

Supplemento a JAMA n. 4 - Maggio 2000 - sped. abb. post. 45% - art. 2 comma 20/B - legge 662/96 - Filiale di Milano

HIGHLIGHTS

SIMPOSIO INTERNAZIONALE CONSUMO MODERATO DI ALCOOL E MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Venezia, 30-31 Ottobre 1999

Si STAMPA MEDICA
IN COLLABORAZIONE CON

NFI CENTRO STUDI DELL'ALIMENTAZIONE
NUTRITION FOUNDATION OF ITALY

FONDAZIONE
GIOVANNI LORENZINI
MILAN, ITALY



GIOVANNI LORENZINI
MEDICAL FOUNDATION
HOUSTON, USA

NFI

Centro Studi dell'Alimentazione
Nutrition Foundation of Italy
Via S. Pietro all'Orto, 17
20121 Milano

Tel.: 02/76006271
Fax: 02/76003514
E-mail: nfi@galactica.it



Fondazione Giovanni Lorenzini
Medical Science Foundation
Via A. Appiani, 7
20121 Milano

Tel.: 02/29006267
Fax: 02/29007018
E-mail: lorenzfo@icil64.cilea.it

Supplemento a JAMA n. 4 - Maggio 2000
Reg. Trib. Milano n. 375 del 28.5.1998
Direttore responsabile: Antonella Mantovani
Redazione: Stefania Morandi
Editore: ESI Stampa Medica s.r.l.
Largo Volontari del sangue, 10 - 20097 San Donato Milanese
Stampa: Arti Grafiche Gajani - Rozzano (MI)

AVVERTENZE

È vietata la riproduzione anche parziale, con qualsiasi mezzo, senza preventiva autorizzazione scritta dell'Editore.

Nonostante sia stata posta grande cura nella elaborazione di questo testo al fine di assicurare un contenuto scientifico il più accurato ed aggiornato possibile, l'editore non può essere ritenuto responsabile per eventuali errori, omissioni o inesattezze, dovuti al rapido sviluppo della scienza medica.

ISBN 88 - 85675 - 14 - X

Egregio Collega,

è diventato difficile, per il medico, assumere nella propria pratica clinica un atteggiamento chiaro e preciso a proposito del consumo di bevande alcoliche dei propri pazienti, e rispondere in modo esaustivo, e, per quanto possibile “evidence based”, alle loro frequenti domande sull'argomento.

Alle ben note conoscenze sulla tossicità di dosi elevate di questa sostanza si sono infatti affiancate, in anni recenti, importanti informazioni relative all'effetto cardioprotettivo di consumi più moderati dell'alcool stesso, tra l'altro più in sintonia con la tradizione alimentare e culturale del nostro Paese.

Abbiamo pertanto ritenuto che, in questo contesto complesso ed in rapida evoluzione, Le possa essere utile la presente pubblicazione, che riprende in forma sintetica i contenuti principali del Congresso Internazionale su “Dosi Moderate di Alcool e Malattie Cardiovascolari” tenutosi a Venezia il 30-31 Ottobre, 1999 e promosso ed organizzato dalla Fondazione Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation (Milano e Houston, USA) e dalla Nutrition Foundation of Italy (Milano), con la partecipazione dei massimi esperti internazionali del settore.

Ci auguriamo che Le possa essere d'aiuto nella Sua attività clinica quotidiana.

Qualora il tema degli effetti delle dosi moderate di alcool rivesta per Lei un interesse particolare e desidera, pertanto, essere informato con regolarità dei principali sviluppi della ricerca clinica e scientifica nel settore, La preghiamo di compilare e rispedire il coupon che troverà allegato in seconda di copertina.

Con i nostri migliori saluti.



Prof. Andrea Poli
Direttore Scientifico
Nutrition Foundation of Italy



Prof. Rodolfo Paoletti
Direttore
Istituto di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano

HIGHLIGHTS

Questa pubblicazione è basata sul Simposio Internazionale "CONSUMO MODERATO DI ALCOOL E MALATTIE CARDIOVASCOLARI" tenutosi a Venezia il 30 - 31 Ottobre, 1999.

Relatori che hanno partecipato al Simposio:

François Cambien

Department of Epidemiology and
Molecular Genetics for Cardiovascular Diseases
U525 - National Institute of Health and
Medical Research
Paris - France

Michael H. Criqui

Departments of Family & Preventive Medicine
Division of Epidemiology
University of California
La Jolla, California - USA

Christian Ehnholm

Department of Biochemistry
National Public Health Institute
Helsinki - Finland

Jean-Charles Fruchart

Research Department for
Lipoproteins and Atherosclerosis
U325 Inserm IPL
Pasteur Institute
Lille - France

Morten Grønbæk

Institute of Preventive Medicine
Danish Epidemiological Science Center
Copenhagen University Hospital
Copenhagen - Denmark

Hiroshige Itakura

National Institute of Health and Nutrition
Tokyo - Japan

Arthur L. Klatsky

Kaiser Permanente Medical Center
Oakland, California - USA

Cornelis Kluit

Gaubius Laboratory
Leiden - The Netherlands

Markku Kupari

Department of Medicine
Division of Cardiology
University Central Hospital
Helsinki - Finland

Emma Meagher

Center for Experimental Therapeutics
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania - USA

Kari Poikolainen

Järvenpää Addiction Hospital
Haarajoki - Finland

Henry J. Pownall

Department of Medicine
Section of Atherosclerosis and
Lipoprotein Research
Baylor College of Medicine
Houston, Texas - USA

Gerald M. Reaven

School of Medicine
Stanford University
San Francisco, California - USA

Eric. B. Rimm

Departments of Epidemiology and Nutrition
Harvard School of Public Health
Boston, Massachusetts - USA

A. Gerry Shaper

Department of Clinical Epidemiology
Royal Free and University College Medical School
London - UK

Meir J. Stampfer

Channing Laboratory
Department of Epidemiology and Nutrition
Harvard School of Public Health
Boston, Massachusetts - USA

Michael J. Thun

Department of Epidemiology and
Surveillance Research
American Cancer Society
Atlanta, Georgia - USA

Alcool e malattie cardiovascolari: dal secolo scorso ai giorni nostri

Le prime osservazioni clinico-sperimentali

La correlazione tra il consumo di bevande alcoliche e la presenza di patologie di natura cardiovascolare è complessa, ed è stata esaminata nel tempo da differenti punti di vista. Nel corso di questo secolo si sono prima definite le patologie associate all'uso di alte dosi di alcool; successivamente, anche per il crescere dell'incidenza della malattia coronarica nei paesi industrializzati, si è iniziato a studiare l'effetto protettivo, nei riguardi di queste malattie, attribuibile al consumo di dosi moderate dell'alcool stesso.

Già 150 anni addietro si è iniziata a sospettare la presenza di una cardiomiopatia nei grandi consumatori di alcool. La comprensione precisa di questa associazione, ora chiaramente dimostrata, è stata disturbata dall'esistenza di interferenze significative tra elevati consumi di alcool e deficit nutrizionali di alcune vitamine (come la B₆), nonché dalla presenza in alcune bevande alcoliche, all'inizio del secolo, di composti come l'arsenico o il cobalto, utilizzati come additivi o presenti come contaminanti, e certamente cardiotossici.

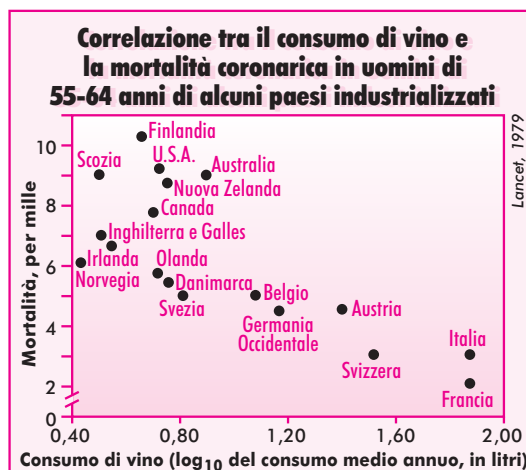
All'inizio del secolo, inoltre, in soldati francesi della prima guerra mondiale, si osservò l'esistenza di una correlazione tra il consumo di elevate dosi di alcool e l'ipertensione. Questa associazione, la cui patogenesi non è a tutt'oggi nota, è stata successivamente confermata da studi sia epidemiologici che d'intervento.

Anche le aritmie possono essere connesse ad un consumo elevato di alcool, e la cosiddetta "holiday heart syndrome", e cioè un aumento del rischio di tachiaritmia sopra-ventricolare nei forti bevitori dopo un periodo di elevata assunzione (come durante il week-end), è nota ai clinici da oltre 25 anni.

La relazione tra alcool e ictus è stata a lungo poco comprensibile per l'incapacità degli studi più vecchi a distinguere tra i diversi tipi di questa patologia; attualmente sembra probabile che l'alcool aumenti, se consumato in dosi elevate, il rischio di ictus emorragico, ma riduca invece il rischio degli eventi di natura ischemica, largamente prevalenti nella nostra società.

La nascita del concetto dell'azione di protezione coronarica

Meglio delineato è ormai il quadro della relazione tra alcool e malattia coronarica. Già nel 1786 Heberden, lo scopritore dell'angina pectoris, riportò che l'angina stessa migliorava con il consumo di alcool. Successivamente apparve e si manifestò con chiarezza l'esistenza di una associazione inversa tra il consumo di dosi moderate di bevande alcoliche ed il rischio coronarico. All'inizio del '900 fu evidente che il sistema circolatorio dei bevitori appariva, al tavolo autoptico, sostanzialmente indenne da quadri di aterosclerosi se raffrontato a quello di soggetti che non avevano consumato bevande alcoliche durante la loro vita. Alla fine degli anni '70 furono pubblicati i primi dati, relativi a confronti internazionali, che mostravano come l'incidenza della malattia coronarica risultasse inversamente proporzionale al consumo medio di bevande alcoliche, quali il vino (figura 1).



(Figura 1)

L'associazione inversa tra consumo di alcool e malattia coronarica, attualmente confermata in numerose culture e per il consumo di differenti bevande, è molto solida sul piano epidemiologico. Essa documenta importanti livelli di protezione coronarica (in genere compresi tra il 30 ed il 50% di riduzione del rischio) per livelli di consumo compresi tra 1 e 3 drink al giorno (per una definizione quantitativa di tali consumi, si veda la figura 2).

Alcool e malattie cardiovascolari: dal secolo scorso ai giorni nostri

Dosi standard e contenuto medio di alcool (in grammi ed in mL) delle bevande alcoliche di uso più frequente

1 dose ("drink") equivale convenzionalmente a:

1 birra (330 mL) → ≈10 g o 13 mL di alcool

1 bicchiere di vino (150 mL) → ≈13 g o 16 mL di alcool

1 superalcolico (40 mL) → ≈13 g o 16 mL di alcool

NB: il peso specifico dell'alcool è 0,789

(Figura 2)

La correzione dei dati ottenuti per la presenza di altri fattori di rischio coronarico, o mediante l'esclusione degli individui con malattia coronarica nota o di altri gruppi di soggetti con patologie pre-esistenti, non modifica in maniera apprezzabile questa relazione.

Numerosi dati recenti possono essere citati a supporto della forza di tale associazione, confermata in contesti epidemiologici molto vari. In uno studio condotto su oltre 22.000 medici statunitensi, seguiti per circa 11 anni, il consumo di dosi moderate di bevande alcoliche si associava ad una riduzione di circa un terzo della probabilità di incorrere in un evento coronarico fatale o non fatale tra i consumatori di bevande alcoliche rispetto agli astemi. Nella stessa coorte era ridotto, pure del 30% circa, anche il rischio di sviluppare una malattia ostruttiva arteriosa degli arti inferiori, dopo aver tenuto conto del possibile effetto confondente del fumo di sigaretta.

Uno studio osservazionale che ha coinvolto circa 2.000 cittadini tedeschi della regione di Augusta ha identificato un'analoga relazione in una popolazione nella quale il consumo di birra contribuisce per circa 3/4 all'apporto totale giornaliero di alcool. Anche in questo studio, i soggetti che consumavano bevande alcoliche a dosi fino a 40 grammi al giorno avevano, infatti, una probabilità di malattia coronarica ridotta del 50% rispetto agli astemi.

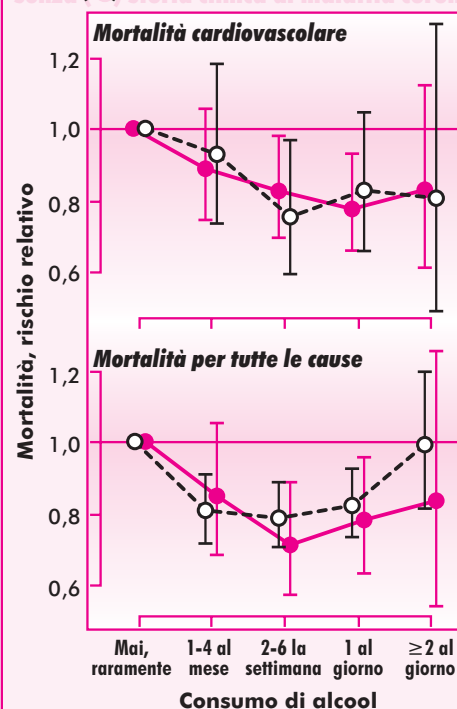
Uno studio condotto a Shanghai su 18.000 soggetti di sesso maschile e di età intermedia ha ottenuto ancora risultati analoghi (riduzione della mortalità coronarica 36%, riduzione della mortalità per tutte le cause 19%): un dato di rilievo per le differenti condizioni di rischio della popolazione cinese rispetto alla nostra, soprattutto in termini di colesterolemia media e di frequenza del fumo di sigaretta. In questo

studio sono stati esaminati con particolare attenzione anche i casi di tumore osservati nella popolazione, senza rilevare, sempre nell'area dei consumi moderati, alcuna correlazione significativa sul piano statistico con il consumo di alcool.

Dati recenti suggeriscono che il beneficio dovuto al consumo moderato di alcool si estenda anche ai soggetti con rischio coronarico particolarmente elevato, come i pazienti con malattia diabetica o in prevenzione secondaria. Anche in questi gruppi la riduzione del rischio relativo di incorrere in eventi coronarici maggiori è pari al 30-50% circa; ma, a causa del maggiore rischio assoluto di malattia di questi sottogruppi di individui, il consumo di bevande alcoliche si associa, nel loro ambito, ad una maggiore efficacia preventiva in termini di numero di soggetti da esporre all'alcool a dosi moderate per prevenire un evento coronarico maggiore.

Risultati in tal senso, per esempio, sono stati ottenuti da autori inglesi in uno studio caso-controllo che ha confrontato circa 500 soggetti infartuati con oltre 6000 soggetti di controllo (figura 3).

Correlazione tra mortalità cardiovascolare e per tutte le cause in relazione al consumo di alcool, in soggetti con (●) e senza (○) storia clinica di malattia coronarica

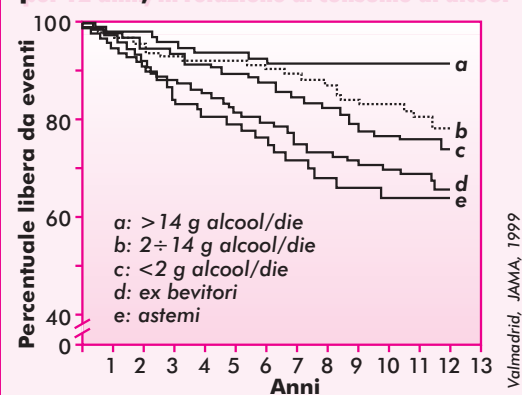


(Figura 3)

Alcool e malattie cardiovascolari: dal secolo scorso ai giorni nostri

La riduzione del rischio tra i consumatori moderati, in questo caso, era addirittura di circa 2/3 rispetto al gruppo di controllo; in questo studio i ricercatori hanno rilevato come anche un consumo episodico di alcool si associ ad un'immediata riduzione (pari al 25% circa) della probabilità di infarto nelle 24 ore successive: un effetto probabilmente spiegabile con l'azione favorevole dell'alcool stesso sui fenomeni implicati nella formazione e nella dissoluzione del trombo. Una protezione di analoga ampiezza si è osservata in recente studio condotto su circa 1000 soggetti diabetici, seguiti per più di 10 anni. Il rischio relativo di eventi coronarici tra i bevitori regolari di oltre 14 g di alcool al giorno, era pari, in questa coorte, a 0,3, e cioè al 70% in meno rispetto ai soggetti astemi di confronto (figura 4).

Probabilità di incorrere in un evento coronarico in un gruppo di 943 diabetici di tipo II, seguiti per 12 anni, in relazione al consumo di alcool



(Figura 4)

Possibili meccanismi dell'effetto protettivo dell'alcool sulla malattia coronarica

Numerosi studi di carattere biochimico, che verranno analizzati con maggiore dettaglio nella parte successiva di questo fascicolo, forniscono un supporto razionale alla causalità di questa associazione. Molti dati mostrano come l'alcool aumenti i livelli del colesterolo legato alle lipoproteine HDL, influenzi favorevolmente i processi della trombosi e della fibrinolisi, e possa altresì ridurre la resistenza all'insulina. Tuttavia gli stessi studi mostrano anche un

effetto negativo dell'alcool somministrato a dosi elevate o molto elevate sulla pressione arteriosa (che tende ad aumentare) o direttamente sul miocardio, con la possibilità di indurre aritmie e cardiomiopatia.

Le informazioni sull'importanza di altri possibili meccanismi e sul concorso di altri componenti delle bevande alcoliche (escluso cioè l'alcool) alla protezione coronarica, si basano su dati molto più limitati.

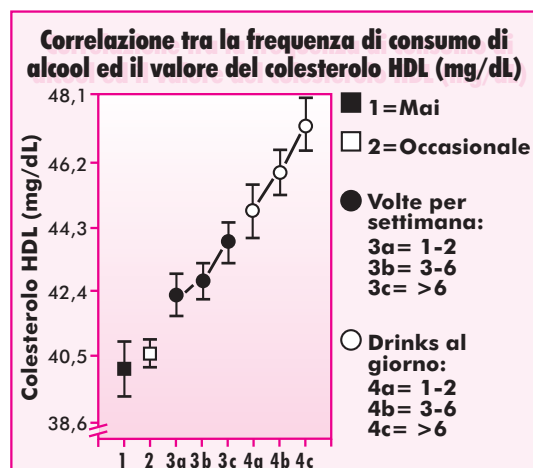
Sebbene il vino sembri possedere un effetto più favorevole rispetto alle altre bevande alcoliche negli studi di tipo ecologico (che sono peraltro gli studi più deboli, sul piano formale, dell'epidemiologia osservazionale), gli studi caso-controllo e gli studi di coorte mostrano invece un effetto simile per le varie bevande esaminate (soprattutto birra, liquori e vino).

L'alcool sembra pertanto l'agente critico nella protezione vascolare indotta dalle bevande alcoliche. La ben nota capacità di questa sostanza di indurre abitudine se consumata in modo smodato, raccomanda peraltro che il consumo di bevande alcoliche, che molte persone non vogliono o non possono mantenere entro limiti di moderazione, sia promosso con grande cautela dal medico e solo dopo un'attenta valutazione individuale del rapporto rischi/benefici.

Effetti biologici dell'alcool: i dati della ricerca di base

Azione sulle lipoproteine plasmatiche

L'effetto protettivo del consumo di dosi moderate di alcool sulle malattie coronariche si associa ad una ricca serie di modificazioni dei livelli plasmatici delle lipoproteine e/o del metabolismo lipoproteico. La maggior parte di queste modificazioni ha carattere protettivo nei riguardi dello sviluppo di malattia coronarica, ed è opinione degli esperti che circa la metà dell'effetto protettivo dell'alcool nei riguardi di questa patologia, in particolare, sia dovuto ad un aumento della concentrazione plasmatica delle lipoproteine HDL (provviste di un dimostrato effetto antiaterogeno); un ulteriore 18% di questa protezione sembra essere determinata da una riduzione delle lipoproteine LDL (caratterizzate, invece, da chiari effetti pro-aterogeni). L'aumento dei livelli del colesterolo HDL è dose dipendente, ed è pari a circa il 15-20% per valori di consumo dell'ordine dei 30-40 grammi/die (figura 5).



(Figura 5)

Entrambe le classi di densità delle HDL (le HDL₂, più grosse e leggere, e le HDL₃, più piccole e dense) sembrano influenzate in maniera sostanzialmente analoga.

Va sottolineato che le particelle della classe delle HDL sono in realtà una famiglia eterogenea anche in termini di composizione proteica.

6

Alcune particelle (Lp A-I) comprendono nella loro struttura molecolare solo l'apolipoproteina A-I, mentre altre (Lp A-I:A-II) comprendono

sia l'apolipoproteina A-I che la A-II. Molti studi suggeriscono che la capacità delle lipoproteine Lp A-I di indurre protezione dalla malattia coronarica sia più marcata rispetto a quella delle lipoproteine Lp A-I:A-II.

L'effetto dell'alcool su queste due classi di lipoproteine risulta differenziato. Mentre l'uso per brevi periodi di alcool a dosi moderate influenza favorevolmente tutte le particelle della famiglia delle HDL, aumentando in maniera significativa sia le Lp A-I che le Lp A-I:A-II, nonché le corrispondenti apolipoproteine (figura 6), l'assunzione cronica di alcool, soprattutto a dosaggi elevati, sembra far aumentare le particelle Lp A-I:A-II in maniera sensibile, mentre le Lp A-I tenderebbero a diminuire, con un effetto globale quindi meno favorevole sulla capacità antiaterogena delle HDL stesse.

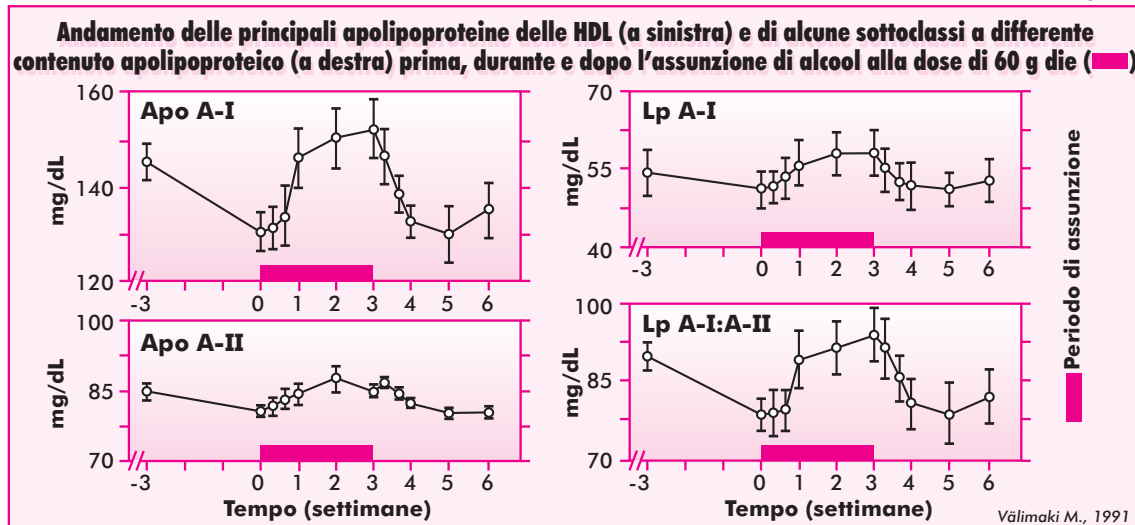
E' probabile che una parte più o meno ampia della relazione tra consumo di alcool e lipoproteine HDL sia mediata dall'effetto dell'alcool sull'attività dell'enzima CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein).

La CETP media il trasferimento di una molecola di un estere del colesterolo dalle HDL ad altre classi lipoproteiche (specie le VLDL o le LDL), scambiandola con una molecola di trigliceridi. Essa tende, quindi, a ritrasferire il colesterolo dalle HDL (che lo hanno ottenuto dai tessuti) alle lipoproteine che veicolano il colesterolo stesso alle cellule periferiche. E' noto che nei soggetti alcoolizzati l'attività della CETP è bassa, e tende ad aumentare dopo la sospensione dell'uso di alcool. E' possibile che la riduzione dell'attività della CETP possa migliorare l'efficienza del cosiddetto "trasporto inverso" del colesterolo dalla periferia al fegato, responsabile probabilmente in larga parte dell'effetto antiaterogeno delle HDL.

L'effetto dell'alcool su questa attività enzimatica è tuttavia complesso ed in parte controllato geneticamente. Un polimorfismo del gene che codifica per l'enzima CETP (Taq1B) interagisce con un moderato consumo di alcool nel modulare l'effetto della CETP stessa sulle HDL plasmatiche, e quindi sul rischio di malattia coronarica, mostrando per la prima volta l'esistenza di una interazione tra geni ed ambiente nel controllo di questi fenomeni.

Effetti biologici dell'alcool: i dati della ricerca di base

(Figura 6)

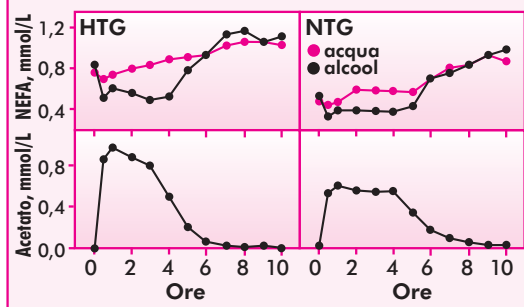


Una relazione inversa, peraltro di modesta entità, esiste invece tra un consumo moderato di alcool e i livelli del colesterolo LDL. Questa relazione può essere causata da una stimolazione da parte dell'alcool dei recettori cellulari per l'apo B/apo E o da una modificazione delle LDL da parte dell'alcool oppure dei suoi metaboliti che ne influenzano l'affinità per il recettore e quindi il turn-over metabolico.

In studi di popolazione non si è, invece, osservata alcuna correlazione univoca tra il consumo di alcool e i livelli a digiuno delle lipoproteine VLDL, o dei trigliceridi plasmatici, che costituiscono la classe di lipidi principalmente trasportata da queste lipoproteine. Tuttavia, è noto che il consumo di alcool può influenzare la trigliceridemia nei pazienti con anomalie del metabolismo lipoproteico, ed alcuni pazienti con pancreatite alcool-indotta mostrano livelli post-prandiali della trigliceridemia marcatamente più elevati di quelli che si osservano in soggetti normali di controllo.

È comunque opportuno differenziare, da questo punto di vista, gli effetti acuti e cronici dell'alcool. In assunzione acuta l'alcool aumenta le concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi nei soggetti normolipidemici, ma non necessariamente nei soggetti ipertrigliceridemici; in entrambi i gruppi l'alcool diminuisce la concentrazione plasmatica degli acidi grassi non esterificati, uno dei substrati per la sintesi dei trigliceridi. Questo effetto, che persiste in genere per più di 4 ore, è mediato dall'acetato, un metabolita dell'alcool che è al tempo stesso un precursore della sintesi degli acidi grassi (figura 7).

Effetto di una dose acuta di alcool sui livelli degli acidi grassi non esterificati (NEFA) in soggetti normo (NTG) ed ipertrigliceridemici (HTG)



(Figura 7)

Sia in soggetti normolipidemici che ipertrigliceridemici, invece, l'alcool aumenta l'ampiezza e la durata della lipemia postprandiale, effetto particolarmente significativo nei soggetti ipertrigliceridemici. L'aumento della lipemia si associa alla persistenza di chilomicroni e dei loro remnants (le particelle residue dopo la digestione della componente trigliceridica), dovuta ad una diminuzione dell'idrolisi dei chilomicroni stessi.

In assunzione cronica, invece, l'alcool stesso aumenta il turnover (e cioè la velocità di metabolismo) delle lipoproteine ricche di trigliceridi, e soprattutto le VLDL. Questo fenomeno conduce ad un aumento della disponibilità di componenti di superficie delle VLDL, liberati durante la digestione di queste lipoproteine, che possono essere utilizzati per la sintesi e l'assemblaggio delle HDL, facilitando questi fenomeni.

Effetti biologici dell'alcool: i dati della ricerca di base

La maggior parte degli individui, specie nel mondo occidentale, consuma l'alcool insieme a cibi ricchi di grassi; gli studi relativi all'interazione tra l'alcool ed i vari tipi di grassi alimentari sono, quindi, particolarmente rilevanti. Quando un carico di grassi saturi è rimpiazzato da un carico di acidi grassi polinsaturi, la durata e l'ampiezza della lipemia indotta dall'alcool sono ridotte. Tra i soggetti normolipidemic, l'alcool non modifica significativamente i livelli della lipasi post-eparinica, mentre si osserva un piccolo aumento del turnover delle LDL e dell'apolipoproteina B-100.

In conclusione, il consumo di alcool ha effetti multipli sul metabolismo delle lipoproteine e dei lipidi plasmatici, effetti che sono largamente dipendenti dalla dose di alcool consumata ed in parte dal controllo genetico del metabolismo lipidico stesso. Questo complesso di effetti contribuisce in maniera importante alla cardioprotezione indotta dall'alcool. Il meccanismo principale di tale effetto è costituito dall'aumento delle HDL, cui contribuiscono sia l'aumento del turnover delle VLDL e dei trigliceridi, sia l'inibizione di attività enzimatiche di transfert lipidico (CETP) o di tipo lipasico.

Alcool, coagulazione e fibrinolisi

L'associazione tra consumo moderato di alcool e ridotto rischio di malattie cardiovascolari può essere in parte spiegata anche dall'effetto favorevole dell'alcool stesso sui fattori emostatici (figura 8).

Numerosi di questi fattori sono stati identificati come marker di rischio cardiovascolare. Tra i parametri emostatici che aumentano il rischio cardiovascolare vanno menzionati l'aumento della concentrazione plasmatica del fibrinogeno,

del fattore VIIc e del fattore von Willebrand nella coagulazione, ed un aumento dell'attività del PAI-1 (un inibitore dell'attivatore del plasminogeno) nell'ambito della fibrinolisi. Anche livelli aumentati dei prodotti di degradazione della fibrina, indicatori del turnover della fibrina stessa, sono correlati al rischio cardiovascolare. Un moderato consumo di alcool si associa a modificazioni potenzialmente favorevoli di alcuni tra questi indicatori di rischio e, soprattutto, a ridotti livelli del fibrinogeno e del fattore VIIc.

L'andamento delle concentrazioni plasmatiche del fibrinogeno mostra in particolare una correlazione a forma di "U" con il consumo di dosi crescenti di alcool, raggiungendo un minimo per valori moderati di consumo e tendendo invece a crescere sia tra gli astemi che tra i forti consumatori di questa sostanza. Tale andamento rassomiglia in maniera importante all'andamento del rischio cardiovascolare in relazione ai consumi di alcool.

L'effetto acuto dell'alcool sul PAI-1 e sulla fibrinolisi sembra invece in generale meno favorevole dal punto di vista del rischio cardiovascolare. Il consumo di alcool induce infatti, in acuto (entro 12 ore dall'assunzione), un aumento temporaneo, ma di notevole ampiezza (da 5 a 10 volte), dei livelli del PAI-1, con una concomitante riduzione dell'attività fibrinolitica. Questo effetto sulla fibrinolisi è sostanzialmente analogo in soggetti che abbiano consumato birra, liquori, vino, o che abbiano subito un'infusione di alcool, suggerendo che l'alcool stesso ne sia il reale responsabile.

Il consumo di alcool tende ad associarsi ad un aumento dei livelli del PAI-1, e quindi ad una teorica riduzione dell'efficienza delle vie fibrinolitiche, anche in seguito a somministrazione cronica, ma l'ampiezza del fenomeno è inferiore rispetto a quanto si osserva in acuto. Nei consumatori cronici di dosi moderate di bevande alcoliche tende peraltro ad aumentare anche il livello dell'attivatore tissutale del plasminogeno (il cosiddetto t-PA), secreto da parte dell'endotelio arterioso.

Quest'ultimo effetto possiede, al contrario, un'azione pro-fibrinolitica, e può quindi concorrere a ridurre la propensione dei trombi a stabilizzarsi, facendo diminuire, così, la probabilità di formazione di un danno ischemico permanente.

Effetti dell'alcool su alcuni fattori della coagulazione e della fibrinolisi e sulla Lp(a)

Fibrinogeno	↓
Fattore VIIc	↓
PAI-1	↓
t-PA	↑
Lp(a)	↓

8

(Figura 8)

Effetti biologici dell'alcool: i dati della ricerca di base

L'efficienza della via fibrinolitica può essere influenzata anche da una lipoproteina variante, la cosiddetta lipoproteina (a), o Lp(a), che, per la sua analogia strutturale con il plasminogeno, ne riduce l'attività biologica. La concentrazione plasmatica della Lp(a), che rappresenta un importante fattore predittivo di rischio coronarico, è difficilmente influenzabile mediante diete o farmaci: dosi moderate di alcool sembrano invece efficaci nell'abbassare questo parametro di rischio.

E' probabile che l'effetto dell'alcool sui fattori della coagulazione e della fibrinolisi sia mediato, almeno in parte, da azioni dirette a livello del controllo dell'espressione dei geni che ne codificano la struttura. Poiché questi effetti possono essere individuo-specifici, la ricerca futura dovrà prendere in considerazione la possibilità che l'effetto dell'alcool sui fattori emostatici sia differente da un individuo all'altro e che possa, pertanto, essere dipendente dalla variazione genetica interindividuale.

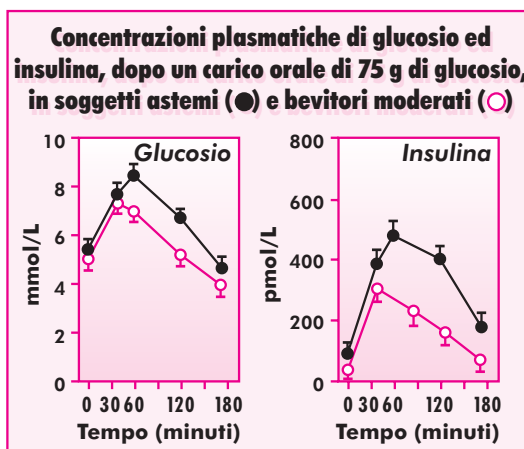
Alcool, diabete e resistenza insulinica

La combinazione di una diminuzione del rischio coronarico, di valori più elevati del colesterolo HDL e di più basse concentrazioni plasmatiche di insulina, osservata da numerosi studi epidemiologici tra i moderati consumatori di alcool, suggerisce che il consumo di alcool induce una maggiore sensibilità delle cellule all'azione biologica dell'insulina stessa.

L'ipotesi è stata esaminata, in uno studio sperimentale condotto da Reaven e coll., in individui che consumavano da 10 a 30 grammi di alcool al giorno, confrontati con soggetti totalmente astinenti, con caratteristiche di tipo antropometrico e di attività fisica comparabili a quelle dei soggetti del primo gruppo.

I livelli della colesterolemia HDL, come atteso, si sono rivelati più elevati nei bevitori lievi-moderati rispetto agli astemi, ma il consumo di alcool presentava effetti di notevole interesse anche sull'omeostasi glicidica.

I bevitori lievi e moderati mostravano, infatti, una media più bassa della glicemia totale integrata e dell'insulinemia in risposta a un carico orale di glucosio da 75 g (figura 9). Inoltre, in un modello che blocca il rilascio endogeno di



(Figura 9)

insulina (mediante l'infusione di somatostatina) e che tramite un'infusione continua di insulina stessa ne mantiene una concentrazione plasmatica costante, la glicemia media all'equilibrio risultava significativamente più bassa nei bevitori lievi o moderati rispetto agli astemi. Poiché la concentrazione di insulina all'equilibrio, come si ricordava, era simile in questo esperimento nei due gruppi di soggetti, la più bassa concentrazione media del glucosio plasmatico all'equilibrio, osservata nei bevitori lievi o moderati rispetto agli astemi, documenta una maggiore sensibilità all'insulina tra i primi rispetto ai secondi.

Questi dati suggeriscono, quindi, che gli individui classificati come bevitori lievi o moderati beneficiano di valori più bassi della glicemia e di una minore risposta insulinica dopo un carico orale di glucosio, attribuibili ad una loro maggiore sensibilità agli effetti dell'insulina rispetto ai soggetti non bevitori.

E' plausibile che anche tale caratteristica possa contribuire alla prevenzione cardiovascolare del bevitore moderato, e possa forse svolgere un ruolo specifico nei soggetti con anomalie della tolleranza glicidica.

Determinanti genetici della risposta all'alcool

Molte delle risposte biologiche dell'organismo ad un'assunzione di alcool sono influenzate da fattori di natura genetica.

Questo assunto è ben illustrato dagli effetti del polimorfismo dell'enzima alcool deidrogenasi (ADH) ed aldeide deidrogenasi (ALDH), i prin

Effetti biologici dell'alcool: i dati della ricerca di base

cipali enzimi responsabili del metabolismo ossidativo dell'alcool, sulla sensibilità all'alcool stesso. Le varianti genetiche ADH2, ADH3 e ALDH2 degli enzimi citati, in particolare, possono influenzare il comportamento nei riguardi dell'alcool, nonché alcune conseguenze patologiche del consumo dell'alcool stesso.

Di differente natura sono i possibili effetti di polimorfismi genetici sulla relazione tra il consumo di alcool e l'aterosclerosi o le sue complicanze. In questo caso non è il metabolismo dell'alcool ad essere influenzato, ma un meccanismo di natura fisiopatologica.

L'effetto protettivo del consumo di dosi moderate dell'alcool sull'aterosclerosi appare largamente mediato dei suoi effetti sul colesterolo HDL. Alcuni autori hanno valutato, nell'ambito di un ampio studio multicentrico (lo studio ECTIM), se questa relazione possa essere modulata dal polimorfismo di specifici geni.

Sono state identificate numerose interazioni significative, tra cui la più interessante coinvolge il gene della CETP, il cui polimorfismo influenza in maniera complessa gli effetti del consumo di alcool sul colesterolo HDL e quindi sul rischio di infarto miocardico.

Il gene che codifica per la CETP presenta un polimorfismo nel sito Taq1B, con due possibili varianti, presenti rispettivamente con una frequenza del 60% e del 40%. Nei soggetti omozigoti per la variante genica più frequente (B2B2), l'esposizione all'alcool riduce in modo significativo la sintesi dell'enzima CETP, inducendo quindi, un chiaro incremento del livello delle HDL. Nei soggetti omozigoti per la variante alternativa (B1B1) il gene della CETP invece è poco influenzato dall'esposizione

all'alcool e le variazioni delle HDL in risposta all'alcool stesso sono più modeste. Negli eterozigoti (B1B2) la risposta della CETP al consumo di alcool, e la risposta delle HDL, sono intermedie (figura 10).

I meccanismi attraverso i quali l'alcool modifica in maniera così drammatica l'espressione di alcuni geni, in particolare nel fegato e nel sistema nervoso centrale, sono attualmente sconosciuti. Questi studi forniscono tuttavia, la possibilità di prevedere, nel singolo individuo, gli effetti favorevoli o non favorevoli dell'esposizione all'alcool, e di valutare quindi a livello individuale il rapporto rischio-beneficio di tale uso.

Alcool, stress ossidativo ed effetti antiossidanti di alcuni componenti minori delle bevande alcoliche

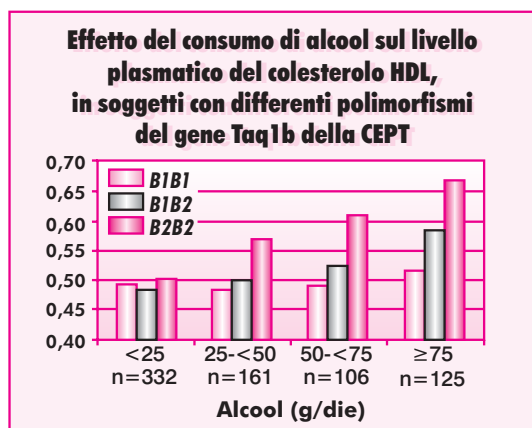
Una possibile influenza delle bevande alcoliche sulle malattie cardiovascolari è anche legata alle capacità dell'alcool di influenzare il metabolismo ossidativo, e quindi lo stress ossidativo, nell'uomo, e dei componenti minori di alcune bevande alcoliche (soprattutto del vino rosso) di controllare invece tali fenomeni.

Le modificazioni delle lipoproteine LDL indotte dall'aumento dello stress ossidativo sembrano infatti rappresentare un momento critico sia nelle prime fasi che nelle fasi più avanzate dell'aterogenesi.

L'effetto dell'alcool sui fenomeni ossidativi è stato studiato da Emma Meagher di Philadelphia, utilizzando la tecnica di misura degli isoprostani urinari. Gli isoprostani sono una serie di composti di derivazione prostaglandinica, prodotti non enzimaticamente per effetto dei radicali liberi che modificano perossidativamente l'acido arachidonico.

Questi studi hanno mostrato che l'alcool induce stress ossidativo in modo dose-dipendente in soggetti sani *in vivo*. In pazienti con intossicazione alcolica acuta, in particolare, si osserva un drammatico aumento dell'escrezione urinaria degli isoprostani, soprattutto dell'IPF2K-3. La somministrazione di un antiossidante, quale la vitamina C, riduce nello stesso modello lo stress ossidativo, diminuzione evidenziata attraverso la riduzione dell'escrezione degli isoprostani.

10



(Figura 10)

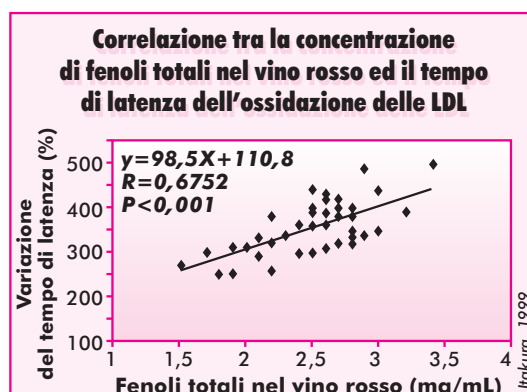
Effetti biologici dell'alcool: i dati della ricerca di base

I dati disponibili mostrano, quindi, come la perossidazione lipidica alcool-indotta sia significativa. Inoltre essi forniscono l'evidenza per suggerire un ruolo potenziale per gli antiossidanti nel limitare o prevenire tale danno.

Ed uno spiccato potere antiossidante, almeno *in vitro*, è posseduto da alcuni ingredienti minori delle bevande alcoliche, che possono quindi giocare un ruolo non trascurabile negli effetti delle bevande alcoliche stesse sulla malattia coronarica.

Una delle categorie più importanti di questi componenti è quella dei polifenoli, contenuti sia nella birra sia (soprattutto) nel vino rosso, e che devono larga parte dell'interesse che li circonda in questo periodo proprio alla dimostrazione del ruolo delle modificazioni ossidative delle LDL nelle fasi iniziali e nella progressione dell'aterosclerosi. I polifenoli sono potenti antiossidanti *in vitro*, ma la funzione di queste molecole *in vivo* non è ancora completamente compresa.

Autori giapponesi hanno studiato l'effetto del consumo di vino rosso sul tempo di latenza dell'ossidazione delle LDL. Questo parametro è risultato significativamente prolungato dal consumo di vino rosso per un periodo di 14 giorni, mostrando che il vino stesso svolge un effetto antiossidante anche *in vivo*. L'effetto osservato correlava in modo lineare con la



(Figura 11)

quantità dei polifenoli nel vino (figura 11).

Un consumo acuto di vino rosso è in grado di migliorare anche la vasodilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale nell'uomo, forse attraverso l'inibizione della degradazione ossidativa del nitrossido (NO), uno dei principali mediatori implicati nel controllo del tono vascolare. Questo miglioramento, indicativo di una migliore funzionalità dell'endotelio arterioso, si osserva sia dopo il consumo di vino rosso in toto che di vino rosso senza alcool.

Alcuni dati suggeriscono quindi che i polifenoli contenuti in alcune bevande alcoliche possano concorrere all'azione globale di queste bevande sull'organismo, anche attraverso la limitazione degli effetti ossidanti dell'alcool stesso.

Alcool e malattie cardiovascolari: i dati dell'epidemiologia

Il pattern di consumo

Le evidenze epidemiologiche ricordate all'inizio di questo fascicolo dimostrano con chiarezza l'esistenza di una correlazione tra consumi moderati di alcool e riduzione del rischio coronarico. Gli stessi dati, peraltro, suggeriscono che non solo il livello di consumo di questa sostanza, ma anche le modalità del consumo stesso, possono influenzare la probabilità di incorrere in un evento coronarico.

Se raffrontati a soggetti astinenti per tutto il corso della loro vita, i bevitori con alcuni pattern di consumo dell'alcool sembrano infatti beneficiare di una protezione vascolare maggiore di altri, mentre specifici pattern di consumo possono risultare addirittura dannosi.

Il rischio più basso di malattia coronarica si osserva per livelli di consumo di 10-30 g di alcool al giorno distribuiti su 5-6 giorni alla settimana, sia tra gli uomini che tra le donne. Il rischio relativo, per i consumatori con queste caratteristiche d'uso delle bevande alcoliche, è più che dimezzato rispetto agli astemi, ed è pari a circa 0,4 (figura 12).

Relazione tra il pattern di consumo di alcool ed il rischio coronarico in una popolazione maschile

Drink al giorno	Giorni settimanali di consumo				
	<1	1-2	3-4	5-6	7
1-2	0,5	0,6	0,4	0,3	0,9
3-4	0,4	0,6	0,4	0,3	0,8
5-8	1,0	0,8	0,5	0,4	0,7
9+	1,6	1,6	0,9	0,9	1,4

McElduff, BMJ, 1997

(Figura 12)

Il bere "problematico" o la tendenza a ubriacarsi e comunque ad assumere grandi quantità di alcool in un breve periodo di tempo si associano, invece, all'aumento del rischio coronarico. Una spiegazione di queste differenze è possibile in base agli effetti biologici dell'alcool.

L'assunzione di elevate dosi di alcool stesso in un breve periodo di tempo ("binge drinking" degli autori anglosassoni) tende infatti ad aumentare la pressione arteriosa ed il rischio di

aritmie, variazioni che possono anche essere di portata tale da minimizzare o annullare gli effetti benefici dell'alcool sul colesterolo HDL e sulla tendenza del sangue alla coagulazione.

Essa comporta inoltre un elevato stress ossidativo (anche per l'attivazione, in caso di elevato apporto di alcool al fegato, di vie metaboliche alternative rispetto all'alcool deidrogenasi, quali la MEOS, che aumenta la produzione di radicali liberi) e quindi può teoricamente influire negativamente anche sui processi specifici dell'aterogenesi.

I dati della ricerca suggeriscono quindi che il beneficio massimale ottenibile dal consumo di alcool si associ all'uso di dosi relativamente costanti di 10-30 g al giorno di questa sostanza. Livelli di consumo elevati, e in particolare l'intossicazione alcolica, devono essere sempre evitati. Lo stesso vale anche per i consumi moderati di alcool, se possono interferire con il trattamento farmacologico di situazioni specifiche di malattia o con la sicurezza della guida di autoveicoli.

Un'indicazione individualizzata del pattern di consumo di alcool auspicabile dovrebbe quindi soppesare e bilanciare la riduzione del rischio coronarico con l'aumento del rischio di dipendenza alcolica e di malattie correlate all'alcool. Una valutazione attenta dell'anamnesi familiare può essere di grande aiuto al clinico in tale decisione. Una storia familiare di dipendenza da alcool implica un rischio aumentato della stessa condizione nel soggetto in esame. Una storia familiare di malattie coronariche, specie se precoci, configura invece una situazione di probabile elevato beneficio derivante da un uso intelligente dell'alcool. Non si è osservato, a questo proposito, alcun aumento della mortalità tra i soggetti che hanno modificato il proprio pattern di consumo dell'alcool passando dall'astinenza al consumo moderato.

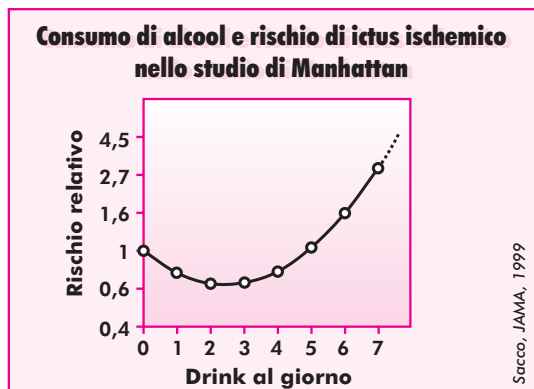
Consumo moderato di alcool e rischio di ictus cerebrale

L'associazione tra consumo moderato di alcool ed ictus è meno ben studiata e meno ben compresa, rispetto a quella tra l'alcool stesso e la malattia coronarica.

Alcool e malattie cardiovascolari: i dati dell'epidemiologia

Parte della difficoltà risiede nel fatto che in alcuni studi relativi all'ictus gli autori non hanno differenziato tra gli specifici tipi dell'ictus stesso, che costituiscono, in realtà, quadri clinici con una fisiopatologia molto diversa.

Per quanto concerne l'ictus ischemico, gli studi epidemiologici tipicamente mostrano una riduzione di notevole ampiezza del rischio di incorrere in queste patologie, pari al 30-40% circa, associata al consumo di circa 2 drink al giorno. Un recente studio condotto negli USA, in particolare, ha mostrato, in una coorte di soggetti di età media di 70 anni, selezionata secondo lo schema dello studio caso-controllo, una riduzione del rischio di ictus di questa natura del 50% circa tra i consumatori moderati di qualunque bevanda alcolica (fino a due drink al dì) rispetto ai soggetti astemi. Consumi molto elevati di alcool (oltre 7 drink al dì), aumentavano invece sensibilmente, nello stesso studio, il rischio della stessa patologia, forse attraverso un aumento del rischio di ipertensione (figura 13).



(Figura 13)

Per quanto concerne invece l'ictus emorragico, una evidenza sperimentale valida dimostra un aumento del rischio di questa condizione in associazione ad elevati livelli di consumo di alcool, anche se la forma esatta della curva dose-risposta che lega questi due parametri non risulta del tutto chiara. A livelli di consumo moderato non sembrano osservarsi effetti significativi nei riguardi di questa forma di ictus. Il livello di consumo oltre il quale il rischio comincia ad aumentare non è ben noto. Come per quanto riguarda la malattia coronarica, anche nel caso dell'ictus non vi è alcuna evidenza chiara che differenzi gli effetti delle varie bevande alcoliche su questo tipo di

rischio. Va anche sottolineato che, attualmente, gli ictus di natura ischemica sono nettamente più frequenti di quelli di natura emorragica (il rapporto è in genere, nei paesi occidentali, pari a circa 5-6:1); l'effetto globale di un moderato consumo di alcool sul complesso degli eventi cerebrovascolari tende quindi ad essere favorevole.

Alcool e mortalità per tutte le cause

Il consumo di alcool può avere sia effetti positivi che negativi sulla sopravvivenza totale, per l'evidente complessità dei suoi effetti su differenti aspetti della salute umana.

Un recente lavoro sull'argomento, condotto su un'amplessima coorte di soggetti (500.000 circa, oltre i 30 anni di età) selezionata e studiata dall'American Cancer Society può fornire alcuni spunti interessanti in proposito.

Lo studio conferma l'importante riduzione della mortalità coronarica (pari al 30% negli uomini, ed al 30/40% nelle donne) che si associa al consumo di dosi moderate di bevande alcoliche (1-2 drink al dì). La riduzione osservata è più ampia tra i soggetti già portatori di malattia coronarica all'inizio dello studio che tra i soggetti non coronaropatici a quel tempo.

La mortalità per alcuni tipi di tumore (bocca, esofago, faringe, laringe, fegato) aumenta invece, seppure non ampiamente, nei soggetti di sesso maschile al crescere del consumo di alcool; tale aumento si osserva anche per consumi "moderati". Nelle donne, al contrario, solo il cancro della mammella colpisce più frequentemente le consumatrici di bevande alcoliche che le donne astinenti.

Anche i decessi per traumi o "cause esterne" sono più frequenti, in ambo i sessi, tra i consumatori di alcool, ma l'aumento è significativo solamente tra chi consuma 4 drink al dì o più.

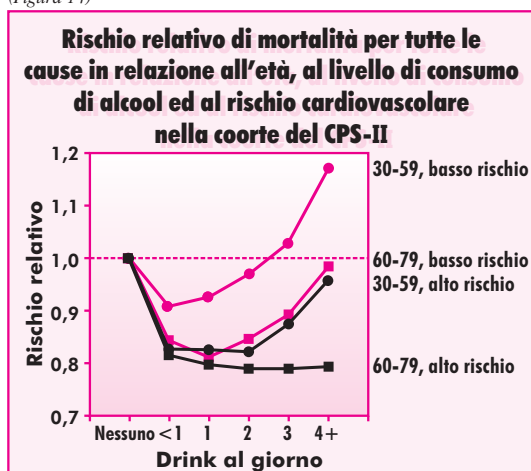
Analizzando il parametro più generale, e cioè la mortalità per tutte le cause, si osserva che nella coorte considerata essa è ridotta tra i consumatori di bevande alcoliche rispetto agli astemi, in ambo i sessi ed in tutte le classi di età considerate, almeno fino al limite di 2-3 drink al dì (figura 14).

Tale associazione è influenzata, peraltro, da vari parametri, come il livello del rischio coronarico e l'intervallo di età dei soggetti studiati (figura 15).

Alcool e malattie cardiovascolari: i dati dell'epidemiologia



(Figura 14)



(Figura 15)

I dati della coorte dell'American Cancer Society sono in sostanziale accordo con gli altri studi che hanno esaminato lo stesso problema. Nel complesso, quindi, la relazione tra consumi di alcool e mortalità per qualunque causa ha, almeno nelle società occidentali, una forma analoga a quella che lega i consumi di alcool e la mortalità cardiovascolare. Ciò è dovuto alla elevata prevalenza della mortalità cardiovascolare in queste società. Il minimo di mortalità, che dipende anche da parametri quali il sesso, l'età, l'abitudine al fumo, si colloca in genere attorno a consumi compresi tra 1 e 2 drink al dì.

Confondenti epidemiologici nella relazione tra bevande alcoliche e mortalità coronarica.

I benefici di un consumo lieve o moderato di alcool sono abitualmente misurati confrontando i soggetti che consumano tali dosi con soggetti non bevitori; tale osservazione genera curve di rischio a forma di "J" o di "U", nelle quali

si osserva il minimo di incidenza di differenti patologie per livelli moderati di consumo; l'incidenza stessa tende ad aumentare sia al crescere dei consumi sia nei soggetti totalmente astinenti.

L'interpretazione prevalente di questi dati è che l'aumento del rischio nei non bevitori rifletta l'assenza di fattori protettivi attribuibili all'alcool. Alcuni autori ritengono peraltro che tale modalità di confronto non sia corretta.

Uno studio condotto su 7.735 soggetti britannici di sesso maschile, di età tra i 40 e i 59 anni seguiti per 20 anni, suggerisce per esempio che l'uso dei non bevitori come gruppo di confronto possa esagerare gli effetti benefici dell'alcool sulla malattia coronarica e sulla mortalità.

Nel tempo esiste infatti, secondo gli autori ricordati, una forte tendenza a spostarsi da consumi elevati o almeno moderati verso pattern di consumo più bassi o verso l'astinenza totale. Questo trend è in genere causato dall'accumularsi di problemi patologici di varia natura. La decisione di ridurre o di abolire del tutto il consumo di alcool è, quindi, spesso indicativa di uno stato di salute più precario; e quindi si associa con maggiore frequenza all'insorgenza di condizioni patologiche di varia natura.

I non bevitori (i soggetti che non hanno mai bevuto nella loro vita oppure gli ex-bevitori) hanno, inoltre, caratteristiche tali da poterne aumentare la morbilità e la mortalità coronarica se confrontati ai bevitori occasionali o leggeri. I consumatori regolari di alcool, e specie di vino, da parte loro, tendono invece ad avere, soprattutto in certe società, caratteristiche vantaggiose per la salute. Queste caratteristiche (come la tendenza a non fumare, a possedere uno status socio-economico più elevato, a fare più attività fisica ed ad avere un più basso indice di massa corporea) concorrono a distorcere la stima dell'effetto dell'alcool sulle malattie cardiovascolari e sulla mortalità per tutte le cause.

In un follow-up della durata di 17 anni, utilizzando i bevitori occasionali come gruppo di riferimento e dopo aver effettuato un aggiustamento con gli altri fattori confondenti, Shaper ha osservato che tutti i bevitori regolari, combinati tra di loro, presentavano effettivamente un rischio di eventi coronarici ridotto del 23% rispetto ai bevitori occasionali, ma che il loro rischio di morte per qualunque causa non era

Alcool e malattie cardiovascolari: i dati dell'epidemiologia

invece ridotto. Secondo questo autore, i bevitori occasionali devono essere considerati il vero gruppo di riferimento negli studi sugli effetti dell'alcool sulla protezione coronarica.

Va peraltro sottolineato che la maggioranza degli autori non condivide le preoccupazioni di Shaper. Nella quasi totalità degli studi, infatti, gli ex-bevitori sono stati esclusi dal gruppo degli astemi, per evitare i possibili effetti di distorsione descritti. L'analisi statistica multivariata, se condotta in modo sofisticato, può inoltre permettere di tenere conto dell'effetto di tutti i fattori noti (quali lo stile di vita) che pure potrebbero concorrere a distorcere la relazione ricercata.

Effetti negativi a livello cardiovascolare dell'uso di dosi elevate di alcool

L'uso di alcool cronico ed elevato si accompagna ad effetti negativi sull'apparato cardiovascolare, effetti che vanno dal danno diretto sul muscolo cardiaco alle aritmie ed alla morte improvvisa, all'ipertensione ed alle complicazioni cerebro-vascolari.

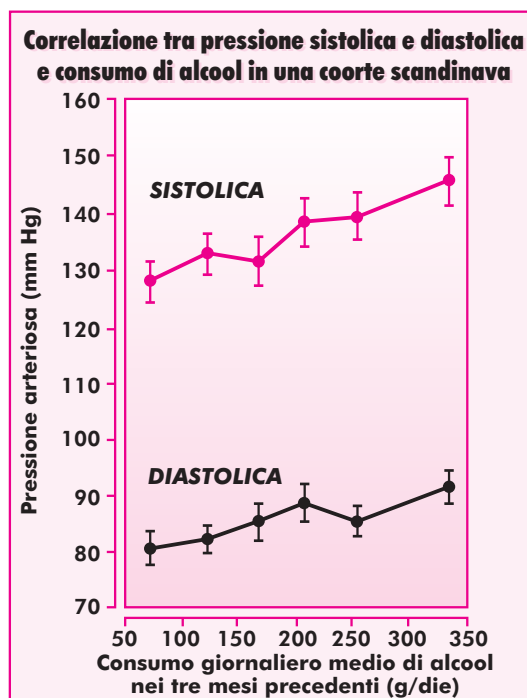
La manifestazione più comune della malattia alcolica del muscolo cardiaco è rappresentata dall'ipertrofia del ventricolo sinistro e da una disfunzione sisto-diastolica subclinica. Una cardiomiopatia dilatativa clinicamente evidente con scompenso cardiaco congestizio si osserva nel 1-3% dei soggetti alcolizzati.

Il meccanismo preciso del danno miocardico indotto dall'alcool è ancora sconosciuto. Per quanto concerne le aritmie cardiache, il ruolo dell'alcool sembra importante soprattutto nella genesi della fibrillazione atriale idiopatica. Tuttavia, il consumo di dosi elevate di alcool si associa anche all'insorgenza di aritmie ventricolari potenzialmente pericolose e l'abuso dell'alcool stesso aumenta il rischio di morte cardiaca improvvisa.

Il meccanismo aritmogeno dell'alcool non è ancora completamente chiaro; esso può essere spiegato da ritardi della conduzione nello stimolo elettrico dovuti al danno miocardico, da un eccessivo tono simpatico-adrenergico, da una riduzione del controllo vagale sulla frequenza cardiaca e da disturbi di tipo elettrolitico.

Un ampio numero di studi epidemiologici e

clinici ha poi confermato l'associazione tra ipertensione e consumo di dosi elevate o molto elevate di alcool (figura 16).



(Figura 16)

La prevalenza dell'ipertensione stessa è da 1,6 a 4 volte più elevata tra i forti consumatori di alcool che nel resto della popolazione.

L'aumento alcool-correlato della pressione arteriosa, il cui meccanismo non è a tutt'oggi ben chiarito, è probabilmente uno dei fattori che spiegano l'aumento del rischio di complicazioni cerebro-vascolari di natura emorragica nei forti consumatori di bevande alcoliche.

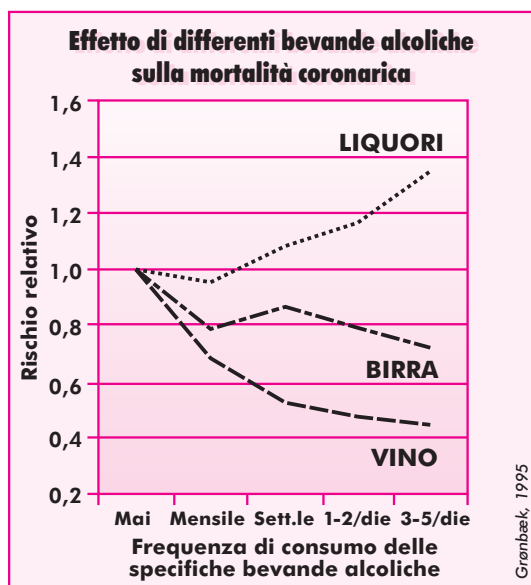
L'alcool può quindi svolgere effetti negativi anche sull'apparato circolatorio, ma tali effetti si osservano in genere solamente per livelli di assunzione elevati, specie se concentrati nel tempo.

Differenti bevande alcoliche e rischio vascolare: mito o realtà ?

Esiste un differente effetto delle varie bevande alcoliche sulla prevenzione cardiovascolare? Le posizioni degli esperti, su questo tema, sono differenziate.

Alcuni autori, tra cui M. Grønbaek, ritengono che il vino posseda capacità protettive nei riguardi della malattia coronarica superiori rispetto a quelle della birra o delle bevande ad elevato tenore alcolico.

Nello studio di Copenaghen, per esempio, la correlazione tra consumo di vino e rischio cardiovascolare è negativa, mentre quella con il consumo di birra è neutra, e quella con le bevande ad elevato tenore alcolico è addirittura positiva (a livelli crescenti di consumo, in altre parole, si associano livelli crescenti di incidenza degli eventi coronarici acuti) (figura 17).



(Figura 17)

Questi dati inducono ad ipotizzare che sostanze presenti nel vino, ma non nella birra o nei liquori, possano essere responsabili, almeno in parte, dell'effetto benefico sulla mortalità per malattie cardiovascolari, in aggiunta a quello derivato dal contributo dell'alcool. I flavonoidi ed altri componenti antiossidanti sono stati indicati come i possibili responsabili di tale effetto.

Una spiegazione alternativa di questo dato, già esaminata in precedenza in questo fascicolo,

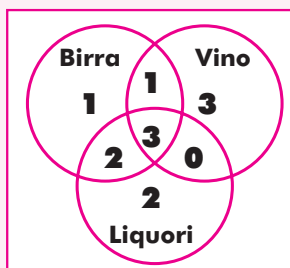
è costituita dal fatto che i bevitori di vino siano differenti dai bevitori di birra e di liquori, per quanto riguarda fattori di rilievo nella prevenzione cardiovascolare che non si riescono ad eliminare mediante l'analisi statistica.

In California, per esempio, i bevitori di vino tendono ad adottare uno stile di vita migliore, a più basso rischio cardiovascolare. In uno studio condotto in Danimarca si è osservato che i bevitori di vino hanno migliori abitudini alimentari rispetto ai non bevitori di vino (tendono per esempio a consumare più frutta e verdura e meno grassi di origine animale). In un altro studio condotto a Copenaghen si è osservato che anche per quanto riguarda la percezione soggettiva di salute, i bevitori di vino tendevano ad ottenere punteggi più elevati.

Secondo altri autori, come E. Rimm, inoltre, l'apparente e maggiore beneficio del vino nella protezione coronarica è limitato ad alcuni studi (i cosiddetti studi ecologici), mentre gli studi di tipo caso-controllo e gli studi prospettici di coorte pubblicati negli ultimi 30 anni mostrano che sia la birra, che il vino che i superalcolici, a dosi comprese tra 1 e 3 drink al giorno, riducono in modo omogeneo il rischio di malattia coronarica fatale o non fatale dal 10% al 40% circa (figura 18).

Uso di specifiche bevande alcoliche e protezione coronarica. Evidenze epidemiologiche

Il valore in ogni settore dello schema indica il numero di studi epidemiologici che hanno rilevato una protezione coronarica per il consumo della bevanda o delle bevande indicate

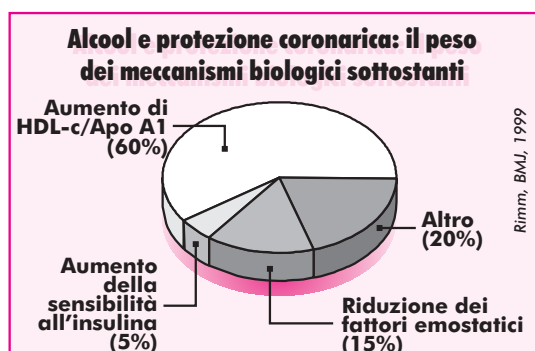


Rimm, BMJ, 1996

(Figura 18)

Secondo questo autore, si può concludere che non esiste una chiara evidenza sul fatto che soltanto un tipo di bevanda alcolica sia protettiva. Gli studi biochimico-metabolici, che mo-

Differenti bevande alcoliche e rischio vascolare: mito o realtà ?



(Figura 19)

strano come l'alcool aumenti in maniera sostanziale il colesterolo HDL, e come riduca il rischio di trombosi attraverso un effetto sui parametri della coagulazione e della fibrinolisi, concordano con questa interpretazione (figura 19).

Il quesito complesso ed affascinante relativo alle possibili differenze nella protezione vascolare delle varie bevande alcoliche non può quindi, a tutt'oggi, dirsi definitivamente risolto.

Conclusioni

Il Convegno di Venezia, nel suo complesso, ha permesso di identificare, tra gli esperti, un sostanziale consenso attorno ad alcuni punti chiave.

La relazione tra consumo di dosi moderate di alcool e protezione coronarica esce dall'aneddotica per entrare a pieno titolo tra i dati che l'epidemiologia osservazionale mette a disposizione della classe medica e del grande pubblico.

La dose giornaliera di alcool che massimizza tali effetti protettivi, e che può essere considerata scevra di effetti negativi in soggetti privi di patologie concomitanti, è pari a 30-40 grammi al giorno nell'uomo ed a 20-30 grammi al giorno nella donna. Queste dosi equivalgono, nell'uomo a circa 2-3 bicchieri di vino (poco meno di mezzo litro), o a 2-3 dosi standard di

liquore (circa 0,1 litro) o, ancora, a 2-3 lattine di birra (circa un litro). Nella donna le dosi vanno proporzionalmente ridotte.

Il medico deve valutare a livello individuale, nel singolo soggetto, i rischi ed i benefici derivanti dall'uso potenziale dell'alcool e delle bevande alcoliche, soppesando sia i vantaggi ottenibili in termini di riduzione del rischio cardiovascolare, sia i potenziali rischi derivanti dall'uso smodato delle bevande stesse, che numerosi individui non vogliono o non possono controllare.

Un uso intelligente e moderato delle bevande alcoliche può rappresentare, nelle società come la nostra, gravate da un elevatissimo prezzo umano, sociale ed economico pagato alle malattie cardiovascolari, uno strumento preventivo di importanza non trascurabile.

BIBLIOGRAFIA SELEZIONATA

- Aikens ML, Benza RL, Grenett HE et al. **Ethanol increases surface-localized fibrinolytic activity in cultured endothelial cells.** *Alch: Clin Exp Res* 1997; 21: 1471-78
- Albert CM, Manson JE, Cook NR et al. **Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians.** *Circulation* 1999; 100: 944-50
- Brunner E, Smith GD, Marmot M et al. **Childhood social circumstances and psychosocial and behavioural factors as determinants of plasma fibrinogen.** *Lancet* 1996; 347: 1008-1013
- Camargo CA, Carlos A, Hennekens CH et al. **Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians.** *Arch Intern Med* 1997; 157: 79-85
- Camargo CA, Stampfer MJ, Glynn RJ et al. **Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease in US male physicians.** *Circulation* 1997; 95: 577-580
- Dai J, Miller BA, and Lin RC. **Alcohol feeding impedes early atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice: factors in addition to high-density lipoprotein-apolipoprotein A1 are involved.** *Alch: Clin Exp Res* 1997; 21: 11-18
- Dent OF, Sulway MR, Broe GA et al. **Alcohol consumption and cognitive performance in a random sample of Australian soldiers who served in the second world war.** *Br Med J* 1997; 314: 1655-7
- Frankel EN, Kanner J, German JB et al. **Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine.** *Lancet* 1993; 341: 454-57
- Gaziano JM, Buring JE, Breslow J et al. **Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction.** *N Engl J Med* 1993; 329: 1829-1834
- Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL et al. **Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction.** *Am J Cardiol* 1999; 83: 52-57
- Grønbaek M, Becker U, Johansen D et al. **Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract.** *Br Med J* 1998; 317: 844-8
- Grønbaek M, Deis A, Sørensen TIA, Becker U et al. **Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits.** *Br Med J* 1995; 310: 1165-9
- Hart CL, Smith GD, Hole DJ et al. **Alcohol consumption and mortality from all causes, coronary heart disease, and stroke: results from a prospective cohort study of Scottish men 21 years of follow-up.** *Br Med J* 1999; 318: 1725-29
- Hein HO, Suadicani P, and Gyntelberg F. **Alcohol consumption, serum low density lipoprotein cholesterol concentration, and risk of ischaemic heart disease: six year follow-up in the Copenhagen male study.** *Br Med J* 1996; 312: 736-41
- Keil U, Chambless LE, Döring A et al. **The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population.** *Epidemiology* 1997; 8: 150-156
- Kiechl S, Willeit J, Rungger G et al. **Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation? Prospective results from the Bruneck Study.** *Stroke* 1998; 29: 900-907
- Klatsky AL, Armstrong MA, and Friedman GD. **Red wine, white wine, liquor, beer, and risk for coronary heart disease hospitalization.** *Am J Cardiol* 1997; 80: 416-420
- Liu MW, Anderson PG, Luo JF et al. **Local delivery of ethanol inhibits intimal hyperplasia in pig coronary arteries after balloon injury.** *Circulation* 1997; 96: 2295-2301

BIBLIOGRAFIA SELEZIONATA

Locher R, Suter PM, and Vetter W. **Ethanol suppresses smooth muscle cell proliferation in the postprandial state: a new antiatherosclerotic mechanism of ethanol?** *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 338-41

McElduff P, Dobson AJ. **How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event.** *Br Med J* 1997; 314: 1159-1164

Mennen LI, Balkau B, Vol S et al. **Fibrinogen. A possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease?** *Art Thromb Vas Biol* 1999; 19: 887-92

Merritt R, Guruge BL, Miller DD et al. **Moderate alcohol feeding attenuates postinjury vascular cell proliferation in rabbit angioplasty model.** *J Card Pharm* 1997; 30: 19-25

Muntwyler J, Hennekens CH, Buring JE et al. **Mortality and light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction.** *Lancet* 1998; 352: 1882-5

Nago N, Kayaba K, Hiraoka J et al. **Lipoprotein(a) levels in the Japanese population: influence of age and sex, and relation to atherosclerotic risk factors. The Jichi Medical School Cohort Study.** *Am J Epidemiol* 1995; 141: 815-821

Pendurthi UR, Williams JT, and Mohan Rao LV. **Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells. A possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine.** *Art Thromb Vas Biol* 1999; 19: 419-26

Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ et al. **Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator.** *J Am Med Ass* 1994; 272: 929-933

Rimm EB, Klatsky AL, Grobbee et al. **Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits?** *Br Med J* 1996; 312: 731-736

Sacco RL, Elkind M, Boden-Abala B et al. **The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke.** *JAMA* 1999; 281: 53-60

Shimada K, Watanabe H, Hosoda K et al. **Effect of red wine on coronary flow-velocity reserve.** *Lancet* 1999; 354: 1002

Siemann EH and Creasy LL. **Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine.** *Am J Enol Vitic* 1992; 43: 49-52

Thornton J, Symes C, Heaton K. **Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol.** *Lancet* 1983; ii: 819-822

Thun MJ, Peto R, Lopez AD et al. **Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults.** *N Engl J Med* 1997; 337: 1705-1714

Tjønneland A, Grønbaek M, Stripp C et al. **Wine intake and diet in a random sample of 48763 Danish men and women.** *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 49-54

Toury I, Zanhouani A, Husson M et al. **Variability of the gene coding for cholesteryl ester transfer protein influences the response of transfer activity and HDL-cholesterol to alcohol.** *Nutr Metab Card Dis* 1998; 8: 185-91

Truelsen T, Grønbaek M, Schnohr P et al. **Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke. The Copenhagen City Heart Study.** *Stroke* 1998; 29: 2467-72

Yuan JM, Ross RK, Gao YT et al. **Follow up study of moderate alcohol intake and mortality among middle aged men in Shanghai, China.** *Br Med J* 1997; 314: 18-23

Valmadrid CT, Klein R, Moss SE et al. **Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus.** *JAMA* 1999; 282: 239-46