

Aspetti epidemiologici e clinici dell'abuso alcolico

Luigi Fenoglio, Christian Bracco, Elisabetta Castagna, Elena Migliore, Sara Severini, Cristina Serraino

Struttura Complessa Medicina Interna, Azienda Sanitaria Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo, e I^a Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università degli Studi di Torino

ABSTRACT

Epidemiological and clinical aspects of alcohol consumption. Alcohol consumption represents a widespread and increasing phenomenon, implying severe repercussions at social, sanitary and economic levels. It is also related to many diseases, in 40-60% of violence facts and in 25% of mortal crashes. The goal of this work is to review the pathological consequences caused by alcohol on different organs. Hepatopathy is the first consequence of alcohol abuse; alcohol consumption is related to different pathologies: hepatic steatosis, alcoholic hepatitis, cirrhosis, and hepatic cancer. In developed countries, alcohol abuse causes pancreatitis in 38% to 94% of cases. The acute illness can lead to death in 30% of cases. The chronic illness appears after a high dose of alcohol assumption for long periods. Alcohol is a risk factor for esophagitis and Barrett's esophagus; however, it is not related to peptic ulcer and gastric cancer. There are many evidences showing that DNA damage caused by acetaldehyde increases the risk of head-neck, esophagus and liver cancers; furthermore, the increasing estrogen production noticed in the alcohol abusers seems to be connected to breast cancer. Some neurological complications are linked to the direct toxic effects of alcohol and its metabolites; others are caused by nutritional and metabolic alterations. A high consumption of alcohol increases the risk of hemorrhagic and ischemic strokes, while a small intake may exert a protective effect on vessels. Finally, alcohol is related to dilatative cardiomyopathy; some recent studies show that a small intake is related to increased risk of coronaric disease or cardiac failure.

INTRODUZIONE

L'alcool o etanolo rappresenta il principale fattore di rischio per la salute nei paesi in via di sviluppo ed il terzo in quelli sviluppati, determinando complessivamente il 4% di tutte le patologie e circa il 3,2% delle morti. Nel 2000 i decessi attribuibili all'alcool sono stati 1.800.000 circa in tutto il mondo (1). Mentre il consumo di alcool è in riduzione nei paesi sviluppati, un'opposta tendenza si registra nei paesi in via di sviluppo ed in Europa Centrale ed Orientale, dove l'abuso di alcool ha contribuito a ridurre significativamente l'aspettativa di vita nel sesso maschile (2). L'alcool è implicato in più di sessanta differenti condizioni morbose. Tali dati hanno motivato la costituzione della 58^a assemblea della WHO del 2005 (3).

Ogni anno negli Stati Uniti d'America (USA) si calcolano 85.000 decessi attribuibili al consumo di alcool ed ai suoi effetti secondari, con un costo complessivo di 185 miliardi di dollari (4). L'alcool risulta inoltre implicato nel 40-60% dei fenomeni di violenza e nel 25% degli incidenti automobilistici mortali (soprattutto in presenza di valori di alcolemia superiori a 0,04 g/dL).

Lo spettro dell'assunzione di alcool comprende diverse categorie (Figura 1) (4). La prevalenza dell'uso patologico è stimata tra il 7 e il 20% o più nei pazienti non ospedalizzati, tra il 30 e il 40% nei pazienti afferenti al dipartimento di emergenza, mentre nei pazienti in centri traumatologici può arrivare al 50% (5, 6). In particolare, la categoria dell'uso di alcool associato a rischio è definita da un consumo pari a sette o più "drinks" a settimana (o tre "drinks" per uscita, specificando che un "drink" contiene

12 g di etanolo) nel sesso femminile e pari a quattordici o più "drinks" a settimana (o quattro "drinks" per uscita) nel sesso maschile, ancora in assenza di conseguenze sanitarie e/o sociali. Il consumo problematico viene definito dalla presenza di consumo di alcool associata a conseguenze alcool-relate, ma non soddisfacente i criteri del "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM) per la definizione di abuso né quelli di dipendenza alcolica.

Secondo il DSM si parla di abuso alcolico in presenza di ricorrenza entro 12 mesi delle seguenti condizioni: incapacità di svolgere gli obblighi maggiori, uso di alcool in situazioni pericolose, problemi legali correlati all'alcool, problemi sociali o interpersonali causati o esacerbati dal consumo di alcool. Infine, l'alcolismo (o dipendenza alcolica) è definito nella terza edizione del DSM dal ripresentarsi negli ultimi dodici mesi di incapacità nello svolgere le principali attività quotidiane, di assunzione di alcool in situazioni pericolose, di problemi legali, sociali e relazionali conseguenti all'abuso (7).

Il consumo moderato di alcool (inferiore alla classe di rischio) può comportare benefici, ma il concetto di moderato è correlato a variabili quali età, sesso e fattori genetici. Studi osservazionali evidenziano infatti che i maschi di età inferiore a 34 anni e le femmine di età inferiore a 45 anni non consumatori di alcool presentano la più bassa mortalità. Sopra questi limiti di età e al di sotto dei 69 anni, per assunzioni settimanali non superiori a cinque "drinks" negli uomini e due "drinks" nelle donne, si registra una mortalità inferiore a quella della popolazione di controllo ed una riduzione del rischio di ischemia cardia-

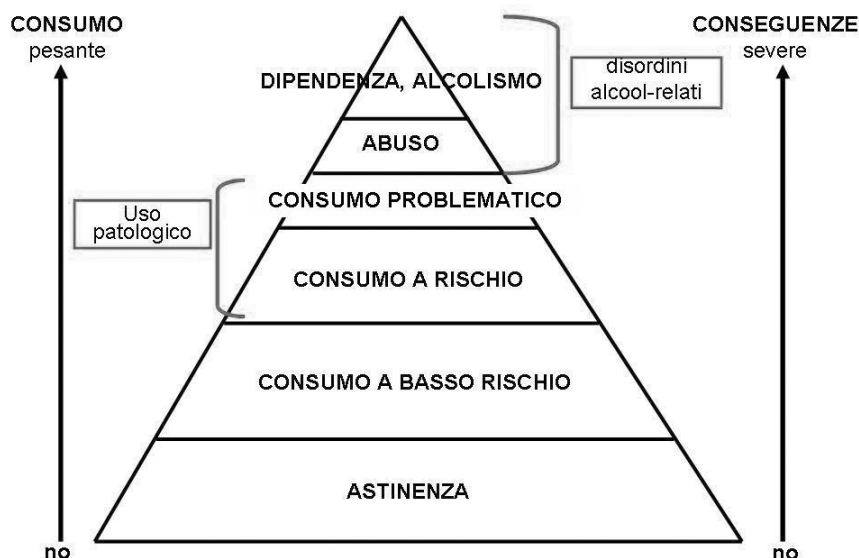


Figura 1

Categorie di consumo alcolico (mod. da rif. 4). Il consumo e la severità delle conseguenze aumentano dalla categoria a basso rischio a quella della dipendenza. Le aree della piramide riflettono la prevalenza approssimativa di ciascuna categoria: 30% per il consumo associato a basso rischio e consumo a rischio, 5% per l'abuso alcolico, 4% per la dipendenza da alcool (o alcolismo).

ca e di "stroke" ischemico (8).

Da un'analisi condotta dal Dipartimento della Sanità Pubblica di Firenze, emergerebbe che circa il 60% della nostra popolazione fa uso regolare di alcolici, il 20% ne fa un uso saltuario ed il restante 20% è astemio. Tra i consumatori di alcool, oltre il 55% si mantiene sotto livelli ritenuti "sicuri" per evitare danni indotti dall'alcool (30-40 g/die per i maschi, 15-20 g/die per le femmine); il 20% supererebbe questa soglia, connotandosi come "bevitori a rischio". I cosiddetti "abusatori" (consumo di oltre 60-80 g al dì) rappresenterebbero circa il 5% della popolazione adulta, mentre dati meno precisi riguardano gli alcool-dipendenti (circa l'1% della popolazione).

L'etanolo è una molecola idrosolubile che viene lentamente assorbita dallo stomaco, più rapidamente dal piccolo intestino, e liberamente distribuita in tutto il corpo. Il tasso di assorbimento dipende da diversi fattori: è più rapido se, per esempio, l'assunzione avviene a stomaco vuoto e la concentrazione di alcool è pari a 20-30%. Il cibo, specialmente i carboidrati, ne rallenta l'assorbimento e di conseguenza l'alcool in circolo è presente a livelli nettamente inferiori (<1/4) di quanto non accada a stomaco vuoto (9, 10).

Gli effetti legati all'assunzione di questa sostanza si osservano a carico di diversi organi e apparati, con variabilità legate alla concentrazione e alla modalità di assunzione (acuta, cronica).

Il 90-98% dell'alcool che entra nell'organismo viene ossidato completamente; tale reazione avviene principalmente nel fegato ed è catalizzata dall'enzima alcool-deidrogenasi, con conseguente produzione di acetaldeide, sostanza tossica e altamente reattiva, il cui accumulo è associato ai più comuni effetti tossici (cefalea, gastrite, nausea, vertigini). Tale prodotto viene in seguito con-

vertito ad acetil-CoA, che viene poi ossidato attraverso il ciclo dell'acido citrico oppure utilizzato in varie reazioni anaboliche che intervengono nella sintesi di colesterolo, acidi grassi e altri costituenti tissutali (9).

L'effetto farmacologicamente più rilevante è mediato dall'acido gamma-amminobutirrico (GABA), principale neurotrasmettitore di tipo inibitorio del sistema nervoso centrale che media gli effetti ansiolitici, sedativi ed anestetici dell'etanolo. L'etanolo si comporta inoltre come antagonista del recettore postsinaptico dell'acido glutammico, N-metil-D-aspartato, causando un'inibizione del rilascio di glutamina (principale neurotrasmettitore eccitatorio).

In quanto agli effetti sul sistema dopaminergico, alcuni ricercatori hanno concluso che non è stata stabilita alcuna relazione costante tra gli effetti rinforzanti dell'alcool ed un singolo sistema di neurotrasmettitori (11). In assenza di recettori cerebrali specifici per l'alcool, gli effetti di gratificazione e di rinforzo, derivanti dall'assunzione di questa sostanza, sarebbero mediati dal coinvolgimento di diversi sistemi neurotrasmettitoriali: dopaminergico, serotoninergico ed oppioide (10).

ALCOOL E FEGATO

L'epatopatia è la conseguenza più attesa dell'abuso alcolico, dal momento che il fegato è la sede dove avviene prevalentemente il metabolismo dell'alcool. Non tutti gli alcolisti cronici sviluppano un danno epatico e l'incidenza di cirrosi all'esame autoptico è in questi soggetti del 10-15% (12).

Certamente l'entità del consumo medio delle bevande alcoliche è il fattore di rischio principale per la genesi del danno epatico. Oltre al consumo medio di alcool

sembrerebbe rivestire una fondamentale importanza anche la durata dell'abuso. Infatti un soggetto che assuma una quantità superiore a 160 g/die di alcool più raramente sviluppa cirrosi se la durata dell'introito etanolo è inferiore a cinque anni. Se invece tale consumo si mantiene per più di vent'anni, circa il 50% dei pazienti svilupperà una patologia epatica.

Non vi è correlazione con il tipo di bevanda assunta, ma solo con il suo contenuto alcolico, in quanto gli altri numerosi costituenti non risultano epatotossici. Da rilevare inoltre che il consumo quotidiano protratto risulta più dannoso di quello saltuario. In definitiva il rischio di epatopatia è legato principalmente al consumo continuativo di grandi quantità di alcool per molti anni. Il rischio relativo di sviluppo di cirrosi è risultato di 1,3 in caso di consumo medio di alcool pari a 40 g/die nel sesso maschile e 20 g/die nel sesso femminile e di 13 per un consumo superiore a 60 g/die nel sesso maschile e 40 g/die in quello femminile, per una durata di 10-20 anni (13).

Per quanto concerne il sesso, è ormai accertato che le donne sono più suscettibili all'epatopatia alcolica rispetto agli uomini; nelle prime si osserva anche un rischio maggiore di progressione dell'epatite verso la cirrosi anche dopo l'astensione dall'alcool (14, 15).

La malnutrizione che spesso s'accompagna all'abuso alcolico può giocare un ruolo nel provocare un danno epatico, agendo in maniera sinergica con l'alcool. Infatti, le carenze nutrizionali, ed in particolare quella proteica, possono favorire l'effetto tossico dell'alcool causando un deficit di amminoacidi e di enzimi epatici. Una dieta corretta potrebbe quindi alzare la soglia di rischio per i danni epatici alcool-correlati, ma è altrettanto probabile che oltre un certo livello di consumo alcolico la dieta non eserciti più alcun ruolo protettivo.

Per spiegare la diversa suscettibilità individuale al danno da alcool si è ricorsi soprattutto alla genetica. Purtroppo la tipizzazione HLA dei pazienti con cirrosi alcolica, su cui si erano poste molte speranze, si è dimostrata inconclusiva (16). La differente velocità di eliminazione dell'alcool, che può variare del 300% in individui diversi, può essere correlata ad un polimorfismo genico dei due principali sistemi enzimatici deputati al suo metabolismo: l'alcool deidrogenasi ed il sistema di ossidazione microsomiale dell'etanolo. Le differenze genetiche determinano modificazioni della velocità di ossidazione dell'etanolo e di produzione dell'acetaldeide. Gli alcolisti presentano concentrazioni plasmatiche di acetaldeide superiori alla norma dopo l'assunzione di alcool: ciò potrebbe essere conseguenza del consumo cronico oppure di un'anomalia genetica primitiva, quale ad esempio un deficit di attività dell'acetaldeide deidrogenasi. Infine, sempre più importanza si attribuisce ai virus epatitici B e C nel condizionare la severità dell'epatopatia in alcolisti cronici. In particolare, nei pazienti con epatopatia alcolica grave è stata osservata un'alta prevalenza di anticorpi anti-HCV (17).

La patogenesi del danno epatico da alcool non è completamente conosciuta: l'alcool è direttamente epatotossico, ma l'ingestione di alcool scatena varie risposte

metaboliche che influenzano in definitiva tale epatotossicità intrinseca. Il metabolismo epatocitario dell'alcool innesca un processo patogenetico che coinvolge la produzione di complessi proteici, la perossidazione di lipidi, l'attivazione immunitaria e il rilascio di citochine proinfiammatorie (tumor necrosis factor-alfa, interleuchina-1, interleuchina-6) indotto parzialmente da endotossine (Figura 2) (18).

L'interazione dei diversi tipi di cellule epatiche è cruciale nella patogenesi del danno. L'attivazione delle cellule stellate e della produzione di collagene costituiscono eventi chiave nella fibrogenesi epatica. Attualmente l'attenzione si è focalizzata sul fenomeno dell'apoptosi delle cellule epatiche (19, 20).

L'assunzione cronica di alcool è correlata a diversi quadri patologici: steatosi epatica, epatite alcolica, cirrosi, epatocarcinoma; solo la prima condizione è completamente reversibile con l'astensione. La steatosi epatica è presente in più del 90% dei bevitori cronici. Nel 10-35% dei casi si ha la progressione in un quadro di epatite alcolica, che può evolvere in cirrosi conclamata in circa il 40% dei casi (21).

L'entità e la durata dell'introito di alcool costituiscono i principali fattori di rischio nello sviluppo delle epatopatie alcool-correlate; una volta sviluppatasi steatosi, la successiva progressione del danno epatico è verosimilmente correlata ad altri fattori di rischio, a tutt'oggi non ancora definiti. La diagnosi di epatopatia alcolica si basa sull'anamnesi, sull'esame obiettivo, sugli esami di laboratorio, sugli esami strumentali e infine sulle caratteristiche morfologiche del tessuto epatico.

La natura etilica dell'affezione epatica, oltre che in base all'anamnesi, può essere sospettata anche in base all'esame fisico del paziente: è possibile infatti riscontrare ipertrofia parotidea, eritema palmare, spider naevi, teleangectasie del volto, sindrome di Dupuytren, che orientano in tale senso. Inoltre vanno considerati altri possibili segni clinici e patologie extraepatiche tipiche dell'alcolismo cronico, come polineuropatie periferiche, miopatie, pancreatopatie, iniziale sindrome da astinenza cronica, che si manifesta con vomito mattutino e fini tremori delle estremità e della lingua.

Tra gli esami di laboratorio, oltre all'etanolemia, l'associazione di macrocitosi e di elevate concentrazioni sieriche di γ -glutamilttransferasi (GGT) è fortemente indicativa di abuso alcolico. La GGT risulta in genere tanto più elevata nel siero quanto maggiore è la dose di alcool ingerita, senza però che la relazione sia lineare. L'80% dei soggetti che abusano di alcool presentano GGT elevata, mentre nel restante 20% l'alcool non induce aumento dell'enzima (22). D'altra parte, bisogna escludere l'assunzione di farmaci enzimo-inducenti, che potrebbero dar luogo a false positività. Anche il rilievo di concentrazioni molto basse di urea plasmatica può far sospettare l'origine alcolica di un'epatopatia, perché esse correlano con malnutrizione ed in particolare con carente apporto proteico, frequenti nell'alcolista cronico.

Di recente è stata introdotta la valutazione della transferrina carboidrato carente (CDT); si tratta di un'anomalia variante della transferrina che si ritrova incrementata

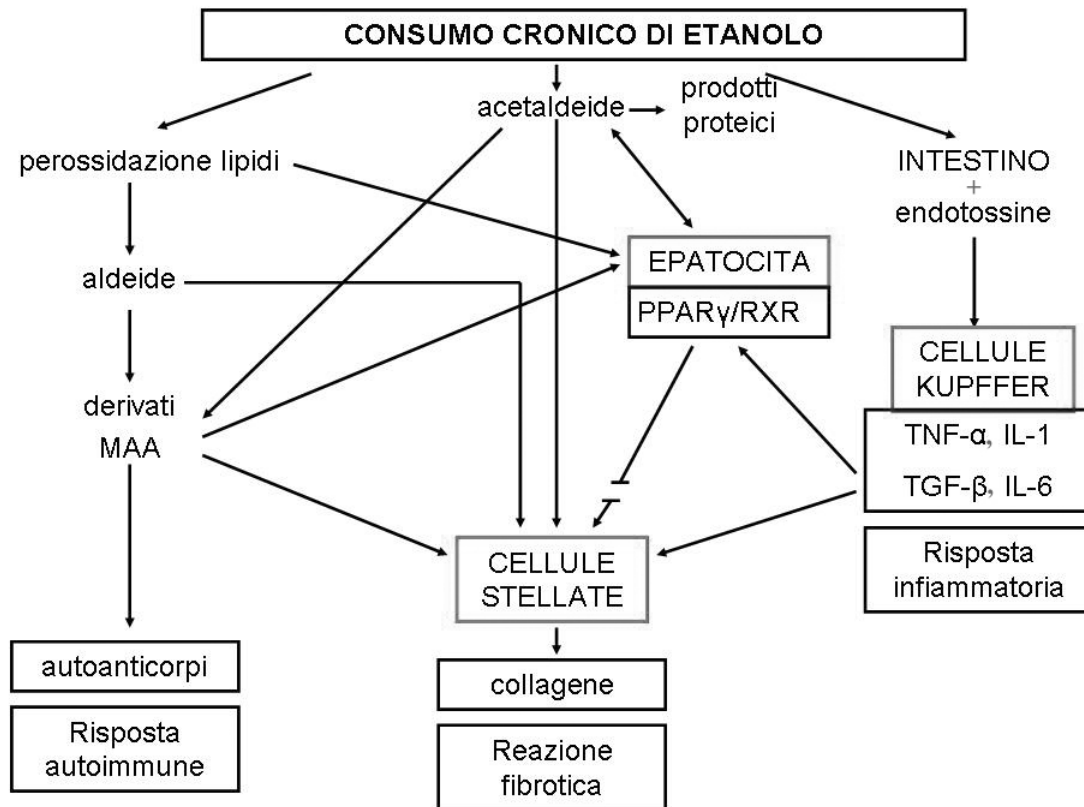


Figura 2

Patogenesi del danno epatico secondaria all'assunzione cronica di etanolo.

MAA, malondialdeide-acetaldeide; TNF, tumor necrosis factor; TGF, transforming growth factor; IL, interleuchina; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; RXR, retinoid X receptor.

durante l'abuso alcolico, presentando un'alta specificità ed una maggiore sensibilità rispetto alla GGT ed al volume corpuscolare medio. La transferrina plasmatica è formata da una singola catena polipeptidica, contenente due siti di legame per il ferro e due catene di N-glicani. Un regolare ed elevato consumo di alcool (pari a 50-80 g/die per almeno una settimana) è associato ad un'alterazione della glicosilazione della transferrina con incremento relativo delle catene oligosaccaridiche desialate. Tali isoforme della transferrina alcool-relate vengono definite CDT. La determinazione della CDT è utilizzata per identificare individui con problemi associati al consumo di alcool in diversi contesti e per monitorare l'astinenza dall'alcool in pazienti all'interno di programmi extra-ospedalieri. Diversi studi hanno indicato che consumi >50-80 g/die di etanolo per almeno una settimana inducono un innalzamento delle concentrazioni di CDT nella maggioranza dei pazienti esaminati. Dopo l'interruzione dell'assunzione di alcool, le concentrazioni di CDT si normalizzano con un tempo di dimezzamento pari a 1,5-2 settimane. Il principale vantaggio della CDT rispetto ai biomarcatori di consumo alcolico convenzionali consiste nella sua maggiore specificità, con un conseguente ridotto numero di falsi positivi. Questa caratteristica è importante soprattutto nei pazienti con grave insufficienza epatica (cirrosi in epatite cronica attiva o cirrosi bilia-

re primitiva). Cause di falsi positivi sono rappresentate dai pazienti con sindrome CDG (carbohydrate-deficient-glycoprotein syndrome) e pazienti con una variante D, geneticamente rara, della transferrina (23).

Amminotransferasi e fosfatasi alcalina risultano frequentemente innalzate, ma presentano scarsa specificità; la aspartato amminotransferasi (AST), che, oltre che dal citoplasma dell'epatocita, deriva dai mitocondri o dalle cellule muscolari danneggiati dall'alcool, è più elevata della alanina amminotransferasi (ALT), che è epatospecifica, per cui nell'epatopatia alcolica il rapporto AST/ALT è solitamente superiore a 1.

Tra le indagini strumentali utilizzabili nella diagnosi delle epatopatie alcoliche, l'ecografia è senza dubbio la prima scelta. Gli ultrasuoni possono individuare con accuratezza il "fegato grasso", essendo stata dimostrata una buona correlazione tra aspetto a "bright liver" e contenuto lipidico degli epatociti nel prelievo biptico. Tale correlazione raggiunge addirittura il 100% quando il contenuto lipidico supera il 30% (24). In mani esperte l'ecografia può evidenziare anche vari gradi di intensità della steatosi ed indicare indirettamente l'entità dell'abuso alcolico. Infine, tale indagine può essere utile per monitorare la cessazione dell'assunzione alcolica attraverso il rilievo di una progressiva diminuzione della luminosità dell'ecostruttura del parenchima.

Da ultimo, la biopsia epatica può rilevare reperti istologici indicativi di un'eziologia alcolica, tra i quali la presenza dei corpi di Mallory, megamitocondri, un accumulo intracellulare di lipidi, il rigonfiamento e la necrosi degli epatociti, l'infiltrazione leucocitaria, soprattutto in sede perivenulare e, la periflebosclerosi. Nessuno di questi reperti è patognomonico, ma ciascuno rende probabile l'eziologia alcolica, soprattutto se i reperti sono associati tra loro.

ALCOOL E PANCREAS

Ogni anno negli USA si verificano più di 220.000 ricoveri per pancreatite acuta: circa il 20% di questi pazienti presenta un decorso grave e fino al 30% degli affetti da una forma severa può andare incontro a morte. La prima associazione riportata tra alcool e pancreatite acuta risale al 1878 (25). I fattori eziologici più frequentemente riscontrabili nei paesi occidentali risultano la colelitiasi e l'alcool (26). In particolare, un recente studio rileva che nei paesi industrializzati dal 38 al 94% dei casi di pancreatite sono ascrivibili ad abuso etanolic (27). Un consumo di alcool eccessivo, come fattore causale, è più comune nei soggetti di sesso maschile. La relazione tra assunzione di alcool e pancreatite acuta è complessa, ma parrebbe essere dose-dipendente, pur risultando tale grado di correlazione più debole rispetto ad altre patologie quali la cirrosi epatica. Rimane comunque da chiarire il motivo per cui solo il 10% dei consumatori "pesanti" di alcool sviluppano una pancreatite (28).

La forma acuta si manifesta generalmente con una breve latenza dall'assunzione di alcool, mentre quella cronica si instaura in seguito a utilizzo della sostanza per periodi prolungati (29).

Studi istologici condotti su pazienti affetti da pancreatite a genesi alcolica hanno dimostrato come nella maggior parte dei casi un episodio acuto si instauri su di un substrato alterato compatibile con danno cronico; possibile, ma più rara, una pancreatite acuta alcolica *de novo* su pancreas sano (30).

Mentre il ruolo dei differenti enzimi pancreatici nell'insorgenza del quadro è ancora materia di dibattito esiste evidenza sperimentale circa l'attività lesiva diretta dell'etanolo, probabilmente attraverso l'attivazione di specifici zimogeni. La risposta infiammatoria acuta causa essa stessa un marcato danno tissutale e può determinare danni extrapancreatici con un interessamento sistemico ("multiorgan failure"), potendo condurre all'exitus (31).

La diagnosi di pancreatite acuta si basa sull'identificazione di caratteristiche cliniche (dolore addominale gravativo "a sbarra") e sull'incremento delle concentrazioni sieriche degli enzimi pancreatici. L'imaging mediante tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica o ecografia risulta utile nel confermare la diagnosi di pancreatite o per escludere altre condizioni morbose (32).

Una conferenza internazionale sulla pancreatite cronica alcolica l'ha definita come una pancreatite che insorge in seguito ad introito giornaliero di alcool superiore a 80 g per un periodo prolungato (10-20 anni) (27). Tuttavia, un aumentato rischio di sviluppare una pan-

creatite è stato riportato anche in pazienti con un moderato consumo di etanolo (circa 20 g/die) (33).

E' probabile che diversi meccanismi siano implicati nell'aumento del rischio di pancreatite tra i consumatori di alcool: tra questi sono riportati una predisposizione genetica o fattori ambientali come il fumo di sigaretta (34, 35).

Le lesioni riscontrabili a carico del pancreas mediante TC sono molteplici: pseudocisti, calcificazioni, dilatazione dei dotti intraparenchimali e del dotto biliare comune, atrofia del parenchima, trombosi della vena splenica, sino al riscontro di varici gastriche ed esofagee.

ALCOOL E PATOLOGIA GASTROESOFAGEA

Il consumo di alcool è frequentemente associato a pirosi gastrica: in uno studio multicentrico caso-controllo esso si è rilevato essere un possibile fattore di rischio per lo sviluppo di esofagite e/o esofago di Barrett (36). Oltre all'esofagite provocata dal reflusso gastroesofageo, l'alcool di per se stesso è responsabile di danno diretto sulla mucosa esofagea (37).

In acuto, nel soggetto sano, l'alcool riduce il tono dello sfintere esofageo inferiore, l'ampiezza delle onde di contrazione, la peristalsi (con un aumento delle contrazioni simultanee a doppio picco) e la "clearance" esofagea; aumentano inoltre gli episodi di reflusso. Nell'abuso alcolico cronico, al contrario, vi è aumento del tono dello sfintere esofageo inferiore, con sua normalizzazione nei periodi di astinenza, aumento dell'ampiezza delle contrazioni, che diventano simultanee e ripetitive e si prolungano senza normalizzarsi mai, riduzione della "clearance" esofagea con normalizzazione durante l'astinenza (38). Vi sono evidenze che l'alcool induce gastrite acuta nei primi 30 min dall'assunzione, mentre non è stata evidenziata alcuna correlazione con la gastrite cronica, essendo in questo caso l'*Helicobacter Pylori* il principale agente causale. A differenza di quanto si pensava, sia in acuto che in cronico, l'etanolo non è associato ad aumentato rischio di ulcera gastrica e duodenale; neppure è mai stata evidenziata alcuna correlazione con il carcinoma gastrico in oltre 40 studi epidemiologici (38).

ALCOOL E CARCINOGENESI

Vi sono significative evidenze che il danno al DNA causato dall'acetaldeide aumenti il rischio di tumori a livello di testa-collo, esofago e fegato; inoltre, l'aumentato livello di estrogeni che si verifica nell'etilista sembra incrementare il rischio di neoplasia mammaria. Pare che l'alcool agisca come solvente per altri carcinogeni implicati nei tumori testa-collo ed esofago, mentre la produzione di specie reattive dell'ossigeno aumenterebbe il rischio di epatocarcinoma e le alterazioni del metabolismo dei folati sarebbero implicate nella genesi di neoplasie a carico del grosso intestino e della mammella. Infine, sussistono deboli evidenze che il danno diretto sul DNA da parte dell'etanolo, i deficit nutrizionali e le ridotte difese immunitarie possano incrementare ulteriormente il rischio di tumori del distretto testa-collo, esofago e fegato (Tabella 1) (39).

Tabella 1
Alcool e tumori

Grado di evidenza	Potenziali organi bersaglio
<i>Elevato</i>	
Danno del DNA (da acetaldeide)	Testa e collo, esofago, fegato
Aumentata concentrazione di estrogeni	Mammella
<i>Moderato</i>	
Solvente per altri carcinogeni	Testa e collo, esofago
Produzione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto	Fegato, altri
Modificazioni del metabolismo del folato	Colon e retto, mammella, altri
<i>Debole</i>	
Danno del DNA (da etanolo)	Testa e collo, esofago, fegato
Carenze nutrizionali (es. vitamina A)	Testa e collo, altri
Ridotta sorveglianza immunologica	Fegato, altri
Carcinogenicità di costituenti diversi dall'etanolo	Testa e collo, esofago, altri

È stato dimostrato che fattori nutrizionali indotti dall'alcool, come il deficit di folati ed il loro alterato metabolismo, aumentano il rischio di neoplasie colo-rettali di 2-5 volte (39).

Per quanto riguarda la correlazione tra carcinoma mammario e consumo alcolico, vi sono numerosi studi epidemiologici in letteratura; una recente metanalisi ha evidenziato un aumento del rischio del 7,1% per ogni incremento pari a 10 g/die di alcool assunto (40).

Per i tumori del distretto testa-collo, l'alcool è implicato principalmente poiché potenzia l'effetto carcinogenetico del fumo; si tratta essenzialmente di neoplasie squamose, associate a tabagismo ed alcolismo nel 90% dei casi (41).

L'alcool è la principale causa di epatocarcinoma nell'etilista, che nella maggior parte dei casi è cirrotico; svolge invece il ruolo di cofattore nello sviluppo di epatocarcinoma quando associato ad epatite C, epatite B o diabete mellito: in Italia il rischio attribuibile nella popolazione generale di sviluppare epatocarcinoma è del 22% per infezione da virus B, del 36% per infezione da virus C e del 45% per abuso alcolico (42). L'incidenza annuale di epatocarcinoma nei pazienti affetti da cirrosi epatica esotossica è circa dell'1%.

Il consumo di più di 80 g/die di alcool per più di 10 anni è associato ad un rischio 5 volte aumentato di epatocarcinoma; l'uso di alcool nei pazienti con epatite C incrementa ulteriormente il rischio di epatocarcinoma di 2 volte (42). Non è ancora ben chiaro il meccanismo patogenetico con cui l'alcool è implicato nella carcinogenesi dell'epatocarcinoma: si pensa vi contribuiscano stress ossidativi, alterazioni nel metabolismo dell'acido retinico e metilazione del DNA, ridotta competenza immunologica e aumentata suscettibilità per alterazioni del genoma (43).

ALCOOL E SISTEMA NERVOSO

I disturbi neurologici alcool-correlati costituiscono un rilevante capitolo delle complicazioni cliniche dell'alcolismo.

La maggior parte di tali complicanze neurologiche sono determinate dagli effetti tossici dell'etanolo e dei suoi metaboliti; altre sono invece dovute ad alterazioni nutrizionali e metaboliche. Rilevanti acquisizioni sono state ottenute sui meccanismi cellulari e molecolari attraverso cui l'etanolo agisce sul sistema nervoso (44). Le sindromi cliniche sono rappresentate dall'intossicazione acuta e da un gruppo di disordini neurologici caratteristici, conseguenti all'assunzione di alcool a lungo termine.

L'etanolo entra rapidamente nel circolo sanguigno e raggiunge un equilibrio nei diversi tessuti, compreso il sistema nervoso centrale. Dopo l'assunzione, il picco ematico di etanolo è raggiunto in circa un'ora; segni evidenti di intossicazione compaiono per concentrazioni di etanolo maggiori di 6,5 mmol/L (0,3 g/L). Precocemente si evidenziano euforia, compromissione cognitiva, riduzione dell'autocontrollo ed incoordinazione motoria. Per concentrazioni superiori a 21,7 mmol/L compaiono segni di disfunzione cerebellare e vestibolare, seguiti da letargia e stupore. Concentrazioni di etanolo superiori a 65-87 mmol/L determinano ipotermia, ipotensione e coma.

In soggetti non alcolisti, concentrazioni >98 mmol/L determinano depressione respiratoria e morte. La dose letale è inferiore se vi è assunzione contemporanea di farmaci come barbiturici e benzodiazepine.

Le condizioni neurologiche associate al consumo cronico di alcool variano dal semplice desiderio di assunzione della sostanza, al fenomeno della tolleranza intesa come progressivo adattamento dell'organismo alla stessa, con conseguente sviluppo di dipendenza fisica, definita dalla comparsa di sindrome da astinenza quando ne sia interrotta l'assunzione. I sintomi clinici dell'astinenza comprendono tremore, alterazioni percettive, convulsioni e delirium tremens. Queste manifestazioni neurologiche nascono dalla persistenza dei meccanismi adattativi neuronali, non più a lungo controllati dalla presenza dell'etanolo. I tremori sono il primo ed il più comune sintomo, che inizia dopo 6-8 ore dall'ultima assunzione di alcool e sono più intensi dopo 24-36 ore. Ai tremori si

accompagnano generalmente sudorazione, tachicardia, ipertensione sistolica e diastolica. Possono comparire insonnia con sogni vividi, sintomi gastrointestinali, nausea, vomito e diarrea.

Il delirium tremens costituisce una vera e propria emergenza medica: si tratta di una condizione che si manifesta a 48-72 ore dall'ultima assunzione di alcool. La sintomatologia inizia e termina bruscamente, dura per ore o giorni (72 ore o meno in oltre 80% dei casi) e alterna periodi di lucidità e di confusione. I sintomi consistono in profondo stato confusionale, delirio, allucinazioni, tremore grossolano, agitazione, insonnia, associati a segni di iperattività del sistema neurovegetativo, quali pupille midriatiche, febbre, tachicardia e sudorazione profusa. Al termine del delirium il paziente, consumato dall'insonnia e dall'iperattività, cade in un sonno profondo, per poi svegliarsi lucido, silenzioso ed esausto, con amnesia quasi completa degli episodi del periodo del delirium tremens. Il 5-15% dei casi sono fatali, per quanto il decesso sia solitamente causato da malattie diverse, come una malattia infettiva, la cirrosi o una patologia traumatica; talora però l'exitus avviene senza alcuna complicazione apparente, in stato di ipertermia o di collasso circolatorio periferico.

L'assunzione cronica di alcool è associata ad una serie di condizioni morbose. Tra queste si annovera la polineuropatia alcolica, detta anche nutrizionale-carenziale, in quanto l'effetto neurotossico non è di per sé dovuto all'alcool ma alla mancanza di assunzione o di assimilazione di cibo contenente vitamine del gruppo B, soprattutto tiamina. L'alterazione anatomico-patologica è rappresentata dalla degenerazione assonale, con distruzione dell'assone e della guaina mielinica. Risultano prevalentemente colpiti i nervi degli arti inferiori e, in misura minore, degli arti superiori; in genere si tratta di un deficit misto della conduzione sensitiva e motoria. Clinicamente i pazienti possono essere completamente asintomatici, con definizione diagnostica resa possibile solo mediante gli esami strumentali. Quando sintomatici, i pazienti manifestano debolezza, parestesie (riduzione della sensibilità tattile, termica e dolorifica), dolore (sordo e costante, lancinante, crampiforme, urente). Risulta maggiormente colpita la capacità motoria, con sintomatologia simmetrica e dolore alla digitopressione dei muscoli interessati. E' inoltre possibile lo sviluppo di un quadro di neuropatia ulcero-osteolitica di Charcot, caratterizzato da ulcere perforanti plantari e distruzione indolore delle ossa, conseguenti a ripetuti traumatismi in assenza di sensibilità dolorifica. Nelle forme più gravi può essere colpito il nervo vago con disfagia e raucedine oppure la catena del simpatico con sudorazione alla pianta di piedi e ai palmi delle mani.

Altri quadri neurologici sono le sindromi di Wernicke e Korsakoff (disturbo mnesico persistente indotto dall'alcool), che conseguono alla carenza di tiamina in soggetti vulnerabili e geneticamente predisposti. La sindrome di Korsakoff è caratterizzata da una grave amnesia anterograda e retrograda, con mantenimento dello stato di coscienza e delle facoltà intellettive. Essa si osserva in circa 80% dei pazienti alcolisti ricoverati per sindrome di

Wernicke, caratterizzata a sua volta dalla triade stato confusionale, oftalmoplegia e atassia. Le due sindromi si presentano in meno del 10% dei soggetti alcolisti (45).

Circa 1% dei consumatori abituali di alcool sviluppa un quadro di degenerazione cerebellare; dal punto di vista anatomico-patologico le alterazioni più evidenti sono localizzate a livello del verme, sia inferiore che superiore, mentre gli emisferi risultano compromessi in minor grado. Istologicamente si riscontra un'atrofia aspecifica interessante prevalentemente le cellule del Purkinje; inoltre nella sostanza bianca del cervelletto si può notare un netto aumento degli astrociti (46).

I soggetti alcolisti possono anche manifestare deficit cognitivi, incluso un deficit della memoria a breve e lungo termine. Si possono riscontrare disturbi dell'attenzione, della concentrazione, della percezione, dei movimenti fini e dell'apprendimento verbale. Sebbene i deficit cognitivi siano abitualmente lievi, alcuni alcolisti presentano disfunzioni cognitive stabilmente gravi, variabili da un'amnesia selettiva anterograda e retrograda ad una demenza vera e propria.

Per quanto concerne il rischio di "stroke", numerosi studi hanno esaminato la relazione esistente tra l'uso cronico di etanolo e la comparsa di eventi cerebrali ischemici o emorragici. L'alcool parrebbe implicato nell'induzione di aritmie cardiache e anomalie di parete, favorendo un potenziale evolutivo embolico. D'altro canto, esso incrementerebbe i valori di pressione arteriosa, con un conseguente aumentato rischio di episodi emorragici (47). Evidenze sperimentali suggeriscono che un'assunzione regolare di alcool sia associata a ipertensione arteriosa e dunque a potenziali emorragie cerebrali (subaracnoidee o intraparenchimali), infarti e aumentato rischio di morte (47, 48). Minori evidenze esistono in merito alla correlazione con lo "stroke" di tipo ischemico; la letteratura riporta dati a sostegno di una relazione tra etanolo e forme di cardiomiopatia, fibrillazione atriale, ipertensione arteriosa, che sono condizioni potenzialmente evolutive (48). Il consumo di moderate quantità di alcool potrebbe essere associato a un rischio più basso di "stroke" ischemico, per un effetto protettivo sui vasi sanguigni (49, 50). La riduzione del rischio di "stroke" ischemico conseguente ad un consumo di alcool lieve o moderato sarebbe attribuibile alla riduzione dell'attivazione piastrinica e della concentrazione di fibrinogeno (51). In una metanalisi condotta nel 2003 è stato sottolineato il ruolo protettivo esercitato da un moderato consumo di alcool nei confronti dello "stroke" ischemico, mentre un consumo pesante risulterebbe associato ad un incremento del rischio relativo (49).

ALCOOL E SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Il consumo per periodi prolungati di elevate quantità di alcool, indipendentemente dal sesso e dalla razza, risulta associato allo sviluppo di una specifica cardiomiopatia dilatativa. La diagnosi di cardiopatia alcolica è sostanzialmente di esclusione. Viene diagnosticata quando siano state escluse altre cause di miocardiopatia dilatativa e l'anamnesi risulti positiva per consumo

elevato di alcool (80 g/die per gli uomini e 40 g/die per le donne) per un periodo prolungato. Il suo quadro istologico risulta aspecifico.

Si pensa che tale patologia cardiaca sia correlabile agli effetti tossici diretti dell'alcool a livello delle cellule miocardiche ed eventualmente a componenti nutrizionali come il deficit di tiamina; il polimorfismo DD dell'enzima di conversione dell'angiotensina può rappresentare un elemento predisponente (52).

Lo sviluppo delle alterazioni strutturali miocardiche, tipiche della cardiomiopatia alcolica, richiede in genere il consumo di quantità elevate di alcool per periodi superiori a cinque anni; a livello ultrastrutturale s'ipotizza il realizzarsi di un'accelerazione dei processi di degradazione miocitaria o una riduzione della sensibilità al calcio dei miofilamenti contrattili.

Il persistere dell'abuso alcolico oltre un periodo di 15 anni può associarsi alla comparsa di manifestazioni cliniche, come segni e sintomi di insufficienza cardiaca da disfunzione sisto-diastolica (Figura 3) (53). La prognosi risulta correlata al grado di compromissione della funzione miocardica; risulterebbe comunque migliore rispetto alle forme di cardiomiopatia dilatativa idiopatica (54).

Il trattamento è sostanzialmente aspecifico; fondamentale è la totale astensione dal consumo di alcool. Questi pazienti difficilmente risultano candidabili al trapianto cardiaco a causa dell'alta frequenza di ricadute nell'abuso etanologico.

Recenti evidenze suggeriscono che un consumo lieve-moderato di alcool si possa associare ad un ridotto rischio di malattia coronarica e "stroke" ischemico (50). La relazione intercorrente tra il consumo di alcool ed il rischio relativo di sviluppare malattia coronarica è rappresentabile da una curva dose-risposta di tipo J, dove il rischio risulta ridotto per consumi lievi-moderati¹, mentre risulta alto nei non bevitori o in presenza di consumi elevati. Un consumo moderato di alcool si associa ad una riduzione del 20-45% del rischio di sviluppare malattia coronarica (55). Da alcuni studi risulterebbe che gli effetti vantaggiosi del consumo di alcool non siano associabili a una specifica tipologia di bevanda (56, 57).

Consumi di alcool >120 g/die si associano invece ad un significativo incremento del rischio di malattia coronarica, patologia ipertensiva, "stroke" ischemico e mortalità globale (50). Tuttavia, elementi confondenti, quali le condizioni socio-economiche, possono influenzare la relazione tra alcool e malattia cardiovascolare (58).

I meccanismi alla base dell'effetto cardioprotettivo di consumi moderati di alcool possono essere probabilmente identificati nelle modificazioni che l'alcool induce sull'assetto lipidico, a livello delle proteine della coagulazione, delle piastrine, delle citochine proinfiammatorie e dell'insulino-resistenza (59). In particolare, un consumo moderato di alcool sembrerebbe incrementare del 30% le concentrazioni plasmatiche di HDL-colesterolo (60). Questo eserciterebbe un effetto protettivo nei confronti

ELEVATO CONSUMO DI ALCOOL (es. > 90 g per più di 5 anni)

- Apoptosi
- Ridotta sintesi e/o accelerata degradazione di proteine contrattili
- Riduzione della sensibilità al Ca⁺⁺ dei miofilamenti
- Disfunzioni intrinseche dei miociti dovute a disfunzione mitocondriale e sarcoplasmatica (a causa del sovraccarico di Ca⁺⁺ e di esteri etilici)



Distruzione cellulare e riduzione contrattilità miociti



Riduzione della gittata cardiaca



- Dilatazione ventricolo sinistro per aumentare il precarico e compensare la ridotta gittata cardiaca, con assottigliamento della parete ventricolare per distruzione cellulare
- Ipertrofia compensatoria dei miociti normali



Persistente assunzione di alcool (>15 anni)



- Progressiva dilatazione ventricolare sinistra
- Attivazione dei sistemi neuro-ormonali
- Segni e sintomi di insufficienza cardiaca

Figura 3

Patogenesi della cardiomiopatia alcolica (mod. da rif. 53).

¹ Per consumo moderato si intende un consumo pari a non più di 15 g al giorno per le donne e non più di 30 g al giorno per gli uomini

del processo di aterogenesi contrastando l'ossidazione delle LDL, riducendo l'espressione di recettori d'adesione endoteliali, modificando i livelli plasmatici di fattore tissutale e metalloproteinasi.

Un recente lavoro ha inoltre identificato un possibile meccanismo cardioprotettivo nella capacità che l'etanolo avrebbe di determinare direttamente coronarodilatazione attraverso il rilascio locale di un peptide relato alla calcitonina (61).

Una relazione analogica, di tipo inversamente proporzionale, pare sussistere tra consumo moderato di alcool e rischio di scompenso cardiaco; un recente studio di monitoraggio per oltre 20 anni di 20.000 soggetti non affetti da scompenso cardiaco all'ingresso ha dimostrato che un consumo moderato si associa a una riduzione del rischio di sviluppare scompenso cardiaco (62). Un precedente studio non era stato in grado di identificare un'associazione tra consumo di alcool e rischio di sviluppare scompenso cardiaco, anche nei soggetti forti consumatori (63).

Mentre appare definita la correlazione tra consumo elevato di alcool e valori di pressione arteriosa, meno chiara appare l'influenza di un consumo lieve-moderato. Il "Prevention and Treatment of Hypertension study" ha rilevato che una riduzione del consumo di alcool pari a 1-3 "drinks" al giorno per circa 6 mesi in consumatori moderati di alcool non si associa ad una diminuzione significativa dei valori di pressione arteriosa sistemica (64).

Per quanto riguarda gli effetti proaritmici, alcuni Autori hanno evidenziato come il 50% delle morti improvvise sia correlabile all'assunzione di alcool (65). I meccanismi alla base di tale relazione sono identificabili nelle modificazioni che l'alcool determinerebbe a livello dell'intervallo QT, degli elettroliti sierici e dei meccanismi di regolazione simpatica. L'associazione tra consumo di alcool e fibrillazione atriale risulterebbe ridotta nei bevitori moderati, mentre un rischio significativamente aumentato di sviluppare tale aritmia sarebbe riscontrabile in coloro che assumono dosi di alcool superiori a 36 g/die (66).

BIBLIOGRAFIA

1. Rehm J, Room R, Monteiro M, et al. Alcohol use. In: Ezzati M, Murray C, Lopez AD, Rodgers A, eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: WHO, 2004:959-1108.
2. WHO. Global status report on alcohol 2004. Geneva: WHO, 2004.
3. WHO: 58th World Health Assembly, 2005. Agenda item 13.14. Public health problems caused by harmful use of alcohol.
4. Saitz R. Unhealthy alcohol use. *N Engl J Med* 2005;352:596-607.
5. D'Onofrio G, Bernstein E, Bernstein J, et al. Patients with alcohol problems in the emergency department, part 1: improving detection. *Acad Emerg Med* 1998;5:1200-9.
6. Institute of Medicine. Broadening the base of treatment for alcohol problems: report of a study by committee of the Institute of Medicine, Division of Mental Health and Behavioral Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press, 1990.
7. The physician's guide to helping patients with alcohol problems. Washington DC: US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, 1995. publication no. 95-3769.
8. White IR, Altmann DR, Nanchahal K. Mortality in England and Wales attributable to any drinking, drinking above sensible limits and drinking above lowest risk level. *Addiction* 2004;99:749-56.
9. Paton A. Alcohol in the body. *Br Med J*, 2005;330:85-7.
10. Goodman and Gilman's-The Pharmacological basis of therapeutics. VIIIth ed, New York: McGraw-Hill, 1992; 496-9.
11. Tabakoff B, Hoffman PL. Biochemical pharmacology of alcohol. In: Meltzer HY, ed. Psychopharmacology: the third generation of progress. New York: Raven Press, 1987; 1521-6.
12. Pequinot G, Cyrulnik F. Chronic disease due to overconsumption of alcoholic drinks (excepting neuropsychiatric pathology). In: International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, vol. II. Oxford: Pergamon Press, 1970.
13. Mandayam S. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:217-32.
14. Leibel WK. Quantitative aspects of drinking in alcoholic liver cirrhosis. In: Khanna JM, Israel Y, Kalant H eds. Alcoholic liver pathology. Alcoholism and drug addiction research foundation of Ontario, Canada. Toronto: Blackwell Publishing, 1975.
15. Leibel WK. Cirrhosis in the alcoholics and the relation to the volume of alcohol abuse. *Ann NY Acad Sci* 1975; 252: 85-105.
16. Rada R, Knodeli RG, Trou GM, et al. HLA antigen frequencies in cirrhotic and non cirrhotic male patients: a controlled study. *Alcoholism Clin Exp Res* 1986;5:188-91.
17. Pares A, Barrera JM, Caballeria J, et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. *Hepatology* 1990;12:1295-9.
18. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005;1849-55.
19. Szuster-Ciesielska A, Daniluk J, Bojarska-Junak A. Apoptosis of blood mononuclear cells in alcoholic liver cirrhosis. The influence of in vitro ethanol treatment and zinc supplementation. *Toxicology* 2005;21:124-34.
20. Feldstein AE, Gores GJ. Apoptosis in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *Front Biosci* 2005;10:3093-9.
21. McCullough AJ, O' Connor JFB. Recommendations for the diagnosis of alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2023-36.
22. Van Waes L, Lieber CS. Le depistage de l'alcoolisme. *Rev Alcoholisme* 1978;2:24-7.
23. Helander A, Wielders JPM, Bergstrom JP. Comparison of HPLC and capillary electrophoresis for confirmatory testing of the alcohol misure marker carbohydrate-deficient transferrin. *Clin Chem* 2005;51:1528-31.
24. Solmi L, Bolondi L, Leo L, et al. Confronto tra aspetti ultrasonografici ed istologici della statosi epatica. In: Atti del VII Congresso Nazionale SISUM, Vol 1. Palermo: SISUM, 1982;47.
25. Friedreich N. Disease of the pancreas. In: Ziemssen H, ed. Cyclopedia of the practice of medicine. New York: Wood, 1878;549-630.
26. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354:2142-50.
27. Schneider A, Singer MV. Alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2005;23:222-31.
28. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A. Exploring the dose-

- response relationship between alcohol consumption and the risk of severity alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 1999;94:1551-73.
29. Spicak J. Etiological factors of acute pancreatitis. *Vnitř Lek* 2002;48:829-41.
 30. Gullo L, Migliori M, Brunetti MA, et al. Alcoholic pancreatitis: new insights into an old disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:96-100.
 31. Lerch MM, Albrecht E, Ruthenburger M, et al. Pathophysiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas* 2003;2:291-6.
 32. Kusnierz-Cabala B, Kedra B, Sierzega M. Current concepts on diagnosis and treatment of acute pancreatitis. *Adv Clin Chem* 2003;37:47-81.
 33. Conway DI. Alcohol consumption and the risk for disease, Is there a dose-risk relationship between alcohol and disease. *Evid Based Dent* 2005;6:76-7.
 34. Whitcomb DC. Gene-environment factors that contribute to alcoholic pancreatitis in humans. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:S52-5.
 35. Otsuki M, Tashiro M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. *Intern Med* 2007;46:109-13.
 36. Conio M, Filiberti R, Bianchi S, et al. Risk factor for Barrett's esophagus: a case-control study. *Int J Cancer* 2002;97:225-9.
 37. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, et al. The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease-oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(suppl 9):14-25.
 38. Franke A, Teyssen S, Singer MV. Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach. *Dig Dis Sci* 2005;23:204-13.
 39. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:149-56.
 40. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies. *Br J Cancer* 2002;87:1234-45.
 41. Sturgis EM, Wei Q, Spitz MR. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 2004;31:726-33.
 42. Morgan TR, Mandayam S, Jamal M. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S87-96.
 43. Stickel F, Schuppan D, Hahn EG, et al. Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis. *Gut* 2002;51:132-9.
 44. Messing RO, Carpenter CL, Diamond I, et al. Ethanol regulates calcium channels in clonal neural cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;2563.
 45. Harrison's. Principles of Internal Medicine, 6th ed., New York McGraw-Hill, 1970;1269-307.
 46. Peoples RW, Weight FF. Cutoff in potency implicates alcohol inhibition of N-methyl D-aspartate receptors in alcohol intoxication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:2825-9.
 47. Gorelick PB. Alcohol and stroke. *Stroke* 1987;18:268-71.
 48. Klatsky AL. Alcohol and stroke, an epidemiological labyrinth. *Stroke* 2005;36:1835-6.
 49. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-88.
 50. Djousse L, Ellison RC, Beiser A, et al. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke. The Framingham study. *Stroke* 2002;33:907-12.
 51. Hansagi H. Alcohol consumption and stroke mortality. *Stroke* 1995;26:1768-73.
 52. Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Oriola J, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002;137:321-6.
 53. Piano M. Alcoholic cardiomyopathy: Incidence, clinical characteristics and pathophysiology. *Chest* 2002;121:1638-50.
 54. Prazak P, Pfisterer M, Osswald, et al. Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compared to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1996;17:251-7.
 55. Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999;319:1523-8.
 56. Theobald H, Johansson SE, Engfeldt P. Influence of different types of alcoholic beverages on self-reported health status. *Alcohol* 2003;6:583-8.
 57. Gronbaek M, Becker U, Joansen D, et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 2000;133:411-9.
 58. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al. Role of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003;348:109-18.
 59. Hines LM, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. *Postgrad Med J* 2001;77:747-52.
 60. Graziano JM, Buring JE, Breslow JL, et al. Moderate alcohol intake, increased levels of HDL, and its subfraction, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1829-34.
 61. Gazzieri D, Trevisani M, Tarantini F, et al. Ethanol dilates coronary arteries and increases coronary flow via transient receptor potential vanilloid 1 and calcitonin gene-related peptide. *Cardiovasc Res* 2006;70:589-99.
 62. Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study I. *Circulation* 2007;115:34-9.
 63. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, et al. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2002;136:181-91.
 64. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects on an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998;158:1197-207.
 66. Pochmalicki G, Genesi M, Jibril H. Late ventricular potentials and heavy drinking. *Heart* 1997;78:163-5.
 66. Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, et al. Long term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2004;93:710-3.