

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Los efectos carcinogénicos del acetaldehído. Una visión actual



Xaira Jimena Rivera Gutiérrez, Orestes de Jesús Cobos Quevedo
y José María Remes Troche*

Laboratorio de Fisiología y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz, México

Recibido el 14 de abril de 2016; aceptado el 2 de junio de 2016
Disponible en Internet el 29 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Acetaldehído;
Cáncer;
L-cisteína;
Gastritis;
Atrofia

Resumen El acetaldehído asociado con el consumo crónico de bebidas alcohólicas y el tabaco ha sido recientemente clasificado como un carcinógeno del grupo 1 para los seres humanos. Los microbios se consideran responsables de la mayor parte de la producción de acetaldehído derivado del etanol, tanto en la saliva como en el jugo gástrico de pacientes con aclorhidria o infectados por *Helicobacter pylori*. El acetaldehído es el carcinógeno más abundante en el humo del tabaco y fácilmente se disuelve en la saliva durante el fumar. Muchos productos alimenticios y bebidas no alcohólicas son fuentes importantes, pero no reconocidas, de la exposición a acetaldehído. El riesgo acumulado para cáncer, asociado con el aumento de la exposición a acetaldehído, señala la necesidad de una detección a nivel mundial de los niveles de etanol y acetaldehído de bebidas alcohólicas y de alimentos producidos a través de fermentación. Los grupos de riesgo, como pacientes con polimorfismos del gen de las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH) y acetaldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2), infectados por *Helicobacter pylori* o con gastritis atrófica o aclorhidria, deben ser evaluados y educados en este problema de salud. Las formulaciones de L-cisteína para remover el acetaldehído carcinogénico a nivel local, como en el estómago, representan nuevas intervenciones terapéuticas que deben ser estudiadas.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Instituto de Investigaciones Médico Biológicas, Universidad Veracruzana. Iturbide s/n, Col. Flores Magón, Veracruz, Ver, México. CP 94299. Teléfono: 229 2021231.

Correos electrónicos: jose.remes.troche@gmail.com, joremes@uv.mx (J.M. Remes Troche).

KEYWORDS

Acetaldehyde;
Cancer;
L-cysteine;
Gastritis;
Atrophic

The carcinogenic effects of acetaldehyde. A current view

Abstract Acetaldehyde, associated with chronic consumption of alcoholic beverages and smoking, has recently been classified as a Group 1 carcinogen to humans. Microbes are responsible for the bulk of acetaldehyde production from ethanol both in saliva and gastric juice in *Helicobacter pylori*-infected and achlorhydria patients. Acetaldehyde is the most abundant carcinogen in tobacco smoke, and it readily dissolves in the saliva during smoking. Many foodstuffs and 'non-alcoholic' beverages are significant but unrecognised sources of local acetaldehyde exposure. The cumulative cancer risk associated with increasing acetaldehyde exposure suggests the need for worldwide screening of the acetaldehyde levels of alcoholic beverages, as well as the ethanol and acetaldehyde of food produced by fermentation. Risk groups with alcohol dehydrogenase (ADH)-and aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) gene polymorphisms, *H. pylori* infection or achlorhydria atrophic gastritis, or both, should be screened and educated in this health issue. L-cysteine formulations binding carcinogenic acetaldehyde locally in the stomach provide new means for intervention studies.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La identificación de factores etiológicos específicos, posibles grupos de riesgo y mecanismos carcinogénicos es esencial para la prevención del cáncer¹. Por ejemplo, se conoce que en los países occidentales el alcohol y el tabaco son los principales factores de riesgo para las neoplasias de cavidad oral, pulmón, faringe y esófago². Además, existe evidencia convincente que señala que el tabaco es un factor de riesgo independiente también para el cáncer de estómago^{3,4} y el alcohol es un factor de riesgo significativo para el cáncer colorrectal⁵. En octubre de 2009, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluyó que el acetaldehído (asociado con la ingesta de bebidas alcohólicas) es carcinógeno para los seres humanos (grupo 1). Por otra parte, la IARC declaró que la exposición a acetaldehído es resultado de la producción de este a partir del consumo de alcohol y de la formación endógena de etanol⁶.

¿Qué es el acetaldehído?

El acetaldehído (CH₃CHO) es un componente volátil, potente y genotóxico, el cual es sintetizado y detoxificado por la aldehído deshidrogenasa (ALDH), que ha sido utilizado como saborizante de alimentos y bebidas⁷. Surge como subproducto de la fermentación de la levadura durante la producción de bebidas alcohólicas y, mientras que el azúcar es el sustrato primario de la formación de acetaldehído, el metabolismo de los aminoácidos como alanina o la oxidación de etanol también contribuyen a la formación de acetaldehído⁸.

Bajo condiciones anaeróbicas, los microbios que contienen alcohol deshidrogenasa (ADH) son capaces de producir energía a partir de glucosa, esto a través de la fermentación alcohólica. Sin embargo, bajo condiciones aeróbicas o microaeróbicas, la última reacción química mediada por ADH puede dirigirse en dirección opuesta y tener como

producto final acetaldehído⁹⁻¹¹ (fig. 1)¹². La existencia de mutaciones a nivel de polimorfismos de nucleótido único de ADH1B, ADH1C y ALDH2 hacen que la cantidad de la producción o la oxidación del acetaldehído tenga variaciones entre los individuos. Además, la isoenzima CYP2E1 (la cual es inducible por la ingesta crónica de etanol) también tiene polimorfismos de nucleótido único que afectan la actividad enzimática. El aumento de la actividad CYP2E1 no solo conduce a una mayor generación de especies reactivas de oxígeno, sino también a un aumento de la activación de varios procarcinógenos ambientales, presentes en el humo de tabaco y en ciertas dietas, tales como los hidrocarburos policíclicos, hidrazinas y nitrosaminas que requieren CYP2E1 para ser activados. La CYP2E1 también disminuye los niveles tisulares de retinol y ácido retinoico, que tienen funciones importantes en la regulación del crecimiento celular y la transdiferenciación. El acetaldehído puede unirse al ADN, formando aductos estables y especies reactivas de oxígeno. La oxidación del etanol por la catalasa parece ser de importancia secundaria¹².

También se ha demostrado que se puede formar acetaldehído a partir de etanol en situaciones *in vitro* (a través de la incubación de lo obtenido en lavados broncopulmonares), y en experimentos *in vivo* (a partir de voluntarios que utilizaron enjuagues bucales con etanol). En ambas situaciones se sospechó una fermentación de origen bacteriano¹³. Esta teoría se comprobó al proveer, previamente al estudio, un enjuague bucal con clorhexidina, que redujo el contenido de bacterias en la cavidad oral y, por lo tanto, redujo de forma significativa la producción de acetaldehído¹⁴.

Acetaldehído y su papel precancerígeno

El papel precancerígeno del etanol aún no está establecido, a pesar de que se ha postulado que el etanol actúa como un solvente capaz de incrementar la penetración de sustancias corrosivas o precancerígenas. Sin embargo, su primer metabolito, el acetaldehído, ha mostrado

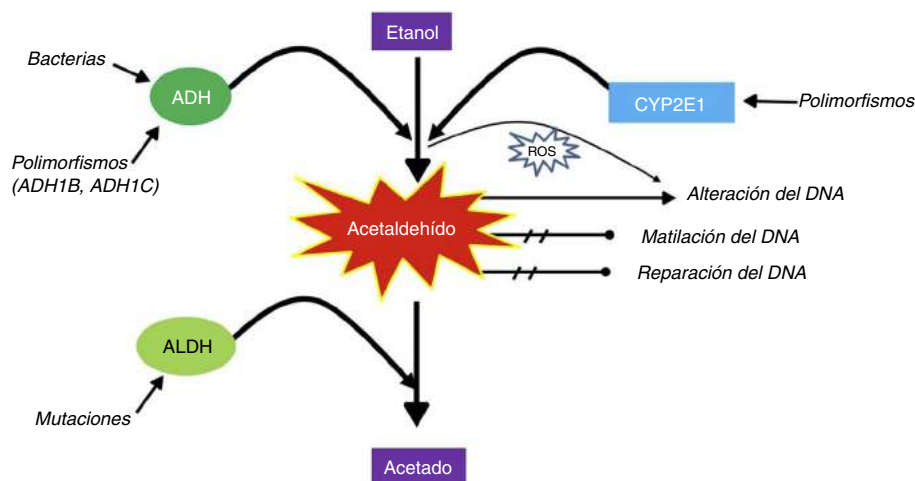


Figura 1 Metabolismo del acetaldehído a partir del etanol.

características mutagénicas y carcinogénicas en estudios *in vitro* e *in vivo* tanto en animales^{15,16} como en células procariontas y eucariotas¹⁷. En estudios previos se ha comprobado que el daño ocurre con concentraciones estimadas de 40 a 1,000 μM de acetaldehído, dosis que son similares a las encontradas en bebidas alcohólicas⁹.

Este compuesto ha mostrado ser capaz de causar mutaciones de punto o de formar enlaces covalentes con el ADN, dando como resultado final carcinogénesis¹⁸. Se considera que interfiere con los mecanismos de reparación del ADN a través de la inhabilitación de la enzima O⁶-metilguanina transferasa, que es sumamente importante en la reparación del daño causado por agentes alcalinizantes e induce mutaciones en el gen supresor tumoral TP53. Dicha alteración genética es bastante común en el desarrollo de diversos tipos de cáncer en humanos, especialmente en el esófago¹⁹ e incluso se ha relacionado con cáncer de mama^{20,21}.

En estudios recientes se ha demostrado que el acetaldehído puede causar modificaciones mutagénicas celulares a partir de una concentración de 100 μM o más¹⁸. Basados en estudios realizados previamente, se ha concluido que el acetaldehído interfiere con los mecanismos de *checkpoint* del ADN, al inhibir las respectivas enzimas reparadoras.

El enlace covalente de ADN y la formación de aductos estables es uno de los mecanismos por los cuales el acetaldehído podría desatar la ocurrencia de errores de replicación en oncogenes²². Así mismo, de acuerdo con estudios previos se cree que puede interferir con la reparación de ADN al inhibir la O⁶-metilguaninatransferasa²³. Además, se ha demostrado que el acetaldehído causa mutaciones puntuales en la guanina-hipoxantina-fosforiltransferasa en los linfocitos humanos²⁴. De la misma forma, se ha considerado que puede inducir cambios de tipo «hermana-hermana» en las cromátides y grandes aberraciones cromosomales²⁵.

Incluso se han realizado estudios *in vitro* con células de tipo CACO-2, donde se demostró que hay una disminución de los bordes en cepillo celulares y disminución en la actividad enzimática, la cual puede afectar propiedades celulares tales como la velocidad de proliferación y la diferenciación celular^{26,27}.

Igualmente, se han estudiado las deficiencias en enzimas características de ciertos grupos poblacionales, por lo que se sabe que las mutaciones en el gen ADH y ALDH2, las cuales afectan a millones de personas en el mundo, proporcionan un excelente modelo de estudio en humanos acerca de la exposición a acetaldehído²⁸. Una mutación puntual en el gen del ALDH2 da como resultado una enzima con una marcada deficiencia para remover el primer metabolito de la oxidación del etanol: el acetaldehído²⁹. Las personas con deficiencia homocigota de ALDH2 (menos del 5% de la población en Asia) evitan el alcohol por el efecto que ocurre una vez iniciado su consumo (experimentan un cuasiefecto «antabuse» [sonrojo, taquicardia, náuseas])³⁰, mientras que aquellas con deficiencia heterocigota de ALDH2 pueden adaptarse y consumir alcohol en cantidades de moderadas a excesivas³¹. Algunos estudios epidemiológicos en genética demuestran que los individuos heterocigotos portadores del genotipo mutado ALDH2 tienden sustancialmente al desarrollo de cáncer esofágico relacionado con el consumo de alcohol^{32,33}. Los portadores de este genotipo procesan el acetaldehído de forma más lenta, lo que contribuye al aumento de los niveles de este en sangre, posteriormente a la ingesta de alcohol^{34,35}. Estudios recientes han mostrado que los individuos con mutación en la enzima ALDH2 tienen 2 o 3 veces mayor nivel de acetaldehído en saliva, esto posterior a la ingesta moderada de alcohol *in vivo*, en comparación con los niveles que se podrían encontrar en alguien con ALDH2 normal²⁸. Por lo tanto, los bebedores crónicos con deficiencia de ALDH2 están expuestos por años o décadas a mayores niveles locales de acetaldehído que alguien con genotipo ALDH2 normal³⁶.

Por último, se ha estudiado de forma intensiva la relación con el consumo crónico de alcohol y tabaco, y se ha concluido que son circunstancias que modifican la flora de la cavidad bucal, la cual puede metabolizar más etanol y modificar el contenido de acetaldehído en la cavidad oral. Igualmente los malos hábitos higiénicos orales y algunos factores ambientales y nutritivos son considerados factores de riesgo importantes, especialmente en países en vías de desarrollo^{37,38} (tabla 1).

Tabla 1 Exposición a acetaldehído por la saliva

Factor de riesgo	Exposición a acetaldehído por la saliva
Bebidas alcohólicas	Después de 3 dosis (0.5 g/kg) de alcohol, la concentración de acetaldehído en la saliva aumenta de 19 a 144 $\mu\text{mol/l}$ y disminuye lentamente en las siguientes 4 h
Acetaldehído como un congénere	Los niveles elevados de acetaldehído (hasta 26 $\mu\text{mol/l}$) encontrados en bebidas de frutas y en algunas bebidas alcohólicas resultan en un aumento de exposición al acetaldehído de hasta 1-2 min después de cada sorbo
Tabaquismo	La concentración promedio de acetaldehído en la saliva durante el acto de fumar es de 260 $\mu\text{mol/l}$ y tiene una duración estimada de 5 min, por lo tanto, la exposición diaria depende del número de cigarrillos fumados
Alcoholismo, tabaquismo crónico y mala higiene dental	El conjunto de estos factores modifica la flora bacteriana de la boca, resultando en mayor producción de acetaldehído. El aumento de la exposición en saliva después de una dosis de alcohol es de 60-75% <i>in vitro</i> y de 100% <i>in vivo</i>
Fumar y consumir alcohol de forma sinérgica	Tienen una acción sinérgica que incrementa hasta 7 veces la exposición a acetaldehído a través de la saliva
Deficiencia de ALDH2	Incrementa de 2 a 3 veces la presencia de acetaldehído en saliva después de la ingesta de alcohol
ADH1B activo en niveles bajos	Disminuye la tasa de eliminación de etanol, lo cual se asocia a mayor exposición a acetaldehído
Niveles altos de ADH1C	Incrementada la exposición a acetaldehído en saliva después de la ingesta de alcohol
Gastritis atrófica, inhibidores de secreción gástrica e infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Un estómago aclorhídrico es fácilmente colonizado por los microbios orales, los cuales producen acetaldehído. Varias cepas de <i>H. pylori</i> también poseen ADH y son capaces de producir acetaldehído
Bebidas no alcohólicas y alimentos	Las bebidas alcohólicas tienen de forma oficial 2.8% o más de alcohol etílico, sin embargo, varias bebidas no alcohólicas y alimentos producidos a través de la fermentación contienen de 0.1 a 2.7% de etanol y hasta 3,000 $\mu\text{mol/l}$ niveles de acetaldehído. Esto resulta en un aumento en la exposición a acetaldehído, especialmente en estómagos aclorhídricos o infectados con <i>H. pylori</i>

La exposición a acetaldehído a partir de orígenes ambientales y genéticos se considera acumulativa e incluye, por lo general, todos los factores de riesgo conocidos para cáncer del tracto digestivo^{38,39}.

Muchas bebidas, bebidas alcohólicas y alimentos contienen altas cantidades de acetaldehído, sin embargo, su rol como carcinógenos aún debe ser estudiado; la concentración de acetaldehído en algunos alimentos y bebidas aún no se reporta, porque es «generalmente considerado seguro»³⁹. Debido a esto, se pueden encontrar alimentos con niveles permisibles de acetaldehído, tales como yogur, kéfir, jugo de manzana, productos con soya, tofu, vegetales fermentados y vinagre, entre otros⁴⁰.

Algunos alimentos producidos a partir de la fermentación pueden contener de 0.1 a 2.5% de etanol o concentraciones mutagénicas de acetaldehído, casi comparables a los 2.8% encontrados en bebidas alcohólicas⁹. Inclusive, se considera la producción de acetaldehído a partir de algunas frutas, y su uso como aditivo para alimentos y como agente aromático⁴⁰.

Ingesta de alcohol y acetaldehído

La microflora de la cavidad oral es el determinante principal de la concentración de acetaldehído en la saliva, pero la fuente principal de acetaldehído es el etanol. El etanol entra a la cavidad oral después de cada sorbo de alcohol, donde la microbiota de la cavidad oral lo metaboliza de forma casi instantánea en acetaldehído. Esta producción puede durar hasta 10 min. La alta concentración de etanol en bebidas

alcohólicas resulta en un pico incrementado de acetaldehído, por lo tanto, en mayor tiempo de exposición⁶.

Después de su consumo oral, el alcohol es absorbido en el sistema portal desde el estómago e intestino delgado; acto seguido es transportado por la circulación; posteriormente al consumo de alcohol, debido a su alto nivel de solubilidad, el etanol es distribuido de forma equitativa en el cuerpo humano²⁸, por lo que el contenido de este en saliva y colon es equiparable al encontrado en el torrente sanguíneo e hígado, donde es procesado y convertido en acetaldehído⁴¹. Sin embargo, comparado con el hígado, el aclaramiento de acetaldehído en saliva y colon es limitado, lo que resulta en niveles de concentración que son considerados precancerígenos para el aparato digestivo⁴².

Bajo condiciones normales no es posible medir la cantidad de acetaldehído en la saliva, sin embargo, concentraciones consideradas cancerígenas pueden ser encontradas en la cavidad oral de forma casi instantánea tras la ingesta de 5 mL o más de una bebida alcohólica⁴³.

Se cree que, a nivel celular, una concentración de alcohol superior al 20% puede llegar a dañar la membrana mucosa, lo cual puede predisponer a una división celular acelerada y regeneración, la cual, subsecuentemente, puede desatar errores en la replicación de ADN^{44,45}.

En experimentos con animales se ha demostrado que la ingesta de alcohol de forma crónica causa hiperplasia e hiperproliferación celular en lengua, epiglotis y

estómago. Por otro lado, se demostró que de forma inhalada ocurren cambios celulares considerados precancerígenos en la mucosa nasal y laríngea^{46,47}.

Hace más de 17 años se manifestó que el riesgo de cáncer del tracto digestivo superior se incrementa hasta 10 veces en personas que consumen alcohol de forma crónica³² y recientemente la evidencia epidemiológica mostró un riesgo relativo de 1.32/100 g de ingesta diaria de alcohol para la asociación entre consumo de alcohol y cáncer gástrico⁴⁸. Sin embargo, también se ha manifestado que las personas con una deficiencia de ALDH tienen niveles más altos de acetaldehído en la sangre y saliva después de la ingesta de alcohol.

Tabaquismo y acetaldehído

En un estudio realizado en Estados Unidos, el consumo de tabaco se asoció con un aumento de riesgo de cáncer esofágico (adenocarcinoma y de células escamosas)⁴⁹, así como con cáncer del cardias. Si bien la relación específica entre cáncer esofágico, tabaquismo y acetaldehído no se encuentra bien estudiada, el acetaldehído también se encuentra en el humo del tabaco, el cual es un agente altamente soluble en agua y, por lo tanto, se disuelve en la saliva, la cual da una concentración de 250 μM , que perdura mientras se continúe fumando. Actualmente se sabe que el riesgo relativo de cáncer oral, faríngeo y laríngeo es de 3.9 en personas que consumen 10-19 g/día y de 15.4 en personas que fuman más de 30 g al día de tabaco. Se estima que el riesgo de cáncer oral es 7-10 veces más alto en fumadores que en personas que nunca han fumado⁵⁰.

Acetaldehído en el tracto digestivo

Algunos microbios natos de la cavidad oral son capaces de metabolizar el etanol en acetaldehído, pero su capacidad de aclaramiento es limitada, esto lleva a la acumulación de acetaldehído en la saliva después del consumo de alcohol o tabaco. Después, a través del mecanismo de deglución, el acetaldehído presente en la saliva se transporta a la mucosa de la faringe, al esófago y, por consiguiente, al estómago⁵¹. Intervienen en el acto otros factores como lo es la calidad de la higiene en cavidad bucal y el grado de consumo de bebidas alcohólicas^{52,53}.

La mucosa de la cavidad oral y el esófago han demostrado tener alta función de K ADH, pero carecen de actividad de K ALDH2, factores que favorecen la acumulación de acetaldehído en la saliva y en el tracto digestivo superior. Durante el consumo de alcohol un importante mecanismo es la formación de acetaldehído local por la microbiota oral o intestinal, cuyo papel carcinogénico es independiente de los niveles encontrados en sangre. A nivel celular se inducen respuestas importantes, las cuales se cree que están implicadas en el desarrollo de cáncer. Esto explica la predilección de este metabolito en el cáncer del tracto gastrointestinal superior y en diversos tumores de cabeza y cuello^{10,28}.

La formación de acetaldehído a partir de etanol de forma microbiana comienza en la cavidad oral en segundos y hasta 10 min después de cada trago de bebida alcohólica o alimento que contenga etanol o acetaldehído. Dependiendo de la capacidad de vaciamiento gástrico, del nivel de

infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) o de un estómago aclorhídrico, este puede estar expuesto a este mecanismo de acetaldehído por horas⁵⁴.

Gastritis atrófica, infección por *Helicobacter pylori* y acetaldehído

Uno de los factores de riesgo más importantes para cáncer gástrico es la existencia de una gastritis atrófica, ya sea por infección por *H. pylori* o por un desorden autoinmune⁵⁵; muchas teorías de los mecanismos patogénicos detrás del riesgo de cáncer gástrico en pacientes con gastritis atrófica han sido publicadas, pero no hay una explicación final.

Sin embargo, una de las teorías mejor establecidas señala que una disminución en la secreción de ácido gástrico se encuentra relacionada con la mayor colonización de microbios en el jugo gástrico⁵⁶, y que esto se debe a que la atrofia facilita la colonización de la cavidad estomacal por bacterias orales, asociándose a la producción endógena de acetaldehído derivado, ya sea de etanol o de fermentación de glucosa. El sobrecrecimiento bacteriano en el cuerpo gástrico y en el duodeno es un hallazgo común dentro de las personas que consumen inhibidores de la bomba de protones o inhibidores H2 a largo plazo. Situación que también ha sido observada en la gastritis atrófica^{57,58}.

En situaciones como el sobrecrecimiento bacteriano o infección por levaduras se cree que la producción de etanol endógeno en el intestino a través de la fermentación es mediada por la producción de ADH por la microflora. Esta teoría ha sido confirmada bajo condiciones tanto aeróbicas como anaeróbicas, y se sabe que, ante la presencia de alcohol, la ADH producida por la microflora intestinal activa una reacción en dirección opuesta, que resulta en una producción marcada de acetaldehído, en estudios *in vitro* e *in vivo* con animales y humanos⁵⁹⁻⁶¹.

Väkeväinen et al.⁵⁵, en un estudio *in vivo*, demostraron en 5 voluntarios sanos y en 7 pacientes con gastritis atrófica que después de una infusión por vía nasogástrica de etanol, la concentración de acetaldehído era de 4.5 veces (a los 30 min) y 6.5 veces (a los 60 min) mayor en los pacientes con gastritis que en los controles. En este mismo estudio también se analizaron las concentraciones *in vitro* de acetaldehído en jugo gástrico posteriores a la incubación con etanol obtenidas de 14 pacientes y 16 controles y se encontró que hubo una diferencia de 7.6 veces más en los pacientes que en los controles. Otro hallazgo interesante fue el hecho de que una amplia selección de especies de bacterias provenientes de la cavidad oral, enterobacterias y levaduras fueron encontradas en el jugo gástrico. Los autores concluyen que la inducción microbiana de acetaldehído a partir de etanol puede ser un cofactor en el desarrollo de cáncer gástrico en pacientes con gastritis atrófica.

Como se mencionó anteriormente, la eliminación de acetaldehído puede depender de cuestiones genéticas como la deficiencia de ALDH2 (presente en el 30-50% de la población asiática oriental), lo que incrementa de forma significativa el riesgo para los cánceres del tracto digestivo superior, cabeza y cuello. Sin embargo, la evidencia en cáncer de estómago es limitada. Maejima et al.⁶², en un estudio excepcional, evaluaron a 10 pacientes con actividad normal de ALDH2 y a 10 sujetos deficientes de ALDH2, a los cuales se

Tabla 2 Exposición carcinógena a acetaldehído y acciones preventivas

Factor de riesgo	Exposición a acetaldehído en la saliva	Prevención
<i>Ingesta de alcohol</i>		
Efecto instantáneo	Producción microbiana de Ach comienza de forma instantánea y continúa por al menos 10 min ⁴³	Evitar bebidas alcohólicas fuertes, consumir agua entre bebidas
Efecto prolongado	Producción microbiana de Ach se mantiene mientras el etanol continúe presente en la saliva ⁹	Evitar el consumo crónico o excesivo de alcohol
Acetaldehído como congénero	Tiene un pico de aproximadamente 1-2 min en la saliva ^{43,69}	Evitar bebidas alcohólicas con concentración de Ach
<i>Tabaquismo</i>	Niveles de Ach mutagénico en saliva ⁵³	Dejar o reducir el consumo de tabaco
<i>Mala higiene bucal, alcoholismo y tabaquismo crónico</i>	Modifica la flora bacteriana de la cavidad bucal, produciendo más Ach a partir de etanol en experimentos tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> ^{53,70}	Cuidar higiene bucal
<i>Fumar y consumir alcohol de forma sincrónica</i>	Efecto sinérgico sobre la exposición a Ach ⁵³	Evitar el consumo de ambos, usar L-cisteína ^{66,67}
<i>Deficiencia de ALDH2</i>	Aumento de 2 a 3 veces en la concentración de Ach en la saliva después de la ingesta de alcohol ^{35,71,72}	Realizar cribado e implementar campañas educativas en grupos de riesgo
<i>ADH1B de baja actividad</i>	Disminución en la tasa de eliminación de etanol, que resulta en prolongada exposición de Ach de origen microbiano ⁷³	Realizar cribado e implementar campañas educativas en grupos de riesgo
<i>Homocigotos para ADH1C de alta actividad</i>	Incremento en los niveles de Ach en saliva después de la toma de alcohol ⁷⁴	Realizar cribado e implementar campañas educativas en grupos de riesgo
<i>Gastritis atrófica, inhibidores de la secreción de ácido gástrico</i>	El estómago aclorhídrico es fácilmente colonizado por microbios de la cavidad oral, que producen acetaldehído a partir del etanol y glucosa ⁵⁵ .	Realizar cribado e implementar campañas educativas en grupos de riesgo, usar L-cisteína ⁶⁸
<i>Infección por H. pylori</i>	<i>H. pylori</i> es capaz de producir Ach a partir del etanol ⁷⁵	Realizar cribado e implementar campañas educativas en grupos de riesgo
<i>Bebidas sin alcohol y alimentos</i>	Las bebidas no alcohólicas y alimentos que son producidos por fermentación pueden llegar a tener bajos niveles de etanol y Ach mutagénico ^{40,76-79}	Regulación en los alimentos y educación al consumidor, a nivel poblacional e individual

Ach: acetaldehído.

les midió la concentración de acetaldehído en 3 situaciones: 1) basal), 2) posterior a la administración de rabeprazol 10 mg b.i.d por 7 días y 3) antes y después de la administración de cápsulas de 200 mcg de L-cisteína y una infusión con etanol. En este estudio se demostró por primera vez que la deficiencia de ALDH2 resulta en aumento notable de la exposición de la mucosa gástrica a acetaldehído después de la administración intragástrica de alcohol (5.6 veces más que en los no deficientes). Este hallazgo proporciona evidencia concreta de una relación causal entre el acetaldehído y la carcinogénesis gástrica. Una explicación plausible es que el primer paso en la metabolización del alcohol se realiza en el estómago, ya que la mucosa gástrica expresa la enzima ADH, que cataliza la oxidación del etanol a acetaldehído, especialmente a las altas concentraciones de etanol que prevalecen en el estómago después de terminado el consumo de bebidas alcohólicas^{55,63}. La mucosa gástrica también posee la enzima ALDH2, indispensable para la eliminación de acetaldehído. En los pacientes deficientes de ALDH2, la eliminación de acetaldehído derivado del etanol

se reduce, lo que resulta en su acumulación en el jugo gástrico. También los autores demuestran que, además de la deficiencia de la enzima ALDH2, el uso de inhibidor de la bomba de protones causa cambios independientes en los niveles de acetaldehído (de 1.5 a 3 veces más) y jugo gástrico salival, lo que indica que el acetaldehído intragástrico es regulado a nivel local por las enzimas de la mucosa gástrica, pero también por bacterias que colonizan un estómago con aclorhidria.

Así pues, la intervención del acetaldehído en esta cascada de progresión a cáncer gástrico (gastritis atrófica-metaplasia-displasia-cáncer) puede ser determinante,; sin embargo, en la actualidad es muy poco conocido este concepto.

¿Cómo disminuir la exposición a acetaldehído?

La exposición a acetaldehído puede reducirse notablemente tanto a nivel individual como a nivel poblacional.

Es importante recordar que en ambos casos la exposición a acetaldehído es acumulativa y depende tanto del medio ambiente como de factores genéticos⁶⁴ (tabla 2). A nivel poblacional restringir, limitar y disminuir el consumo de tabaco y alcohol debe seguir siendo la medida más importante. Por otra parte, debería ser prioritario implementar medidas de regulación y orientación de los consumidores en todo el mundo, para la detección de los niveles de etanol y acetaldehído de miles de bebidas y productos alimenticios. La higiene oral se puede mejorar en muchos aspectos, sobre todo en los consumidores crónicos de alcohol y tabaco. Debe también hacerse hincapié en la identificación de los grupos de alto riesgo como aquellos con polimorfismos del gen ADH y ALDH2. Los pacientes con gastritis atrófica, hipo- o aclorhidria deberían someterse a un tamizaje pero también habría que concienciarlos sobre los posibles riesgos que conlleva una exposición acumulativa de acetaldehído⁶⁴.

Desde el punto de vista farmacológico, se ha demostrado que la L-cisteína, un aminoácido no esencial, puede reaccionar covalentemente con el acetaldehído carcinogénico para formar una molécula más estable, la cual no es tóxica, el 2-metil-tiazolidina-4-ácido carboxílico⁶⁵. Este compuesto inerte y no tóxico es eliminado del cuerpo a través de las heces y la orina, sin ser absorbido en la circulación sanguínea.

Varias formulaciones de L-cisteína se han probado con la finalidad de disminuir el potencial tóxico del acetaldehído. Por ejemplo, una tableta masticable que libera lentamente cisteína es capaz de remover hasta 2/3 del acetaldehído salival derivado de las bacterias de la cavidad oral después de la ingesta de alcohol⁶⁶. En otro estudio del mismo grupo de autores, se vio que el uso de una goma de mascar que contiene 5 mg de L-cisteína es capaz de eliminar el acetaldehído casi en su totalidad después de fumar⁶⁷. Más recientemente se ha demostrado que cápsulas de 100 mg de L-cisteína pueden usarse para disminuir las concentraciones de acetaldehído en el jugo gástrico de pacientes con aclorhidria o gastritis atrófica⁶⁸.

Se ha demostrado que la administración de esta formulación es capaz de disminuir hasta un 63% la concentración de acetaldehído comparada con el placebo.

Conclusiones

El acetaldehído derivado de la oxidación microbiana o de la mucosa proveniente del humo del tabaco, de las bebidas alcohólicas o de los alimentos interactúa con el tracto digestivo superior de los humanos y produce un efecto carcinógeno acumulativo. Medidas de prevención, detección y tratamiento oportuno en sujetos de alto riesgo ante la exposición de este carcinógeno tipo I deberían implementarse y difundirse.

El etanol se metaboliza a acetaldehído vía la ADH y vía la citocromo P450 2E1 (CYP2E1). Posteriormente, el acetaldehído se metaboliza vía la ALDH a un acetato, el cual no es tóxico. La metabolización de ADH a acetaldehído puede estar mediada por bacterias y depende de polimorfismos; por ejemplo, la cinética de producción es diferente entre los sujetos ADH1B y ADH1C. El acetaldehído se considera tóxico, carcinogénico y mutagénico por sus efectos directos sobre inhibir la reparación y metilación del ADN,

además de tener un efecto directo sobre este. Además, la oxidación de acetaldehído mediante la CYP2E1 produce especies reactivas de oxígeno⁵ que afectan el ADN.

Conflicto de intereses

Dr. José María Remes-Troche es Miembro del Consejo Asesor de Takeda Pharmaceuticals, Alfa-Wasserman y Janssen. Ponente para Nycomed-Takeda, Astra-Zeneca y Bristol-Myers-Squibb. Los demás autores no tienen conflictos de interés.

Referencias

1. Ferley J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Cancer incidence and mortality worldwide. IARC Cancer Base N. ° 10. 2010 ed. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2008.
2. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev.* 2008;17:340-4.
3. Chao A, Thun M, Henley J, Jacobs E, McCullough M, Calle E. Cigarette smoking, use of other tobacco products and stomach cancer mortality in US adults: The Cancer Prevention Study. *II Int J Cancer.* 2002;101:380-90.
4. Gonzales C, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer.* 2003;107:629-33.
5. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group: Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol.* 2007;8:292-3.
6. Secretan B, Straif K, Baan R. A review of human carcinogenesis-Part E: Tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 2009;110:1033-4.
7. Liu S, Pilone G. An overview of formation and roles of acetaldehyde in winemaking with emphasis on microbiological implications. *Int J Food Sci Technol.* 2000;35:49-61.
8. Jackson R. Wine science: Principles, practice, perception. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2000.
9. Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: Methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis.* 1997;18:101-5.
10. Jokelainen K, Siitonen A, Jousimies-Somer H, Nosova T, Heine R, Salaspuro M. In vitro alcohol dehydrogenase mediated acetaldehyde production by aerobic bacteria representing normal colonic flora in man. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20(967-72):967.
11. Salaspuro V, Nyfors R, Heine R, Siitonen A, Salaspuro M, Jousimies-Somer H. Ethanol oxidation and acetaldehyde production in vitro by human intestinal strains of *Escherichia coli* under aerobic, microaerobic and anaerobic conditions. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:967-73.
12. Seitz H, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:599-612.
13. Miyakawa H, Baraona E, Chang J, Lesser M, Lieber C. Oxidation of ethanol to acetaldehyde by bronchopulmonary washings: Role of bacteria. *Alcohol Clin Exp Res.* 1986;10:517-20.
14. Pikkarainen P, Baraona E, Jauhonen P, Seitz H, Lieber C. Contribution of oropharynx microflora and of lung microsomes to acetaldehyde in expired air after alcohol ingestion. *J Lab Clin Med.* 1981;97:631-6.
15. Dellarco V. A mutagenicity assessment of acetaldehyde. *Mutat Res.* 1988;195:1-20.
16. Homann N, Kärkkäinen P, Koivisto T, Nosova T, Jokelainen K, Salaspuro M. Effects of acetaldehyde on cell regeneration and

- differentiation of the upper gastrointestinal tract mucosa. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1962–7.
17. Pöschl G, Seitz H. Alcohol and cancer. *Alcohol.* 2004;39(3):155–65.
 18. Theruvathu J, Jaruga P, Nath R, Dizdaroglu M, Brooks P. Polyamines stimulate the formation of mutagenic 1, N2-propanodeoxyguanosine adducts from acetaldehyde. *Nucleic Acids Res.* 2005;33:3513–20.
 19. Paget V, Lechevrel M, Sichel F. Acetaldehyde-induced mutational pattern in the tumour suppressor gene TP53 analysed by use of a functional assay, the FASAY (functional analysis of separated alleles in yeast). *Mutat Res.* 2008;652(1):12–9.
 20. Castro G, de Castro C, Maciel M, et al. Ethanol-induced oxidative stress and acetaldehyde formation in rat mammary tissue: Potential factors involved in alcohol drinking promotion of breast cancer. *Toxicology.* 2006;15(219):208–19.
 21. Terry M, Gammon M, Zhang F, Knight J, Wang Q, Britton J, et al. ADH3 genotype, alcohol intake and breast cancer risk. *Carcinogenesis.* 2005;27(4):840–7.
 22. Fang J, Vaca C. Development of a 32P-postlabelling method for the analysis of adducts arising through the reaction of acetaldehyde with 2'-deoxyguanosine-3'-monophosphate and DNA. *Carcinogenesis.* 1995;16:2177–85.
 23. Espina N, Lima V, Lieber C, Garro A. In vitro and in vivo inhibitory effect of ethanol and acetaldehyde on O-methylguanine transferase. *Carcinogenesis.* 1988;9:761–6.
 24. He S, Lambert B. Acetaldehyde-induced mutation at the hprt locus in human lymphocytes in vitro. *Environ Mol Mutagen.* 1990;16:57–63.
 25. Helander A, Lindahl-Kiessling K. Increased frequency of acetaldehyde-induced sister chromatid exchanges in human lymphocytes treated with an aldehyde dehydrogenase inhibitor. *Mutat Res.* 1991;264:103–7.
 26. Koivisto T, Salaspuro M. Effects of acetaldehyde on brush border enzymes activities in human colon adenocarcinoma cell line Caco-2. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997;21:1599–605.
 27. Koivisto T, Salaspuro M. Acetaldehyde alters proliferation, differentiation and adhesion properties of human colon adenocarcinoma cell line Caco-2. *Carcinogenesis.* 1998;19:2031–6.
 28. Salaspuro M. Acetaldehyde, microbes, and cancer of the digestive tract. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003;40:183–208.
 29. Yoshida A, Hsu L, Yasunami M. Genetics of human alcohol-metabolizing enzymes. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 1991;40:255–87.
 30. Higuchi S, Matsushita S, Murayama M, Takagi S, Hayashida M. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk of alcoholism. *Am J Psychiatry.* 1995;152:1219–21.
 31. Enomoto N, Takase S, Yasuhara M, Takada A. Acetaldehyde metabolism in different aldehyde dehydrogenase-2 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res.* 1991;15:141–4.
 32. Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis.* 1998;19:1383–7.
 33. Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, Higuchi S, Hayashida M, Ishii H. Esophageal cancer and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5:99–102.
 34. Mizoi Y, Ijiri I, Tatsuno Y, et al. Relationship between facial flushing and blood acetaldehyde levels after alcohol intake. *Pharmacol Biochem Behav.* 1979;10(2):303–11.
 35. Väkeväinen S, Tillonen J, Agarwal D, Srivastava N, Salaspuro M. High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: Strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24(6):873–7.
 36. Tanabe H, Ohhira M, Ohtsubo T, Watari J, Yokota K, Kohgo Y. Genetic polymorphism of aldehyde dehydrogenase 2 in patients with upper aerodigestive cancer. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23:175–205.
 37. Abnet C, Kamangar F, Islami F, Nasrollahzadeh D, Brennan P, Aghcheli K. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:3062–8.
 38. Tran G, Sun X, Abnet C, Fan J, Dawsey S, Dong Z. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer.* 2005;113:456–63.
 39. JEFCA. Saturated aliphatic acyclic linear primary alcohols, aldehydes and acids. En: WHO Food Additive Series 40, editor. Ginebra: WHO; 1998. pp. 148–188.
 40. Feron V, Til H, de Vrijer F, Woutersen R, Cassee F, van Bladereen P. Aldehydes: Occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mutat Res.* 1991;259:363–85.
 41. Jones A. Distribution of ethanol between saliva and blood in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1979;6:53–9.
 42. Salaspuro M. Microbial metabolism of ethanol and acetaldehyde and clinical consequences. *Addict Biol.* 1997;2:35–46.
 43. Linderborg K, Salaspuro M, Väkeväinen S. A single sip of a strong alcoholic beverage causes exposure to carcinogenic concentrations of acetaldehyde in the oral cavity. *Food Chem Toxicol.* 2011;49:2103–6.
 44. Cohen S, Ellwein L. Cell proliferation in carcinogenesis. *Science.* 1990;249:1007–11.
 45. Salo J. Ethanol-induced mucosal injury in rabbit oesophagus. *Scand J Gastroenterol.* 1983;18:713–21.
 46. Feron V, Kruysse A, Woutersen R. Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapor alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1982;18:13–31.
 47. Woutersen R, Appelmann L, van Garderen-Hoetmer A, Feron V. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats III. Carcinogenicity study. *Toxicology.* 1986;41:213–31.
 48. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer.* 2001;85:1700–5.
 49. Freedman N, Abnet C, Leitzman M, et al. A prospective study of tobacco, alcohol and risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol.* 2007;165:1424–33.
 50. Warnakulasuriya S, Sutherland G, Scully C. Tobacco, oral cancer and treatment of dependence. *Oral Oncol.* 2005;41(244–260.).
 51. Salaspuro M. Interrelationship between alcohol, smoking, acetaldehyde and cancer. *Novartis Found Symp.* 2007;285:80–9.
 52. Homann N, Tillonen J, Rintamäki H, Salaspuro M, Lindqvist C, Meurmann JH. Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: A possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. *Oral Oncol.* 2001;37:153–8.
 53. Salaspuro V, Salaspuro M. Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde concentration in saliva. *Int J Cancer.* 2004;111:480–3.
 54. Salaspuro M. Acetaldehyde and gastric cancer. *J Dig Dis.* 2011;12(2):51–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00480.x>.
 55. Väkeväinen S, Mentula S, Nuutinen H, et al. Ethanol-derived microbial production of carcinogenic acetaldehyde in achlorhydric atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37: 648–55.
 56. Gray A, Shiner M. Influence of gastric pH on gastric and jejunal flora. *Gut.* 1967;8:574–81.
 57. Thorens J, Froehlich F, Schwizer w. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: A prospective randomised doubled blind study. *Gut.* 1996;39:54–9.
 58. Verdu E, Viani F, Armstrong D. Effect of omeprazole on intragastric bacterial counts, nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds. *Gut.* 1994;35:455–60.

59. Baraona E, Julkunen R, Tannenbaum L, Lieber C. Role of intestinal bacterial overgrowth in ethanol production and metabolism in rats. *Gastroenterology*. 1986;90:103–10.
60. Kaji H, Asanuma Y, Yahara O. Intragastrointestinal alcohol fermentation syndrome: Report of two cases and review of the literature. *J Forensic Sci Soc*. 1984;24:461–71.
61. Reid M, Fewson C. Molecular characterization of microbial alcohol dehydrogenases. *Crit Rev Microbiol*. 1994;20:13–56.
62. Maejima R, Lijima K, Kaihovaara P, et al. Effects of ALDH2 genotype, PPI treatment and L-cysteine on carcinogenic acetaldehyde in gastric juice and saliva after intragastric alcohol administration. *PLoS ONE*. 2015;10(4):1–17.
63. Väkeväinen S, Tillonen J, Salaspuro M, Jousimies-Somer H, Nuutinen H, Färkkilä M. Hypochlorhydria induced by a proton pump inhibitor leads to intragastric microbial production of acetaldehyde from ethanol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1511–8.
64. Salaspuro M. Interactions of alcohol and tobacco in gastrointestinal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(2):135–9.
65. Sprince H, Parker C, Smith C, Gonzalez L. Protective action of ascorbic acid and sulfur compounds against acetaldehyde toxicity: Implications in alcoholism and smoking. *Agents Actions*. 1975;5:164–73.
66. Salaspuro V, Hietala J, Kaihovaara P, Pihlajarinne H, Marvola M, Salaspuro M. Removal of acetaldehyde from saliva by a slow-release buccal tablet of L-cysteine. *Int J Cancer*. 2002;97:361–4.
67. Salaspuro V, Hietala J, Marvola M, Salaspuro M. Eliminating carcinogenic acetaldehyde by cysteine from saliva during smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:146–9.
68. Linderborg K, Marvola T, Marvola M, Salaspuro M, Färkkilä M, Väkeväinen S. Reducing carcinogenic acetaldehyde exposure in the achlorhydric stomach with cysteine. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;10:1751–2980.
69. Lachenmeier D, Kanteres F, Rehm J. Carcinogenicity of acetaldehyde in alcoholic beverages: risk assessment outside ethanol metabolism. *Addiction*. 2009;104(4):533–50.
70. Homann N, Tillonen J, Meurman J, et al. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: A microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis*. 2000;21:663–8.
71. Yokoyama A, Tsutsumi E, Imazeki H, et al. Salivary acetaldehyde concentration according to alcoholic beverage consumed and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(9):1607–14.
72. Väkeväinen S, Tillonen J, Salaspuro M. 4-methylpyrazole decreases salivary acetaldehyde levels in ALDH2-deficient subjects but not in subjects with normal ALDH2. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25:829–34.
73. Yokoyama A, Tsutsumi E, Imazeki H, Suwa Y, Nakamura C, Yokoyama T. Contribution of the alcohol dehydrogenase-1B genotype and oral microorganisms to high salivary acetaldehyde concentration in Japanese alcoholic men. *Int J Cancer*. 2007;121:1047–54.
74. Visapää J, Götte K, Benesova M, et al. Increased cancer risk in heavy drinkers with the alcohol dehydrogenase 1C*1 allele, possibly due to salivary acetaldehyde. *Gut*. 2004;53:871–6.
75. Salmela K, Roine R, Höök-Nikanne J, Kosunen T, Salaspuro M. Acetaldehyde and ethanol production by *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29:309–12.
76. Uebelacker M, Lachenmeier D. Quantitative determination of acetaldehyde in food using automated digestion with stimulated gastric fluid followed by headspace gas chromatography. *J Autom Methods Manag Chem*. 2011;2011:1–13.
77. Rabl W, Liniger B, Sutter K, Sigrist T. Ethanol content of kefir water. *Blutalkohol*. 1994;31:76–9.
78. Miyake T, Shibamoto T. Quantitative analysis of acetaldehyde in foods and beverages. *J Agric Food Chem*. 1993;41:1968–70.
79. Ott A, Germond J, Baumgartner M, Chaintreau A. Aroma comparisons of traditional and mild yogurts: Headspace gas chromatography quantification of volatiles and origin of alpha diketones. *J Agric Food Chem*. 1999;47:2379–85.