

A cura di G. Aimone, F. Jona, A. Maina, R. Mancinelli, A. Venni

Alcol e salute

L'ambiguità del bere moderato

A.R.C.A.T Liguria

Associazione dei Club degli Alcolisti in Trattamento

Vico di Mezzagalera 4r - 16123 Genova

Alcol e salute

L'ambiguità del bere moderato

aggiornamento 2011

gli autori:

Dott. Giovanni Aimone

Dirigente I livello Medicina Interna Ospedale di Saluzzo,
Specialista in Igiene e Medicina Preventiva
e-mail: aimovine@tin.it

Prof. Eugenio Jona

Primario Emerito Medicina Interna Ospedale di Bra,
Specialista in Medicina Interna e Cardiologia.
e-mail: jonabrandi@fastwebnet.it

Dott. Aldo Maina

Servizio di Medicina Interna Ospedale Sant'Anna. C. Spezia 60 10126 Torino.
e-mail aldomaina1@virgilio.it

Dott. Rosanna Mancinelli

Centro Nazionale Sostanze Chimiche Istituto Superiore di Sanità,
Viale Regina Elena 299, 00161 Roma
e-mail rosanna.mancinelli@iss.it

Dott. Armando Vanni

già Primario Medicina Interna Ospedale di Bra,
Specialista in Gastroenterologia e Oncologia Clinica
e-mail: vannisulla@alice.it

Ringraziamenti

(al CSV Società Solidale, al pres. dell'Ordine, all'ARCAT, ai colleghi che ci leggeranno, ai nostri amici dei club e alle loro famiglie...).

© ACAT Bra - 2011

Finito di stampare nel mese di Settembre 2011
dalla Comunecazione snc- Strada San Michele 83 - 12042 Bra (CN)

Alcol e salute

L'ambiguità del bere moderato

aggiornamento 2011

G. Aimone, E. Jona, A. Maina, R. Mancinelli, A. Vanni



Indice

L'impatto delle bevande alcoliche (G. Aimone)	7
L'epidemiologia dei problemi alcool correlati: osservazioni generali su una questione complessa (G. Aimone).	13
Bere moderato:	
Alcool e cuore (E. Jona)	19
Alcool e tumori (E. Jona)	27
Alcool e fegato (A. Vanni)	33
Alcool e gravidanza (A. Maina e R. Mancinelli)	37

Presentazione

presidente dell'O. dei Medici di Cuneo

Presentazione

L. Bruno
presidente ARCAT Piemonte

È con grande soddisfazione che presento, unitamente al gruppo formazione dell'ARCAT Piemonte, questo lavoro nato dall'impegno e dalla competenza di alcuni professionisti dell' area sanitaria; alcuni di essi lavorano da tempo nel sistema ecologico-sociale, a contatto stretto con le famiglie sofferenti a causa dell' alcool, e si confrontano regolarmente con il disorientamento che emerge da una quantità di informazioni più o meno scientifiche a volte ambigue o parziali, prodotta e divulgata attraverso i mass media, che occorre riconsiderare in modo critico. L'obbiettivo del lavoro è stato quello di predisporre uno strumento di aggiornamento per i medici rigoroso e completo, ma di facile consultazione.

Con l'auspicio che da una maggiore consapevolezza e una più corretta informazione degli operatori sanitari derivi un beneficio per tutti, auguro buona lettura.

L'IMPATTO DELLE BEVANDE ALCOLICHE

Non importa che questa opinione sia vera, l'importante è che venga ritenuta tale.

C. S. Peirce, Le leggi dell'ipotesi (Bompiani 2003)

Non men che saver, dubbiar m'aggrata.

(Dante, Inferno XI, 93)

L'impatto delle bevande alcoliche sulla società occidentale è stato caratterizzato negli ultimi decenni da alcuni fenomeni relativamente nuovi rispetto al passato. In primo luogo se ne è, almeno apparentemente, parlato assai di più, anche se in parte questo fatto sembra conseguente ad una più ampia diffusione dei mezzi di comunicazione; inoltre, alla maggiore attenzione da parte della società sono conseguite alcune azioni politico-legislative che hanno certamente costituito una svolta rispetto al passato.

Fino a qualche tempo fa la normativa riguardante l'uso di alcolici era limitata ad alcuni articoli del codice penale, concernenti per lo più l'ubriachezza pubblica e la vendita delle bevande alcoliche, e ad alcune norme del codice della strada; recentemente invece, specie nell'ultimo decennio, nuove leggi e specifiche norme sono intervenute sia a regolare alcuni aspetti del consumo in determinate circostanze, quali ad esempio guida e lavoro (L. 125/2001 e relativo decreto attuativo del 16.3.2006, L.214/2003, L.160/2007, D. Lgs.81/2008, D.L.92/2008, L.125/2008, ecc.), sia a ridefinire l'uso di bevande alcoliche come argomento degno di approfondimento e di studio.

L'attenzione dei media, dell'opinione pubblica, e più in generale della società e della politica, si è diretta principalmente verso due temi, in parte connessi, ossia da un lato il consumo giovanile e dall'altro le conseguenze del bere sulla guida di veicoli e in generale su attività rischiose; entrambi questi aspetti sono correlati agli effetti acuti

dell' alcool, mentre un pari interesse non si è finora manifestato per quanto concerne l'uso cronico di alcolici; in Italia l'andamento dei consumi, e quindi prevedibilmente l'andamento delle conseguenze dell'uso di alcolici, appare stabile da almeno due decenni ⁽¹¹⁾, si colloca intorno agli 8.5 l di alcol anidro /anno/abitante, e non sembra variato per effetto delle nuove normative o dell'accresciuto interesse. Nello stesso tempo è stata prodotta una ampia letteratura scientifica riguardante gli effetti delle bevande alcoliche sulla salute umana, di variabile qualità e che ha dato origine ad ulteriori discussioni, non risolte da numerose reviews e metanalisi ⁽⁷⁾, in particolare per quanto concerne gli effetti sul rischio cardiovascolare. I contenuti di tale letteratura, per quanto in parte controversi - è stato tra l'altro evidenziato come alcune delle ricerche siano poi risultate a posteriori viziate da conflitti di interesse degli autori ⁽¹⁰⁾ - hanno comunque chiarito diverse caratteristiche degli alcolici con significative implicazioni per la salute umana; questo insieme di conoscenze non è stato fatto proprio dalla comunità medica né dai decisori delle politiche sanitarie, né tanto meno è stato divulgato e portato alla conoscenza del pubblico se non per alcuni aspetti più appariscenti utilizzati attraverso grossolane semplificazioni per sostenere interessi produttivi e commerciali, senza mettere tuttavia in discussione, come sottolineato in un recente libro ⁽²⁾, il paradigma ideologico corrente e consolidato che accompagna da sempre l'uso di alcolici nelle società occidentali.

Si ritiene di dover sottolineare alcuni punti critici:

1. La percezione comune è unanime nel considerare la presenza di una soglia di consumo (occasionale o abituale) di alcolici, peraltro mai definita in modo univoco, al di sotto della quale non esiste alcun rischio. Il rapporto tra il consumo alcolico e la maggior parte dei danni per la salute ha un andamento lineare; questo ha rilevanza ad esempio per l'oncogenesi, ma non solo: la compromissione neurosensoriale che viene correntemente denominata stato di ebbrezza viene fatta abitualmente riferire al di sopra della soglia legale per la guida, mentre le ricerche ⁽¹²⁾ hanno documentato un aumento di varie volte per il rischio di incidenti stradali mortali a livelli alcolemici ben al di sotto del limite vigente in Italia (in generale 0.5‰). Ovvio-

- mente per consumi bassi, rischi bassi (ma non assenti).
2. Per quanto concerne il rapporto tra uso di alcolici e guida di veicoli appare sconcertante come la soglia legale per la guida sia assai diversa da un paese all'altro, variando, in base ai dati disponibili, da 0 a 0.8 ‰ (vedi tabella che segue); sembra evidente che a determinare questi limiti non siano considerazioni di ordine fisiologico o biochimico, ma un compromesso tra la difesa della salute pubblica e le pressioni del mondo produttivo, che vede i propri interessi in pericolo qualora emerga con maggiore chiarezza come il bere sia un comportamento a rischio e che debba essere sottoposto a limitazioni. Va aggiunto che in Italia le norme vigenti non consentono la guida con alcun consumo di alcolici ai neopatentati e ai guidatori professionali (art. 15 L. 125/2001 e succ.).

<i>Soglia legale per la guida in alcuni paesi (norme generali):</i>	Soglia legale in g/l:
Gran Bretagna, Irlanda, Malta, Messico, Nuova Zelanda, Singapore, Stati Uniti	0.8
Argentina, Australia, Austria, Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Italia, Olanda, Portogallo, Spagna, Svizzera, Turchia	0.5
Giappone, India, Russia, Uruguay	0.3
Israele, Norvegia, Polonia, Svezia, Ungheria	0.2
Brasile, Croazia, Repubblica Ceca, Romania, Slovacchia	0

3. Da diversi anni sono state emanate norme che hanno portato ad una progressiva restrizione nell'uso di alcolici, oltre che alla guida, anche in diverse attività rischiose per il consumatore o per altri, come il lavoro con macchinari in movimento, la manipolazione di esplosivi, di sostanze chimiche, le attività sanitarie, l'insegnamento; ogni provvedimento è stato seguito da discussioni e polemiche, tanto che in alcuni casi si sono fatti dei passi indietro: nell'autunno 2007 è stata emanata una normativa (D.L. 3 agosto 2007 n. 117, poi

convertito in L. 2 ottobre 2007 n. 160) che imponeva alcune restrizioni e inaspriva le pene per i contravventori, vietando tra l'altro la vendita di alcolici nei locali notturni dopo le 2; le norme hanno provocato accese discussioni e proteste, e il termine citato è stato abrogato da successive disposizioni alcuni mesi dopo.

In realtà nel periodo di validità del divieto si è osservata una significativa riduzione degli incidenti notturni e delle relative vittime, che è stata tuttavia attribuita genericamente ad una intensificazione dei controlli. In ogni caso la mortalità per incidenti stradali nei quali il ruolo dell'alcool è più consistente (ore notturne e fine settimana) è da qualche anno in graduale riduzione. (Dati della Polizia di Stato e ISS; rapporto ACI-CENSIS 2009).

4. Appare insufficientemente riconosciuto il rischio neurologico legato al consumo in età giovanile: a causa della plasticità del SNC, in particolare del lobo frontale, dove il progressivo stabilirsi delle connessioni neuronali non si definisce che verso i 20-22 anni, la suscettibilità al danno in età giovanile è consistente, e sembra strettamente correlata con lo sviluppo di una successiva dipendenza. Il rischio di avere nel corso della vita problemi fisici o psichici significativi a causa dell'alcool è in generale di circa il 10% ⁽⁹⁾, che aumenta fino a raddoppiare se l'inizio del consumo si situa al di sotto dei 13-14 anni. In altre parole, un ragazzino che inizia a bere al sabato sera all'età di 13-14 anni ha una probabilità su 5 di diventare alcol dipendente nel corso della vita, sempre che non vada incontro a morte accidentale precoce. Alcuni autori ritengono che esista una precisa strategia di incentivo al consumo giovanile per crearsi una base sicura di futuri consumatori da adulti (*@@@).
5. Viene spesso citato a gran voce il termine "proibizionismo", al fine di far convergere un ampio dissenso sulle misure restrittive messe in atto negli ultimi anni; va tuttavia osservato che, mentre non si può non concordare sul fatto che il XVIII emendamento e il Volstead Act emessi dal governo americano nel 1919 hanno avuto un effetto complessivamente fallimentare rispetto agli obbiettivi previsti, qui non si tratta di intervenire a normare i comportamenti privati, ma di rendere palese a tutti i livelli senza mistificazioni il rischio conse-

guente all' uso di alcol, mentre appare imprescindibile la difesa pubblica dalle conseguenze su terzi di comportamenti pericolosi.

Va infine rilevato, contrariamente all'opinione corrente, che circa il 30-40% dei 6-700 omicidi che ogni anno si verificano in Italia non è dovuto a crimini mafiosi, bensì occorre nell' ambito domestico e familiare o di coppia, e di questi una gran parte avviene in un contesto di abuso alcolico.

6. Si tende a distinguere in modo più o meno cosciente l' insieme degli aspetti positivi legati ai caratteri organolettici e al ruolo sociale delle bevande alcoliche da quelli tossici dell' alcool contenuto; una frequente operazione mentale confermata dallo scambio che ogni medico ha avuto con qualche paziente: "Lei beve alcolici?" "No, dottore, soltanto vino!". Ovviamente gli aspetti attraenti vengono enfatizzati a fini commerciali, ricevendo comunque una favorevole accoglienza

In considerazione di questi aspetti e altri che saranno più dettagliatamente discussi più oltre, va sottolineata la pesante responsabilità che investe tutte le figure che, dato il loro ruolo nella società, contribuiscono a formare ed orientare le opinioni dei cittadini; in primo luogo i medici, le cui conoscenze in campo alcolico sono assai variabili così come le proprie convinzioni personali, ma anche giornalisti, educatori, insegnanti, e, non ultimi, i genitori, che non sono sempre consapevoli dei modelli comportamentali trasmessi ai figli e delegano in parte la loro formazione ai media, specie le TV commerciali, la cui sopravvivenza è legata agli introiti pubblicitari di cui gli alcolici sono parte non secondaria. Ci si augura che questo documento possa accrescere la consapevolezza di un problema giudicato anche dall'OMS come uno dei più gravi tra quanti affliggono le società evolute (e non solo), ma per il quale non si può escludere la possibilità di un efficace intervento preventivo e riabilitativo.

Verranno ora discussi in modo più approfondito alcuni dei più rilevanti e controversi rischi sanitari conseguenti al consumo di alcol.

Bibliografia

- 1) Corrao G, Rubbiati L, Zambon A, Aricò S: *Alcohol-attributable and alcohol-preventable mortality in Italy*. European Journal Of Public Health, 2002; 12: 214-223.
- 2) Di Salvatore, A.: *Manuale di alcologia sociale*. Erickson, 2009.
- 3) Gessa, GL.: *Effetti delle droghe e dell'alcol sul cervello degli adolescenti*. Med. delle tossicodipendenze, 1995 n. 6-7, 22-25.
- 4) Hasin, DS., et al.: *Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Alcohol Abuse and Dependence in the United States. Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(7):830-842.
- 5) "La Repubblica" 26 febbraio 2009.
- 6) Lauer, M.S, Sorlie, P.: *Alcohol, cardiovascular disease, and cancer: treat with caution*. JNCI, 101 (5), 282-283, 2009.
- 7) Ronksley, P.E., Ghali, W.A., et al.: *Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis*. BMJ. 2011; 342: d671.
- 8) Scafato E., Cicogna F.: *I consumi alcolici in Italia e in Europa e l'intervento previsto dal piano sanitario nazionale 1998-2000 nel quadro dell'Obiettivo n.17 del progetto O.M.S. "Health for All"*. Bollettino per le farmacodipendenze e l'alcoolismo. 1998 XXI, supplemento al n° 1.
- 9) Schuckit MA: *Alcohol-use disorders*. The Lancet, 2009, Volume 373, Issue 9662, Pages 492 - 501.
- 10) Sellmann D. et al.: *Alcohol cardio-protection has been talked up*. NZMJ 25 September 2009, Vol 122 No 1303.
- 11) WHO Europe: *European status report on alcohol and health 2010*
- 12) Zador PL. et al.: *Alcohol-related relative risk of driver fatalities and driver involvement in fatal crashes in relation to driver age and gender: an update using 1996 data*. Journal of Studies on Alcohol 61:387-395, 2000.

L'epidemiologia dei problemi alcool correlati: osservazioni generali su una questione complessa

Dott. G. Aimone

La ricerca scientifica nel campo dei problemi alcool-correlati (PAC) ha adottato lo strumento epidemiologico non diversamente da altre branche della scienza, per poter descrivere dei fenomeni, stabilire delle correlazioni tra essi e porre le basi per un intervento razionale di modifica dei fattori critici di patologia e di mortalità.

Lo studio epidemiologico dei PAC presenta tuttavia alcune caratteristiche peculiari legate allo specifico fattore di rischio e ai suoi effetti, che vanno brevemente discusse per evitare conclusioni sommarie o giudizi superficiali e per cogliere appieno la complessità di un fenomeno in cui la linea di demarcazione tra normalità e patologia non è né univoca né condivisa e sul quale convergono interessi di vario tipo che possono contribuire a condizionare i risultati o quanto meno ad utilizzarli in modo parziale o finalizzato.

I dati più comunemente presi in esame sono quelli che riguardano la produzione e il consumo di alcolici da un lato e le patologie alcool-correlate (di ogni tipo) dall'altro (10); assai meno esplorato con strumenti epidemiologici è il versante degli interventi terapeutici o preventivi, della loro efficacia, dei costi, dell'individuazione di specifiche sottopopolazioni per le quali sia possibile ipotizzare a priori una maggior probabilità di successo di una o più modalità di intervento rispetto ad altre.

Per quanto riguarda i dati di produzione le fonti informative sono rappresentate in Italia dall'ISTAT e dal Ministero dell'Agricoltura, tuttavia sfugge una quota di autoproduzione di entità non nota, ma ritenuta consistente in certe aree del paese (1). Il consumo è misurato in

modo ancora più approssimativo da indagini periodiche dell'ISTAT (di solito a campione), da indagini di mercato, o da specifiche ricerche in ambito locale; le indagini campionarie sono condotte su gruppi che di solito rappresentano meno dell' 1‰ della popolazione totale, e si limitano ad esaminare un breve periodo, inferendo da esso dati sul consumo annuo. Una parte non trascurabile della produzione nei paesi ad alta frequentazione turistica (Francia, Italia, Spagna, Germania, ecc.) viene acquistata e consumata (o esportata) da stranieri in transito, che non entrano pertanto nella popolazione su cui basare l'incidenza dei PAC (1,12). Si è discusso molto sull'attendibilità dei dati di consumo rilevati mediante questionari e interviste dirette ai singoli consumatori, pur adottando a volte strumenti complessi, come indagini ripetute, o effettuate in occasione di un ricovero ospedaliero per correlare le dichiarazioni con i dati clinici, o estendendo le interviste a familiari, datori di lavoro, ecc.; i livelli di consumo dichiarati o rilevati sono spesso classificati in categorie arbitrarie o suddivisi in intervalli che variano tra uno studio e l'altro; infine le popolazioni selezionate nelle indagini sono talora viziate da errori metodologici che rendono discutibili le basi della ricerca, ad esempio perché la selezione non è casuale ma basata sulla facilità di raggiungere il campione o su altre premesse: ad esempio la lista scelta casualmente dall'elenco telefonico non permette di escludere a priori l'ipotesi che le persone non dotate di telefono abbiano di base, per ragioni economiche o culturali, un consumo alcolico sistematicamente diverso da chi ha il telefono. Ben noto è stato l'errore metodologico delle prime ricerche sul rapporto tra alcool e cardiopatia ischemica: si è successivamente evidenziato che nel gruppo delle persone astinenti erano stati inclusi coloro che avevano smesso di bere per problemi di salute, dai quali derivava con ogni probabilità una maggiore mortalità (4). Un problema non secondario è costituito dal fatto che le bevande alcoliche difficilmente sono un fattore di rischio (o di protezione) isolato; facendo parte di uno stile di vita complessivo, il consumo alcolico è accompagnato da una serie di altri fattori, abitudini, consumi, o addirittura caratteristiche genetiche, il cui effetto confondente sulle patologie non è eliminabile né separabile da quello specifico dell'alcool, per cui si

rischia talvolta di attribuire conseguenze (positive o negative) sulla salute umana al solo alcool quando invece dipendono da fattori associati in modo difficilmente misurabile (4,10).

Se problematico è il riscontro su produzione e consumi, non lo è meno quello sulle patologie alcool-correlate; i fenomeni più frequentemente rilevati sono i decessi, alcune specifiche malattie, e alcuni eventi accidentali (incidenti stradali, infortuni sul lavoro, reati contro la persona, ecc.). Ognuno di queste fonti è viziata alla base in misura non definita. Non è sempre semplice stabilire nelle schede di morte destinate all'ISTAT quale sia stata la causa remota più importante, o la concausa o la causa aggravante o infine la causa finale del decesso. A meno che non vi sia uno specifico interesse del medico compilatore, di solito le diagnosi di morte sono piuttosto generiche: "scompenso cardiaco", "coma epatico", "suicidio", "k esofageo", ecc., senza far menzione di un eventuale PAC alla base della patologia presentata, oltre alla difficoltà rappresentata dalla contemporanea presenza di altri fattori di rischio diversi dall'alcool o dal suo ruolo in termini molto indiretti.

Si è quindi tentato di definire a priori per ciascuna patologia di cui l'alcool è un fattore di rischio una quota cosiddetta "alcool-attribuibile", approssimativa, ma utile per indagini sistematiche e minimamente riproducibili; un esempio è la cosiddetta "formula di Perrin" (3,8,9).

Va aggiunto che se queste difficoltà e limiti riguardano i decessi, ossia eventi ben definiti, assai più difficile è la stima di incidenza e prevalenza delle patologie alcool-correlate che non conducono al decesso; se poi non comportano neppure un ricovero ospedaliero, è poco probabile che la patologia venga in qualche modo conteggiata, tanto più che non esistono farmaci specifici per il trattamento dell'alcolismo, sulle cui vendite basarsi per stimare l'incidenza delle patologie.

Gi eventi accidentali potrebbero costituire una base di indagine precisa qualora la rilevazione dei consumi pregressi o in atto fosse effettuata sistematicamente, ma difficoltà organizzative e problemi medico-legali rendono impegnativa la valutazione di questi dati (6).

I PAC di ordine psicologico, comportamentale e socio-relazionale sono ancora più difficilmente misurabili di quelli sanitari, e per lo più non vengono riportati in alcuna statistica. Sono certamente utili i criteri e le classificazioni dell'ICD e del DSM-IV (5), ma occorre che un fenomeno, per essere classificato, venga anzitutto rilevato.

Non secondario campo di attività dell'epidemiologia è l'ampio ambito che riguarda la valutazione degli interventi di trattamento e prevenzione. La difficoltà di reperire e classificare dati e informazioni in merito ai trattamenti è qui ancora maggiore, dato che spesso le persone intraprendono successivamente terapie diverse, vi è una frequente sovrapposizione di interventi, un tasso di abbandono o di cambiamento elevato. Si ritiene che in questo settore sia ancora maggiore la necessità di ricerche e studi specifici, che permettano di selezionare gli interventi sulla base di un favorevole rapporto costo/efficacia evitando approssimazioni, superficialità o l'autoreferenzialità non raramente presente in questo ambito. Sono tuttavia finora scarse le indagini che hanno cercato di misurare i risultati degli interventi, sia di cura che di prevenzione, e hanno dovuto affrontare molte difficoltà nella raccolta di dati minimamente sistematici; le diverse "agenzie" di cura (reparti ospedalieri, servizi psichiatrici, SERT, servizi sociali, gruppi di auto aiuto, comunità terapeutiche, professionisti privati, ecc.) rilevano parametri finalizzati al proprio settore di interesse, non sempre confrontabili o sovrapponibili facilmente; numerose sono le variabili da considerare sia per definire le condizioni pre-trattamento (posto che non sia mai stato effettuato alcun tipo di trattamento di alcun genere, situazione non molto comune), sia per separare gli effetti dello specifico trattamento da eventi o circostanze estranee che possono significativamente interferire con il percorso di terapia, sia infine per definire in modo univoco i criteri (ancora controversi) con cui valutare il livello di successo o insuccesso di un trattamento. Si segnalano due indagini, che tentano di dare una prima risposta, ma soprattutto mettono in evidenza le numerose difficoltà e i problemi che accompagnano questo genere di ricerche (2,7).

In conclusione, ancor più che in altri settori, mentre è necessario da un lato porre la massima attenzione nella rilevazione dei dati sui

cui si basano le ricerche, occorre dall'altro adottare la più grande cautela nello stabilire delle correlazioni (positive o negative) tra consumi alcolici ed eventi critici, così come nel valutare il successo o il fallimento di un intervento terapeutico o preventivo.

Bibliografia

AA.VV.: supplemento "Alcologia in Italia, una prospettiva epidemiologica". Alcologia, vol. V n. 2, 1993

AA.VV.: *Il progetto ASSALT: la valutazione del trattamento dell'alcolismo*: Alcologia, vol. VI, 237-245, 1994

Corrao, G. et al.: *L'impatto del consumo di alcol sulla salute degli italiani: consumi, prevalenze, frazioni e mortalità attribuibili e prevenibili, strategie di intervento, Italia 1985-1994*. Rapporto GESIA 1999

Fillmore, K et al.: *Alcohol consumption and mortality. I. Characteristics of drinking groups*. *Addiction*, 1998 feb., 93(2), 183

Jona E.: *Il medico e l'alcolismo*. Centro studi e ricerche ARCAT Piemonte, 1997

NIAAA: *Alcohol World Health & research. Special focus: epidemiology in alcohol research*, vol. 16, n. 3, 1992

Raistrick, D., Heather, N. e Godfrey, C.: *Review of the effectiveness of treatment for alcohol problems*. The National Treatment Agency for Substance Misuse (NTA), 2006

Rehm, J. et al. *Alcohol-attributable mortality and potential years of life lost in Canada 2001: implications for prevention and policy*. *Addiction*. 2006 Mar; 101(3):373-84.

Rehm J, Giesbrecht N, Patra J, Roerecke M.: *Estimating chronic disease deaths and hospitalizations due to alcohol use in Canada in 2002: implications for policy and prevention strategies*. *Prev Chronic Dis* [serial online] 2006 Oct

Rehm, J. et al.: *The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview*. *Addiction*. 2003 Sept.; 98(9):1209-1228

Sellmann D. et al.: *Alcohol cardio-protection has been talked up*. *NZMJ* 25 September 2009, Vol 122 No 1303.

WHO Regional Office for Europe: *Regional publication n. 32: Management of drinking problems*. 1990



CONSIDERAZIONI SUL “BERE MODERATO”

Premessa

La prima parte di questa relazione è dedicata alla discussione sulla diminuzione del rischio per cardiopatia ischemica (CHD) per effetto del bere moderato. Emergerà nella seconda parte che tale effetto è da alcuni negato e da altri sovrastimato.

Peraltro da questo argomento è necessario iniziare, vista l'importanza attribuitagli dai mass media e anche da molti sanitari.

Alcool e cuore

(E. Jona)

1926: PER PRIMO **PEARL (1)** -così riferisce **Marmot(2)**- OSSERVA NEI SOGGETTI CHE ASSUMEVANO DOSI “MODERATE” DI ALCOL UNA (MODESTA) DIMINUZIONE DELLA MORBIDITÀ E DELLA MORTALITÀ RISPETTO AGLI ASTINENTI e acutamente si chiede come classificare i diversi tipi di astemi e di bevitori.

Molto più tardi diversi epidemiologi (ma non tutti) limitano alla sola Cardiopatia Ischemica (CHD) questo effetto protettivo.

La curva a J è la traduzione grafica della diminuzione del Rischio Relativo di mortalità e morbidità per CHD nei bevitori moderati rispetto a quello negli astinenti.

La “scoperta” suscitò infiniti interrogativi con centinaia di pubblicazioni su due linee:

- a) ricerche epidemiologiche,
- b) analisi dei vari elementi biochimici che potessero svolgere un

ruolo nella cardioprotezione.

Per gli scopi che ci siamo prefissati ci limiteremo a parlare di due temi che ebbero nei mass media una grande rilevanza:

- esiste o non esiste la cardioprotezione per i bevitori moderati?
- possibilità di un ruolo positivo degli antiossidanti.

La domanda apparentemente semplice: “Il bere moderato esercita o non esercita una cardioprotezione?” implicò una serie complessa di quesiti:

- come classificare gli astinenti; a quale livello di assunzione di alcool l'effetto protettivo cessava e il rischio di cardiopatia ischemica superava quello degli astinenti (il c.d. "effetto soglia");
- efficacia protettiva dei diversi tipi di bevanda -i vini bianchi, i rossi, le birre (vedi anche le birre ricche di nitrosamina), i superlacolici, etc.- e dell'alcool etilico di per sé;
- quale differenza d'effetto esiste fra le diverse modalità del bere: le quantità, i ritmi, i contesti, il modello nordico, quello mediterraneo, il binge drinking (il bere della baldoria), il bere "moderato", etc.;
- i periodi della vita in cui è avvenuta l'assunzione di alcolici;
- il sesso, l'etnia, etc.;
- le condizioni di salute degli astinenti;
- etc.,etc..

Cercarono di rispondere centinaia di ricerche (la maggior parte di tipo prospettico) diversamente orientate, molto spesso non confrontabili fra di loro.

Nel 1999 nella relazione di una meta-analisi, iniziata con la revisione di 397 pubblicazioni, **Corrao et al. (3)** scrivono: *Il basso numero di studi sufficientemente attendibili, le forti indicazioni di eterogeneità fra di loro e il sospetto di bias nelle pubblicazioni, fa pensare che vi è un gran bisogno di studi epidemiologici ben condotti in diversi paesi, per esaminare la relazione dose/risposta fra l'assunzione di alcool e il rischio di diverse condizioni patologiche, nonché il ruolo delle modalità del bere nel determinare il rischio.* E l'anno successivo **(4)**, dopo un'analisi critica di 196 lavori: *L'effetto protettivo dell'assunzione modesta di alcool necessita di maggiore definizione sia delle dosi sia del*

grado di protezione... È necessaria cautela nel fare suggerimenti generali.

1983 – 2001:

L'evoluzione della ricerca è sinteticamente riassunta in una interessante pubblicazione scritta nel 2001 a più mani (Marmot, Bovet e Paccaud, Rimm, Klatsky). Riassumiamo i 5 interventi di cui è composta (5).

1°) **M. G. Marmot** (nella riproduzione integrale del proprio lavoro del 1983, *Alcohol and heart disease*), rivedendo 32 lavori degli anni 70 - 80, riconosce che gli studi in tutti i paesi in tutte le etnie “*mostrano che bevitori moderati hanno un ridotto rischio di cardiopatia ischemica rispetto agli astinenti. Gli astinenti possono distinguersi dai bevitori moderati per parecchi motivi. A tutt'oggi non è stato possibile provare che alcuna di queste differenze sia responsabile del più alto rischio di CHD degli astinenti. L'apparente effetto protettivo non è forte (RR= 0,5) eppure la consistenza dell'associazione e l'esistenza di possibili meccanismi aumenta la verosimiglianza che l'associazione negativa sia causale*” (...)

È interessante leggere che all'epoca si considerava “**pesante**” soltanto un consumo superiore a 80 grammi! Mentre oggi il limite del bere moderato è nella donna di 1 (secondo alcuni 2) e nell'uomo 2 (secondo alcuni 3) drink al giorno.

2°) **M. G. Marmot** (*Commentary: Reflections on alcohol and Coronary heart disease*) fa una rilettura critica del suo lavoro del 1983 con il commento di 34 lavori usciti fra i 1980 e il 2000. In questo testo affronta il grosso tema delle possibili interazioni del bere con possibili altri elementi: la dieta, lo stato socioeconomico, le fasce d'età, l'eterogeneità fra i gruppi studiati, e afferma che molti aspetti non sono stati ancora del tutto chiariti.

Infine ricorda l'incauto annuncio del Governo Britannico che poco prima del Natale del 1995 allargava i limiti del *Sensible drinking*. La British Medical Association dichiarò quel gesto “*irresponsible and badly timed*” (*BMJ*:312; 6 Gennaio 1996).

3^o) **P. Bovet e F. Paccaud** (*Commentary: Alcohol, coronary heart disease and public health: which evidence-based policy?*) Sulla base di 16 ampi studi di coorte scrivono:

“L’effetto del consumo moderato sulla mortalità per tutte le cause dipende dal sottostante (o assoluto) rischio di malattia che può essere migliorato o peggiorato” infatti *“il consumo di alcol ha una relazione lineare con la mortalità da cirrosi epatica(...), ictus emorragico, carcinomi intestino, colon e probabilmente mammella”*.

(...) “Un netto beneficio può aspettarsi nelle persone sopra i 40 anni che bevono 2 – 3 drink al giorno. Tuttavia non è noto quanto a lungo debba durare il consumo moderato di alcol affinché questi benefici si manifestino.

Stupisce che, dopo aver data per certa l’equipotenza del bere moderato e della tradizionale terapia farmacologia (*“aspirina, beta-bloccanti, ipocolesterolemizzanti”*) *“l’uso dell’alcol possa essere **consigliato**”* nel soggetto ad alto rischio di CHD, in luogo della ben definita e comprovata terapia farmacologia!

4^o) **E. Rimm** (*Commentary: Alcohol and coronary heart disease—laying the foundation for future work*) scrive: *Molti dei problemi scientifici che Marmot ha discusso non sono ancora risolti dalla letteratura....*

5^o) **AL Klatsky** (*Commentary: Could abstinence from alcohol be hazardous to your health?*), dichiara che il bere moderato aumenta il rischio per l’ictus emorragico, la fetopatia alcolica, i tumori del colon e della mammella (specialmente nelle donne sopra i 50 anni) e conclude, come parecchi altri in quel periodo:... *“alla fin fine la responsabilità di dare un consiglio saggio e onesto ricade sulle spalle del professionista”*.

NEGLI ULTIMI 15 ANNI SI APPROFONDISCONO DIVERSI PUNTI.

- PIÙ PRECISA LA IDENTIFICAZIONE DEI NON BEVITORI, PIÙ ACCURATO LO STUDIO DELLE MODALITÀ DEL BERE,
- PIÙ UTILIZZATE LE INDAGINI CASO –CONTROLLO,
- SI PRENDE ATTO CHE SIA LA QUANTITÀ DEL BERE DA UN LATO, SIA LA MORTALITÀ’ E LA MORBIDITÀ DA CHI O DA TUTTE LE CAUSE DALL’ALTRO, SONO SICURAMENTE INFLUENZATE DA MOLTISSIMI DIVERSI FATTORI FISICI O PSICHICI O SOCIALI, OGNUNO DEI QUALI

PUÒ AVERE UNA RICADUTA SUL RAPPORTO BERE/PATOLOGIA. IL FENOMENO DELLA CARDIOPROTEZIONE NON SFUGGE ALLA REGOLA DELLA COMPLESSITÀ, UNA REGOLA CHE I PRODUTTORI DI ALCOLICI E LA PUBBLICITÀ IGNORANO.

Sulla modalità del bere **Bagnardi e coll. (6)**, da una metanalisi su sei studi scelti per la loro completezza fra 118 pubblicazioni sull'argomento prodotte dal 1966 al 2006, trassero queste conclusioni:

- nei bevitori irregolari una diminuzione degli eventi cardiovascolari si manifestava fra 8 e 131 gr. di assunzione alla settimana,
- al contrario, nei bevitori regolari, in particolare in coloro che bevevano più di 2 giorni alla settimana, l'effetto protettivo si prolungava sensibilmente,
- il bere pesante irregolare e il binge drinking erano sempre associati ad aumentato rischio cardiovascolare.

La maggioranza dei ricercatori propende per l'esistenza di una cardioprotezione, ma, anche se ridotte, persistono grosse discordanze per cui, mentre alcuni sono fermamente convinti di questo effetto, come ad esempio **Boehm nel 2004 (7)**, molti altri, pur propensi all'esistenza di una certa protezione, consigliano ulteriori indagini e raccomandano molta cautela nel dare suggerimenti.

Fillmore e coll.(8) nel 1998 con una complessa revisione critica di diverse statistiche misero in evidenza che nel gruppo degli "astinenti" erano abitualmente compresi molti i soggetti ex-bevitori o anziani o di poca salute, o con caratteristiche psichiche o sociali negative. Ad esempio:

- fra gli uomini erano numerosi fumatori pesanti, depressi, disoccupati, poveri, fumatori di marijuana,
- fra le *donne* le fumatrici pesanti, persone non religiose, quelle con salute malferma, quelle con un basso livello socio economico.

Gli astinenti da sempre avrebbero un rischio di cardiopatia non diverso dai bevitori moderati.

Lo stesso gruppo (9) nel 2006 con una metanalisi di 54 studi dimostra che una netta curva a J compare se con gli astinenti da sempre vengono inseriti i bevitori occasionali. Anche la difficoltà nell'identificare il variare nel tempo del comportamento del bere può essere

causa di errori di classificazione. Per lo stesso errore la mortalità dei bevitori pesanti potrebbe essere più alta di quanto precedentemente stimato.

Goldberg e coll. (10) nel 2001: *“Nonostante la plausibilità biologica e i dati osservazionali a questo riguardo, dovrebbe essere tenuto a mente che essi sono insufficienti per provare causalità. Vi sono numerosi esempi nella letteratura cardiovascolare di studi che hanno documentato consistenti dati di popolazione e di laboratorio che non furono confermati dai trial clinici, ad esempio il β -carotene, la vitamina E, la terapia ormonale sostitutiva. È impossibile fare adeguati “aggiustamenti” per fattori relativi al comportamento umano che non può essere misurato nei progetti osservazionali. Senza un trial di larga scala clinico, randomizzato, end point sull’assunzione di vino, vi è poca giustificazione a raccomandare l’alcool (o specificatamente il vino) come strategia cardioprotettiva.*

Naimi e coll.(11) nel 2005 analizzano 30 fattori individuali (psicologici, sociali, comportamentali) e confermano che 27 di essi (pari al 90%) si presentavano in forma negativa molto più frequentemente negli astemi che nei bevitori moderati...Tra questi l’essere anziano e non bianco, essere disoccupato, avere un’entrata di \$ 25,000, non avere un’assicurazione sulla salute, essere diabetico, riferire un maggior numero di giorni di sofferente stato mentale,...

In conclusione bevitori moderati sembrano avere caratteristiche sociali e stili di vita che favoriscono la sopravvivenza rispetto ai non bevitori.

Jackson e coll.(12) nello stesso anno, citando Naimi, scrivono: *“Crediamo sia ora di mettere in discussione questa credenza di “una finestra di protezione” data la crescente evidenza di confondimenti incontrollabili negli studi non randomizzati... Il recente fallimento della terapia ormonale nella CHD è un’altra sollecitazione a riconoscere assennatamente che gli studi non randomzzati hanno le loro debolezze... Gli investigatori del Nurses’ Health Study riportarono un associazione protettiva di ugual misura fra consumo leggero-moderato di alcool e CHD così come avevano fatto per la terapia ormonale e la stessa CHD”.*

Hansel e coll (13), nel 2010 scrivono: *“I consumatori moderati di alcool mostrano un profilo clinico e biologico più favorevole... Il bere moderato può rappresentare un marker di più alto livello sociale, migliore stato di salute e più basso rischio cardiovascolare”*.

È GIOCOFORZA COMMENTARE IL RIDUZIONISMO INSITO IN TANTE RICERCHE PASSATE E QUANTO TARDIVO SIA STATO IL RICONOSCIMENTO DELL'INFLUENZA SULLA SALUTE DELLA SITUAZIONE SOCIALE, PSICOLOGICA ED ECONOMICA.

È QUESTA UNA VERITÀ NOTA DA SEMPRE in altri settori della medicina (la psicosomatica, la psichiatria sociale, la sanità, etc.)

L'O.M.S. (14) in H 21, Salute per tutti, insiste sulla influenza sulla salute delle condizioni psichiche o sociali o economiche.

Concludendo l'esistenza della cardioprotezione del bere moderato gode del favore di molti ricercatori e soprattutto dei mass media, ma non è assolutamente unanime il peso e le modalità che le vengono attribuite. Ricercatori seri, che avevano prodotto lavori fondamentali a favore o contro la cardioprotezione, si avvicinano nel concordare che, in assenza di ricerche ad hoc, probabilmente non fattibili per motivi etici, rimane una situazione di dubbio.

Così il gruppo di **Fillmore e coll. (15)** nel 2007 pubblica una sintesi molto problematica. Ne evidenziamo alcuni punti:

- i pochi studi che avevano tenuto distinti gli astinenti dai bevitori occasionali o bevitori in passato dimostrano che gli astinenti e i bevitori leggeri o moderati hanno uguale rischio di mortalità per CVD e per tutte le cause;

- le ricerche attuali sono dominate da misurazioni inadeguate e imprecise; nel prossimo futuro si dovranno sviluppare migliori progetti con domande ben articolate sulle modalità del bere.

- con Klatsky si afferma: *“il rischio di mortalità totale ridotto approssimativamente del 10 % non è largo a sufficienza da precludere completamente la possibilità di spiegazione indiretta”*;

- ancora con Klatsky si concorda che *“potenziali tratti genetici o ambientali, ancora sconosciuti possono operare per spiegare l'aumentato*

rischio dei non bevitori”,

- si accetta che vi possono essere altre spiegazioni dell'aumentato rischio di cvd degli astinenti;

- ma si chiede provocatoriamente: *“perché una associazione significativa a forma J è ottenuta per certe malattie, mentre per altre vi è una chiara associazione lineare? Specificità della forma morbosa?, errori di misurazione?, confondimenti?”*

- si acconsente che: *“Sulla base dei contributi del laboratorio dimostranti meccanismo plausibili e reali per la cardioprotezione, la nostra conclusione è che l'alcohol (fra altre sostanze, stili di vita, comportamenti) porta benefici al cuore”...*

- si conclude con **Jackson (12)** che *“gli attuali risultati di benefici al cuore nella popolazione umana sono stati esagerati”.*

SUGLI ANTIOSSIDANTI: SONO UNA COMPONENTE ESSENZIALE DEI PROCESSI BIOCHIMICI DI OSSIDO-RIDUZIONE E PERTANTO DI TUTTA LA FISIOLOGIA E LA PATOLOGIA CELLULARE.

MA QUALE RUOLO SPECIFICO HA IL RESVERATROLO?

Nel vivente le reazioni di ossidazione, che avvengano continuamente, possono dar luogo a composti tossici da cui l'organismo si difende con agenti equilibratori dei meccanismi di ossido-riduzione: gli antiossidanti. Appartengono a questa classe componenti biochimici naturali (come il glutatione, vari enzimi come la perossidodismutasi, ossidasi, le catalasi), vitamine (come la vitamina C e la vitamina E), molte sostanze vegetali quali il resveratrolo.

La stampa generica si è specializzata nel vantare numerosi effetti salvifici degli antiossidanti in genere, ma specialmente del resveratrolo:

- protezione cardiovascolare, (azione su fattori della coagulazione?, aumento delle HDL?,

- effetti sulla carcinogenesi (inibizione della angiogenesi?, promozione apoptosi cellulare, antimutageno?, antinfiammatorio?, etc.,etc. (Ma sono stati descritti procancerogeni in cellule in vitro...))

- integrazione alimentare,
- efficacia nell'Alzheimer,
- azione antinfiammatoria nelle lesioni neuronali e gliali,
- antinvecchiamento,
- efficacia in lesioni cutanee,
- etc., etc.

Il numero (elevato) degli studi che da decenni dichiarano effetti positivi del resveratrolo è sicuramente di gran lunga maggiore di quelli che comunicano risultati negativi o dubbi.

Tuttavia il principio di cautela suggerirebbe di attendere maggiori informazioni farmacologiche, cliniche ed epidemiologiche sull'uomo, tenendo conto che:

- la grandissima maggioranza delle ricerche fu svolta in vitro o su insetti, nematodi, topi.

- la concentrazione di Resveratrolo nel vino è bassissima (0,3 -0,5 milligrammi /litro) (sicuramente molto più bassa di quella che si ritrova in una settantina di vegetali (molti dei quali parte integrante della dieta dell'uomo);

- la quantità di resveratrolo iniettata nei topi raggiunge 300 milligrammi /Kg di peso; i dosaggi usati nell'uomo variano da 400 a 40 milligrammi;

- il tasso di resveratrolo nel sangue si riduce al 10% dopo mezz'ora dalla somministrazione grazie ad una rapidissima metabolizzazione **(16)**;

CONSIGLIARE L'ASSUNZIONE DI RESVERATROLO ATTRAVERSO IL CONSUMO DI VINO ROSSO È GRAVE PERCHÉ SI CONSIGLIA IN TAL MODO DI ASSUMERE QUESTO RESVERATROLO INSIEME AD ALCOL ETILICO, CHE UNANIMAMENTE È DICHIARATO CARCINOGENO ANCHE IN DOSI MINIMALI.

QUESTO COMPORTAMENTO È ANCOR PIÙ SOSPETTO SE SI CONSIDERA CHE IL RESVERATROLO È UNA SOSTANZA FACILMENTE OTTENIBILE DALL'INDUSTRIA FARMACEUTICA, IN FORMA PURA E IN DOSAGGIO CONTROLLATO.

Alcool e tumori

L'ALCOL ETILICO FAVORISCE I PROCESSI DI CARCINOGENESI.

Centinaia di lavori confermano l'effetto cancerogeno dell'alcol (nonché di quello anche maggiore dell'acetaldeide che dall'alcol si genera per ossidazione).

Non è nostro compito affrontare i numerosi meccanismi con cui può realizzarsi un processo carcinogenetico.

Ci limitiamo in questa tabella a riassumere alcuni fra i lavori più significativi.

Autori	Sede anatomica	Popolazione studiata	Aumento del rischio relativo
S.M.Gapstur e coll. (16) - 1992	mammella	41837 donne fra 55 e 69 anni	A partire da 1,5 gr al giorno.
Li e Klatsky (17) - 2007	mammella	70033 donne di diverse etnie	aumento a 1,08 assumendo meno di 1 drink p.d. aumento a 1,38 assumendo 3 drink p.d.
Bagnardi e Coll. (18) Metanalisi di 235 lavoriProdotti fra il 1966 e il 2000	18 sedi di tumore	117000 soggetti	Correlazione anche per consumi di 25 gr. P.d.: molto forte con Ca della cavità orale, faringe, esofago, laringe, meno forte con Ca dello Stomaco, colon retto, mammella, ovaio. Nessuna evidenza di effetto-soglia per la maggioranza dei Ca alcolcorrelati. Per tutti aumento significativo anche per assunzione di 25 gr. d.
Boffetta e Hashibe (19) - 2006. metanalisi di 75 ricerche		Non fumatori	Associazione per Ca: cavità orale, faringe, esofago, fegato, colon retto, e nella donna mammella; Associazione sospetta con tumori pancreas e polmone
Tramacere e coll (20) 2010 metanalisi	Ca Pancreas		Basso rischio Rischio; oltre 3 drink p.d.R.R o 1,29. L'alcohol è responsabile di una bassa frazione Ca pancreatici.
Tramacere e coll. (21) meta-analisi di 43 studi caso-controllo + 2 studi di coorte	Ca orofaringeo ca pancreas	17085	Il rischio aumenta già per consumi a 1 drink p.d. La curva dose-risposta si impenna nei forti bevitori.

<p>Corrao e coll. 2004 vità (22) Metanalisi di 156 ricerche dal 1966 al 1998.</p>	<p>14 sedi neoplastiche</p>	<p>116702 soggetti</p>	<p>Forte aumento per: tumori della cavità orale, esofago e laringe, nonché ipertensione, cirrosi, pancreatite cronica. Meno Meno forte per i tumori del colon, retto, fegato, e mammella. Per tutte queste condizioni correlazione significativa anche per assunzione di soli 25 grammi. Curva a J solo per CVD.</p>
<p>Lauer e Soglie 2009 (23) Editoriale cit. Allenn</p>		<p>1.000.000 di donne che hanno frequentato l'amb. di screening tumori.</p>	<p>Dopo 7 anni di follow up un consumo leggero – moderato prediceva aumento rischio Ca della mammella, retto, fegato, esofago, orofaringe. Il 13% dei tumori della mammella, tratto aerodigestivo, fegato, e retto può essere attribuito all'alcol causato da alc. Nessun livello di consumo è sicuro.</p>

CITIAMO, QUI DI SEGUITO, ALCUNI PARERI ILLUSTRI.

Boffetta e Hashibe **(19)** dell'**International Agency for Research on Cancer (IARC, Lione)**: *“Il consumo di alcol è una delle più importanti cause di cancro nell'uomo... Con l'eccezione delle aflotossine, per nessun altro fattore alimentare vi è una evidenza così forte e consistente di carcinogenicità.*

L'aumento del rischio di cancro è direttamente proporzionale alla dose di alcol assunto. L'astinenza totale dall'alcohol sarebbe l'ottimo per il controllo del cancro” .

Bishop, (24), *“L'alcol è classificato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dalla International Agency for Research on Cancer (IARC) come Carcinogeno del gruppo 1, che è il grado più alto di classificazione disponibile. (...) “L'effetto dell'alcol sul rischio di cancro è dose dipendente e non è possibile stabilire un livello di consumo al di sotto del quale non vi sia aumento del rischio di cancro*

Lauer e Soglie (23), citando Allen: “(...)Allen e coll.hanno potuto,stimare l'associazione di differenti livelli di assunzione di alcol con molti diversi tipi di tumore. (...) Dal punto di vista del rischio di Cancro il messaggio di questi studio non potrebbe essere più chiaro. Non vi è alcun livello di consumo di alcol che si possa considerare innocuo.”

Conclusioni

In accordo con quanto emerge dalla letteratura sopra citata comparsa negli ultimi anni si può portare a conclusione quanto scritto nel 1999 in **Corrao** - Relazione del Gruppo Epidemiologico della S.I.A. (25):

(...) Il bilancio nettamente a favore della quota attribuibile rispetto a quella prevenibile si mantiene anche per dosi inferiori a 50 gr./die (da 10000 a 13000 decessi causati verso 6400 decessi evitati).

I nostri dati suggeriscono che solo il 26-28 % dei decessi è attribuibile a consumi elevati di alcol (≥ 100 gr. /die), mentre una consistente proporzione di decessi sembra causata da consumi più bassi (≤ 50 gr./die). Tale risultato suggerisce che la parte sommersa dell'iceberg dei problemi alcolcorrelati (ovvero i problemi dovuti a consumi ritenuti clinicamente e socialmente innocui), sia di dimensioni più elevate rispetto alla parte emersa (ovvero i problemi dovuti ai consumi ritenuti clinicamente e socialmente inaccettabili) e tendenzialmente in aumento. (...) Il messaggio più importante di questo lavoro è che una quota consistente di decessi alcol-attribuibili è dovuta a consumi ampiamente accettati nel nostro contesto culturale e ritenuti clinicamente innocui.”

Le conclusioni che lo stesso gruppo trae nello studio successivo **G. Corrao (26)** del 2002 . Nonostante la osservata diminuzione dei consumo medio dal 1983 al 1996, non sono modificate:

Nel 1966 all'alcol: furono attribuite 42000 morti (principalmente per ictus emorragico, cirrosi epatica, tumori, traumi), e furono evitate 6600 malattie cardiovascolari.

Impressionante l'osservazione che nelle donne il 30% delle morti alcolattribuibili si verificò nelle bevitrice moderate (meno di 25 gr. p.d.)!.

Gli autori concludono:

“il numero stimato di morti attribuibili al consumo di alcol in Italia ancora di gran lunga supera il numero di quelle prevenute in ambedue le donne e gli uomini.”

ANCORA CI SI PUÒ DOMANDARE: CHI VORREBBE MAI DECIDERE DI ASSUMERE UNA SOSTANZA CHE AVREBBE, FORSE, UNA CERTA PROBABILITÀ DI DIMINUIRE IL RISCHIO DI UN EPISODIO CARDIACO, MA CHE, CONTEMPORANEAMENTE, CON CERTEZZA E CON PIÙ ALTA PROBABILITÀ, GLI AUMENTA IL RISCHIO DI CANCRO E DI VARIE ALTRE MALATTIE?

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) R.Pearl- alcohol and longevity - New York - Alfred A Knopf, 1926,
- 2) M. G. Marmot – P. Bovet, F. Paccaud – E. Rimm – AL Klatsky - Special theme: alcohol - International Journal of Epidemiology 2001; 30: 724 – 729 International Journal of Epidemiology 2001;30:724 – 729
- 3) G. Corrao, G.,Bagnardi, V. Zambon, A., Aricò Exploring the dose- response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis Addiction 1999: 94 (10): 1551 - 1573.
- 4) G. Corrao, L. Rubbiati, V. Bagnardi, A. Zambon & K. Poikolainen -Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis - Addiction (2000) 95(10), 1505–1523.
- 5) International Epidemiological Association 2001 – Marmot, Bovet e Paccaud, Rimm, Klatsky - Special Theme: Alcohol - International Journal of Epidemiology 2001; 30: 729-734.

- 6) V. Bagnardi, W Zatonski, L. Scotti, C. La Vecchia and G. Corrao - J. Epidemiol. Community Health 2008: 62;615-619. Does drinking pattern modify the effect of alcohol from a meta-analysis on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis.
- 7) M. Boehm, S. Rosenkranz and U. Lauf - Alcohol and red wine: impact on cardiovascular risk. - *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 11–16.
- 8) K. M. Fillmore, J. M. Golding, K. L. Graoves, S. Kniep, E. V. Leino, A. Romelsjoe, C. Shoemaker, C. R. Ager, P. Allebeck & H. P. Ferrer. –Alcohol consumption and mortality. Characteristics of drinking groups. – *Addiction* (1998) 93 (2), 183 – 20.
- 9) K.M. Fillmore, W.C. Kerr, T. Stockwell, T. Chikritzhs, A. Bostrom –Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. - *Addiction Research and Theory* 2006, 1 – 31, preview article.
- 10) J. Goldberg, L. Mosca, M.R. Piano, E.A. Fisher – Wine and Your Heart – A Science Advisory for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association – *Circulation*. 2001; 103: 472.
- 11) T. S. Naimi, D. W. Brown, R. D. Brewer, W. H. Giles, G. Mensah, M. K. Serdula, A. H. Mokdad, D. W. Ungerford, J. Lando, S. Naimi, D. F. Stroup. - Cardiovascular Risk Factors and Confounders Among Nondrinking and Moderate-Drinking U. S. Adults – *Am. J. Prev. Med.* 2005; 28 (4):369-373.
- 12) R. Jackson, J. Broad, J. Condor, S. Wells, - Alcohol and ischaemic heart disease: probably no free lunch. – *The Lancet* 2005, vol 366 Decembre 3 -1911-1912.
- 13) B. Hansel, B. Thomas, F. Pannier, B. Bean, K. Kontush, A. Chapman, M. J. Guize, L. Bruckert - Relationship between alcohol intake, health and social status and cardiovascular risk factors in the urban Paris-Ile-De-France Cohort: is the cardioprotective action of alcohol a myth? *Eur J Clin Nutr.* 2010 Jun;64(6):561-8.
- 14) O. M. S. Health 21 – The health for all policy framework for the WHO European Region - World Health Organization Regional Office for Europe - European Health for All Series No. 6, Copenhagen- 1999.
- 15) K. M. FILLMORE, T. STOCKWELL, T. CHIKRITZHS, A. BOSTROM, and W. KERR.

Moderate Alcohol Use and Reduced Mortality Risk: Systematic Error in Prospective Studies and New Hypotheses.-Ann Epidemiol 2007;17:S16-S23. Elsevier

16) A. Di Salvatore: Manuale di Alcolologia Sociale - -Ed. Erickson, 2009.

17) - S. M. Gapstur, J. D. Potter, T. A. Sellers and A. R. Folsom - Increased Risk of Breast Cancer with Alcohol Consumption in Postmenopausal Women -American Journal of Epidemiology -1992, Vol. 136, No. 10: 1221-1231.

18) -Y. Li and A. Klatsky,.: Alcohol amount, not type - wine, beer, liquor - triggers breast cancer- Public release date: 27-Sep-2007 Contact: Danielle Cass, Kaiser Permanente Division of Research- Kaiser Permanente study - Oakland, Ca.

19) - V. Bagnardi, M. Blangiardo, C. La Vecchia and G. Corrao - A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk- - British Journal of Cancer (2001) - 85(11), 1700-1705.

20)- P. Boffetta e M. Hashibe - IARC - Alcohol and cancer- Review -Lancet Oncol 2006; 7: 149-56.

21) - I. Tramacere , L. Scotti , M. Jenab, V. Bagnardi, R. Bellocco, M. Rota, G. Corrao, F. Bravi, P.Boffetta, C. La Vecchia. - Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. Int J Cancer. 2010 Mar 15;126(6):1474-86.

22) I. Tramacere, E. Negri, V. Bagnardi, W. Garavello, M. Rota, L. Scotti, F. Islami, G. Corrao, P. Boffetta, C. La Vecchia - A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: Overall results and dose-risk relation - Oral Oncology 46 (2010) 497-503.

23)- G. Corrao, V. Bagnardi, A. Zambon, C. La Vecchia - A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases - Preventive Medicine 38 (2004) 613-619.

24)M.S. Lauer, P. Soglie--Alcohol, Cardiovascular Disease, and Cancer: treat with Caution - Editoriale -INCI sul lavoro di Allen. Vol 101. Issue 5, March 4, 2009.

25) J. F. Bishop.-Chief Cancer Officer, CEO Cancer Institue NSW - Position Statement Maggio 2008- Alcohol Consumption and Cancer Risk.

26) Commissione Mista del Gruppo Epidemiologico della Società Italiana di Alcolologia (Gesia) – L’impatto del consumo di alcol sulla salute degli italiani: Consumi, Prevalenze, Frazioni e Mortalità Attribuibili e Prevenibili – Strategie di Intervento, Italia 1985 – 1994. Coordinatoere G. Corrao, Alcolologia 1999 – <http://www.dcf.it/sia/gesia/consumo-alcol/indice.htm>. (1 di 4).

27) G. Corrao, L. Rubbiati, A. Zambon, S. Aricò -Alcohol-attributable and alcohol-preventable mortality in italy: A BALANCE IN 1983 AND 1996 -European J. of Public Health; 2002, V.XII, p. 214 – 223.



Alcool e fegato

(A. Vanni)

I dati riportati in questo articolo derivano 1) dalla revisione e analisi della letteratura mondiale recentemente pubblicata su questo argomento 2) dal Manuale dell'American College of Physicians sulle pratiche della salute e sulla definizione delle linee guida 3) dagli orientamenti sulle linee guida della AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) e della AGA (American Gastroenterological Association) e 4) dalla esperienza degli autori su specifici argomenti.

Le malattie epatiche da alcol presentano variazioni dalla semplice steatosi alla cirrosi avanzata. L'alcol rimane la maggiore causa di malattie del fegato nel mondo; inoltre è una constatazione comune che i pazienti affetti da epatopatia alcolica abbiano simultaneamente un danno ulteriore per altre cause come per esempio infezioni virali e NAFLD (non alcoholic fatty liver disease).

I fattori che influenzano lo sviluppo di danno epatico comprendono la dose, la durata e il tipo di consumo alcolico, le modalità del bere, il sesso, l'etnia e altri fattori associati come l'obesità, l'accumulo di ferro, la coesistenza di infezioni da virus epatitici e, infine, fattori genetici.

Approssimativamente il 70% degli italiani assume una certa quantità di alcol. La maggioranza beve quantità piccole o moderate e questo senza malattie clinicamente evidenti, almeno nel breve periodo; un sottogruppo tuttavia beve eccessivamente, sviluppa tolleranza fisica e astinenza e la condizione viene classificata come alcol dipendenza. Un gruppo di persone che abusano di alcol sono bevitori pro-

blematici e, avendo un uso dannoso dell'alcol, vanno incontro alle conseguenze negative sociali e di salute del bere (es. perdita del lavoro, perdita della famiglia, danno a livello di vari organi ed apparati, incidenti o morte).

La difficoltà a individuare l'alcolismo rimane un problema importante e rende insufficienti gli sforzi per la prevenzione e la terapia dei pazienti con epatopatia alcolica.

Un problema è quello della valutazione del consumo di alcol del singolo individuo; tuttavia ciò è possibile se si adotta la definizione di dose standard (standard drink) che è variabile a seconda delle popolazioni in studio ma che si attesta in media intorno ai 12 grammi di alcol. È meglio a questo scopo convertire i gradi in grammi e ciò è semplice in quanto è sufficiente moltiplicare i gradi per 7,9 (si può arrotondare a 8 per praticità) per conoscere quanti grammi di alcol sono presenti in un litro della bevanda in esame. Es. un litro di birra di 6 gradi contiene: $6 \times 8 = 48$ grammi di alcol; un litro di vino di 12 gradi contiene $12 \times 8 = 108$ grammi di alcol; un litro di vodka di 33 gradi contiene $33 \times 8 = 264$ grammi di alcol.

Lo spettro dei danni epatici alcol-correlati varia dalla semplice steatosi fino alla cirrosi; non vi sono stadi obbligatoriamente distinti di evoluzione della malattia ma piuttosto diversi stadi possono essere presenti contemporaneamente in un dato individuo. Sommarariamente esistono tre stadi di malattia epatica alcol-indotta: steatosi, epatite acuta alcolica, epatite cronica alcolica con fibrosi o cirrosi.

La steatosi epatica si sviluppa in circa il 90% degli individui che bevono più di 60 gr/die di alcol (Crabb DW Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury-Keio J med 1999; 48:184-188) ma può verificarsi anche in individui che bevono meno.

(Lieber Cs et al: Effects of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate doses. J Clin Invest 1965;44:1009-1021). A questo proposito è indicativo il fatto che in vari studi clinici sulla steatoepatite non alcolica viene considerato come criterio di esclusione per i pazienti da immettere nello studio il consumo alcolico se superiore a 20 gr/die.

La steatosi semplice è di solito asintomatica e può essere comple-

tamente reversibile con l'astinenza dopo circa 4-6 settimane. Tuttavia diversi studi hanno evidenziato che la progressione a fibrosi e cirrosi nel 5-15% dei pazienti nonostante l'astinenza.

(Leevy CM et al. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature: *Medicine* 1962;41:249-276)

In uno studio è stato dimostrato che l'uso continuativo di alcol in misura superiore a 40 gr/die (oltre 3 dosi standard) ha aumentato il rischio di progressione a cirrosi al 30% e di fibrosi o cirrosi al 37%.

(Teli MR et al. Determinants of progression to cirrosi or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995; 346:987-990)

Fattori di rischio: la quantità di alcol ingerito è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di epatopatia alcolica ma la relazione tra quantità di alcol ingerita e lo sviluppo di malattia epatica non è lineare.

Il rischio di cirrosi o di epatopatia non cirrotica aumenta con una introduzione alcolica superiore a 30 gr/die.

(Bellentani S et al: Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997; 41:845-850)

Il tipo di bevanda alcolica (birra, vino, superalcolici) può influenzare il rischio di sviluppare epatopatia. Secondo certi studi il vino avrebbe un minore rischio (il rischio resta comunque); tale affermazione non è stata confermata da altri studi in cui si dimostra come è la quantità di alcol il fattore critico.

La modalità del bere lontano dai pasti aumenterebbe di 2.7 volte il rischio di malattia epatica rispetto alla modalità di bere durante i pasti.

Diversi studi hanno dimostrato un diverso tasso alcol emico nelle donne rispetto agli uomini dopo consumo di dosi equivalenti di alcol; ciò può essere spiegato con la diversa quantità di alcol deidrogenasi gastrica (..... nell'uomo) , con la maggiore proporzione di grasso corporeo nella donna o con modificazioni nell'assorbimento di alcol durante il ciclo mestruale nella donna.

Sulla base di una evidenza epidemiologica è stato giudicato "si-

curo" un introito alcolico di 21 dosi standard nel maschio e 14 dosi standard nella femmina MA la dose standard era definita equivalente a 8 gr. di alcol.

(Lelbach WK. Epedemiology of alcoholic liver disease. Prog. Liver Dis 1976;5:494-515.

Lelbach WK. Quantitative aspects of drinking in alcoholic liver cirrhosis. *Alcogholic liver Pathology* 1975:118)

Tuttavia altri dati suggeriscono che una minore quantità può essere tossica nelle donne col suggerimento di non superare 7 dosi standard alla settimana (N.B. dose standard in questi studi = 8 gr.di alcol)

(Becker U. et all Prediction if risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *HEPATOLOGY* 1996;23:1025-1029.)

Altro fattore di rischio è rappresentato dalla razza o dall'etnia essendo maggiore per gli afro-americani e gli ispanici rispetto ai caucasici a parità di quantità consumata.

La malnutrizione e il difetto di micronutrienti come Vit A ed E giocano un ruolo determinante nella prognosi dei paziente con malattia epatica alcol indotta così come diete ricche di grassi polinsaturi mentre le diete ricche di grassi saturi avrebbero un ruolo protettivo. L'obesità e il sovrappeso sono stati associati a maggior rischio di epatopatia alcolica.

I fattori genetici assumono una discreta importanza nella suscettibilità sia all'alcolismo sia alla epatopatia alcolica; inoltre il polimorfismo dei geni interessati al metabolismo dell'alcol (alcol deidrogenasi, acetaldeide deidrogenasi e sistema del citocromo P450) è stato associato con la malattia epatica da alcol.

Per ultimo si ricorda che esiste una relazione sinergica tra l'epatite virale cronica e l'alcol (malattia in età inferiore, modificazioni istologiche più severe e riduzione della sopravvivenza). Da ciò l'avvertimento ai pazienti con ECA C di astenersi anche da moderate quantità di alcol.

Diagnosi: deriva dalla documentazione di eccessivo uso di alcol e evidenza di malattia epatica.

I marcatori di laboratorio sono la AST (Aspartato Amino Transfe-

ra) e la ALT (Alanina Amino Transferasi) in particolare il rapporto AST/ALT superiore a 2. Anche la GammaGT (GammaGlutamil Transpeptidasi) è importante ma non è un marcatore specifico.

L'esame obiettivo del paziente può mettere in evidenza diverse alterazioni tipiche delle epatopatie croniche anche se non specifiche solo della epatopatia alcolica.

Tecniche di immagine: ecografia epatica, TAC e RMN indicano con precisione la presenza di steatosi ed evidenziano altre anomalie quando presenti (patologia delle vie biliari, patologia infiltrativa o neoplastica).

Raccomandazioni: nei pazienti con evidenza di malattia epatica alcol-indotta occorre raccomandare una completa poichè l'uso continuativo di alcol è associato con progressione della malattia (Classe I, livello B).





Alcool e gravidanza

(A. Maina e R. Mancinelli)

Introduzione

L'alcol etilico (etanolo) è uno dei più importanti tossici esogeni a cui una donna in età fertile e in gravidanza può essere esposta. È molto più pericoloso dei farmaci poiché l'esposizione prenatale all'alcol può causare al bambino molti danni e può dar luogo ad alterazioni fisiche e comportamentali irreversibili globalmente definite FASD (Foetal Alcohol Spectrum Disorders) che possono manifestarsi anche per esposizioni alcoliche modeste. La più grave delle patologie del feto indotte dal consumo materno di alcol durante la gravidanza è la Sindrome feto-alcolica (Foetal Alcohol Syndrome: FAS) descritta da Ken Jones all'inizio degli anni '70. (1)

Per chi lavora in un reparto ostetrico o in ospedale ostetrico non è facile rendersi conto di quanto sia reale il problema dell'esposizione alcolica in gravidanza dal momento che di rado tale condizione è motivo di ricovero o di osservazione contestuale in corso di ricovero. Le statistiche disponibili a livello locale sulla sindrome feto alcolica restano piuttosto elusive per vari motivi tra cui difficoltà oggettive, anamnesi incompleta, mancanza di metodo nella raccolta dei dati. Di fatto, il problema alcol, soprattutto quello femminile, resta frequentemente nascosto nell'ambito familiare e, se rilevato, l'identificazione avviene in altri contesti quali i consultori, il medico di famiglia, i centri di assistenza socio-sanitaria.

Le domande che il medico deve porsi sono le seguenti:

- l'esposizione all'alcool in gravidanza è un problema di salute pubblica?
- quali sono i rischi connessi?
- come identificare le situazioni di uso a rischio nella donna in gravidanza?
- come intervenire in senso preventivo?

Dati epidemiologici

Per aver una stima attendibile del problema alcool in gravidanza si pos-

sono utilizzare approcci clinici diretti o indagini sistematiche tramite questionari. In letteratura la maggior parte dei risultati è stata ottenuta tramite questionari validati da sottoporre alle donne in gravidanza in forma anonima. Tra questi il più usato è l'AUDIT.

Qui di seguito sono riportati i risultati di alcuni studi effettuati in Europa tramite intervista materna:

- Italia 1994: il consumo di alcool è globalmente basso, risultando più elevato in certe aree (Nord) che in altre (Centro-Sud).
- Studio UK 1995: il 10% delle donne in gravidanza ha un consumo regolare fino a 1 bicchiere al giorno; l'1% assume più di 1 bicchiere.
- Studio svedese 2003: il 15% ammette consumo pericolosamente elevato di alcool prima della gravidanza. Il 60% smette di bere in gravidanza.
- Studio dell'Università di Berna 2004: 450 donne. Il 7,4% presentava un consumo di alcool a rischio.

Nel 2003 fu effettuato in Italia il primo e ad oggi l'unico studio condotto con metodologia di accertamento attivo basato sulla osservazione clinica e comportamentale di una popolazione di circa 1000 alunni della prima classe di 25 scuole elementari del Lazio. I dati clinici furono associati ad un ampio questionario somministrato alle madri. Lo 0,4% della popolazione risultò affetto da sindrome feto alcolica e, complessivamente in circa il 3% dei bambini furono diagnosticate anomalie fisiche e comportamentali ascrivibili ad esposizione alcolica prenatale (2).

Contesti di esposizione

I contesti sociali in cui si sviluppa il problema possono essere molto diversi per epoche storiche, regioni geografiche, cultura, tradizioni. Comunque il disagio sociale e la disoccupazione sono situazioni predisponenti riconosciute.

Vi sono sensibili differenze fra uno stato e l'altro dell'Unione Europea: le statistiche più recenti affermano che la prevalenza di forti bevitrici fra le donne è 11 volte maggiore nel Regno Unito rispetto all'Italia o alla Germania. Al momento vi sono pochi dati sulle donne immigrate: in generale l'esposizione appare più consueta nelle donne immigrate dall'Est Europeo, mentre è molto limitata nelle migranti dall'Africa.

Anche il ceto sociale di appartenenza appare giocare qualche differenza: una statistica del 1994 evidenziava che al Nord bevono più alcoolici le donne di ceto inferiore, mentre nel Sud Italia sono più esposte le donne so-

cialmente più agiate. È peraltro molto probabile che a distanza di 15 anni queste differenze di esposizione nel sesso femminile non siano più attuali.

Per quanto riguarda la scolarità, dati epidemiologici recenti indicano che nelle donne, il consumo di alcol aumenta con il titolo di studio: **la percentuale di bevitrice è più alta tra le laureate (73.7%) che tra le meno istruite con max licenza elementare (43%)**. Tali differenze sono più evidenti tra le donne di 25-44 anni.

Un dato molto significativo è l'abbassamento dell'età di primo uso e il fatto che la percentuale di ragazze che inizia a bere nell'adolescenza è pari a quella maschile. Nel 2009 gli studi di Bernstein et al. hanno dimostrato che l'uso precoce di alcol danneggia la normale maturazione cerebrale durante l'adolescenza, influenza il comportamento dell'adulto ed aumenta il rischio di sviluppare alcol-dipendenza. Nelle ragazze quindi, aumenta la probabilità di acquisire abitudini a rischio, di incorrere in patologie da alcol e di usare inadeguatamente l'alcol anche in gravidanza.

Metabolismo e Tipologie di esposizione

Gli effetti negativi dell'esposizione all'alcol possono essere aggravati da fattori che possono contribuire ad amplificarne il danno: età, sesso femminile, fumo di sigaretta, uso/abuso di droghe o farmaci, carenze nutrizionali quali la malnutrizione calorico-proteica, carenza di tiamina (vitamina B1). La particolare suscettibilità della donna al danno da alcol dipende anche da livelli ematici più elevati fisiologicamente dovuti al minore Body Mass Index (BMI) e da minore contenuto di acqua corporea (3).

Anche il metabolismo ha alcune specificità: la ridotta attività dell'alcool deidrogenasi gastrica nella donna, specie in età fertile, rende minore la quantità di alcol sottoposto a first-pass metabolism (FPM) gastrico, cioè metabolizzato già nello stomaco, e contribuisce all'assorbimento portale e all'innalzamento dei livelli di alcol nel sangue.

Oltre alla quantità di alcool complessivamente assunta, ai fini del danno, conta anche la modalità di esposizione. Schematizzando si possono avere tre tipi di esposizione:

- cronica, continua
- episodica a dosi basse o moderate
- episodica ad alte dosi (ubriacatura o, come dicono gli anglosassoni, "binge drinking").

Farmacocinetica

Per valutare le potenzialità di danno in gravidanza è necessario conoscere alcuni dati di cinetica di questa sostanza nell'unità materno-fetale. Vi è un passaggio facilitato bidirezionale fra compartimento materno e fetale per cui i livelli alcoolemici fetali sono pari a quelli materni dopo 15' dall'assunzione. Questo passaggio transplacentare è maggiore verso il termine di gravidanza ed esiste un effetto serbatoio del liquido amniotico per cui i livelli alcoolemici sono più lenti a modificarsi, ma più persistenti.

Alcol e salute riproduttiva femminile

L'alcool danneggia la salute riproduttiva attraverso vari meccanismi:

- alterazioni del ciclo mestruale
- diminuzione della fertilità (cicli anovulatori)
- aumento del rischio di aborto 1° trimestre (da alterazioni della ploidia)
- aumento del rischio di aborto 2° trimestre
- rallentamento della crescita fetale (IUGR, intrauterine growth retardation)
- teratogenicità e soprattutto tossicità sul SNC fetale.

Effetti dell'alcol. Gli aspetti morfologici nel bambino riguardano il ritardo di crescita pre e post-natale con statura e/o peso < 10° percentile; difetto di crescita o morfologia cerebrale con anomalie strutturali del cervello (es. anomalie del corpus callosum); circonferenza cranica < 10° percentile; presenza di due o più anomalie facciali minori tra rime palpebrali brevi (< 10° percentile), labbro superiore sottile, filtro lungo e piatto. Le anomalie cognitive e/o comportamentali riguardano la difficoltà nella soluzione di problemi complessi, astrazione, giudizio, matematica.

Contesti diagnostici della FAS. L'ammissione dell'esposizione o dell'abuso di alcool può non essere facile per la madre anche perché implica una serie di risvolti sociali negativi (es. verso la famiglia). D'altro canto, l'esposizione all'alcool, benché comprovata, non è di per sé sufficiente a far diagnosi di FAS. Oggettivamente la diagnosi di sindrome feto alcolica (FAS) può non essere evidente alla nascita, ma solo in seguito soprattutto in età scolare. D'altra parte, ci si può trovare di fronte ai tratti tipici della FAS, ma non essere in grado di accertare l'avvenuta esposizione (es. bambini adottati).

Per poter descrivere le situazioni che non rientrano nella FAS, ma che

sono comunque legate all'esposizione prenatale all'alcool (il danno è una variabile continua) sono state introdotte nuove definizioni diagnostiche:

FAE fetal alcohol effects prevalenza stimata 9/1000

FASD fetal alcohol spectrum disorders (definizione che comprende la FAS e i FAE)

ARND alcohol related neurodevelopment disorder

Il danno non è correlato alla dose e queste alterazioni non sono solo disfunzioni transitorie dell'infanzia, ma *si tratta di danni permanenti o addirittura progressivi*. L'intervento educativo può essere utile soprattutto se precoce ma potrebbe non essere sufficiente a compensare il danno (4).

Bioindicatori di misuso alcolico in gravidanza

Gli esami di chimica clinica sono utile supporto diagnostico per il clinico ma il loro significato può essere limitato da variabili confondenti:

- AST, ALT: l'alterazione di questi enzimi è legata all'uso eccessivo di alcool ma anche a patologie proprie della gravidanza quali l'iperemesi nel 1° trimestre o la colestasi nel 3° trimestre o concomitanti come la calcolosi biliare. Tutte queste patologie sono di fatto relativamente frequenti, quasi certamente più dell'abuso di alcool.

- GGT: spesso alterata nell'abuso alcolico, in gravidanza è di regola normale, anche nella situazione di colestasi gravidica.

- un MCV elevato può evidenziare uno stato carenziale di vitamina B12 o folati associato all'abuso di alcool, ma non sempre è presente

- trigliceridi: sono elevati nell'abuso di alcool, ma anche per effetto della gravidanza, pertanto sono confondenti.

- CDT (trasferrina desialata), buon indicatore nell'uomo meno efficace nella donna. Uno studio del 2010 dimostra che CDT aumenta fisiologicamente durante la gravidanza soprattutto nell'ultimo trimestre per poi rientrare nei limiti dopo il parto.

Nessun marker da solo è sicuramente indicativo di abuso alcolico perciò bisogna valutare più markers. È stato dimostrato che bambini nati da madri positive a due o più markers, avevano peso alla nascita, lunghezza e circonferenza cranica significativamente inferiori ai bambini nati da madri negative per tutti i markers (*Stoler et al, J Pediatr 1998*). In particolare, dallo studio di Sarkola et. al (2000) l'associazione MCV+GGT risulta la più significativa per il follow-up durante la gravidanza (5).

Tra gli esami strumentali, l'ecografia fetale é in grado di rilevare la microcefalia e alcuni dismorfismi dello scheletro cranio facciale, ma richiede un training specifico e non ha un valore assoluto nella diagnosi di FAS. Si tratta comunque di situazioni difficili che dovrebbero essere seguite da operatori specializzati nel campo delle tossicodipendenze, ma che richiedono grande attenzione dai medici di medicina generale che potrebbero essere coinvolti come primi osservatori.

Conclusioni

In caso di dubbio, l'indicazione per il medico è di porre attenzione al problema ed evitare assolutamente approcci di tipo colpevolizzante. Infatti, nel sospetto clinico di abuso di alcol nella donna in gravidanza occorre considerare che l'ammissione dell'abuso/dipendenza da alcol è pervasa da sensi di colpa. Inoltre, il timore di riprovazione familiare o sociale è tale da scoraggiare ammissioni pubbliche o di fronte ai familiari per cui l'anamnesi accurata è utile, ma solo a certe condizioni .

La collaborazione dello specialista con il medico di famiglia è quanto mai importante per individuare l'esistenza di un problema da alcol. Occorre ricordare che l'obiettività della paziente risulta compromessa solo in casi gravi e in gravidanza vi possono essere segni confondenti, come gli angiomi (spider nevi) e l'eritema palmare dovuti all'aumento degli estrogeni. Le alterazioni dei dati di laboratorio possono essere di aiuto ma saranno più utili e indicative se potranno essere confrontate con la situazione preesistente alla gravidanza. In ogni caso l'esperienza clinica conferma che è meglio un colloquio riservato e franco con la paziente, prima di iniziare un qualunque programma di assistenza specifica.

Prevenzione. L'informazione riveste un ruolo essenziale nella prevenzione. In ogni caso, conviene identificare in fase preconcezionale i casi a rischio di abuso anche perché l'intervento tardivo lascia aperta la possibilità di danno soprattutto in pazienti molto giovani. È opportuno quindi far conoscere i danni da alcol e consigliare a tutte le donne di ridurre l'assunzione alcolica possibilmente a 1 bicchiere di vino al giorno. Inoltre, poiché ad oggi **non c'è evidenza di sicurezza** per il nascituro **per nessuna dose** di

alcool, è necessario far arrivare alle pazienti in età fertile **il messaggio semplice e chiaro di evitare del tutto l'esposizione all'alcol in gravidanza e in allattamento per tutelare la salute propria e del bambino.**

Bibliografia essenziale

- 1) CDC MMWR n.54 2005 *Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcoholic syndrome.*
- 2) May PA, Fiorentino D, Gossage JP et al. *Epidemiology of FASD in a province in Italy: prevalence and characteristics of children in a random sample of schools.* Alcohol Clin Exp Res 2006; 13(9):1562-1575
- 3) Mancinelli R., Guiducci MS. *La donna e l'alcol: vulnerabilità biologica?* Annali ISS 2004;40(1):19-23).
- 4) Mancinelli R, Laviola G, Ceccanti M (Editors) Special Issue: "Fetal alcohol spectrum disorders (FASD): From experimental biology to the quest for treatment". Neurosci Biobehav Rev 2007; 31(2):165-286
- 5) Sarkola T, Eriksson CJ, Niemelä O, Sillanaukee P, Halmesmäki E. *Mean cell volume and gamma-glutamyl transferase are superior to carbohydrate-deficient transferrin and hemoglobin-acetaldehyde adducts in the follow-up of pregnant women with alcohol abuse.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2000;79(5):359-66

