



**Le informazioni contenute nel sito possono generare situazioni di pericolo e danni.**

**I dati presenti hanno un fine illustrativo e in nessun caso esortano né spingono ad atti avversi alla salute psicofisica del lettore.**

## ALCOL

L'alcol .....	1
Che cosa accade all'alcol una volta ingerito ? .....	2
Come viene metabolizzato .....	3
Schema delle vie metaboliche dell'alcol nel fegato .....	4
Effetti acuti.....	5
Effetti cronici .....	5
Meccanismo d'azione .....	6
Tolleranza e dipendenza.....	7
Aspetti genetici della dipendenza da alcol .....	8
Trattamento farmacologico .....	9
Riferimenti bibliografici .....	10
Bere Alcol: Rischi e Benefici.....	11
Come l'alcol potrebbe proteggere dalle malattie coronariche .....	12
Concentrazioni ematiche di alcol, effetti clinici, conseguenze legali .....	13

### L'alcol

#### **E' una droga legale.**

*La Legge Italiana non considera reato il consumo di alcol, salvo che l'individuo non debba guidare (D.L. 30 aprile 1992, n° 285, Art.186) e per tale ragione vengono effettuati accertamenti dello stato di ebbrezza attraverso l'etilometro.*

L'alcol o alcol etilico o etanolo è una piccola molecola, idrosolubile, costituita da 2 atomi di carbonio;  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$ , formula di struttura.

L'etanolo si forma per trasformazione (fermentazione) di alcuni zuccheri ed amidi presenti nell'uva o in altri frutti o nei cereali, ad opera di particolari lieviti. Esso si può ottenere anche per distillazione del mosto fermentato, procedura che separa l'acqua dall'alcol producendo un liquido ad elevata concentrazione di questo; ne sono esempio tutti i cosiddetti superalcolici, dalla grappa al gin, al whisky ed altre bevande con una gradazione alcolica sino a più di 50°. Nell'industria chimica, l'etanolo viene abbondantemente utilizzato come altri alcoli e sono tutti in grado di produrre effetti tossici; frequenti sono le intossicazioni da metanolo e da glicole etilenico.

L'alcol assoluto contiene il 100% di etanolo ma esposto all'aria assume rapidamente acqua e si diluisce al 95%. L'alcol denaturato contiene il 70% di etanolo ed ha un forte potere battericida; viene usato in molti prodotti industriali e casalinghi assieme ad una piccola quantità di elementi che scoraggiano la sua volontaria assunzione, piridina, acetone, benzene etc..

Le bevande alcoliche hanno un contenuto di etanolo che varia dal 3 al 55%.

Tipo di bevanda	Volume di alcol % o grado alcolico
Birra	3-5
Vino	10-13
Aperitivo	18
Amaro	30
Liquore	20-40
Cognac	40
Whisky	40
Grappa	42

Per calcolare la quantità di grammi di alcol assunto si applica la formula:

ml di bevanda alcolica X grado alcolico X 0.80 diviso 100 = grammi di alcol.

Esempio

1 bicchiere di vino, 125 ml, di 12° (o al 12% di alcol), x 0.80/100, contiene 12 grammi di alcol

1 lattina di birra, 330 ml, di 4° (o al 4% di alcol), contiene 11 grammi di alcol

1 lattina di birra, 330 ml, di 4° (o al 4% di alcol), contiene 11 grammi di alcol

1 bicchiere di superalcolico, 40 ml, di 40° (o al 40% di alcol), contiene 13 grammi di alcol.

A scopo pratico, l'assunzione di etanolo viene espressa in unità, equivalenti a 12 grammi di alcol:

**1 unità = 12 gr di alcol.**

Quindi:

1 bicchiere di vino, 125 ml, di 12° (o al 12% di alcol), contiene 12 grammi di alcol = 1 unità

Contenuto calorico

Una quantità di etanolo pari a 300 grammi (equivalente circa al contenuto di una bottiglia di whisky)

produce circa 2000 kcal e questo potrebbe "coprire" il fabbisogno giornaliero e quindi far credere che con l'alcol c'è il rischio di aumentare di peso.

In realtà studi epidemiologici mostrano che in molti casi di consumo di alcol paradossalmente c'è una riduzione del peso, che l'alcol non fornisce vitamine, aminoacidi o acidi grassi e che l'abuso cronico di alcol si associa spesso ad una ridotta assunzione di cibo tanto che si parla di malnutrizione con vari e gravi effetti per mancanza ad es. di vitamina B (danni neurologici).

### Che cosa accade all'alcol una volta ingerito ?

Una volta che è stato assunto per via orale, l'alcol, piccola molecola ad elevata idrosolubilità, viene completamente e rapidamente assorbito nel tratto gastro-intestinale per semplice diffusione; il 70% nello stomaco e per il 25% nel duodeno.

L'assorbimento dipende da una serie di fattori:

- quantità ingerita
- contenuto di alcol della bevanda
- contenuto gastrico
- la presenza di altri liquidi
- singola assunzione o ripetuta.
- la variabilità individuale

A stomaco vuoto (a digiuno) la velocità di assorbimento è maggiore; la massima concentrazione ematica si ha entro 20-30 min e dopo un'ora ne è stato assorbito il 90% .

A stomaco pieno, l'assorbimento si riduce al 50% alla prima ora e all'80% alla seconda ora.

In totale, considerando i fattori prima esposti, il tempo necessario per un completo assorbimento varia tra le 2 e le 6 ore

Va considerato che una frazione consistente di etanolo, dopo l'assorbimento, subisce un'immediata metabolizzazione epatica, il cosiddetto effetto di primo passaggio.

Il processo epatico è **però saturabile** per cui:

- se la concentrazione di etanolo è bassa o se l'assorbimento è lento la frazione di etanolo sarà elevata perché il fegato non ha problemi a smaltirlo (metabolizzarlo);
- al contrario se l'assorbimento è stato rapido e in quantità elevate, il fegato non riesce a smaltire quanto "arriva" e molta parte dell'etanolo rimane in circolo a produrre i suoi effetti.

***Questo è il motivo per cui bere a stomaco vuoto o rapidamente o in quantità elevate (o tutto ciò assieme) è causa di forti effetti farmacologici.***

Una volta in circolo, per le sue caratteristiche di solubilità, l'etanolo attraversa con facilità le membrane biologiche e si distribuisce rapidamente in tutto l'organismo compreso il sistema nervoso centrale che tra l'altro riceve un'elevata quantità di sangue; attraversa facilmente anche la placenta.

La distribuzione è così rapida ed estesa che le concentrazioni presenti nei tessuti si avvicinano a quelle ematiche ("vanno in equilibrio") e si osserva un andamento pressoché uguale tra il sangue, e le concentrazioni nell'espriato o nella saliva.

### Come viene metabolizzato

L'alcol viene:

- per oltre il 90% ossidato dal fegato;
- il 5-10%, viene escreto invariato nell'aria espirata, nelle urine e nella saliva.

Il rapporto tra la concentrazione di etanolo nel sangue e aria alveolare, dopo 15 minuti, è **costante** e 80mg/100 ml di etanolo nel sangue producono 35 ng/100 ml di etanolo nell'aria espirata alla fine di una profonda espirazione.

***Questo spiega l'attendibilità della correlazione tra alcol presente nel sangue e alcol rilevato nell'espriato, la validità dell'etilometro e in ultima analisi la validità della misura dello stato di ebbrezza di una persona con il "test al palloncino".***

***Nei controlli stradali è necessario procedere a 2 misurazioni a distanza di almeno 5 minuti per evitare che la presenza di alcol nel cavo orale non influisca sul risultato di una sola misura, mentre deve essere concorde per entrambe***

Le urine invece raggiungono la massima concentrazione in tempi diversi da quelli ematici, circa 2 ore dopo. L'alcol presente nelle urine (alcoluria) è modificato dalla diuresi e da altri liquidi che fortemente incidono nel valore della sua concentrazione e quindi fornisce un valore meno accurato dell'eventuale concentrazione ematica.

La maggior parte dei farmaci, come altre sostanze esogene, vengono eliminati dall'organismo ad una velocità che dipende dalla quantità presente di questi.

Per l'alcol ciò avviene solo a concentrazioni molto basse e clinicamente non significative, cioè pari a 0,2 grammi/litro. Quando al contrario la concentrazione di etanolo è più elevata, il processo di ossidazione epatica **si satura** e allora la velocità di eliminazione diviene costante e indipendente dalla concentrazione.

***Un adulto può metabolizzare 7-10 g di alcol in 1 ora e ciò equivale, circa:***

- a **meno** di una bevuta di una lattina di 330 ml di birra
- a **meno** di un bicchiere di 125 ml di vino di 12°
- a **meno** di un distillato alcolico di circa 40 ml.

Si ricorda che:

1 bicchiere di vino, 125 ml, di 12 ° (o al 12% di alcol), contiene 12 grammi di alcol.

### Metabolismo epatico dell'etanolo

Una parte dell'etanolo ingerito viene metabolizzata nello stomaco ad opera dell'alcol deidrogenasi gastrica soprattutto nei maschi, al contrario delle donne, e ciò contribuisce alle differenze di genere nella risposta all'alcol ma l'alcol viene principalmente metabolizzato nel fegato.

Due sono le vie utilizzate:

- una costitutivamente presente nel fegato, la *via dell'alcol deidrogenasi (ADH)*
- una seconda inducibile, ovvero che si avvia nell'assunzione cronica ed elevata di alcol, la *via del sistema di microsomiale di ossidazione dell'etanolo (MEOS)*.

Entrambe le vie portano comunque alla formazione di acetaldeide.

Quest'ultima viene poi ulteriormente metabolizzata dall'aldeide deidrogenasi (ALDH) in acetato che viene utilizzato per la sintesi di acidi grassi o bruciato all'interno del ciclo dell'ac. citrico per la produzione di energia.

**L'acetaldeide** è la sostanza responsabile della maggior parte degli effetti collaterali dell'alcol e delle spiacevoli conseguenze di una sbornia.

Le popolazioni, come alcune di origine asiatica, o gli individui che presentano una carenza genetica dell'aldeide deidrogenasi (ALDH) e che quindi non possono sufficientemente metabolizzare l'acetaldeide, subisce, se assumono alcol, il cosiddetto effetto Antabuse, dovuto ad un eccesso di acetaldeide presente, con:

- vampate al viso
- sudorazione
- ipotensione
- tachicardia
- palpitazioni
- nausea, vomito
- vertigini
- cefalea pulsatoria.

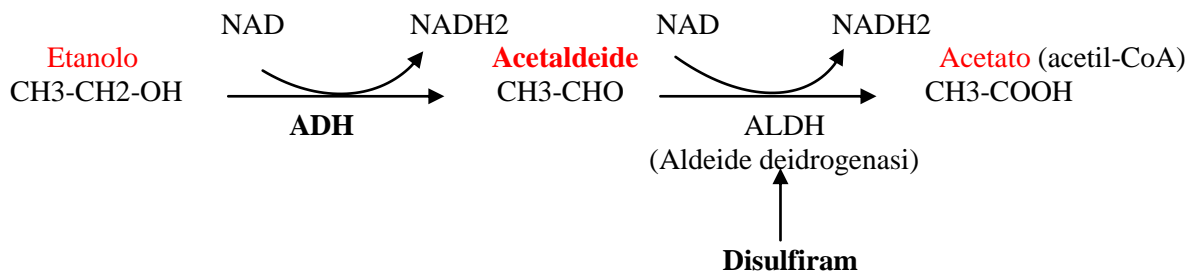
Lo stesso principio e stesse spiacevolissime reazioni sono presenti con il farmaco disulfiram (Antabuse), sostanza assunta dagli alcolisti in fase di trattamento per scoraggiarne le abitudini; anche farmaci come le cefalosporine, il trimetopim o il metronidazolo possono causare l'effetto Antabuse se associati all'alcol.

La tossicità acuta e cronica dell'alcol - aumentato rischio di cancro, cardiomiopatia dilatativa, danno epatico - sembra sia dovuta sostanzialmente all'acetaldeide, allo stress ossidativo (in particolare attraverso la via MEOS) e al NADH2 che si formano nel complessivo metabolismo dell'etanolo.

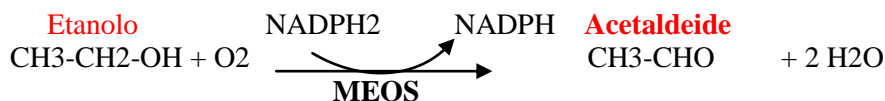
I danni presenti in altri organi sono conseguenti all'elevata e non specifica capacità dell'acetaldeide di reagire con proteine e DNA.

### Schema delle vie metaboliche dell'alcol nel fegato

A) *via dell'alcol deidrogenasi (ADH)*  
*costitutivamente presente*



B) *via del sistema di microsomiale di ossidazione dell'etanolo (MEOS)*  
*indotta dall'assunzione cronica*



## Effetti acuti

Il sistema nervoso centrale è quello più direttamente colpito dall'azione acuta dell'alcol.

In relazione alla dose assunta, pur con le differenze individuali, si può dire che:

- **a basse dosi** o in piccole quantità è ansiolitico, sedativo, aumenta il tono dell'umore, riduce le inibizioni e l'individuo si sente rilassato e in una condizione di benessere. Stimola la loquacità, la confidenza, favorisce la socialità e spesso induce a comportamenti non usuali.
- aumentando progressivamente la dose o il numero di drink (intossicazione o **ubriachezza**) l'azione di inibizione produce dislalia (difficoltà nell'articolare le parole), riduzione della memoria, incoordinazione motoria, tempi di reazione rallentati, alterazione del giudizio ed aumentata fiducia in se stessi; tutto ciò rende estremamente pericolosa la guida di veicoli e i soggetti sono incapaci di rendersene conto. L'assuntore può manifestare inoltre atteggiamenti aggressivi; altri possono diversamente diventare chiusi e taciturni. Nausea e vomito accompagnano talvolta abbondanti bevute come il tipico mal di testa del giorno dopo. L'azione vasodilatatrice è diretta conseguenza degli effetti centrali dell'etanolo che deprime il centro vasomotorio sia degli effetti diretti sulla muscolatura liscia dei vasi dovuti all'acetaldeide. Questo effetto provoca la sensazione di caldo ma in realtà aumenta la sua perdita e l'ipotermia può avere gravi conseguenze in ambienti freddi.
- **a dosi molto elevate** l'alcol produce perdita di conoscenza agendo come un anestetico (coma), depressione respiratoria e morte.

## Effetti cronici

Quasi tutti gli organi o apparati vengono interessati dalla cronica assunzione di alcol.

I danni sono dovuti sia agli effetti diretti dell'etanolo ma vi sono chiare evidenze che è il metabolismo dell'alcol ed in particolare un suo prodotto, l'acetaldeide, a causare il danneggiamento tissutale oltre ad uno stato complessivo di carenza nutrizionale o ad una progressiva disregolazione dei fattori o dei sistemi protettivi (eccessivo stress ossidativo, danneggiamento dei mitocondri, iperattività del sistema immunitario, etc).

**Va comunque sottolineato che l'effetto cronico più importante che sostiene e mantiene il quadro complessivo dell'azione dell'alcol è lo *sviluppo della dipendenza ovvero l'alcolismo***

### *Fegato*

Il 15-30% dei forti bevitori può sviluppare una grave epatopatia che inizia con l'accumulo di grasso (steatosi epatica reversibile) e che progredisce verso l'epatite (infiammazione del fegato) ed eventualmente verso la necrosi e la fibrosi epatica.

L'ostacolo al flusso portale dovuto al fegato fibrotico è causa di varici esofagee.

La causa del danno epatico è complessa e multifattoriale e comunque è funzione del consumo cumulativo di etanolo nel tempo.

### *Sistema cardiovascolare*

Tale sistema risente fortemente dell'azione dell'alcol ed un suo cronico consumo si associa a cardiomiopatia dilatativa con ipertrofia ventricolare, alla presenza di aritmie sia atriale che ventricolari (molto spesso causa di morte, o di innesco di convulsioni o sincopi durante la sindrome astinenziale), ad ipertensione (indipendentemente dalla eventuale obesità o fumo di sigarette o caffè o assunzione di sale) o a coronaropatia con episodi di angina o infarto.

### *Tratto gastro-intestinale*

Frequente è la presenza di gastrite cronica dovuta al danno della mucosa per aumentata secrezione acida o per effetto diretto dell'alcol; spesso vi è associato sanguinamento gastrico.

L'alcol è causa di pancreatite cronica e promuove anche la formazione di "tappi" di proteine e calcoli di carbonato di calcio.

Il danneggiamento dell'intestino provoca diarrea cronica, perdita di peso e carenze vitaminiche.

Uno dei fattori che aggrava lo stato di salute dell'alcolista è la malnutrizione, dovuta alla deficienza alimentare, alle deficienze da malassorbimento (soprattutto di vitamine idrosolubili come la tiamina o vitamina B) come all'aumentata perdita di queste.

#### ***Sistema nervoso***

Oltre agli effetti acuti sul sistema nervoso, l'alcol causa diverse alterazioni neurologiche irreversibili, dovute alla neurotossicità sia dell'etanolo stesso che all'acetaldeide.

Tipicamente si osservano neuropatie periferiche, con parestesie alle mani e piedi mentre alterazioni di alcune regioni del sistema nervoso centrale o la degenerazione del cervelletto sono causa di disturbi della deambulazione e atassia.

La sindrome di Wernicke-Korsakoff è caratterizzata da paralisi dei muscoli esterni oculari, atassia ed alterato stato mentale e della memoria che può progredire sino al coma.

La maggior parte degli alcolisti cronici mostra un certo grado di demenza.

A molti di questi danni neurologici partecipa la carenza di vitamina B oltre che la diretta azione dell'etanolo.

#### ***Sistema immune***

In molti tessuti la funzione immunitaria è depressa, come nel polmone, mentre in altri, fegato e pancreas è patologicamente aumentata; nel primo caso predispone allo sviluppo di infezioni e nel secondo può predisporre all'epatopatia.

#### ***Sistema endocrino***

Aumenta la secrezione di ormoni steroidei dal surrene (idrocortisone) attraverso la stimolazione ipofisaria di ACTH con una sindrome detta pseudo-Cushing; a ciò partecipa anche la ridotta metabolizzazione epatica dell'idrocortisone.

Inibisce la secrezione dell'ADH (ormone antidiuretico) che stimola la diuresi.

Inibisce la sintesi degli steroidi testicolari con ginecomastia e atrofia testicolare, il testosterone può anche essere più attivamente metabolizzato dal fegato.

E' spesso presente sbilanciamento elettrolitico con alterazione dei livelli di potassio conseguente alla diarrea cronica, al vomito e alla diuresi; questo contribuisce alla debolezza muscolare.

#### ***Sangue***

L'anemia da carenza di acido folico è la malattia più frequente ma l'alcol inibisce la proliferazione di tutte le componenti cellulari del midollo osseo.

#### ***Cancro***

Anche se l'alcol non risulta cancerogeno di per sé, il cancro orofaringeo, laringeo, esofageo, ed epatico sembrano favoriti dall'assunzione cronica di alcol.

A tale effetto pare contribuiscano l'acetaldeide come l'aumentata attività del citocromo P450 o gli effetti cancerogeni dovuti all'infiammazione cronica dei vari organi interessati.

#### ***Decessi***

Infine i causati dall'alcol sono dovuti principalmente alla progressione della malattia epatica, al cancro, ad incidenti o suicidio.

### **Meccanismo d'azione**

Per molti anni la teoria prevalente che giustificava l'azione dell'etanolo era associata alla capacità di questo di aumentare la fluidità delle membrane cellulari (con effetti di aumentata mobilità e funzionalità delle proteine di membrana) in particolare durante l'esposizione breve, mentre dopo croniche assunzioni le membrane, per alterazione nella composizione lipidica, divenivano al contrario più "rigide".

In sostanza si pensava che l'alcol non avesse specifici bersagli farmacologici che non interferisse con specifici recettori o altro.

E' stato invece osservato che selettivamente, a concentrazioni che si rilevano dopo aver bevuto 1-3 drinks, l'alcol rivolge **la sua attività puramente inibitoria** verso alcuni target primari:

- il GABA, principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale. L'alcol aumenta il numero dei recettori per il GABA ( i GABAA), attiva il macrocomplesso GABAA-canale del cloro e, come le benzodiazepine, produce gli effetti inibitori;
- il recettore NMDA (un sottorecettore del glutammato) principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale; di questo ne inibisce l'azione inibendo così le correnti ioniche stimulate dal glutammato. Il recettore NMDA è implicato in molti processi cognitivi, quali l'apprendimento e la memoria e la perdita temporanea di questa, dopo elevati livelli di alcol, sono la conseguenza della sua inibizione;
- inibisce direttamente i canali del calcio e questo che a sua volta sopprime il rilascio di diversi altri neurotrasmettitori;
- inibisce enzimi quali Na/K-ATPasi, adenilcicliasi, fosfolipasi C;
- potenzia le correnti ioniche attivate dalla 5-HT3 (serotonina);
- attiva e potenzia i recettori nicotinici (compresi gli stessi recettori interessati dall'azione della nicotina, i 4alfa-beta2). La recente osservazione che l'etanolo aumenta l'azione eccitatoria della nicotina sui suoi recettori può essere un fattore che contribuisce ai suoi effetti acuti stimolanti;
- influenza i recettori oppioidi.

Questo ha portato alla conclusione che l'alcol ha la capacità di influenzare tutti i canali ionici.

Non è ancora ben chiaro se questi effetti, mediati da recettori legati a canali ionici, sono la conseguenza della sua diretta azione sulle proteine interessate o se sono anche dati dall'alterazione del microambiente lipidico-proteico di membrana.

In conclusione, gli effetti psicotropi dell'alcol sono mediati da una complessa interazione tra sistemi di neurotrasmettitori e canali ionici.

### **Tolleranza e dipendenza**

Come è noto la ripetuta assunzione di alcol porta allo sviluppo della **tolleranza** come della **dipendenza fisica**.

Ad entrambe pare partecipino sia la *down regulation* (sottosensibilità) delle risposte mediate dal GABA sia la *up-regulation* (supersensibilità) dei recettori NMDA e dei canali del calcio sensibili al voltaggio; per effetto della tolleranza, l'individuo avrà così bisogno di bere frequentemente ed in caso di cessazione subirà gli sgradevolissimi effetti dell'astinenza conseguenti alla supersensibilità prima riportata.

A sostenere fortemente tutto il processo che porta all'alcolismo e quindi anche alla **dipendenza psicologica** vi sono gli effetti gratificanti conseguenti **all'aumento delle concentrazioni extracellulari di dopamina nel nucleo accumbens**.

Questo fondamentale effetto è dovuto alle diverse interazioni dell'alcol, nel complesso circuito della gratificazione, sia con i sistemi oppiacei – nei ratti il naltrexone blocca il rilascio di dopamina nel *nucleo accumbens* indotto dall'alcol così come il comportamento operativo – sia con il sistema dei cannabinoidi - anche in questo caso gli antagonisti riducono l'assunzione di alcol da parte degli animali modulando l'attività del GABAA, dell'ac. glutammico o della serotonina.

Recenti ricerche mostrano che partecipano alla regolazione del sistema di rinforzo e sono influenzati dall'alcol, peptidi come la grielina, l'orexina e la leptina.

Come per tutte le altre droghe, una volta che il complesso di queste azioni si traduce in stabili modificazioni biologiche **allora il ripristino di condizioni originarie può divenire apparentemente insormontabile**.

Infine di particolare importanza rimangono fattori come lo stress, lo stato psicosociale, l'ambiente, la vulnerabilità genetica,.

### **Aspetti genetici della dipendenza da alcol**

La dipendenza da alcol è una condizione etiologicamente eterogenea che affligge il 4% della popolazione statunitense. Tuttavia, studi recenti hanno rivelato che nell'alcolismo i fattori genetici giocano un ruolo numericamente quantificabile in oltre il 50% (stima di ereditabilità del tratto). Alla base di questa, alcune variazioni genetiche polimorfiche possono avere responsabilità nella predisposizione all'abuso di un gran numero di sostanze differenti, un meccanismo che accomunerebbe, ad esempio, dipendenze da alcol e oppiacei. L'alcolismo, d'altra parte, è comunemente associato a patologia psichiatrica, come depressione o disordini bipolari, ed abuso di altre sostanze.

Un meccanismo di base sarebbe da ricercare nell'accentuata sensazione di benessere, quando tali sostanze sono assunte, o nella maggiore vulnerabilità psicologica di base con il correlato bisogno di un sostegno esterno; in questo ambito è possibile che alcuni tratti genetici giochino un ruolo come fattori di predisposizione all'abuso di specifiche sostanze.

Questa maggiore vulnerabilità su base genetica può articolarsi attraverso la variabilità di geni che codificano per enzimi del metabolismo delle sostanze in questione (con maggiore o minore persistenza delle sostanze), o che intervengono nelle vie della neurotrasmissione (con effetti maggiori o minori sui bersagli recettoriali).

La maggiore suscettibilità alla dipendenza da alcol, come succede con altre forme di dipendenza, sembra, in ogni caso, attribuibile all'interazione tra fattori ambientali e l'influenza di centinaia di geni, un meccanismo comune alla genetica dei tratti complessi.

Molti studi hanno evidenziato il ruolo di alcuni polimorfismi del recettore GABA A, polimorfismi che, non sorprendentemente, sono risultati associati anche a disturbi della personalità e alla tendenza alla dipendenza da altre sostanze.

Lo stesso tipo di associazione con dipendenza da alcol, sostanze illegali e disordini del comportamento sono state peraltro riscontrate con molti altri polimorfismi genici (per il gene che codifica per il recettore colinergico muscarinico 2, per il gene che codifica per l'alcol deidrogenasi-4, i recettori D4 e D2 della dopamina), confermando che la vulnerabilità genetica alle diverse dipendenze si riassume in meccanismi molecolari comuni.

Esistono, viceversa, polimorfismi che "proteggono" dalla dipendenza, perché portano a sgradevoli effetti collaterali associati all'assunzione di alcol.

Varianti dei geni che presiedono alla metabolizzazione dell'alcol, alcol deidrogenasi (ADH) e aldeide deidrogenasi (ALDH), causano differente metabolizzazione che risultano in individuali diversità nell'eliminazione.

Una mutazione del gene ALDH\*2, particolarmente frequente in estremo Oriente, risulta in un prodotto genico incapace di metabolizzare l'acetaldeide con un risultato tossico estremamente sgradevole (nausea, diarrea, disturbi pressori) che segue l'assunzione di alcol. Questo (ma anche polimorfismi dei geni ADH1B\*2 e ADH1C\*1, con meccanismi simili) rende le popolazioni asiatiche meno suscettibili all'alcolismo ma non alla dipendenza da altre sostanze.

Un ulteriore meccanismo che sembra giocare un ruolo nella dipendenza è l'*epigenetica*.

Per "epigenetica" intendiamo alterazioni ereditabili (sia meioticamente che mitoticamente) della funzione genica (dell'espressione genica) che possono produrre risultati differenti (fenotipicamente rilevabili) ma non attribuibili a cambiamenti della sequenza del DNA (dei geni stessi).

### **Evidenze indicano che consumi protratti di alcol possono indurre cambiamenti in tutti i sistemi di neurotrasmissione dovuti a variazione dell'espressione di geni.**

L'analisi di migliaia di geni in sistemi murini, in analogia con studi effettuati su cervelli umani (studi sulla corteccia frontale umana post-mortem), ha mostrato che molte vie di trasmissione risultano alterate, tanto da permettere di disegnare un profilo di espressione genica che differenzia il soggetto alcolista (studi di microarray). Queste alterazioni includono ri-modellamenti nella regolazione di canali ionici, dei sistemi di segnale intracellulare, nel traffico di proteine, nei processi di neurogenesi e neurodegenerazione.



I dati in nostro possesso supportano l'idea che all'uso cronico di sostanze (soprattutto alcol e cocaina) seguano variazioni nella plasticità del sistema nervoso, a loro volta associate a persistente e differenziale accumulo di fattori di trascrizione specifici per funzioni cognitive e di soddisfazione.

Si tratta di meccanismi di neuroadattamento che seguono e, a loro volta, sostengono la dipendenza e lo sviluppo di tolleranza.

E' noto che vi sono marcate differenze tra i gruppi di alcolisti.

E' molto importante identificare le caratteristiche di questi pazienti perché ciò può consentire la classificazione degli stessi in sottogruppi omogenei utilizzabili come elementi predittivi dell'eziologia, del decorso e della risposta a differenti modalità di trattamento.

Un sistema di classificazione è basato principalmente sull'età dell'insorgenza della dipendenza da alcol:

- tipo 1 se l'età di insorgenza è dopo i 25 anni
- tipo 2 se è prima dei 25 anni.

I problemi alcol correlati e la personalità tendono ad essere diversi tra questi due tipi di pazienti. In generale il tipo 2 tende ad essere più resistente al trattamento e presenta un maggiore carico genetico. Il fattore ambientale appare essere più importante per il tipo 1 al contrario che per il tipo 2.

### Trattamento farmacologico

Attualmente vi sono farmaci approvati per il trattamento dell'alcolismo:

1. **disulfiram** (Antabuse),  
 scoraggia gli individui a bere per gli effetti molto spiacevoli che procura se contemporaneamente ad esso viene assunto alcol.  
 Esso interferisce con la metabolizzazione dell'alcol con il risultato di un elevato aumento dell'acetaldeide che produce gli effetti spiacevoli come vampate al viso, nausea, vomito, tachicardia, palpitazioni, cefalea pulsatoria, sudorazione, ipotensione; questi sintomi possono protrarsi per 30 minuti o mantenersi per diverse ore.  
 Il farmaco si assorbe rapidamente ma sono necessarie circa 12 ore perché si osservi la sua azione.  
 L'utilizzazione e l'efficacia del disulfiram sono limitate perché limitata è la compliance del paziente. Comunque tra i pazienti altamente motivati il farmaco mostra notevole efficacia e talvolta viene da questi utilizzato nelle occasioni che paiono di particolare pericolosità, come quelle sociali quando l'alcol è presente. Esso può anche essere somministrato sotto controllo, migliorando la sua azione, come in clinica o dal coniuge. Attualmente è poco usato.
2. **naltrexone** (Antaxone, Nalorex o Narcoral),  
 si assume dopo che l'individuo ha smesso di bere ed agisce a livello cerebrale, bloccando i recettori degli oppioidi, per ridurre il desiderio di alcol.  
 Gli studi nell'animale hanno infatti mostrato che vi è un forte legame tra il sistema degli oppioidi e l'alcol. La somministrazione di antagonisti degli oppioidi riduce l'assunzione di alcol, al contrario l'iniezione di oppioidi è seguita da un'augmentata assunzione di alcol.  
 Il naltrexone riduce le pesanti ricadute, definite nella quantità di 4 o più bicchieri per una donna e 5 o più bicchieri per un uomo, in circa il 36% dei casi nei primi 3 mesi; e meno efficace nell'aiutare i pazienti a mantenere l'astinenza. Lo stesso ha mostrato quindi efficacia negli studi a breve termine, 3 mesi, ma molto meno in quelli protratti, 6-12 mesi.  
 Il farmaco si assume giornalmente alla dose di 50 mg e di norma per brevi periodi.  
 L'associazione con il disulfiram andrebbe evitata perché entrambi sono epatotossici.
3. **topiramato** (Topamax cps da 15, 25, 50, 100, 200 mg), è un antiepilettico che appare ridurre il desiderio di alcol e le ricadute.  
 Esso agisce aumentando l'azione inibitoria del neurotrasmettitore GABA e riducendo quello del glutammato, neurotrasmettitore eccitatorio.

4. **GHB** (Alcover) è un agonista dei recettori gabaergici e viene utilizzato come disassuefacente verso l'uso dell'alcol e per il trattamento dello stato di astinenza da alcol. Può essere somministrato a dosi di 50 mg/kg/die suddivisi in tre volte. Controindicato in gravidanza, allattamento, malattia epilettica. Dipendenza da stupefacenti. Malattie organiche e mentali gravi. Sono possibili effetti sinergici di potenziamento dell'azione sedativa con farmaci anti epilettici, psicoattivi. Vertigini soggettive, nausea sono frequenti effetti collaterali.
5. **acamprosato** (non in vendita in Italia).  
 E' un antidepressivo ed agisce su coloro che hanno smesso di bere; riduce i sintomi presenti durante il periodo astinenziale, come l'ansietà e l'insonnia, nervosismo, disforia, e riduce così le ricadute a breve e lungo termine, più di 6 mesi.  
 Esso agisce come debole antagonista dei recettori NMDA del glutammato e come agonista dei recettori GABA<sub>A</sub>; è più efficace nei pazienti con grave dipendenza e se associato a supporto psicologico.  
 Viene somministrato 3 volte die, compresse da 330 mg, e più comuni effetti collaterali sono i rush cutanei, nausea, vomito e diarrea.

#### Altri farmaci con potenzialità:

L'ondansetron, un antagonista recettoriale della serotonina appare efficace nel ridurre il craving (il desiderio) al pari di un altro farmaco, antagonista degli oppioidi, il nalmefene la cui attività è analoga a quella del naltrexone

#### **Riferimenti bibliografici**

Katzung B.G., Farmacologia Generale e Clinica, 7<sup>a</sup> Edizione Italiana, 2009, Piccin Nuova Libreria, Padova.  
 Klatsky A., Drink to you health?, Scientific American, 2003, vol. 288, number 2, pag. 69.  
 Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K., Farmacologia, Casa Editrice Ambrosiana, Terza Edizione, 2009.  
 Vengeliene V. et al., Neuropharmacology of alcohol addiction, British Journal of Pharmacology, 2008,154, 299-315.  
 Bankole A.J., Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings, Biochemical Pharmacology, 2008, 75, 34-56.  
 Waller M., Olsen R.W., Physiology and pharmacology of alcohol: the imidazobenzodiazepine alcohol antagonist site on subtypes of GABA<sub>A</sub> receptors as an opportunity for drug development ?, British Journal of Pharmacology, 2008, 154, 288-298.

#### Per gli aspetti genetici

Kalsi G. et al., Unravelling the molecular mechanisms of alcohol dependence, Trends Genet., 2009, 25(1), 49-55.  
 Kohnke M.D., Approach to the genetics of alcoholism: A review based on pathophysiology, Biochemical Pharmacology, 2008, 75, 160-177.  
 Mayfield R.D. et al., Genetic factors influencing alcohol dependence, Br. J. Pharmacol., 2008, 154(2), 275-287.  
 Liu J. et al., Patterns of gene expression in the frontal cortex discriminate alcoholic from non-alcoholic individuals, Neuropsychopharmacology, 2006, 31(7), 1574-82.

**Bere Alcol: Rischi e Benefici**

<b>Bevendo poco o moderatamente</b>		<b>Bevendo pesantemente</b>	
<b>RISCHI</b>	<b>BENEFICI</b>	<b>RISCHI</b>	<b>BENEFICI</b>
		<i>Alcolismo</i>	<i>Nessuno</i>
<i>Stabiliti</i> Bere sempre di più	<i>Probabili</i> Ridotto rischio: di malattie coronariche di ictus cerebrale di calcoli biliari	<i>Non cardiovascolari</i> Cirrosi epatica Pancreatite Incidenti stradali Alcuni tipi di tumore Omicidi Suicidi Danni fetali Degenerazione del S.N.C.	
<i>Incerti</i> Tumori al seno Danni fetali		<i>Cardiovascolari</i> Ipertensione Aritmie Cardiomiopatia dilatativa Emorragie cerebrali	
<i>Improbabili</i> Ipertensione Tumori intestinali Emorragie cerebrali Ipertensione	<i>Possibili</i> Ridotto rischio di diabete malattie vascolari periferiche		

modificato da: SCIENTIFIC AMERICAN, february 2003, volume 288, number 2, pag. 69.

## COME L'ALCOL POTREBBE PROTEGGERE DALLE MALATTIE CORONARICHE

<b>Effetti dell'alcol</b>	<b>probabile azione</b>	<b>evidenze</b>
Aumenta il colesterolo-HDL	rimuove il colesterolo LDL dai vasi	solide evidenze
Abbassa il colesterolo-LDL	riduce il livello di uno dei maggiori fattori di rischio di mal. coronarica	deboli evidenze
Riduce l'ossidazione delle LDL	previene la formazione di placche	ipotetiche sebbene il vino sia ricco di antiossidanti
Riduce il livello di fibrinogeno nel sangue	abbassa il rischio di coaguli sulle placche aterosclerotiche	moderati dati a supporto
Esercita azioni anticoagulanti sulle piastrine, prostacicline e trombossano	abbassa il rischio di coaguli sulle placche aterosclerotiche	dati inconsistenti
Abbassa la resistenza all'insulina	riduce il fattore chiave per l'insorgere del diabete e dell'aterosclerosi negli adulti	evidenze da un piccolo numero di studi
Riduce lo stress psico-sociale	non chiara	non esistono dati a supporto
Migliora il muscolo cardiaco	aumenta la resistenza all'eventuale danno da privazione di ossigeno	dati preliminari a supporto

*modificato da: SCIENTIFIC AMERICAN, february 2003, volume 288, number 2, pag. 69*

## CONCENTRAZIONI EMATICHE DI ALCOL, EFFETTI CLINICI, CONSEGENZE LEGALI

### Grammi/litro

<b>0,5 - 0,7</b>	euforia, riduzione della visione laterale e della reazione agli stimoli sonori e luminosi, prolungamento dei tempi di reazione	multa da 500-2000 euro sospensione patente da 3-6 mesi
<b>0,8 - 1,5</b>	ebbrezza, incapacità di adattamento all'oscurità, alterazione delle percezioni visive simultanee, disturbi psicomotori	multa da 800-3000 euro sospensione patente 6 mesi-1 anno arresto sino a 3 mesi
<b>1,5 - 2</b>	ubriachezza, incoordinazione motoria, incoerenza, eccessiva fiducia in se stessi, ridotta percezione del pericolo	multa da 800-3000 euro sospensione patente da 1-2 anni arresto sino a 6 mesi
<b>2 - 3</b>	ubriachezza profonda, atassia, confusione mentale, diplopia, grave rallentamento dei riflessi, vomito, incontinenza degli sfinteri	stessi provvedimenti
<b>3 - 5</b>	coma e dipendentemente dall'individuo uno stato che può portare a morte per insufficienza respiratoria.	stessi provvedimenti

---

**Le nuove disposizioni di legge**, a partire dall'8 agosto 2009, **cambiano le sanzioni previste** per guida in stato di ebbrezza da alcol o droghe o supera i limiti di velocità.

Tutte le sanzioni per violazioni al codice della strada commesse in orario notturno

(dalle ore 22.00 alle 7.00) sono state inasprite in particolare, l'incremento è previsto per la guida in stato di ebbrezza o sotto l'effetto di droghe, con aumento di un terzo delle ammende previste in questi casi.

Le sanzioni vengono raddoppiate rispetto a quelle previste sinora nel caso in cui il conducente, in stato di ebbrezza o sotto l'effetto di sostanze stupefacenti e psicotrope, provochi un incidente stradale.

Se il veicolo appartiene a persona estranea al reato, la durata della sospensione della patente è raddoppiata.

Per chi guida sotto l'effetto di droghe è previsto inoltre l'arresto da 3 mesi a 1 anno e la sospensione della patente da 6 mesi a 1 anno.