **levercirrose**. Men spreekt van levercirrose wanneer de schade aan de lever zodanig is dat de lever deze niet meer kan herstellen. Er ontstaat

littekenweefsel, waardoor de lever steeds minder in staat is om zijn functies uit te voeren.

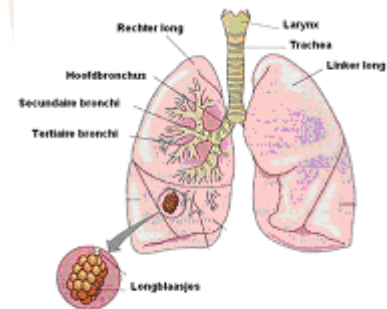


Figuur 6b. Levercirrose

Ongeveer 70% van de gevallen van **leverkanker** zijn voorafgegaan door levercirrose. Tussen de 3 en 10% van de mensen met levercirrose krijgt daadwerkelijk leverkanker.²⁶ In 2010 zijn naar schatting 90 van de ruim 500 gevallen van leverkanker veroorzaakt door alcohol (één op zes).¹²

6.6 Alcohol in de longen

Een klein percentage van de alcohol verlaat het lichaam onveranderd via de longen. Ongeveer 1,5% verlaat het lichaam door zweet, urine en de adem.¹⁶ Zware drinkers hebben dan ook vaak een adem die naar alcohol ruikt. Omdat alcohol via de adem het lichaam verlaat, is iemands alcoholpercentage meetbaar met een blaasapparaat.



Figuur 7. De longen

Alcohol is niet officieel geclassificeerd als een risicofactor voor longkanker.⁷ Sommige studies vinden wel een relatie tussen alcoholgebruik en longkanker, maar dan uitsluitend bij mensen die daarnaast roken.¹⁵ Dit lijkt te komen doordat alcohol werkt als solvent (oplosmiddel) voor kankerverwekkende stoffen in bijvoorbeeld sigaretten, waardoor de longen vatbaarder worden voor deze stoffen.¹³ Omdat veel rokers ook drinken is het lastig om deze effecten in onderzoek goed uit elkaar te halen. Roken blijft de belangrijkste oorzaak van longkanker.³

6.7 Alcohol in de hersenen

Omdat een deel van de alcohol direct via de maagwand in het bloed terecht komt bereikt het vrij snel de hersenen. De hersenen zijn één van de meest bloedrijke organen. Na 10-15 minuten zijn de eerste effecten van alcohol dan ook al voelbaar. In de hersenen verspreidt de alcohol zich via de bloedvaatjes.

Ondanks dat de bloedvatwand van de bloed-hersenenbarrière beter beveiligd is dan andere bloedvatwanden in het lichaam kunnen de kleine alcoholmoleculen ook hier gemakkelijk doorheen om zich te verspreiden.²⁷



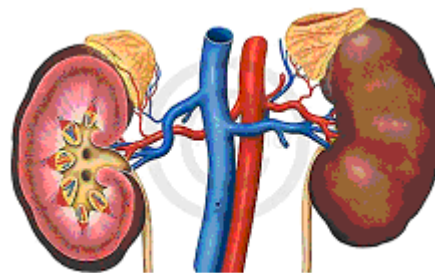
Figuur 8. De hersenen

Alcohol heeft op meerdere manieren effect op de hersenen: het verandert het effect van een signaal tussen twee neuronen, heeft een stimulerend effect op het hongercentrum (hypothalamus), en het beïnvloedt het beloningssysteem in het brein, waardoor je je plezieriger kunt voelen. Ook kan alcohol de kleine hersenen (cerebellum) beïnvloeden, waardoor het evenwichtsgevoel vermindert.²⁸ Alcohol is een verdovende stof en als zodanig kan de ademhaling die wordt geregeld in de hersenstam, geremd worden. Wanneer grote hoeveelheden alcohol worden gedronken, kan de ademhaling worden vertraagd en zelfs geheel stil vallen. Hierdoor kan iemand bewusteloos of zelfs in coma raken. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij een alcoholvergiftiging.

Er zijn geen eenduidige cijfers over het verband tussen hersentumoren en het gebruik van alcohol.³

6.8 Alcohol en de nieren

Vanuit de hersenen gaat zuurstofarm bloed met alcohol en de afbraakproducten van alcohol terug naar het hart. Van daaruit wordt het eerst naar de longen gepompt en daarna gaat het als zuurstofrijk bloed via de grote bloedsomloop opnieuw naar alle andere organen, waaronder de nieren.¹⁸ In de nieren worden de afbraakproducten en een klein gedeelte van de alcohol opgenomen in de urine en verlaten daarmee vervolgens het lichaam.¹⁶ Het grootste deel komt echter weer in de bloedsomloop terecht, totdat alle alcohol en metabolieten zijn uitgescheiden.



Figuur 9. De nieren

Het gebruik van alcohol verlaagt het risico op nierkanker, alhoewel vanaf een blootstelling van 15 gram pure alcohol per dag (anderhalve glas) het risico niet verder lijkt af te nemen.¹²

7. Beïnvloeden genen het alcoholmetabolisme?

Bij veel verschillende ziekten spelen genen een rol. Van een gen bestaan door mutaties vaak meerdere varianten, polymorfismen genoemd, waardoor hun uitwerking in het lichaam net iets anders van aard is. Bij de afbraak van alcohol zorgen *twee polymorfismen* ervoor dat de hoeveelheid van het giftige acetaldehyde in het bloed, speeksel en de lever verhoogd wordt resp. blijft.

- Enerzijds zorgt de **ADH1C*1-variant** van het gen voor een *verhoogde* activiteit van het ADH-enzym. Hierdoor wordt ethanol sneller omgezet in acetaldehyde, wat leidt tot een verhoogde productie van acetaldehyde. Mensen met deze variant van het gen lopen een verhoogd risico op kanker aan mond, keel, strottenhoofd, slokdarm, lever en darmen wanneer zij overmatig alcohol gebruiken.^{13,29}
- Anderzijds zorgt de **ALDH2*2-variant** van het gen (veelvoorkomend bij Aziaten) voor een *tragere* werking van het ALDH2-enzym. Hierdoor wordt acetaldehyde langzamer omgezet in azijnzuur, wat leidt tot een accumulatie van acetaldehyde. Een verhoogd acetaldehyde-niveau zorgt voor een toxische

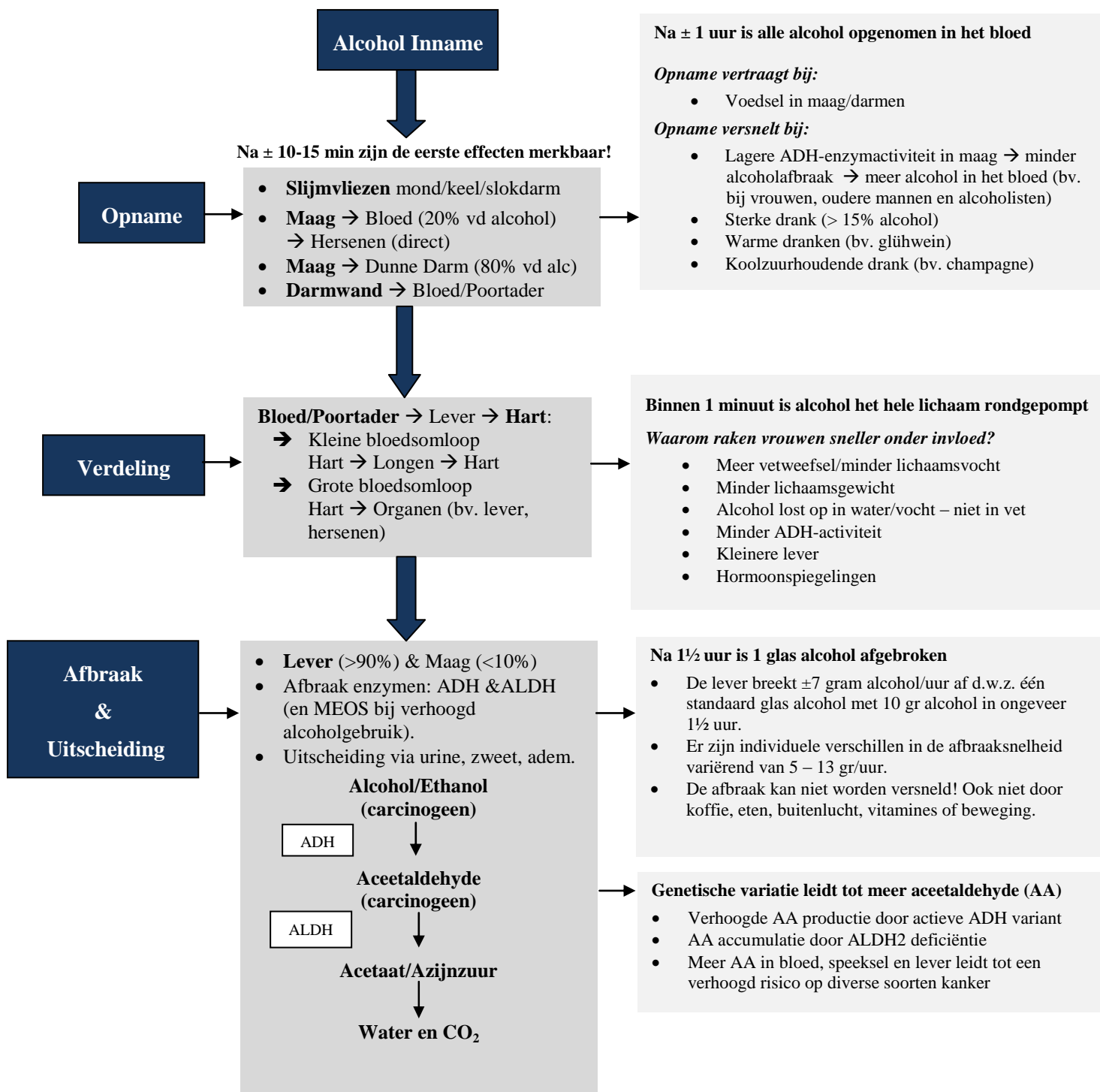
reactie (reacties in het gezicht, verhoogde hartslag en misselijkheid), waardoor mensen met dit gen over het algemeen minder alcohol drinken. Wordt echter toch alcohol gedronken, dan verhoogt dit het risico op kanker aan mond, keel, strottenhoofd, slokdarm en darmen.^{13,29}

8. Conclusies

- Zowel de stof alcohol als het afbraakproduct acetaldehyde zijn geclassificeerd als kankerverwekkend voor mensen.
- Alcohol heeft een kankerverwekkend effect op diverse delen van het lichaam waarmee het in aanraking komt tijdens de opname, verspreiding en afbraak. Dat wil zeggen: mond, keel, strottenhoofd, slokdarm, lever en darmen. Uitzonderingen hierop zijn de maag, het bloed, de hersenen en nieren. Wel heeft alcohol invloed op de hersenontwikkeling en functionaliteit - voor meer informatie hierover zie de Factsheet 'Alcohol en het Puberbrein'.³⁰
- Alcohol verhoogt ook het risico op borstkanker bij vrouwen - zie voor meer informatie de Factsheet "Alcohol en Borstkanker".³¹
- Er is geen veilige ondergrens van het gebruik vastgesteld. Hoe meer alcohol iemand drinkt, hoe groter het risico op kanker.
- Mensen met een genetisch bepaalde verhoogde resp. verlaagde ADH- en ALDH-enzymactiviteit lopen een verhoogd risico op diverse soorten kanker door een opeenhoping van het toxische acetaldehyde tijdens het afbraakproces.

Zie Figuur 10 voor een schematisch overzicht van het metabolisme van alcohol.

Voor meer informatie over de relatie tussen Alcohol en Kanker wordt u verwezen naar de themapagina en overige factsheets op de STAP website.



Figuur 10. Schematisch overzicht van het metabolisme van alcohol (ethanol) verdeeld in Opname, Verdeling en Afbraak/Uitscheiding. AA = acetaldehyde: het voornaamste (en tevens carcinogene) afbraakproduct van alcohol, ADH = enzym alcohol dehydrogenase, ALDH = enzym aldehyde dehydrogenase, MEOS = microsomaal ethanol oxiderende systeem. Gebaseerd op Kerssemakers et al. (2008) en Jellinek.nl.

Bronnen

- ¹ TNS NIPO (2014). Kennis over kanker en risicofactoren. In opdracht van KWF Kankerbestrijding.
- ² IARC Monographs on the Evaluation of the carcinogenic risks to humans (1988). Alcohol Drinking. Vol. 44. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol44/mono44.pdf>
- ³ International Agency for Research on Cancer (2010). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 96. Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate.
- ⁴ Baan et al., (2007). Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncology*, 8, 292-293.
- ⁵ World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007.
- ⁶ IARC Monographs on the Evaluation of the carcinogenic risks to humans (2012). Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens.
- ⁷ Secretan B., Straif K., Baan R., et al. (2009). A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *The Lancet Oncology*, 10, 11, 1033-1034.
- ⁸ World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Pancreatic Cancer. 2012.
- ⁹ International Agency for Research on Cancer (2014). World Cancer Report 2014. Lyon: IARC. Distributed by WHO Press. Geneva, 2014.
- ¹⁰ WHO (2014) Global Status Report on Alcohol and Health 2014. Geneva, 2014.
- ¹¹ Schütze et al., (2011). Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ*, 342:d1584
- ¹² TNO (2014). De bijdrage van leefstijlfactoren aan de incidentie van en de sterfte aan kanker in Nederland. Uitgevoerd in opdracht van KWF Kankerbestrijding.
- ¹³ Boffetta, P. & Hashibe, M. (2006). Alcohol and Cancer. *The Lancet Oncology*, 7, 149-56.
- ¹⁴ Pöschl, G., & Seitz, H.K. (2004). Review: Alcohol and Cancer. *Alcohol & Alcoholism*, 39, 155-165.
- ¹⁵ Bagnardi, V., et al. (2001). A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *British Journal of Cancer*, 85, 1700-1705.
- ¹⁶ Ramchandani, V.A., Bosron, W.F., & Li, T.K. (2001). Research advances in ethanol metabolism. *Pathologie Biologie*, 49, 676-682.
- ¹⁷ Elamin, E.E., et al. (2013). Ethanol metabolism and its effect on the intestinal epithelial barrier. *Nutrition Reviews*, 71, 483-499.
- ¹⁸ Kerssemakers, R., van Meerten, R., Noorlander, E., & Vervaeke, H. (Red.) (2008). Drugs en alcohol. Gebruik, misbruik en verslaving. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- ¹⁹ Ammon, E., Schafer C., et al. (1996). Disposition and firstpass metabolism of ethanol in humans: is it gastric or hepatic and does it depend on gender? *Clin Pharm & Therapeutics*, 59, 503-513.
- ²⁰ Norberg, A., Jones, A.W., Hahn, R.G., & Gabrielson, J.L. (2003). Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, 42, 1-31.
- ²¹ Lieber, C. S. (1997). Gastric ethanol metabolism and gastritis: interactions with other drugs, Helicobacter pylori, and antibiotic therapy (1957-1997)--a review. *Alcohol Clin Exp Res*, 21, 1360-66.
- ²² Halsted, C. H., et al., (1973). Distribution of ethanol in the human gastrointestinal tract. *The Am J of Clin Nutrition*, 26(8), 831-834.
- ²³ Wilkinson, P. K., Sedman, A. J., Sakmar, E., Kay, D. R., & Wagner, J. G. (1977). Pharmacokinetics of ethanol after oral administration in the fasting state. *J Pharmacokinetic Biopharm*, 5(3), 207-224.
- ²⁴ World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011.
- ²⁵ Paton, A. (2005). Alcohol in the body. ABC of alcohol. *BMJ*, 330, 85-87.
- ²⁶ Setshedi M, et al. (2010). Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3, 178-85.
- ²⁷ Zimatkin, S.M., & Deitrich, R.A. (1997). Ethanol metabolism in the brain. *Addiction Biology*, 2(4).
- ²⁸ Brown, S.A., Tapert, S.F., Granholm, E., & Delis, D.C. (2000). Neurocognitive functioning of adolescents: Effects of protracted alcohol use. *Alcoholism: Clin Exp Res*, 24 (2), 164-171.
- ²⁹ Seitz H.K. (2012). Editorial Alcohol and Breast Cancer. *The Breast*, 21, 426-427.
- ³⁰ STAP (2012). Factsheet Alcohol en het Puberbrein.
- ³¹ STAP (2014). Factsheet Alcohol en Borstkanker.