

Lavori originali

ALCOL E TOSSICITÀ D'ORGANO

N. MARZOCCHI*, LA. PINI*, D. CATELLANI*, F. FANTOZZI**

*Struttura Complessa di Tossicologia e Farmacologia Clinica - Università di Modena e Reggio Emilia

**SER.T. di Carpi e Mirandola - Azienda U.S.L. di Modena

RIASSUNTO

La mortalità legata all'abuso di etanolo dipende per il 65% da patologie croniche alcol-indotte. Una particolare suscettibilità genetica può favorire sia l'insorgenza di alcolismo che la tossicità d'organo. La tossicità diretta o indiretta dell'etanolo e dell'acetaldeide non risparmia nessun organo. Il fegato rappresenta l'organo più frequentemente coinvolto dagli effetti tossici dell'etanolo rappresentando la sede principale del suo metabolismo. La alterazione del potenziale redox, la liberazione di radicali ossidanti e di addotti dell'acetaldeide e reazioni autoimmunitarie modificano il metabolismo lipidico e glucidico con stimolazione della fibrogenesi. La carenza delle vitamine del gruppo B da malassorbimento intestinale, la formazione di aldeidi biogene ed un alterato metabolismo mitocondriale favoriscono patologie degenerative o demielinizzanti a carico del sistema nervoso centrale e periferico. L'iperattività adrenergica, gli squilibri elettrolitici e l'alterazione degli enzimi mitocondriali condizionano la tossicità cardiovascolare. La interferenza su immunità, processi di riparazione del DNA e sistema microsomiale epatico promuove la carcinogenesi.

Parole chiave: alcol, patogenesi, biochimica, tossicità d'organo

ALCOHOL AND ORGAN TOXICITY

Summary

Mortality link to alcohol abuse is related to alcohol-dependent chronic diseases in 65% of cases. A particular genetic liability can promote both alcoholism enhance and organic toxicity. Direct and indirect toxicity of ethanol and its metabolite acetaldehyde doesn't avoid any organs. Liver is the organic district more frequently involved in ethanol toxic effects, also because its important metabolic role. A chain of events as redox potential deregulation, oxidant radical generation, acetaldehyde-adducts production and self-immune reactions modify lipidic and glucidic metabolism promoting fibrogenesis. Vitamin B cluster deficiency from intestinal malabsorption, biogenic aldehydes formation and metabolism alteration give rise to central and peripheral nervous system diseases of demyelinating and degenerative kind. Adrenergic hyperactivity, electrolytes unbalance, mitochondrial enzymes modification are most responsible for cardiac and vascular toxicity. Finally ethanol interference in immunity, in hepatic microsomal activity and in DNA repairing mechanisms can promote carcinogenesis.

Key words: organ toxicity, pathogenesis, alcohol metabolism

INTRODUZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

L'abuso di alcol rappresenta un importante fattore di rischio per l'insorgenza di numerose patologie in grado di influenzare sia la qualità che la durata della vita. In base ad alcune ricerche epidemiologiche condotte sulla popolazione italiana negli ultimi anni si stima che la mortalità legata all'abuso di alcol rappresenti il 3,3% della mortalità generale e che la mortalità alcol-correlata dipenda per il 65% dalle patologie d'organo indotte dall'etilismo. Queste riguardano prevalentemente il fegato (1). Si stima che in Italia i bevitori eccessivi siano circa il 7% della popolazione generale mentre gli alcol-dipendenti rappresentano il 2% (2). Nella popolazione dei giovani inoltre la modalità e la motivazione della assunzione di alcolici supera talvolta l'aspetto conviviale e socializzante per sconfinare in un comportamento tossicofilo di ricerca di una alterazione dello stato di coscienza e dell'affettività.

Si considera un consumo inadeguato di alcol l'assunzione di dosi che eccedano i 40 mg/die (3-4 bicchieri di vino/die) negli uomini e di 20-25 mg/die (2 bicchieri di vino/die) nelle donne. Si considerano bevitori ad alto rischio di dipendenza gli individui soggetti a più di una intossicazione acuta da alcol negli ultimi 3 mesi. La mortalità totale correlata all'abuso alcolico si valuta in Italia attorno ai 31000 decessi per anno (3).

BASI GENETICHE DELL'ALCOLISMO

Le basi di tale familiarità possono ricercarsi sia nella presenza di particolari polimorfismi genetici per gli isoenzimi alcol-ossidanti alcol-deidrogenasi (ADH) e aldeide-deidrogenasi (ALDH) (4), sia in un particolare assetto neurobiologico che può coinvolgere la fluidità della membrana, i meccanismi di accoppiamento tra recettore e secondo messaggero (adenilciclastasi, proteinchinasi, fosfolipasi calcio dipendenti) o i meccanismi di liberazione, reuptake o metabolismo di neuromediatori quali il GABA, la serotonina e le beta-endorfine. Una ipofunzione di tali sistemi neurotrasmettitoriali potrebbe infatti favorire una condotta di abuso di alcol o altre sostanze al fine di ristabilire l'equilibrio neurotrasmettitoriale (5). Particolari predisposizioni genetiche potrebbero inoltre influenzare la suscettibilità dell'individuo a sviluppare un danno d'organo (pancreatite, cirrosi) da alcol quali la presenza di particolari antigeni di istocompatibilità in particolari popolazioni (6).

CENNI DI FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA DELL'ETANOLO

Per meglio comprendere i meccanismi fisiopatologici e biochimici della tossicità d'organo dell'alcol è necessario conoscere i suoi meccanismi farmacocinetici e farmacodinamici.

I dati quantitativi della farmacocinetica nell'etanolo sono espressi nella Tabella 1 (6-7).

Farmacodinamica e azione neurobiologica dell'etanolo

La conoscenza del meccanismo d'azione farmacodinamico e neurobiologico dell'etanolo è importante per spiegare la sua tossicità acuta o cronica in particolare a livello del sistema nervoso centrale e periferico e dell'apparato cardiovascolare.

Recenti evidenze sperimentali dimostrano che l'etanolo è in grado di produrre, a determinate dosi, particolari alterazioni neurologiche e comportamentali attraverso la modificazione della fluidità delle membrane e degli scambi intracellulari, l'inibizione dei canali del calcio voltaggio dipendenti L (8) e l'interferenza con specifici sistemi neurotrasmettitoriali (9, 10).

Una delle azioni neurofarmacologiche più importanti dell'etanolo è la sua interazione con il sistema *GABAergico* in senso promuovente e la sua azione inibitoria sui *recettori NMDA* dell'aminoacido eccitatorio glutammato. Tale meccanismo farmacodinamico è responsabile degli effetti sedativi, ansiolitici e amnesici della sostanza. L'attivazione del recettore del GABA determina un flusso di Cloro verso l'interno del neurone con azione iperpolarizzante la membrana e riduzione della eccitabilità neuronale. L'azione gratificante e discriminativa dell'alcol è invece rafforzata dalla sua azione sul *sistema dopaminergico* attivante fino a dosi medio-alte, inibente a dosi elevate. Tale azione è mediata anche dall'incremento della attività dei recettori *serotoninergici* 5HT3 e dai recettori degli *oppioidi* presenti in corrispondenza delle terminazioni sinaptiche a livello dei neuroni dopaminergici. L'abuso cronico determina effetti opposti a quelli sollecitati dalla somministrazione acuta.

BASI BIOCHIMICHE E FISIOPATOLOGICHE DEL DANNO D'ORGANO

L'etanolo è una sostanza ad elevato valore calorico (7,1 Kcal/g) senza potere nutritivo. I danni d'organo determinati dall'etanolo sono in parte dovuti anche all'azione

TABELLA 1 - Parametri farmacocinetici dell'etanolo

Assorbimento	Coefficiente di assorbimento	100%
	Biodisponibilità orale (↑ nel sesso femminile)	80% (effetto primo passaggio epatico e intestinale)
	Modalità di assorbimento	20-25%: gastrico 75-80%: intestino tenue 0,5%: cavo orale e intestino crasso
	Tempo di picco massimo (↑:assunzione di cibo, ↓: bevande concentrate)	30-120 minuti
Distribuzione	Volume di distribuzione	0,62-0,79 L/Kg (maschi); 0,55-0,66 L/Kg (femmine)
	Ripartizione liquor / plasma	90%
	Rapporto plasma / SNC	0,1-0,2
Metabolismo	Tipo di metabolismo (epatico)	ADH / ALDH: 70-80%; MEOS: 10-20% fino al 25% in ↑ alcolemia, fino al 50% in alcolismo Catalasi-perossidasi: 1-10%; Glucuroconiugazione: < 1%
	Velocità di metabolizzazione	15-16 mg/dl/h in bevitori moderati; fino a 30 mg/dl/h in alcolisti velocità di eliminazione plasmatica: 90-100 mg/kg/h
	Quota metabolizzata	90-97%
Eliminazione	Tipo di eliminazione (percentuali riferite alla quota totale assunta)	Renale (2-6%), Polmonare (1-4%) Sudore, saliva e feci (quota ↓↓ e variabile)
	Quota eliminata (percentuali riferite alla quota totale assunta)	Immodificata: 3-10% Etililglucuronide < 1%
	Tempo di picco urinario	50-180 minuti
	Rapporto urine /plasma	≈ 1(<1 in fase di assorbim., > 1 in fase di eliminaz.)

tossica diretta dell'etanolo e dell'acetaldeide ed indiretta dell'acetaldeide e dei suoi addotti proteici. La citotossità acuta sugli organi e tessuti è in parte dovuta alla tossicità diretta dell'etanolo e dell'acetaldeide sul SNC e sul fegato che si manifesta per l'assunzione di dosi elevate di alcol ma, nell'alcolismo cronico con compromissione del-

le capacità della ALDH e dei sistemi detossificanti anche a dosi più basse.

Nella tossicità cronica intervengono invece modificazioni dell'ambiente biochimico e metabolico a livello dei vari organi sensibili. I consumatori di dosi cospicue di alcolici tendono a ridurre progressivamente la assunzio-

ne di cibo e quindi a contrarre carenze alimentari specifiche, in particolare deficit vitaminici (B1, B6, B12) e di oligoelementi, substrati ossidabili e di aminoacidi e acidi grassi essenziali concause dei danni biochimici e funzionali all'apparato gastro-enterico (fegato) al sistema nervoso centrale e al sistema immunitario (11).

La attività delle ADH e ALDH che metabolizzano l'etanolo portano a una riduzione del rapporto NAD/NADH con eccesso di acetil-CoA e NADH e conseguente aumentata sintesi di acidi grassi, dei trigliceridi (nel tessuto adiposo e nel fegato con induzione di steatosi) e del colesterolo (nel fegato) e riduzione dei processi di Beta-ossidazione e gluconeogenesi, aumentata produzione di acido lattico di acido urico e possibile ipoglicemia a digiuno con acidosi metabolica (12).

La deplezione di NAD determina una riduzione della attività dei sistemi antiossidanti (glutazione ridotto) della cellula e l'attività del sistema microsomiale di ossidazione (CYP2E1) induce una aumentata produzione di radicali dell'ossigeno ad effetto citotossico inducente processi degenerativi (cirrosi) o carcinogenetici su vari organi e apparati. A livello epatico la perossidazione delle membrane determina la formazione di malondialdeide e 4-idrossi-2,3-nonanal-aldeide in grado di attivare le cellule di Ito alla produzione di collagene con induzione di cirrosi (13, 14).

L'acetaldeide risulta essere altamente reattiva formando addotti con diverse proteine: microsomiali, mitocondriali, costituenti del collagene, lipoproteine. A livello mitocondriale si riduce l'attività della citocromo ossidasi e degli enzimi del ciclo di Krebs anche per effetto della carenza delle vitamine del gruppo B con disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa e aumento della glicolisi anaerobia (15).

Come dimostrato in vitro sembra che l'acetaldeide si condensi con vari neuromediatori (dopamina, serotonina, noradrenalina, adrenalina) con formazione di addotti quali tetraisoquinoline, tetraidropapaverosina e di salsolinolo, prodotti ad azione morfin-like e accumulo di aldeidi biogene come la 5-idrossiinaldeide per inibizione competitiva della ADH. Tali sostanze sono neurotossiche sui sistemi monoaminergici (9,16).

L'assunzione cronica di etanolo determina inoltre una modificazione della espressione dei recettori a livello del SNC tra cui una up regulation dei recettori NMDA con conseguente neurotossicità del glutammato per iperstimolazione recettoriale con accumulo di calcio intraneuronale in corrispondenza di crisi astinenziali (17,18).

Tossicità gastrointestinale

L'assunzione di alcol può determinare una tossicità acuta o cronica a vari livelli del sistema gastrointestinale.

A livello del *cavo orale* possono determinarsi glossiti e periodontiti favorite anche della scarsa igiene, dalla diminuzione delle difese locali, dalla alterazione della secrezione salivare e della malnutrizione correlata ad una assunzione cronica.

L'*esofago* viene interessato attraverso diversi meccanismi fisiopatologici dal danno acuto e cronico da alcool. La assunzione occasionale e cronica di etanolo determina una riduzione della pressione dello sfintere esofageo superiore e inferiore favorendo il **reflusso gastro-esofageo**. Nell'abuso alcolico si possono determinare **lesioni precancerose** (aree di metaplasia gastrica ed esofago di Barret, leucoplachie). L'abuso alcolico rappresenta inoltre uno dei fattori patogenetici della **sindrome di Mallory-Weiss** caratterizzata da ematemesi massiva fino a rottura dell'esofago determinata da fissurazione longitudinale della mucosa a livello del giunto esofago-gastrico (15).

Anche riguardo allo *stomaco* si possono determinare lesioni o alterazioni acute o cronica correlate alla assunzione di etanolo. La secrezione acida e peptica può essere stimolata dalla assunzione di concentrazioni di alcool inferiori al 10% mentre la assunzione di bevande con concentrazioni superiori al 20% la inibiscono con totale depressione della secrezione peptica. A tali livelli anche la motilità dello stomaco viene depressa con rallentamento dello svuotamento gastrico. Nella intossicazione acuta si può determinare una **gastrite acuta erosiva**. Nell'etilismo cronico si può invece generare una **gastrite cronica atrofica** o un'**ulcera gastro-duodenale** (15,19). Tali patologie possono essere favorite dal concomitante tabagismo.

A livello dell'*intestino* l'azione tossica dell'alcool si esplica soprattutto nelle sue porzioni prossimali ove la maggior parte dell'etanolo viene rapidamente assorbito. A livello del duodeno e del digiuno si possono infatti verificare sia lesioni reversibili da intossicazione acuta e in particolare **erosioni emorragiche dei villi**, sia **atrofia dei villi** con malassorbimento nell'abuso cronico (15,20).

Tossicità epatica

Il danno epatico da alcol si manifesta in genere per l'assunzione prolungata di dosi superiori a 40 gr/die per la donna e 80 gr/dei nell'uomo con forte epatotossicità a dosi di 150 gr/die. Nella genesi del danno epatico viene evocata anche una certa suscettibilità individuale, infatti

solo il 20-30% degli etilisti che consumano per anni 150 gr/die sviluppano una epatopatia importante. Tra i fattori genetici come già accennato un certo ruolo potrebbe averlo la eterozigosi per l'emocromatosi. Un ruolo patogenetico molto importante per lo sviluppo di una epatopatia alcolica è la coinfezione con HBV e HCV (21). La farmacocinetica dell'etanolo spiega lo squilibrio biochimico-metabolico in parte responsabile della tossicità a livello del fegato, organo responsabile del metabolismo alcolico. Il fegato può andare incontro a **steatosi, epatite alcolica acuta e cronica, cirrosi ed epatocarcinoma** con ripercussioni sistemiche (**dislipidemie**) (22). Nella tabella 2 sono riassunti i principali meccanismi di epatotossicità da etanolo (13,14, 23- 25).

Tossicità pancreatica

Le caratteristiche della tossicità pancreatica acuta e cronica sono illustrate nella tabella 3 (8,26).

Tossicità cardiovascolare

Il rischio cardiovascolare correlato alla assunzione di alcool appare ad andamento bimodale. Alla assunzione di basse dosi (fino a 20 mg al giorno di etanolo) numerosi studi evidenziano una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (infarto miocardico e ictus ischemico) rispetto agli astemi. Tale effetto protettivo sembra però essere presente solo se viene mantenuto un ridotto consumo di alcolici. Per dosi superiori a 30 mg/die il rischio di patologia coronarica e di altre complicanze dell'aterosclerosi tende lentamente a crescere. Alcuni autori hanno ipotiz-

TABELLA 2 - Meccanismi del danno epatico

<ul style="list-style-type: none"> ◆ Azione citotossica diretta dell'etanolo e dell'acetaldeide → <i>epatite acuta</i> ◆ produzione di radicali liberi dell'ossigeno per incremento della attività della MEOS (CYP2E1) ◆ formazione di prodotti della perossidazione lipidica e di adotti proteici dell'acetaldeide → danno mitocondriale con disaccoppiamento fosforilazione/ossidazione, danno microsomiale e induzione di reazione autoimmunitaria ◆ microaggregati proteici intracellulari (corpi di Mallory) per accumulo intracellulare di Ca⁺⁺ , proteolisi parziale → <i>apoptosi</i> ◆ eccessiva produzione di NADH (↓ potenziale ossidoriduttivo) → <i>epatite cronica</i> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ della lipogenesi, e glicogenolisi → della gluconeogenesi → <i>steatosi, alterazioni metaboliche</i> - deplezione dei sistemi di detossificazione per (↓ glutazione ridotto) ◆ stimolazione della fibrogenesi (↑ di acido lattico, acetaldeide e suoi addotti stimola la differenziazione delle cellule mesenchimali epatiche in fibroblasti, rilascio di citochine da parte dei Macrofagi) → <i>cirrosi</i> ◆ carente apporto nutritivo da malassorbimento, ◆ infezione virale (HCV, HBV) → <i>epatite cronica</i> ◆ fattori genetici (assetto enzimatico)

TABELLA 3

Pancreatite acuta	<p><u>Patogenesi</u>: liberazione di proteasi, lipasi e fosfolipasi e elastasi da parte delle cellule acinose</p> <p><u>Quadri anatomopatologici</u>: pancreatite edematosa o interstiziale (con possibile restituito ad integrum), pancreatite necrotico-emorragica (con steatonecrosi e necrosi emorragica)</p> <p><u>Q.C.</u>: dolore a sbarra con vomito, febbre, pleuro-peritonite, insufficienza multiorgano (MOF), sepsi o shock.</p>
Pancreatite cronica	<p><u>Patogenesi</u>: addensamento del secreto pancreatico per maggiore concentrazione delle proteine con successiva loro precipitazione e formazione di aggregati proteici con ostruzione dei dotti (precipitazione di sali di calcio, litiasi duttale), flogosi periduttale, dilatazione dei dotti con permeabilizzazione delle loro pareti con diffusione interstiziale di enzimi litici con formazione di flogosi periduttale cronica (infiltrato di cellule mononucleate), necrosi e a seguito di sostituzione con tessuto fibrotico: formazione di cisti e pseudocisti.</p> <p><u>Q.C.</u>: episodi dolorosi ricorrenti, steatorrea, malassorbimento e diabete</p>

zato che l'effetto protettivo sia specificatamente riconducibile alla assunzione di vino rosso ricco in sostanze antiossidanti quali i polifenoli, altri richiamano l'aumento del colesterolo HDL e la riduzione della produzione di trombassano A2 e quindi della aggregabilità piastrinica tra i fattori protettivi associato a un basso consumo di alcolici (27, 28).

Una assunzione di alcool superiore ai 30 gr/die ha dimostrato incrementare la pressione arteriosa. Alcolisti che assumono una dose maggiore a 80 gr di etanolo al giorno presentano nel 51% una pressione superiore ai 140/90 mmHg.. La assunzione acuta sembra invece determinare un temporaneo decremento dei valori pressori. Tra i meccanismi implicati nell'**ipertensione** correlata all'abuso alcolico vi è l'iperstimolazione adrenergica, gli squilibri elettrolitici tra cui l'ipomagnesemia e il conseguente vasospasmo (29).

L'intossicazione acuta e cronica da alcolici può precipitare una **crisi anginosa** in soggetti portatori di cardiopatia ischemica per le alterazioni metaboliche (ipoglicemia, turbe elettrolitiche, alterazioni della aggregabilità piastrinica) e l'azione vasoattiva in parte determinata dall'aumento del tono adrenergico (30). L'abuso acuto e cronico di alcol è associato secondo alcune evidenze ad una incrementata frequenza di **tachiaritmie** con aumentato rischio di morte improvvisa dovuto all'incrementato tono adrenergico basale, agli squilibri elettrolitici, al deficit di tiamina con allungamento del QT e aumentata eccitabilità (31, 32).

Un consumo cronico di alcool maggiore di 80 gr/die per almeno 5 anni può invece condurre a **cardiomiopatia dilatativa** mediante un dearrangiamento strutturale delle cellule miocardiche a causa della tossicità mitocondriale e sul reticolo sarcoplasmatico e alle produzioni di anticopi antimiosina. La sua espressione clinica può essere rappresentata da una insufficienza cardiaca con insufficienza valvolare nelle fasi finali ed un aumentato rischio di patologia coronarica e di ictus embolico dovuta a trombosi endocavitaria (32,33). Un sovraccarico di ferro con lipoperossidazione delle membrane sarebbe secondo alcuni autori implicata nella patogenesi della cardiopatia ischemica e dilatativa (34).

Alcuni studi mostrano anche incremento del rischio degli accidenti cerebrovascolari e in particolare di **ictus emorragico** negli abusatori cronici di etanolo (32).

Tossicità sul sistema nervoso centrale e periferico

Tra gli effetti dell'**intossicazione acuta da etanolo** ricordiamo che già a livelli di etanolemia maggiori di 50 mg/

dl si manifesta una discreta alterazione dei tempi di reazione, mentre per livelli maggiori di 80 mg/dl iniziano a manifestarsi, in soggetto non etilista, importanti alterazioni comportamentali (euforia) e della memoria per interferenza dell'etanolo sulle funzioni corticali. Per un'alcolemia superiore a 120 mg/dl si manifestano alterazioni cerebello-vestibolari e della coordinazione motoria (diplopia, disartria, atassia, nistagmo) con la diminuzione dell'attenzione e sonnolenza. Si manifestano inoltre alterazioni della diuresi per aumentato release di ADH a livello ipofisario. Una intossicazione più severa (maggiore di 200-300 mg/dl) può comportare ipotensione, ipotermia, alterazione della coscienza fino allo stupor e al coma e a depressione cardiorespiratoria per blocco dei centri regolatori troncoencefalici e ipotalamici (35,36). I danni al SNC rappresentano nell'etilismo cronico quelli più frequenti. Oltre il 20% dei soggetti affetti da demenza cronica ha una storia di alcolismo e oltre il 15% degli alcolisti presenta segni di polineuropatia (27).

La sindrome astinenziale che si sviluppa dopo alcune ore dalla sospensione dell'etanolo in alcolisti cronici può essere intensa e grave. Questa è dovuta ai meccanismi adattativi del SNC all'esposizione cronica all'etanolo con conseguenze e sintomi opposti all'azione in acuto della sostanza. I recettori NMDA e i canali del calcio di tipo L subirebbero una up-regulation con ipertono glutammatergico e incremento dell'ingresso di calcio nel neurone con neurotossicità e abbassamento della soglia convulsiva. (37). Contemporaneamente la trasmissione monoaminergica, oppiatergica e colinergica subirebbero una soppressione per riduzione della attività recettoriale o down-regulation (10, 17). La **Sindrome Astinenziale Minore** inizia dopo 6-8 ore ed è caratterizzata essenzialmente da tremori, crampi, ansia, iperreflessia, ipertensione arteriosa, tachicardia, sudorazione, nausea, vomito, cefalea. Dopo 24-48 ore può inoltre emergere **Allucinosi alcolica** senza turbe della coscienza e dell'orientamento. Dopo 12 ore si possono manifestare convulsioni. Il **Delirium tremens** è l'evento più temibile che presenta il 5-15% di mortalità legata a squilibri idroelettrolitici, cardiovascolari o neurofisiologici. Può insorgere dopo 4-10 giorni ed è caratterizzato oltre che dai sintomi sopra descritti, da stato confusionale, agitazione, allucinazioni con microzoopsie, turbe percettive, instabilità delle funzioni autonome, tremori scuotenti e possibili complicanze per convulsioni, rabdomiolisi, aritmie, ipertermia e collasso cardiocircolatorio (27, 36).

Nella tabella 4 sono elencati i principali meccanismi di

TABELLA 4 - Neurotossicità diretta e indiretta da etanolo e acetaldeide

- ◆ Azione tossica diretta sulle membrane neuronali (altera la permeabilità e la fluidità)
- ◆ Interazione con recettori di diversi neuromediatori (GABA e glutammatergici NMDA ed altri) che aumentano o diminuiscono la loro attività e la loro densità (nell'alcolismo)
- ◆ Incremento del calcio intracellulare (per alterazione delle membrane e modificazioni neurotrasmettitoriali)
- ◆ Formazione di addotti dell'acetaldeide con alcuni neuromediatori tossici per alcuni sistemi neuronali
- ◆ Alterata sintesi di mielina per carenza di vitamina B12,
- ◆ Riduzione dell'attività antiapoptotica dell'IGF-1 prodotto dalle cellule del Purkinje
- ◆ Aumento della permeabilità vascolare e alterazione della Barriera Ematoencefalica (deficit di tiamina, possibile degranolazione dei mastociti talamici)
- ◆ Alterazione del metabolismo per tossicità mitocondriale (alterata produzione energetica): deficit di tiamina e tossicità diretta
 - acidosi lattica e squilibri elettrolitici alterato metabolismo
 - alterata sintesi di acetilcolina, del reuptake di monoamine e del trasporto assonico
- ◆ Produzione di radicali liberi

neurotossicità (9-18).

L'abuso alcolico può determinare gravi alterazioni neurologiche cognitive e funzionali che a livello anatomicopatologico sono associate ad atrofia di selettive aree encefaliche.

La **demenza** intesa come alterazione cognitiva grave che pregiudica le attività sociali o professionali è l'esito temibile di molti di questi quadri. Può manifestarsi dopo un consumo di alcol superiore a 50-60 gr/die per almeno 5 anni. La astinenza per almeno 60 giorni può determinare il miglioramento sintomatologico ed una riduzione della atrofia cerebellare, in particolare a livello del verme, dimostrabile neuroradiologicamente (38). L'atrofia cerebrale indotta da alcol è essenzialmente correlata a una perdita di sostanza bianca conseguente ad alterata sintesi di mielina, prevalentemente a livello della corteccia frontale superiore, dell'ipotalamo e del cervelletto (39). L'**encefalopatia di Wernicke** è caratterizzata da deficit oculomotori, atassia, turbe della coscienza e cognitive con esito per il 17% nel coma. L'**encefalopatia di Korsakov** fa seguito alla precedente nell'80% dei casi non trattati. Il quadro sindromico è rappresentato da turbe mnesiche, psicosi, polineuropatie sensitivo-motorie.

Sono caratteristiche le emorragie puntiformi periventricolari, del mesencefalo superiore (nucleo serotoninergico del raphe mediano), dei corpi mammillari e del talamo medio-dorsale. Nella sindrome di Korsakoff vi è una più intensa reazione gliale e atrofia, con l'interessamento del nucleo anteriore del talamo (39, 40). La patogenesi di

queste sindromi sembra connessa ad un alterato metabolismo glucidico per deficit relativo o assoluto di tiamina, legato non solo al malassorbimento ma anche ad un incrementato fabbisogno per ridotta efficienza dei processi metabolici tissutali a livello mitocondriale (17, 40). Altre più rare patologie neurodegenerative-carenziali correlate all'etilismo sono la **atrofia cerebellare**, la **mielinosi centrale del ponte**, la **sindrome di Marchiafava-Bignami** e la **pellagra da alcol** (41).

La **tossicità sul Sistema nervoso periferico** si manifesta con una **polineuropatia** assonale sensitiva e simmetrica di origine sia carenziale (deficit di tiamina, acido nicotinico, vitamina B 12) che neurotossica diretta da parte dell'etanolo e dell'acetaldeide con interferenza nella sintesi della mielina (42). La sintomatologia esordisce distalmente agli arti inferiori con decorso centripeto. Nel decorso della patologia (lento e subdolo) si possono successivamente determinare deficit motori distali che possono essere favoriti dalla miotossicità alcool indotta. Nel 41% degli etilisti con polineuropatia può insorgere un **neuropatia autonoma** che può determinare una disfunzione vagale cardiovascolare con ipotensione posturale, ipotermia e sincopi (43).

Tossicità sul sistema muscolo scheletrico

L'abuso acuto e cronico di etanolo può essere associato a miopatia, attacchi gottosi e osteoporosi.

La **miopatia** è caratterizzata da dolori muscolari, crampi diffusi e elevazione della CPK fino ad una vera rhabdomyolisi con mioglobinuria, anoressia, astenia e necrosi

delle fibre muscolari di tipo I alla biopsia muscolare. Nella patogenesi sembrano essere coinvolti i radicali liberi (44). Tale quadro può essere progressivamente reversibile con la sospensione dell'alcol.

Gli attacchi di **gota** sembrano invece correlati ad un'incrementata produzione di acido urico alcol-correlato.

Un abuso cronico di etanolo sembra favorire l'**osteoporosi** e l'aumentata frequenza di fratture patologiche per interferenza sul rimaneggiamento osseo con riduzione della sua densità minerale per interferenza con la secrezione di IGF-1 e proliferazione osteoblastica (45). Un consumo moderato in donne in età menopausale sembra tuttavia avere un effetto protettivo sulla demineralizzazione dell'osso.

TOSSICITÀ SUL SISTEMA EMATOPOIETICO

L'abuso cronico di etanolo interferisce sulle varie tappe maturative e fisiologiche degli eritrociti e dei leucociti nelle sue fasi intra ed extramidollari e di emocateresi. L'eziopatogenesi è associata alla tossicità diretta e indiretta dell'etanolo e dell'acetaldeide mediata anche dalla aumentata produzione di radicali liberi e dal deficit proteico e delle vitamine del gruppo B e di acido folico per malassorbimento e ridotta introduzione con riduzione dei fattori di crescita midollari (anemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia), alterazione della fluidità della membrana (aumentata viscosità), innesco precoce della apoptosi e precoce invecchiamento delle cellule (aumentata emocateresi), alterata funzionalità delle cellule immunitarie con ridotta produzione di linfocine, ridotta migrazione e attivazione leucocitaria e quindi deficit dell'immunità cellulo-mediata (46, 47).

TOSSICITÀ ENDOCRINOLOGICA

L'alcol determina l'alterazione della attività delle ghiandole endocrine con riduzione del GH, del TSH ed aumento della PRL e dell'ACTH attraverso i seguenti meccanismi (48):

- ◆ Inibizione o stimolo della attività ghiandolare da parte dell'alcol o dei suoi metaboliti e per azione dei radicali liberi
- ◆ Alterato metabolismo degli ormoni e alterata sintesi delle proteine vettrici per compromissione delle attività epatica
- ◆ Alterata risposta degli organi bersaglio per compromissione dei recettori e di meccanismi di transduzione.

EFFETTI CANCEROGENETICI DELL'ALCOL

L'abuso cronico di alcol può determinare un incremento del rischio di neoplasie in vari distretti attraverso le alterazioni organiche e funzionali e metaboliche determinate dall'etanolo, dei suoi metaboliti e dei radicali liberi con effetto mutageno o promuovente per questi possibili meccanismi patogenetici:

- ◆ Alterata risposta immunitaria correlata alla carenza vitaminica
- ◆ Effetto denaturante e reattivo dell'etanolo verso diverse macromolecole tra cui il DNA e le proteine regolatrici con alterazione dei fenomeni di riparazione del DNA, della trascrizione e della traduzione e quindi con attivazioni di oncogeni o soppressione di geni oncosoppressori
- ◆ Induzione del Citocromo P450 con azione attivante su molti procarcinogeni ambientali.

Un significativo aumento del rischio relativo si riscontra nelle neoplasie dell'oro-faringe, della laringe, dell'esofago, del fegato, del colon-retto, della mammella e dell'apparato emopoietico, in particolare per i linfomi non Hodgkin (49).

BIBLIOGRAFIA

1. Cipriani F, Balzi D, Sorso B, Buiatti E. *Alcohol-related mortality in Italy*. Public Health 1998; 112: 183-8
2. Allamani A, Cipriani F, Innocenti S, Lomuto C, Marchi M, Morettini A. *Alcohol drinking patterns and work areas: epidemiological study of factory and rural workers in Florence, Italy*. Br J Addict. 1988; 83: 1169-78.
3. Commissione mista del Gruppo Epidemiologico della Società Italiana di Alcologia. *L'impatto del consumo di alcol sulla salute degli italiani: consumi, prevalenze, frazione e mortalità attribuibili e prevedibili, strategie di intervento. Italia 1985-1994*. Alcologia 1999; 11: 124-202
4. Cook CC. *Genetics of alcoholism*. Br J Psychiatry 1990; 156:284.
5. Gookwin DW. *The genetics of alcoholism*. Genes brain and behavior. Mc Hugh PR and Mc Kusick VA eds. New York; Raven Press, Ltd 1991.
6. Gordis K, Tabakoff B, Goldman D, Berg K. *A la recherche des genes de l'alcolisme*. JAMA H (édité en français) 1990; 2 : 591-3.
7. Agarwal DP, Goedde HW. *Alcohol metabolism, alcohol intolerance and alcoholism*. Biochemical and Pharmacogenetic Aspects. Berlin, Springer-Verlag, 1990
8. Addolorato G, Gasbarrini G, Pompili M, Pizzolante F,

- Miele L et al. *Abuso e dipendenza da alcol: principali aspetti internistici*. Ann Ital Med Int. 2002; 17: 121S-138 S.
9. Samson HH, Harris A. *Neurobiology of alcohol abuse*. Trends Pharmacol Sci. 1992;13:206-11.
 10. Nevo I, Hamon M. *Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism*. Neurochem Int. 1995; 26: 305-36.
 11. Salvagnini M, Naccarato R. *Alcol, nutrizione, danno d'organo e neoplasie: aspetti di fisiopatologia digestiva*. Ann Ital Med Int. 2002; 17: 117-20.
 12. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AL. *Metabolic and nutritional considerations in alcoholic fatty liver*. Hepatology 2000; 32: 3-10.
 13. Sampey BP, Korourian S, Ronis MJ, Badger TM, Petersen DR. *Immunohistochemical characterization of hepatic malondialdehyde and 4-hydroxynonenal modified proteins during early stages of ethanol-induced liver injury*. Alcohol Clin Exp Res. 2003;27:1015-22.
 14. Nanji AA, Su GL, Laposata M, French SW. *Pathogenesis of alcoholic liver disease recent advances*. Alcohol Clin Exp Res. 2002; 26: 731-6.
 15. Nestola M, Di Campi C, Pola P, Gasbarrini A. *Evidenze sperimentali sugli effetti dell'etanolo sull'organismo: tossicità o protezione?*. Ann Ital Med Int. 2002; 17: 101-11.
 16. Davis VE, Walsh MJ. *Alcohol., amines and alkaloids. A possible biochemical basis for alcohol addiction*. Science 1970; 167: 1005-7.
 17. Buck KJ, Harris RA. *Neuroadaptive responses to chronic ethanol*. Alcoholism Clin Exp Res. 1991; 15: 460-70.
 18. Diamond I, Gordon AS. *Cellular and molecular neuroscience of alcoholism*. Physiol Rev. 1997;77:1-20.
 19. Fienman L, Korsten MA, Lieber CS. *Alcohol and the digestive tract*. In "Medical and Nutritional Complications of Alcoholism" Lieber CS Ed. New York; Plenum Medical Book Company. 1992: 307-40.
 20. Lieber CS. *Medical disorders of alcoholism*. N Engl J Med. 1995; 333: 1058-65.
 21. Marsano LS, Pena LR. *The interaction of alcoholic liver disease and hepatitis C*. Hepatogastroenterology 1998; 45: 331-9.
 22. Sherlock S. *Alcoholic liver diseases*. Lancet 1995; 345: 227-9.
 23. Mioni D, Burra p, Naccarato R. *Patologie alcolcorrelate: apparato gastrointestinale*. In L'alcol nell'ambulatorio del medico di medicina generale. Cibir M, Mazzi M, Rampazzo L, Serpelloni Eds. Grafiche Leardini srl. Filippo Lelli Ed. 2002: 103-12
 24. Rolla R, Vay D, Mottaran E, Parodi M, Traverso N, Arico S et al. *Detection of circulating antibodies against malondialdehyde-acetaldehyde adducts in patients with alcohol-induced liver disease*. Hepatology 2000; 31: 878-84.
 25. Hoek JB, Pastorino JG. *Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury*. Alcohol 2000; 27: 63-8.
 26. Baum R, Iber FL. *Alcohol, the pancreas, pancreatic inflammation and pancreatic insufficiency*. Am J Clin Nutr. 1973; 26:347-51.
 27. Marmot MG, Rose G, Shipley MJ, Thomas BJ. *Alcohol and mortality: a U-shaped curve*. Lancet 1981; 1: 580-3.
 28. Stefanini GF, Caputo F, Addolorato G. *J-shaped curve: moderation is a fundamental requisite also in the interpretation and use of results*. Alcologia. 1998; 10: 83-4.
 29. Dyer AR, Cutter GR, Liu KQ, Armstrong MA, Friedman GD, Hughes GH et al. *Alcohol intake and blood pressure in young adult: the CARDIA study*. J Clin Epidemiol. 1990; 43: 1-13.
 30. Marmot MG. *Reflection on alcohol and coronary heart disease*. Int J Epidemiol. 2001; 30: 729-34.
 31. Regan TJ. *Alcohol and the cardiovascular system*. JAMA 1990; 264: 377-81.
 32. Schoppet M, Maisch B. *Alcohol and the heart*. Herz. 2001;26:345-52.
 33. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu. *Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men*. Am J Cardiol. 2000; 85: 1114-8.
 34. De Valk B, Marx JJM. *Iron, atherosclerosis and ischemic heart disease*. Arch Intern Med. 1999; 159: 1542-8.
 35. Cima L, Vanni R. *Biochimica e farmacologia dell'etanolo ed interazioni alcol-farmaci*. In L'alcol nell'ambulatorio del medico di medicina generale Cibir M, Mazzi M, Rampazzo L, Serpelloni Eds.. Grafiche Leardini srl. Filippo Lelli Ed. 2002: 63-70
 36. Koch-Weser J, Sellers EM, Kalant H. *Alcohol intoxication and withdrawal*. N Engl J Med. 1976;294:757-62.
 37. Freund G, Anderson KJ. *Glutamate receptors in the frontal cortex of alcoholics*. Alcohol Clin Exp Res. 1996;20:1165-72.
 38. Oslin D, Atkinson RM, Smith DM, Hendrie H. *Alcohol related dementia: proposed clinical criteria*. Int J Geriatr Psychiatry. 1998; 13: 203-12.
 39. Harper C, Dixon G, Sheedy D, Garrick T. *Neuropathological alterations in alcoholic brains. Studies arising from the New South Wales Tissue Resource Centre*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27:951-61.
 40. Harper C. *The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain?* J Neuropath Exp Neurol. 1998; 57: 101-10.
 41. Koike H, Iijima M, Sugiura M, Mori K, Hattori N, Ito H et al. *Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy*. Ann Neurol. 2003;54:19-29.
 42. Agelink MW, Malessa R, Weisser U, Lemmer W, Zeit T, Majewski T, Klieser E. *Alcoholism, peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy*. J Neurol Sci. 1998; 161: 135-42
 43. Hund E. *Neurologic sequelae of chronic alcoholism*. Anaesthesiol Reanim. 2003;28:4-7.

44. Preedy VR, Ohlendieck K, Adachi J, Koll M, Sneddon A, Hunter R et al. *The importance of alcohol-induced muscle disease.* J Muscle Res Cell Motil. 2003;24:55-63.
45. Sampson HW. *Alcohol and other factors affecting osteoporosis risk in women.* Alcohol Res Health. 2002;26:292-8.
46. Foschi FG, Castelli E, Marsigli L, Bernardi M, Stefanini-GF. *The effect of alcohol on the immune system.* Alcolologia 1998; 22: 153-227.
47. Seppa K, Sillanaukee P, Saarni M. *Blood count and hematologic morphology in nonanemic macrocytosis: differences between alcohol abuse and pernicious anemia.* Alcohol. 1993;10:343-7.
48. Adler RA. Clinical review 33: *Clinically important effects of alcohol on endocrine function.* J Clin Endocrinol Metab. 1992;74:957-60.
49. Seitz HK, Matsuzaki S, Yokoyama A, Homann N, Vakevainen S, Wang XD *Alcohol and cancer.* Alcohol Clin Exp Res. 2001;25(5 Suppl ISBRA):137S-143S.

Corrispondenza a:

Prof. Luigi Alberto Pini. University of Modena and Reggio Emilia. S.C. di Tossicologia e Farmacologia Clinica
Via del Pozzo, 71. 41100 Modena ITALY
fax ++390594224069
phone ++390594224065
e-mail: pinila@unimore.it