UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

CORSO DI LAUREA IN FARMACIA

ALCOL, UNA DIPENDENZA NORMALIZZATA: IMPATTO SUGLI ORGANI, INTERAZIONI CON I FARMACI E APPROCCI TERAPEUTICI

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa Simona Viglio
Dip. di Medicina Molecolare

Tesi di Laurea Magistrale di
Mattia Delorenzi
Matricola 506676

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

Capitolo 1. INTRODUZIONE 3
1.1 Origini e diffusione delle bevande alcoliche 4
1.2 Il ruolo dell'alcol nella storia 4
1.3 Alcol e società contemporanea 6
1.4 Gli effetti dell'alcol 8

Capitolo 2. L'ETANOLO 12
2.1 Caratteristiche della molecola 12
2.2 Metabolismo nell'organismo 13
2.3 Alcol deidrogenasi 18
2.4 Aldeide deidrogenasi 21
2.5 Citocromo P450 2E1 22
2.6 Altri percorsi 25

Capitolo 3. DANNO SUGLI ORGANI 26
3.1 Fegato 26
3.1.1 Steatosi 27
3.1.2 Epatite 30
3.1.3 Fibrosi 32
3.1.4 HCV 35
3.1.5 Strategie terapeutiche 36
3.2 Cuore 38
3.2.1 Ipertensione e disfunzione endoteliale 39
3.2.2 Malattia coronarica 40
3.2.3 Fibrillazione atriale 42
3.3 Stomaco e intestino 43
3.3.1 Infiammazione intestinale 46
3.3.2 Rischio oncologico 48
3.4 Sistema Nervoso Centrale (SNC) 49
3.4.1 Cervello 49
3.4.1.1 Emozioni 50
3.4.1.2 Linguaggio 52
3.4.1.3 Memoria 53
3.4.1.4 Sviluppo e apprendimento 55
3.4.2 Cervelletto 56

Capitolo 4. INTERAZIONI CON I FARMACI 60
4.1 Antibiotici 60
4.2 Antidepressivi 62
4.3 Antistaminici 64
4.4 Paracetamolo 65

4.5 FANS 67

Capitolo 5. ALCOHOL USE DISORDER (AUD) 69
5.1 Terapia farmacologica 70
5.1.1 Disulfiram 71
5.1.2 Naltrexone 72
5.1.3 Acamprosato 75
5.2 Terapia psicologica 79
5.2.1 Terapia cognitivo-comportamentale (CBT) 81
5.2.2 Motivational Interviewing (MI) 83

1. INTRODUZIONE

Nella calda luce del deserto sumero si racconta che un uomo selvaggio, che viveva nella foresta e ignorava il mondo degli uomini, fu civilizzato grazie a una bevanda dorata. Enkidu, creatura della natura, creato dagli dèi per controbilanciare l'arroganza del re Gilgamesh, viveva tra gli animali e beveva alle pozze con le gazzelle. Fu solo quando incontrò una donna e accettò la sua offerta, pane da mangiare e birra da bere, che qualcosa cambiò.

Dopo sette coppe, "il suo cuore si allargò, il volto divenne allegro, e cantò con voce chiara". Enkidu era diventato umano. Così è narrato nell'*Epopea di Gilgamesh*, una delle opere letterarie più antiche e importanti dell'umanità, risalente a circa 4500 anni fa. Dietro questo episodio, apparentemente mitico, si cela una domanda profondamente reale: l'alcol ha davvero avuto un ruolo nella nascita delle civiltà?

Da qui nasce un'affascinante teoria nota come "drunk hypothesis", proposta da Edward Slingerland, uno dei suoi principali sostenitori. Egli sostiene che l'alcol non sia stato solo una piacevole distrazione o un pericolo sociale, ma un catalizzatore evolutivo e culturale.

Gli studiosi si sono a lungo chiesti se il desiderio umano di intossicazione abbia contribuito, in modo concreto, allo sviluppo delle società complesse.

Per rispondere a questa domanda, sono stati raccolti dati sul consumo di bevande fermentate tradizionali in un campione globale di 186 società documentate etnograficamente, caratterizzate da diversi livelli di complessità politica; sono stati considerati, ad esempio, il numero di classi sociali presenti, l'esistenza di una burocrazia o di un'élite dominante. Da questi studi è emersa una relazione positiva: le società che consumavano bevande fermentate tendevano ad avere strutture politiche più complesse.

Nonostante ciò, tenendo conto di altri fattori chiave, come l'intensità agricola e la produttività ambientale, l'effetto dell'alcol è risultato modesto. Non fu il promotore principale dell'evoluzione sociale, ma potrebbe essere stato un potente lubrificante sociale. L'alcol sarebbe stato usato come strumento per mobilitare la forza lavoro, costruire alleanze e acquisire o rafforzare potere e autorità; tutto ciò grazie alla sua capacità di sciogliere barriere e costruire connessioni.

La storia arcaica di Enkidu non serve a glorificare l'ubriachezza, ma a capire che anche i limiti e le debolezze umane, se incanalati nella cultura, possono aver contribuito alla nascita e allo sviluppo delle civiltà. (1).

1.1 ORIGINI E DIFFUSIONE DELLE BEVANDE ALCOLICHE

Nella storia dell'umanità l'alcol rappresenta la più antica e diffusa sostanza psicotropa. La nascita e il consumo delle bevande alcoliche risalgono a tempi antichissimi. L'alcol faceva parte della vita dell'uomo ancora prima che imparasse a scrivere e ha rivestito il ruolo di catalizzatore sociale, elemento sacro e addirittura moneta di scambio.

Si ritiene che le prime bevande alcoliche siano comparse sulla Terra più di 20.000 anni fa e che già i cacciatori e i primi agricoltori della preistoria conoscessero gli effetti della fermentazione dell'uva e dei cereali. La fermentazione ha accompagnato la transizione dell'uomo da cacciatore-raccoglitore a membro delle moderne società contemporanee.

Dal IV millennio a.C., sia i Sumeri sia gli Egiziani fabbricavano e bevevano vino e birra, e già allora esistevano descrizioni degli effetti positivi e negativi che queste bevande potevano procurare all'uomo. Anche gli schiavi bevevano birra durante la costruzione delle piramidi. Nel Codice di Hammurabi, che risale al XVIII secolo a.C., sono riportate alcune leggi che servivano a regolare il commercio delle bevande alcoliche.

Altrettanto antiche sono le produzioni di bevande alcoliche in Cina, ottenute dalla fermentazione del riso, e del "pulque", bevanda ottenuta dalla fermentazione dell'agave e diffusa nelle civiltà precolombiane. Esse divennero protagoniste della vita sociale, culturale e religiosa.

Il rifiuto dell'acqua come bevanda era comune nelle civiltà più antiche, come quella egizia, babilonese, greca e romana, secondo cui essa poteva provocare malattie acute o addirittura mortali. Erano quindi il vino e la birra le principali bevande consumate, a prescindere dall'età, anche perché il loro tasso alcolico era molto basso e quindi gli effetti nocivi erano minori.

Prima che la patata si affermasse come alimento di base, a partire dal XVIII secolo, la birra era un alimento importante nell'alimentazione quotidiana e si produceva soprattutto nei monasteri.

Nell'antichità, quando l'alimentazione era per lo più a base di cereali e quindi ricca di carboidrati, l'alcol ottenuto dalla loro fermentazione veniva considerato un alimento, sia come apporto di liquidi sia perché era in grado di fornire calorie.

1.2 IL RUOLO DELL'ALCOL NELLA STORIA

Il ruolo che l'alcol ha rivestito nel corso della storia va di pari passo con lo sviluppo sociale e culturale dell'uomo. Accompagna l'umanità fin dalle prime civilizzazioni, ricoprendo un ruolo ben più importante del semplice consumo alimentare.

Le prime tracce di fermentazione risalgono al Neolitico, quando l'uomo iniziò a coltivare cereali e frutta. Bere insieme, in questi piccoli gruppi umani, era un gesto comunitario che rafforzava i legami e accompagnava i riti di passaggio.
Dopo la nascita delle prime civiltà organizzate, l'alcol assume un ruolo più definito; la birra, in Mesopotamia, diventa, oltre che una bevanda, una forma di pagamento per i lavoratori e un elemento quotidiano della vita urbana. In Egitto, invece, la birra era consumata dalle classi popolari, mentre il vino era riservato ai sacerdoti e alle élite. Quest'ultimo veniva offerto agli dèi e considerato un mezzo di comunicazione con il sacro.
Il vino assume un significato bivalente: da simbolo di gioia, prosperità e alleanza, può diventare anche simbolo di eccesso e peccato; una bevanda in grado di elevare o degradare, in base all'uso che se ne fa.
In Grecia l'alcol assume un ruolo culturale più complesso. Nel simposio, il vino non veniva quasi mai bevuto puro, poiché ciò era considerato barbaro, ma allungato con acqua e consumato sotto la guida del "simposiarca", che stabiliva le dosi per garantire che l'ebrezza stimolasse il dialogo filosofico e la coesione politica, senza mai sfociare nella violenza distruttiva o nella perdita totale del controllo.
Dioniso, dio del vino, rappresentava la rottura delle regole, ma anche la creatività e la liberazione dell'individuo.
A Roma il vino diventa un importante prodotto economico e commerciale. Tutte le classi sociali lo consumano e diventa un elemento della vita quotidiana. Il dualismo rappresentato dal vino nell'Impero Romano si esprimeva nella contrapposizione tra la bevanda simbolo di unione e incontro nelle osterie e quella associata alla nascita di tensioni sociali, al gioco d'azzardo e alla criminalità.
Nel Medioevo l'alcol assume un ruolo fondamentale soprattutto per motivi pratici, più che spirituali o culturali. Le acque erano spesso contaminate e vino e birra venivano quindi considerati bevande più sicure. I monasteri diventano centri di produzione e innovazione, in cui venivano create birre più raffinate e stabili. L'alcol è anche considerato una medicina, un rimedio per molte malattie e un disinfettante. Lo si ritrova anche nelle funzioni cristiane, in cui il vino rappresenta il sangue di Cristo.
La rivoluzione avviene tra il XV e il XVII secolo con lo sviluppo e la diffusione del processo di distillazione. Nascono l'acquavite, il rum, il gin e la vodka: bevande più forti, più stabili e più facili da trasportare. Il rum diventa centrale nel commercio tra Europa, Africa e Americhe. Diventa merce, strumento di scambio e addirittura mezzo di controllo delle popolazioni colonizzate.

In Inghilterra il gin provoca una crisi sociale nel ‘700, detta “*Gin Craze*”. Si registrano altissimi livelli di criminalità, povertà e mortalità, tanto da spingere il governo a introdurre le prime leggi di regolamentazione dell’alcol.
Durante l’Ottocento e il Novecento, l’alcol entra nell’era industriale. Nascono i grandi marchi internazionali e la produzione viene standardizzata. La pubblicità trasforma il bere in un gesto moderno ed elegante, ma allo stesso tempo nascono movimenti che vedono nell’alcol la causa di povertà, violenza e degrado sociale.
Da ciò nasce l’“esperimento” statunitense del Proibizionismo, durante il quale viene proibita la produzione e la vendita di bevande alcoliche. Il Proibizionismo non porta a un miglioramento sociale, ma produce conseguenze opposte a quelle sperate. Nascono i locali clandestini e aumentano la criminalità organizzata e il consumo di alcol di pessima qualità.

1.3 ALCOL E SOCIETA’ CONTEMPORANEA

Nella società moderna l’alcol occupa un ruolo centrale, complesso e contraddittorio. Si tratta di una sostanza legalmente accettata e quindi facilmente acquistabile e consumabile, profondamente radicata nella cultura occidentale. A differenza di altre sostanze psicoattive, proprio a causa della sua diffusione, non viene percepito come una droga, ossia una sostanza che, introdotta nell’organismo, può alterare le funzioni psichiche e cognitive o il comportamento e provocare potenzialmente tolleranza e dipendenza, ma come un elemento quotidiano.
Questa normalizzazione nasconde una realtà più complessa, fatta di pressioni sociali, dipendenze e nuove forme di disagio. Per analizzare il ruolo che l’alcol ricopre oggi nella società moderna, bisogna comprendere il valore che esso rappresenta per i consumatori: da anestetico emotivo a tentativo di evasione, da mezzo di trasgressione a compagno di vita.
L’alcol è presente ovunque, dai supermercati ai bar. Nelle serie TV è rappresentato come un accessorio della vita adulta, spesso come simbolo di successo. Il valore culturale che gli adulti attribuiscono all’alcol influenza soprattutto i giovani. Bere non è più soltanto un gesto culturale, ma può diventare un atto di trasgressione e di ricerca dello sballo, un rito di passaggio in cui ci si sente grandi e si dimostra di essere “abbastanza” per il gruppo.
Negli adolescenti il bere può trasformarsi da mezzo di evasione o di attenuazione della pressione sociale in un vero e proprio strumento che mira deliberatamente all’ubriacatura rapida, alla perdita di controllo e al distacco dalla realtà. Questo fenomeno viene chiamato “*Binge Drinking*”: l’assunzione di una grande quantità di alcol in un tempo molto breve, di solito nell’arco di 2 o 3 ore. Lo scopo principale non è degustare una bevanda, ma ricercare l’ubriacatura immediata.

Il binge drinking viene vissuto da alcuni giovani come un rito di appartenenza. In molti gruppi di adolescenti l'ubriacatura non è un incidente, ma un vero e proprio obiettivo collettivo. Bere fino a perdere lucidità e controllo serve a garantire un senso di affermazione all'interno del gruppo, dimostrando di essere divertenti e audaci. La pressione del "gruppo" è enorme: chi non partecipa rischia di essere escluso, giudicato ed etichettato come "poco sociale". L'alcol diventa così un codice che permette di sentirsi parte di qualcosa.
Dietro a questo senso di appartenenza si può nascondere un disagio profondo, che rappresenta una vera e propria piaga sociale. La società odierna osserva, commenta, critica e impone ritmi frenetici ai giovani, che vivono con la paura di non essere abbastanza, di non essere accettati o di non essere all'altezza. L'alcol può quindi diventare un mezzo per spegnere l'ansia e dimenticare la pressione scolastica, lavorativa o relazionale.
Molti giovani bevono per "smettere di sentire", mettere in pausa la mente ed evadere da un mondo percepito come troppo esigente. Questo fenomeno viene talvolta associato a una condizione di isolamento e disagio sociale, in cui l'individuo, seppur circondato da molte persone, si sente profondamente solo, disconnesso e privo di significato. Il contesto culturale spinge ogni giorno verso la perfezione e la performance, senza lasciare spazio all'ascolto e alla comprensione. I giovani sperano di trovare nell'alcol uno strumento per colmare il loro vuoto, ma questo può finire per amplificarlo. Dopo una fase di euforia possono subentrare tristezza, depressione e senso di inappartenenza.
Non solo i giovani ricercano questo distacco dalla realtà; gli adulti consumano alcol in maniera più silenziosa e nascosta, per alleviare lo stress lavorativo, gestire tensioni familiari o colmare il senso di solitudine e insoddisfazione. Nei giovani il consumo è spesso più visibile ed euforico, mentre negli adulti può essere più costante e nascosto.
La dipendenza in età adulta può essere legata a fattori sociali, come lo stress economico o i problemi familiari, e nella società di oggi ammettere di avere un problema con l'alcol viene spesso visto come un fallimento. Il rapporto tra giovani e adulti con l'alcol è simile nelle motivazioni, la gestione di emozioni intense e la ricerca di un sollievo temporaneo, ma molto diverso nel modo in cui viene consumato. Per i giovani è spesso collettivo e ben visibile, mentre per gli adulti può essere silenzioso e solitario.
La società di oggi, tramite pubblicità, marketing e standard sociali, può contribuire a rendere, nella visione degli adolescenti, l'alcol quasi un passaggio obbligatorio per diventare adulti. Questa normalizzazione rende talvolta difficile distinguere tra uso, abuso e dipendenza.

Il binge drinking è anche frutto di questa società dinamica e della cultura dell'eccesso, in cui il consumo moderato viene visto come noioso. Molti giovani non bevono per il piacere di farlo, ma per raggiungere un'ubriacatura estrema. Si apre così un circolo vizioso in cui più si beve, più si è percepiti come divertenti e, quindi, più si può essere spinti a bere ancora.
L'eccesso può avere conseguenze importanti, come comportamenti impulsivi, violenza, rapporti sessuali non protetti, blackout mnemonici e possibili danni cerebrali. Tuttavia, il rapporto più insidioso con l'alcol non è necessariamente quello caratterizzato dall'ubriacatura occasionale, ma quello in cui il consumo diventa quotidiano e si trasforma gradualmente in un'abitudine apparentemente innocua. Un consumo eccessivo e prolungato di alcol può avere effetti devastanti sulla salute fisica e mentale, influenzando l'umore e le emozioni e aumentando il rischio di numerose patologie, tra cui malattie cardiovascolari, gravi danni al fegato e tumori.

1.4 GLI EFFETTI DELL'ALCOL

L'alcol è riconosciuto dall'IARC (*International Agency for Research on Cancer*) come cancerogeno certo per l'uomo, rientrando nel Gruppo 1, che comprende gli agenti per i quali esistono sufficienti evidenze scientifiche di cancerogenicità nell'uomo. Aumenta il rischio di diversi tumori, tra cui quelli del fegato, dell'esofago, del colon-retto e della mammella.
Nonostante ciò, il consumo di bevande alcoliche rimane estremamente diffuso: si stima che oltre 2 miliardi di persone nel mondo consumino alcol e che il consumo medio globale superi i 6 litri di alcol puro pro capite all'anno, con punte molto più alte in Europa, una delle regioni che storicamente registra i livelli più elevati.
I Paesi dell'Europa orientale e centrale, insieme ad alcune nazioni dell'Asia orientale, mostrano livelli di consumo particolarmente elevati e un'importante quota di patologie attribuibili all'alcol. L'impatto sanitario è significativo: ogni anno l'alcol causa milioni di morti, non solo per tumori, ma anche per cirrosi epatica, incidenti stradali, violenze e altre patologie correlate. Si stima che circa 3 milioni di decessi globali siano legati al consumo di alcol, rendendolo uno dei principali fattori di rischio per la salute pubblica.
La cirrosi epatica alcolica è una grave malattia cronica del fegato causata dal consumo prolungato ed eccessivo di alcol. L'abuso costante danneggia le cellule epatiche, che progressivamente vengono sostituite da tessuto cicatriziale, provocando fibrosi. Questo processo altera progressivamente la struttura dell'organo e ne compromette le funzioni vitali.
A differenza del cibo, che può richiedere ore per essere digerito, l'alcol viene assorbito rapidamente dall'organismo, ma impiega molto più tempo per essere

metabolizzato ed eliminato. Quanto maggiore è la quantità di alcol assunta, soprattutto in un breve periodo di tempo, tanto maggiore è il rischio di intossicazione da alcol.
Il consumo di elevate quantità di alcol in un breve arco di tempo, come avviene nel binge drinking, è più pericoloso del consumo della stessa quantità distribuita in un periodo più ampio. Inoltre, i cocktail, costituiti da una miscela di diverse bevande alcoliche, spesso preferiti da chi pratica il binge drinking, possono contenere quantità elevate di alcol, aumentando il rischio di un'intossicazione acuta.
La maggior parte dell'alcol viene metabolizzata dal fegato. La velocità con cui il fegato rimuove l'alcol dal sangue varia da individuo a individuo, in base a diversi fattori, tra cui sesso biologico, età, composizione corporea, fattori genetici e condizioni di salute. L'organismo metabolizza l'alcol a una velocità limitata e non è possibile accelerarne significativamente lo smaltimento.
L'impatto sulla salute varia in relazione all'età, al sesso biologico e alle caratteristiche individuali.
I giovani, in particolare, sono una popolazione estremamente vulnerabile ai rischi legati al consumo di bevande alcoliche. Il cervello continua il proprio processo di maturazione durante l'adolescenza e fino alla giovane età adulta, in particolare nelle aree coinvolte nella pianificazione, nel controllo degli impulsi e nella regolazione del comportamento, come la corteccia prefrontale. Pertanto, il periodo che precede il completo sviluppo cerebrale rappresenta una fase di elevata vulnerabilità.
L'alcol consumato durante l'adolescenza e la giovane età adulta può interferire con i normali processi di maturazione cerebrale e con il funzionamento delle connessioni neuronali, aumentando la vulnerabilità agli effetti negativi dell'alcol. Inoltre, nei soggetti più giovani il consumo di quantità eccessive di alcol in tempi brevi può avere conseguenze particolarmente gravi, fino alla perdita di coscienza e all'intossicazione acuta, che nei casi più gravi può condurre al coma e perfino alla morte.
Il sesso femminile è generalmente più vulnerabile agli effetti negativi dell'alcol, a parità di quantità consumata, a causa di differenze nella composizione corporea e nel metabolismo dell'alcol, che possono determinare concentrazioni ematiche di alcol più elevate rispetto agli uomini dopo l'assunzione della stessa quantità.
In particolare, le donne giovani e le donne anziane possono essere ancora più vulnerabili agli effetti delle bevande alcoliche a causa di fattori fisiologici e delle differenze nella capacità di metabolizzare ed eliminare l'alcol.
In ogni caso, il binge drinking è sempre considerato un comportamento a rischio, nocivo per la salute indipendentemente dall'età e dal sesso.

Il binge drinking è una delle principali cause di intossicazione acuta da alcol: più si beve, soprattutto in un breve periodo di tempo, maggiore è il rischio di intossicazione. I sintomi dell'intossicazione da alcol possono evolvere progressivamente, passando da una fase iniziale caratterizzata da disinibizione ed euforia a una fase di depressione del sistema nervoso centrale.
La fase di esaltazione iniziale è caratterizzata da:

- Odore alcolico dell'alito
- Viso arrossato e occhi lucidi
- Aumento della frequenza cardiaca (tachicardia)
- Disinibizione e perdita dei freni inibitori, con possibile aumento della loquacità
- Agitazione psicomotoria
- Nausea e vomito

La successiva fase di depressione può manifestarsi con:

- Difficoltà a mantenere l'equilibrio
- Difficoltà nell'articolare parole comprensibili
- Riduzione della temperatura corporea (ipotermia)
- Riduzione dello stato di coscienza, depressione respiratoria, coma e, nei casi più gravi, morte

Il rischio e la probabilità di arrivare a un'intossicazione grave sono regolati da vari fattori, tra cui:

- Peso corporeo ridotto
- Stato di salute generale
- Essere a digiuno
- Associazione dell'alcol con altre droghe o sostanze che deprimono il sistema nervoso centrale
- Quantità di alcol contenuta nelle bevande consumate
- Livello di tolleranza individuale

L'uso continuativo ed eccessivo di alcol non causa solo danni temporanei: può contribuire all'aumento della pressione arteriosa e alterare il metabolismo di lipidi e glucosio, aumentando di conseguenza il rischio di disturbi anche gravi a carico di cuore, cervello e fegato, come infarto del miocardio e ictus cerebrale.
Un consumo eccessivo di alcol, oltre a provocare danni sull'organismo, può portare a conseguenze sulla collettività e sull'incolumità della persona. Aumentano, infatti, il rischio di incidenti stradali, traumi da caduta, perdita di autocontrollo, rapporti sessuali non protetti, con conseguente trasmissione di malattie sessualmente trasmissibili e gravidanze non desiderate, comportamenti

violenti, alterata capacità di valutazione del pericolo e comportamenti autolesivi o suicidari.
Durante l'adolescenza, il sistema nervoso e diversi sistemi fisiologici sono ancora in fase di sviluppo e maturazione, rendendo l'organismo particolarmente vulnerabile agli effetti dell'alcol. I giovani che iniziano a praticare il binge drinking in adolescenza hanno un maggior rischio di sviluppare problemi a livello neurologico, comportamentale e cardiovascolare.
Il consumo precoce e frequente di alcol è inoltre associato a un maggiore rischio di sviluppare, nel corso della vita, disturbi da uso di alcol e altri problemi di salute mentale.

I principali rischi legati a un consumo di alcol durante l'adolescenza sono:

- Aumento del rischio di incidenti e mortalità: il consumo di alcol può aumentare significativamente il rischio di incidenti stradali, traumi, suicidi e comportamenti violenti.
- Comportamenti sessuali a rischio: gli adolescenti che consumano alcol possono essere maggiormente esposti a rapporti sessuali non protetti e alle relative conseguenze.
- Problemi scolastici, con difficoltà di concentrazione, riduzione del rendimento e maggiore rischio di comportamenti problematici.
- Sviluppo di dipendenza: le persone che iniziano a bere durante l'adolescenza, in particolare quelle che praticano il binge drinking, possono avere maggiori probabilità di sviluppare un disturbo da uso di alcol rispetto a chi inizia in età adulta.

Il binge drinking durante la gravidanza rappresenta un comportamento particolarmente pericoloso, poiché l'esposizione prenatale all'alcol può provocare gravi danni al feto, in particolare allo sviluppo del sistema nervoso centrale.
In particolare, la pratica del binge drinking durante la gravidanza è associata a un aumentato rischio di aborto spontaneo o parto prematuro e a danni al feto conseguenti all'esposizione prenatale all'alcol, vale a dire un insieme di anomalie e disabilità fisiche, mentali, comportamentali e sociali di vario livello e gravità, raggruppate sotto la definizione di Spettro dei Disturbi Feto-Alcolici (FASD), di cui la sindrome feto-alcolica rappresenta una delle manifestazioni più gravi.
Durante la gravidanza non esiste una quantità di alcol considerata sicura; pertanto, si raccomanda di evitarne completamente il consumo (2-4).
L'alcol emerge quindi non come una semplice sostanza ricreativa, ma come un vero e proprio problema epidemiologico, con un notevole impatto sui sistemi sanitari e sulla mortalità mondiale. (Fig.1)

Alcolemia g/L	Effetti (indicativi, variabili da soggetto a soggetto)
0.2-0.4	Lieve euforia, loquacità, lieve incoordinamento motorio e riduzione dell'attenzione
0.5-0.8	Aggravamento degli effetti di incoordinamento motorio, riduzione della capacità percettiva
0.8-1	Sopravvalutazione delle proprie capacità di guida, ritardo nei tempi di reazione
1.0-1.5	Instabilità emotiva, alterazione della memoria, atassia, disartria
2.0-4.0	Ubriachezza profonda: confusione mentale, disorientamento, alterazioni percettive
Oltre 4.0-5.0	Alcoolemia potenzialmente mortale: coma, ipotermia, ipotensione, ipoventilazione

Figura 1. Effetti dell'alcolemia (concentrazione di etanolo nel sangue misurata in g/L) sulle capacità psicofisiche.

*Atassia: progressiva perdita di coordinazione muscolare e controllo dei movimenti muscolari – Disartria: disturbo motorio del linguaggio.

2. L'ETANOLO

Nel linguaggio colloquiale si parla di "alcol" per riferirsi alle bevande alcoliche. In ambito scientifico, tuttavia, il termine corretto è "etanolo", ovvero l'alcol etilico, che rappresenta la molecola responsabile degli effetti farmacologici e tossicologici sull'organismo umano.

2.1 CARATTERISTICHE DELLA MOLECOLA

Quando si parla di "alcol" in ambito alimentare, farmacologico o legale, ci si riferisce quasi sempre all'etanolo. In ambito chimico, gli alcoli sono una classe di composti caratterizzati dalla presenza di uno o più gruppi ossidrilici (-OH) legati a un atomo di carbonio saturo ibridato sp^3.

L'etanolo, detto anche alcol etilico (Fig. 2), è un composto con formula chimica CH_3CH_2OH. Si presenta come un liquido incolore che fonde a −114 °C, bolle a 78,5 °C ed è solubile in acqua in tutte le proporzioni. Presenta una densità pari a 0,789 g/cm^3.

Si tratta di una sostanza che può essere presente in piccole quantità in diversi contesti naturali e che viene prodotta principalmente attraverso la fermentazione alcolica degli zuccheri.

Industrialmente viene ottenuto per sintesi, a partire da etilene e acqua mediante una reazione di idratazione: $H_2C=CH_2 + H_2O \rightarrow CH_3CH_2OH$
L'etanolo è una molecola polare, poiché contiene un gruppo ossidrilico nel quale l'ossigeno è molto più elettronegativo dell'idrogeno. Questo determina la presenza di una carica parziale negativa sull'atomo di ossigeno e di una carica parziale positiva sull'atomo di idrogeno. Questa distribuzione delle cariche permette alla molecola di etanolo di formare legami a idrogeno con l'acqua e con altre molecole di etanolo, rendendolo completamente miscibile con l'acqua.
L'etanolo è una molecola anfipatica, o anfifilica: possiede infatti sia una porzione polare sia una porzione apolare. Il gruppo ossidrilico (-OH) è polare e può formare legami a idrogeno con l'acqua, mentre il gruppo etilico ($-CH_2CH_3$) è apolare e tende a interagire con sostanze lipofile.
Questa doppia natura è fondamentale per comprendere il rapido assorbimento dell'alcol: le sue piccole dimensioni molecolari e la sua capacità di attraversare facilmente le membrane biologiche gli consentono di diffondere rapidamente attraverso il doppio strato fosfolipidico delle cellule della mucosa gastrica e intestinale. La componente polare favorisce inoltre la sua distribuzione nei liquidi acquosi del lume intestinale e del sangue.

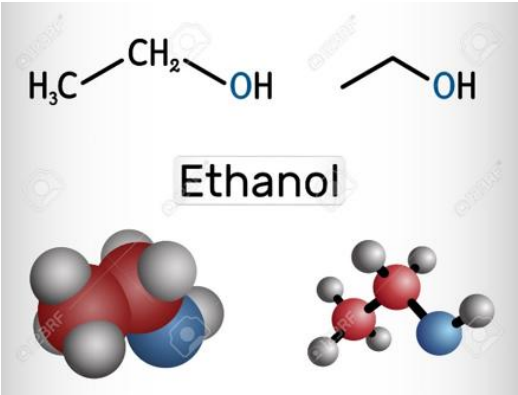


Figura 2. Molecola di etanolo (alcool etilico)

2.2 METABOLISMO NELL'ORGANISMO

La concentrazione di equilibrio dell'alcol in un tessuto dipende dal contenuto relativo di acqua di quel tessuto, dalla sua massa e dalla velocità del flusso sanguigno. L'etanolo è poco solubile nei lipidi, sebbene, come l'acqua, possa attraversare le membrane biologiche. Si distribuisce dal sangue in tutti i tessuti e fluidi in proporzione al loro contenuto relativo di acqua.
La stessa dose di etanolo per unità di peso corporeo può determinare concentrazioni ematiche di alcol significativamente differenti tra individui, a causa

delle ampie variazioni nella proporzione di tessuto adiposo e acqua corporea e del basso coefficiente di ripartizione lipidi/acqua dell'etanolo.
Le donne presentano generalmente un volume di distribuzione dell'etanolo inferiore rispetto agli uomini, principalmente in relazione alla maggiore percentuale di massa grassa e alla minore quantità relativa di acqua corporea. Di conseguenza, le donne possono raggiungere concentrazioni ematiche di picco più elevate rispetto agli uomini quando ricevono la stessa dose di etanolo espressa in grammi per chilogrammo di peso corporeo.
Il metabolismo di primo passaggio dell'etanolo a livello gastrico, potenzialmente più efficiente nei maschi, può contribuire ulteriormente alle concentrazioni ematiche più elevate nelle donne. (5,6)
L'assorbimento dell'alcol nel duodeno e nel digiuno è più rapido rispetto a quello che avviene nello stomaco; di conseguenza, la velocità di svuotamento gastrico rappresenta un determinante fondamentale della velocità di assorbimento dell'alcol somministrato per via orale.

1. L'alcol attraversa le membrane biologiche mediante diffusione passiva, lungo il proprio gradiente di concentrazione. Pertanto, quanto più elevata è la concentrazione dell'alcol, tanto maggiore sarà il gradiente di concentrazione risultante e più rapido potrà essere l'assorbimento.
2. La rimozione rapida dell'alcol dal sito di assorbimento, grazie a un flusso sanguigno efficiente, contribuisce a mantenere il gradiente di concentrazione e quindi a favorire l'assorbimento.
3. L'alcol possiede proprietà irritanti e concentrazioni elevate possono causare erosioni superficiali, emorragie e alterazioni della motilità gastrica. Ciò può ridurre o modificare l'assorbimento dell'alcol.
4. I livelli di picco dell'alcol nel sangue sono più elevati quando l'etanolo viene ingerito come dose singola rispetto a più dosi frazionate, probabilmente perché la quantità di etanolo disponibile per l'assorbimento e il gradiente di concentrazione sono maggiori nel primo caso.
5. La presenza di cibo nello stomaco rallenta lo svuotamento gastrico e quindi ritarda l'assorbimento dell'alcol: è il concetto del "non bere a stomaco vuoto". Pasti ricchi di grassi, carboidrati o proteine possono rallentare lo svuotamento gastrico. Il principale fattore che determina la velocità di assorbimento dell'alcol è la presenza o l'assenza di cibo nello stomaco al momento dell'assunzione. (7-9)

La concentrazione di alcol nel sangue è determinata dalla quantità di alcol consumata, dalla presenza o assenza di cibo nello stomaco, dai fattori che influenzano lo svuotamento gastrico e dalla velocità di metabolizzazione dell'alcol.

Una parte dell'alcol ingerito per via orale non raggiunge la circolazione sistemica, ma può essere metabolizzata durante il primo passaggio, principalmente nel fegato e, in misura minore, nello stomaco.
L'ADH (alcol deidrogenasi) è un enzima appartenente alla classe delle ossidoreduttasi che trasforma l'etanolo in acetaldeide, un composto altamente reattivo e tossico. Durante questa reazione l'etanolo viene ossidato ad acetaldeide, mentre il cofattore NAD^+ viene ridotto a NADH. Questo metabolismo di primo passaggio può modulare la biodisponibilità dell'alcol, poiché la sua efficienza determina la quantità di etanolo che raggiunge la circolazione sistemica.
In condizioni di digiuno, l'etanolo passa rapidamente dallo stomaco al duodeno. Ciò riduce il tempo disponibile per il metabolismo gastrico di primo passaggio e contribuisce ai livelli ematici di alcol più elevati osservati nello stato di digiuno rispetto allo stato post-prandiale.
Diversi farmaci, inclusi gli antagonisti dei recettori H_2, come cimetidina e ranitidina, e l'aspirina, possono influenzare l'attività dell'ADH gastrica. Ciò può ridurre il metabolismo di primo passaggio a livello dello stomaco e, di conseguenza, aumentare le concentrazioni di alcol nel sangue.
La velocità di svuotamento gastrico modula sia il metabolismo gastrico sia quello epatico di primo passaggio dell'alcol. Considerando i livelli molto più elevati di enzimi metabolizzanti l'alcol presenti nel fegato rispetto allo stomaco, è verosimile che il fegato rappresenti il principale organo responsabile del metabolismo dell'etanolo. (10-12)
L'etanolo possiede un valore energetico di circa 7 kcal per grammo. A differenza dei carboidrati, che possono essere immagazzinati sotto forma di glicogeno nel fegato e nel muscolo, e dei lipidi, che vengono principalmente accumulati sotto forma di trigliceridi nel tessuto adiposo, l'alcol non viene immagazzinato dall'organismo e rimane nei liquidi corporei fino alla sua metabolizzazione ed eliminazione. Mentre il metabolismo dei principali nutrienti è regolato da numerosi segnali ormonali, tra cui insulina, glucagone, leptina, catecolamine e ormoni tiroidei, la velocità di eliminazione dell'alcol è soggetta a una regolazione metabolica più limitata.
Alla luce di queste considerazioni, il fegato sostiene un carico metabolico significativo nell'ossidare l'etanolo per rimuoverlo dall'organismo. È tuttavia importante notare che le calorie derivate dall'alcol vengono prodotte con una conseguente alterazione del metabolismo degli altri nutrienti, poiché l'etanolo viene metabolizzato prioritariamente rispetto a molti altri substrati energetici. (13-17)
I principali sistemi enzimatici responsabili dell'ossidazione dell'etanolo sono l'alcol deidrogenasi e, in particolare in condizioni di consumo elevato o cronico, il

sistema microsomiale di ossidazione dell'etanolo dipendente dal citocromo P450. Entrambi sono espressi in quantità significativa nel fegato.
L'eliminazione dell'alcol è stata inizialmente considerata un processo a ordine zero, nel quale l'etanolo viene rimosso dall'organismo a una velocità approssimativamente costante, indipendente dalla sua concentrazione, quando i sistemi enzimatici responsabili del metabolismo risultano saturi.
Ciò significa che il fegato può metabolizzare soltanto una quantità limitata di alcol nell'unità di tempo, indipendentemente da quanto ulteriore alcol venga consumato.
Il valore della costante di Michaelis-Menten (K_m) della maggior parte delle isoforme dell'alcol deidrogenasi nei confronti dell'etanolo è basso; di conseguenza, alcune isoforme dell'enzima possono raggiungere rapidamente condizioni di saturazione alle concentrazioni di etanolo normalmente osservate dopo il consumo di bevande alcoliche. In queste condizioni, la velocità complessiva di eliminazione può avvicinarsi alla velocità massima ed essere relativamente indipendente dalla concentrazione dell'etanolo (17,18).
Una K_m bassa significa che l'enzima presenta un'elevata affinità apparente per il substrato e può raggiungere velocità di reazione significative anche a basse concentrazioni di etanolo. Una volta raggiunta la saturazione, tuttavia, l'aumento della concentrazione di substrato non determina un proporzionale aumento della velocità di reazione, che tende ad avvicinarsi alla velocità massima.
Sebbene le velocità possano variare ampiamente tra gli individui, la capacità metabolica "media" di eliminazione dell'alcol è di circa 7–10 g all'ora, con notevoli variazioni individuali. Questa velocità non deve tuttavia essere interpretata come una regola fissa applicabile indistintamente a tutti gli individui.
Poiché i soggetti con disturbo da uso di alcol possono consumare quantità molto elevate di etanolo ogni giorno, l'apporto energetico derivante dall'alcol può rappresentare una quota importante dell'introito calorico quotidiano, contribuendo a ridurre l'assunzione di nutrienti essenziali e favorendo condizioni di malnutrizione.
Esiste una variabilità di circa 3–4 volte nella velocità di eliminazione dell'alcol negli esseri umani, dovuta a diversi fattori genetici e ambientali:
1) SESSO: la velocità di eliminazione dell'alcol può risultare più elevata nelle donne quando i valori vengono corretti per la massa magra. Poiché le donne hanno generalmente una percentuale di massa magra inferiore rispetto agli uomini, l'eliminazione dell'etanolo per unità di massa magra può risultare maggiore nelle donne. Uomini e donne presentano generalmente velocità di eliminazione dell'alcol simili quando i risultati sono espressi come grammi per ora o grammi per litro di volume epatico.

A causa delle differenze nel metabolismo di primo passaggio a livello gastrico, una determinata dose orale di alcol può produrre una concentrazione ematica di etanolo più elevata nelle donne rispetto agli uomini. (6,9)

2) ETÀ: gli animali molto giovani presentano basse velocità di eliminazione dell'alcol perché gli enzimi coinvolti nel suo metabolismo, tra cui ADH e CYP2E1, non sono ancora pienamente espressi. Il fegato fetale elimina l'alcol in modo estremamente inefficiente, circostanza che può avere implicazioni rilevanti per la patogenesi della sindrome feto-alcolica.

Può verificarsi un lieve declino nella velocità di eliminazione dell'alcol con l'avanzare dell'età, probabilmente dovuto a una riduzione della massa epatica o del contenuto di acqua corporea.

3) CIBO: il metabolismo dell'alcol può essere più elevato nello stato nutrizionale post-prandiale rispetto allo stato di digiuno. L'assunzione di cibo può influenzare il metabolismo dell'etanolo attraverso diversi meccanismi, tra cui modificazioni del flusso ematico epatico e della disponibilità dei cofattori necessari alle reazioni metaboliche.

Il fruttosio può influenzare il metabolismo dell'alcol fornendo substrati necessari alle reazioni ossidoriduttive coinvolte nella degradazione dell'etanolo, favorendo la conversione di NADH in NAD^+ e modificando il metabolismo mitocondriale.

L'aumento della velocità di eliminazione dell'alcol indotto dal cibo sembra dipendere prevalentemente dalla presenza del pasto piuttosto che dalla sua specifica composizione, poiché non sono state osservate differenze sostanziali tra carboidrati, lipidi e proteine nel modulare la velocità metabolica dell'etanolo.

4) RITMI BIOLOGICI: la velocità di eliminazione dell'alcol può variare in funzione dell'ora del giorno, probabilmente in relazione ai ritmi circadiani dell'organismo. Questo fenomeno potrebbe essere correlato anche ai cicli della temperatura corporea.

5) ESERCIZIO FISICO: la maggior parte degli studi riporta un lieve aumento della velocità di eliminazione dell'alcol durante o in seguito all'esercizio fisico, probabilmente dovuto a modificazioni della temperatura corporea, del metabolismo energetico e al rilascio di catecolamine.

6) ALCOLISMO: il consumo cronico e pesante di alcol può aumentare la velocità del metabolismo dell'etanolo, anche attraverso l'induzione di sistemi enzimatici come il sistema microsomiale di ossidazione dell'etanolo, che coinvolge CYP2E1. Al contrario, nelle fasi avanzate della malattia epatica, il danno al fegato può ridurre significativamente la capacità di metabolizzare l'alcol.

7) FARMACI E ALTRE SOSTANZE: gli agenti che inibiscono l'ADH, come alcuni pirazoli, quelli che competono con l'etanolo per l'azione dell'enzima, come

metanolo ed etilenglicole, oppure le sostanze che interferiscono con la catena respiratoria mitocondriale, possono ridurre la velocità di eliminazione dell'alcol.
Il primo passaggio nel processo di metabolizzazione dell'etanolo è la sua ossidazione, catalizzata dall'enzima alcol deidrogenasi (ADH), presente principalmente nel fegato e costituito da una famiglia di isoforme. La reazione richiede un cofattore correlato alle vitamine, il NAD (nicotinammide adenina dinucleotide), derivato dalla vitamina niacina, che accetta gli equivalenti riducenti, costituiti da elettroni e protoni, provenienti dall'alcol.
Di conseguenza, l'etanolo viene ossidato ad acetaldeide, mentre il cofattore NAD^+ viene ridotto a NADH + H^+ attraverso il trasferimento di equivalenti riducenti dall'etanolo al NAD^+. La reazione catalizzata dall'ADH è reversibile.
Successivamente, l'acetaldeide viene ossidata dall'enzima aldeide deidrogenasi (ALDH). L'acetaldeide viene quindi ossidata ad acetato, mentre il cofattore NAD^+ viene nuovamente ridotto a NADH. La reazione catalizzata dall'ALDH è essenzialmente irreversibile.
Gran parte dell'acetaldeide prodotta dall'ossidazione dell'etanolo viene convertita in acetato nel fegato; i livelli circolanti di acetaldeide rimangono bassi in condizioni fisiologiche a causa della sua rapida metabolizzazione, poiché l'acetaldeide è una sostanza tossica.
Gran parte dell'acetato generato dall'ossidazione dell'acetaldeide lascia il fegato e raggiunge i tessuti periferici, dove viene convertito in acetil-CoA. L'acetil-CoA rappresenta anche il principale prodotto metabolico derivante dall'ossidazione dei principali nutrienti, quali carboidrati, lipidi e proteine.
Pertanto, gli atomi di carbonio provenienti dall'alcol confluiscono negli stessi prodotti e nelle stesse vie metaboliche generate dall'ossidazione di carboidrati, grassi e proteine, inclusi CO_2, acidi grassi, corpi chetonici e colesterolo; i prodotti finali dipendono dallo stato energetico dell'organismo e dalle condizioni nutrizionali e ormonali.

2.3 ALCOL DEIDROGENASI

L'alcol deidrogenasi (ADH) è un enzima contenente zinco, costituito da due subunità. La sua funzione comprende l'ossidazione dell'alcol endogeno prodotto dai microrganismi intestinali, l'ossidazione dell'etanolo esogeno e di altri alcoli introdotti con la dieta, nonché l'ossidazione di substrati coinvolti nel metabolismo degli steroidi e degli acidi biliari.
L'enzima presenta un'ampia specificità di substrato, essendo in grado di ossidare numerosi alcoli primari e secondari. L'ADH è localizzata nella frazione citoplasmatica della cellula. Le concentrazioni più elevate si riscontrano nel fegato,

seguito dal tratto gastrointestinale, dai reni, dalla mucosa nasale, dai testicoli e dall'utero.
Nel fegato umano esistono molteplici forme di ADH.
La classe I dell'ADH comprende tre geni, ADH1, ADH2 e ADH3, che codificano le subunità α (ADH1A), β1, β2, β3 (ADH1B) e γ1, γ2 (ADH1C). Queste diverse subunità e varianti polimorfiche possono combinarsi per formare numerosi omodimeri ed eterodimeri, ad esempio αα, β1β1 e αβ2.
Le forme della classe I sono espresse principalmente nel fegato e rappresentano le isoforme prevalentemente responsabili dell'ossidazione dell'etanolo.
In una classificazione più recente, i membri della famiglia ADH sono stati suddivisi in cinque classi distinte, denominate ADH1-ADH5, sulla base delle loro caratteristiche strutturali e cinetiche. I geni umani che codificano le subunità polipeptidiche α, β1, β2, β3, γ1, γ2, π, χ e σ sono designati come ADH1A, ADH1B/1, ADH1B/2, ADH1B/3, ADH1C/1, ADH1C/2, ADH2, ADH3, ADH4. Il polipeptide che codifica ADH5 non è stato associato a una lettera greca.
La classe II dell'ADH comprende il gene ADH4, che codifica la subunità π, in grado di formare omodimeri ππ nel fegato e, in misura minore, nel rene e nel polmone. L'elevato Km per l'etanolo rende questa isoforma più rilevante nel metabolismo di concentrazioni elevate di etanolo.
La classe III dell'ADH comprende il gene ADH5, che codifica per la subunità χ, la quale forma omodimeri χχ. Questa isoforma presenta un Km estremamente elevato per l'etanolo, risultando attiva principalmente a concentrazioni molto alte di alcol.
La classe IV comprende il gene ADH7, che codifica la subunità σ, altamente efficiente nell'ossidazione del retinolo a retinaldeide. Questa isoforma è espressa principalmente nello stomaco.
La classe più importante rimane quella delle isoforme della classe I, che svolgono il ruolo più importante nell'ossidazione dell'etanolo. L'ADH è presente a livelli molto bassi nel fegato fetale e il feto elimina l'etanolo molto lentamente, a causa della tardiva maturazione dei geni ADH.
La capacità di formare numerose isoforme, dotate di proprietà cinetiche differenti, contribuisce probabilmente alla notevole variabilità interindividuale nella capacità di metabolizzare l'alcol osservata nelle popolazioni umane.
La marcata sensibilità delle isoforme della classe I dell'ADH all'inibizione da parte dei pirazoli spiega la potente riduzione del metabolismo dell'etanolo indotta da questi agenti. (19-23)
Il controllo dell'attività dell'ADH è complesso e coinvolge diversi meccanismi:
1) La dissociazione del prodotto NADH rappresenta il passaggio limitante della reazione.

2) L'enzima è soggetto a inibizione da parte dei prodotti NADH e acetaldeide.
3) In presenza di elevate concentrazioni di etanolo, l'enzima può essere soggetto a inibizione (24,25).
Poiché le reazioni catalizzate da ADH e ALDH riducono il NAD^+ a NADH, il rapporto redox cellulare NAD^+/NADH diminuisce come conseguenza del metabolismo dell'etanolo. Questo fenomeno ha effetti profondi su altri percorsi metabolici epatici che richiedono NAD^+ o che vengono influenzati dall'aumento delle concentrazioni di NADH.
Le reazioni dell'ADH avvengono nel citosol e le reazioni dell'ALDH principalmente nei mitocondri; di conseguenza, sia il rapporto redox NAD^+/NADH citosolico sia quello mitocondriale vengono alterati.
L'aumento del rapporto NADH/NAD^+ determina importanti conseguenze sul metabolismo epatico, influenzando numerose vie metaboliche che dipendono dalla disponibilità di questi cofattori.
Questa alterazione può interferire con importanti processi metabolici che richiedono NAD^+ o NADH, quali glicolisi, ciclo dell'acido citrico, piruvato deidrogenasi, ossidazione degli acidi grassi e gluconeogenesi (26).
Per mantenere una velocità efficace di ossidazione dell'alcol da parte dell'ADH, è importante rigenerare NAD^+ dal NADH prodotto dalla reazione catalizzata dall'ADH. In determinate condizioni, la velocità di ossidazione dell'alcol può essere limitata dalla riossidazione del NADH, ossia dal processo attraverso il quale la forma ridotta cede elettroni e torna alla forma ossidata.
Questa rigenerazione del NAD^+ è fondamentale perché, in assenza di una sufficiente disponibilità di NAD^+, le reazioni di ossidazione catalizzate dall'ADH non possono procedere in modo efficiente.
La riossidazione del NADH avviene principalmente attraverso la catena di trasporto degli elettroni mitocondriale, presente in tutti i tessuti, ad eccezione dei globuli rossi, che sono privi di mitocondri (27,28).
Quando gli elettroni o gli equivalenti riducenti passano attraverso i complessi I, III e IV, si sviluppa un gradiente elettrochimico di protoni che viene utilizzato per sintetizzare ATP tramite il complesso V, l'ATP sintasi.
I mitocondri non sono permeabili al NADH; è necessario, pertanto, trasferire gli equivalenti riducenti del NADH presente nel citosol all'interno dei mitocondri mediante meccanismi di navetta metabolica. Le due principali navette sono la navetta del glicerofosfato e la navetta malato-aspartato.
La navetta malato-aspartato svolge il ruolo principale nel trasferimento degli equivalenti riducenti ai mitocondri (29-31).
La velocità di ossidazione dell'alcol può essere limitata dal trasferimento degli equivalenti riducenti ai mitocondri o dalla capacità effettiva della catena

respiratoria di ossidarli. La capacità delle navette può diventare limitante nello stato metabolico di digiuno, poiché i livelli dei componenti delle navette diminuiscono. Questo può contribuire alle velocità più basse di ossidazione dell'alcol, oltre che al minore contenuto di ADH, osservate nello stato di digiuno (32,33).

2.4 ALDEIDE DEIDROGENSI

La maggior parte dell'acetaldeide prodotta dall'ossidazione dell'alcol viene ulteriormente ossidata, ad acetato, nel fegato da una famiglia di isoforme dell'aldeide deidrogenasi (ALDH), un insieme di enzimi presenti in diverse forme molecolari. Le isoforme principali di ALDH sono presenti nei compartimenti mitocondriale, microsomiale e citosolico. I mitocondri contengono una ALDH a basso Km nello spazio matriciale (ALDH di classe II) e una ALDH ad alto Km nella membrana esterna; i microsomi contengono una ALDH ad alto Km, mentre il citosol contiene una ALDH intermedia (classe I) e una ALDH ad alto Km (classe III).

Una Km bassa corrisponde a un'alta affinità per il substrato; sono quindi sufficienti basse concentrazioni di substrato affinché l'enzima possa lavorare in modo efficiente. La ALDH mitocondriale a basso Km ossida la maggior parte dell'acetaldeide prodotta dall'ossidazione dell'alcol, sebbene nel fegato umano anche la ALDH citosolica di classe I possa contribuire (26).

L'acetaldeide è un composto reattivo e può interagire con gruppi tiolici e amminici degli amminoacidi presenti nelle proteine. La formazione di addotti proteici con acetaldeide può causare l'inibizione della funzione proteica e/o indurre una risposta immunitaria (34,35).

In generale, la capacità dell'ALDH di rimuovere l'acetaldeide supera la capacità di generazione dell'acetaldeide da parte dei vari percorsi di ossidazione dell'alcol. Pertanto, i livelli circolanti di acetaldeide sono solitamente molto bassi.

Il consumo cronico di alcol riduce l'ossidazione dell'acetaldeide, sia per diminuzione dell'attività di ALDH2 sia per compromissione della funzione mitocondriale. La produzione di acetaldeide può inoltre aumentare con il consumo cronico di alcol a causa dell'adattamento metabolico. Di conseguenza, i livelli circolanti di acetaldeide sono generalmente elevati negli alcolisti, per aumento della produzione, riduzione della rimozione o entrambi i meccanismi.

Una rimozione efficace dell'acetaldeide è fondamentale non solo per prevenire la tossicità cellulare, ma anche per mantenere un'efficiente eliminazione dell'alcol (26).

L'alcol deidrogenasi non è il solo enzima coinvolto nel metabolismo dell'etanolo. La catalasi, un enzima contenente eme, si trova nella frazione perossisomiale della

cellula. I perossisomi sono piccoli organelli presenti nel citoplasma di quasi tutte le cellule eucariotiche e svolgono un ruolo fondamentale nella disintossicazione della cellula e nel metabolismo dei grassi.
Si tratta di un importante enzima antiossidante poiché normalmente catalizza la rimozione di H_2O_2, ma può anche ossidare l'alcol tramite una reazione che utilizza il perossido di idrogeno, formando acetaldeide e acqua. Questo pathway è limitato dalle basse velocità di generazione di H_2O_2 in condizioni cellulari fisiologiche e sembra avere un ruolo insignificante nell'ossidazione dell'alcol da parte del fegato.
Numerosi effetti del sistema nervoso centrale indotti dall'etanolo sono mediati dall'acetaldeide. La catalasi è presente nei perossisomi delle cellule cerebrali e risulta distribuita in tutto il cervello. È stato riportato che gli inibitori della catalasi riducono l'ossidazione dell'alcol in acetaldeide da parte del cervello.
Si è suggerito che l'acetaldeide derivata dall'ossidazione dell'alcol dipendente dalla catalasi nel cervello possa svolgere un ruolo nello sviluppo della tolleranza all'alcol, nel consumo volontario di etanolo e nelle azioni di rinforzo positivo dell'etanolo, forse attraverso l'interazione con le catecolamine e la formazione di vari prodotti di condensazione. (36-38).

2.5 CITOCROMO P450 2E1

Anche gli enzimi della famiglia dei citocromi P450 sono coinvolti nell'ossidazione dell'etanolo. Essi contengono un gruppo eme e sono coinvolti nell'ossidazione di steroidi, acidi grassi e numerosi xenobiotici provenienti dall'ambiente.
I livelli più elevati di citocromo P450 si trovano nel fegato, dove questi enzimi sono presenti principalmente nel reticolo endoplasmatico, mentre alcuni sono presenti anche nei mitocondri. Il citocromo P450 funziona in associazione con altri enzimi microsomiali, quali la NADPH-citocromo P450 reduttasi e il citocromo b_5. (39,40).
Il loro compito è quello di trasformare e rendere eliminabili le sostanze estranee, le tossine e i farmaci. Esistono molte isoforme di P450; sono state identificate oltre 100 famiglie geniche. I P450 sono organizzati in famiglie sulla base delle omologie di sequenza.
CYP2E1 è un citocromo P450 che presenta un'elevata attività nell'ossidare l'alcol ad acetaldeide. Oltre all'etanolo, CYP2E1 può ossidare molti altri composti, tra cui acetone, benzene e altri alcoli.
Il CYP2E1 è caratterizzato da un'attività basale continua e, a differenza di altri enzimi, può mantenere una certa attività anche in assenza di un substrato da metabolizzare.

La Km di CYP2E1 per l'alcol è di circa 10 mM, un valore circa 10 volte superiore al Km dell'ADH per l'etanolo, ma comunque entro l'intervallo delle concentrazioni di alcol osservate nel consumo sociale.
A basse concentrazioni di alcol, CYP2E1 può rappresentare circa il 10% della capacità totale del fegato di ossidare l'alcol. Tuttavia, in considerazione del suo Km più elevato, la rilevanza di CYP2E1 nell'ossidazione dell'etanolo aumenta con l'aumentare delle concentrazioni di alcol nel sangue.
L'ossidazione dell'alcol aumenta a concentrazioni più elevate di etanolo e gran parte di questo incremento è dovuto al metabolismo dell'alcol mediato da CYP2E1.
Molti P450 sono indotti dai loro substrati; ciò contribuisce alla rimozione dello xenobiotico dall'organismo. I livelli di CYP2E1 aumentano in seguito alla somministrazione cronica di etanolo attraverso un meccanismo che coinvolge principalmente la protezione dell'enzima dalla proteolisi da parte del complesso proteasomiale macromolecolare.
CYP2E1 è inoltre indotto nel diabete, nello stato nutrizionale di digiuno e da alcuni farmaci. A causa della sua inducibilità, CYP2E1 può svolgere un ruolo importante nel metabolismo dell'alcol dopo consumo cronico di etanolo, cioè negli alcolisti.
Poiché l'etanolo e alcuni farmaci competono per il metabolismo tramite CYP2E1, i bevitori attivi mostrano spesso una sensibilità aumentata a determinati farmaci, poiché l'alcol inibisce il metabolismo del farmaco e ne prolunga quindi l'emivita. Al contrario, poiché CYP2E1 è indotto dopo consumo cronico di alcol, il metabolismo dei farmaci che sono anch'essi substrati di CYP2E1 risulterà aumentato. Ciò ridurrà l'emivita del farmaco e, di conseguenza, ne diminuirà l'efficacia quando l'etanolo non è presente.
CYP2E1 è molto attivo nell'ossidare numerose sostanze chimiche formando intermedi reattivi, ad esempio tetracloruro di carbonio, benzene, nitrosamine, paracetamolo e alotano. La tossicità di questi agenti è aumentata negli alcolisti (41,42-44).
Il ciclo catalitico di CYP2E1 porta alla produzione di grandi quantità di intermedi reattivi dell'ossigeno, quali il radicale superossido e il perossido di idrogeno. Ciò può essere importante nei meccanismi di danno epatico alcol-correlato che coinvolgono lo stress ossidativo (45).
Il CYP2E1 è caratterizzato da un'attività basale continua e, a differenza di altri enzimi, può mantenere una certa attività anche in assenza di un substrato da metabolizzare. Durante questo funzionamento continuo, l'enzima consuma ossigeno ed energia (NADPH), rilasciando spontaneamente radicali liberi dell'ossigeno (ROS), in un processo biochimico noto come disaccoppiamento catalitico. (Fig. 3)

In condizioni normali, il ferro presente nel gruppo eme dovrebbe utilizzare l'ossigeno per ossidare un substrato. L'assunzione di etanolo aumenta drasticamente il rischio di produrre radicali liberi attraverso due meccanismi principali:

1) INDUZIONE ENZIMATICA: l'alcol agisce come induttore del CYP2E1. L'organismo risponde all'assunzione di grandi quantità di alcol aumentando la stabilità e la sintesi di questo enzima. Il fegato si ritrova quindi con una quantità elevata di CYP2E1, superiore alla norma, che aumenta la produzione di radicali liberi.

2) INSTABILITÀ DEL LEGAME CON L'ALCOL: le piccole dimensioni della molecola di etanolo non le permettono di interagire in modo ottimale con il sito attivo dell'enzima. Di conseguenza, il complesso tra il Fe e l'ossigeno viene reso instabile e incompleto, aumentando il numero di radicali liberi dell'ossigeno.

Oltre all'adattamento del sistema nervoso centrale, gli alcolisti mostrano spesso un aumento della velocità di eliminazione dell'etanolo dal sangue. Questo fenomeno rappresenta una forma di tolleranza o adattamento metabolico.

I meccanismi proposti sono:

- La capacità dei sistemi navetta e il trasporto degli equivalenti riducenti nei mitocondri non sono alterati dal consumo cronico di alcol.
- Ipotesi dello "stato ipermetabolico": variazioni nei livelli degli ormoni tiroidei aumentano l'attività dell'ATPasi Na^+/K^+-dipendente, con conseguente incremento dei livelli di ADP. Ciò aumenta il consumo di ossigeno mitocondriale, incrementando quindi la riossidazione del NADH.

L'aumento del consumo di ossigeno può causare ipossia, in particolare negli epatociti della zona tre dell'acino epatico, la regione in cui origina la tossicità dell'alcol (ipotesi dell'ipossia centrolobulare).

· I livelli di CYP2E1 aumentano dopo il trattamento cronico con alcol. Poiché CYP2E1 è il citocromo P450 più attivo nell'ossidazione dell'etanolo, questo può svolgere un ruolo importante nella tolleranza metabolica.

· L'etanolo, forse attraverso l'aumento dei livelli di endotossine, può attivare cellule non parenchimali, come le cellule di Kupffer, inducendole a rilasciare mediatori (citochine e prostaglandine) che stimolano il consumo di ossigeno – e quindi la riossidazione del NADH – da parte delle cellule parenchimali. (41,46,47)

Il cosiddetto aumento rapido del metabolismo dell'alcol (SIAM) si riferisce a un incremento della velocità di metabolismo dell'etanolo entro poche ore dalla somministrazione di alcol. I meccanismi responsabili del SIAM sono piuttosto complessi e sembrano coinvolgere tre principali vie: il mitocondrio, il perossisoma e l'attivazione delle cellule di Kupffer mediata da endotossine (48).

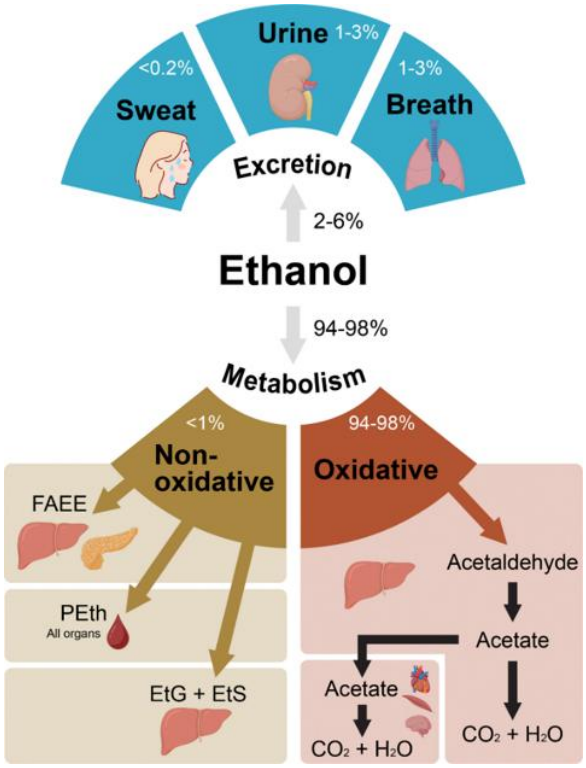


Figura 3. Metabolismo dell'etanolo nell'organismo
Il 94% dell'etanolo viene eliminato attraverso le vie metaboliche citate nel capitolo. Il restante 6% viene eliminato tramite urine, respiro e sudore.

2.6 ALTRI PERCORSI

1) L'etanolo può reagire con l'acido glucuronico per formare l'etilglucuronide. Tali coniugati solubili vengono facilmente escreti. La disponibilità dei cofattori e la scarsa affinità per l'alcol della maggior parte degli enzimi di coniugazione limitano questi percorsi. L'etilglucuronide (49) è un metabolita diretto dell'etanolo, non volatile e idrosolubile. Può essere rilevato nei fluidi corporei, nei tessuti, nel sudore e nei capelli per un periodo prolungato dopo che l'alcol è stato eliminato dall'organismo. Ciò ha portato alla proposta che l'etilglucuronide possa essere utilizzato come marcatore del consumo di alcol o della ricaduta negli alcolisti. L'etilglucuronide non è rilevabile nei soggetti astinenti, non bevitori o astemi ed è quindi specifico del consumo di alcol.
2) Le sintasi degli esteri etilici degli acidi grassi catalizzano la reazione tra etanolo e un acido grasso per produrre un estere etilico dell'acido grasso. Queste sintasi sono presenti nella maggior parte dei tessuti, in particolare nel fegato e nel pancreas, organi maggiormente suscettibili alla tossicità dell'alcol. Questi esteri vengono sintetizzati nel reticolo endoplasmatico, trasportati alla membrana plasmatica e successivamente rimossi dalla cellula mediante il legame con lipoproteine e albumina, che ne consentono il trasporto nella circolazione.

Gli esteri etilici degli acidi grassi possono essere tossici, inibendo la sintesi del DNA e delle proteine. Quando il metabolismo ossidativo dell'etanolo è bloccato, aumenta la produzione di esteri etilici degli acidi grassi. Questi esteri possono essere rilevati nel sangue anche quando l'alcol non è più presente e, pertanto, la loro rilevazione può fungere da marcatore dell'assunzione di alcol (49).

3. DANNO SUGLI ORGANI

L'esposizione cronica all'alcol rappresenta uno dei principali fattori di rischio per il danno multiorgano. Il principale bersaglio dell'etanolo è il fegato, ma tutti i danni si estendono a tutto l'organismo: sistema cardiovascolare, tratto gastrointestinale, sistema nervoso centrale (encefalo e cervelletto), reni, muscolo scheletrico, contribuendo a un quadro patologico complesso e progressivo. L'alcol, una volta assorbito, interferisce con l'omeostasi cellulare, altera i meccanismi di difesa tissutale e innesca processi infiammatori degenerativi in tutto l'organismo.

3.1 FEGATO

Il fegato è il più grande organo viscerale solido e la ghiandola più voluminosa del corpo umano. Svolge molti ruoli, tra cui la produzione della bile per la digestione, il metabolismo, la detossificazione di sostanze tossiche, farmaci o alcol, e la funzione di riserva per vitamine e ferro. Il fegato costituisce il principale sito di metabolismo dell'etanolo e, perciò, subisce il più elevato grado di danno tissutale derivante dal consumo eccessivo di alcol.

L'uso cronico di alcol danneggia progressivamente il fegato, causando:

- Steatosi: deposizione di grasso inizialmente negli epatociti che circondano la vena centrale del fegato (epatociti perivenulari), poi negli epatociti mid-lobulari e infine negli epatociti che circondano i rami della vena porta (epatociti periportali).
- Fibrosi: deposizione di quantità anomale di proteine della matrice extracellulare. Inizialmente, i pazienti presentano una fibrosi pericellulare attiva che può progredire fino allo stadio terminale, la cirrosi.
- Epatite alcolica: è la forma più grave e infiammatoria di danno epatico, caratterizzata da epatociti gonfi e in via di morte, infiltrazione neutrofila e sviluppo di aggregati insolubili di proteine chiamati corpi di Mallory-Denk all'interno degli epatociti. L'attivazione delle cellule di Kupffer (KC), i macrofagi residenti nel fegato, è centrale nello sviluppo dell'epatite.

3.1.1 STEATOSI

L'etanolo viene metabolizzato principalmente nelle cellule parenchimali del fegato, gli epatociti (che rappresentano circa il 70% della massa epatica). Essi esprimono i livelli più elevati dei principali enzimi deputati all'ossidazione dell'etanolo: l'alcol deidrogenasi (ADH) nel citosol, il citocromo P4502E1 (CYP2E1) nel reticolo endoplasmatico liscio (ER) e le catalasi nei perossisomi. Le catalasi svolgono una funzione minore nel fegato, mentre sono maggiormente espresse e svolgono un ruolo più rilevante nell'encefalo.

L'alcol deidrogenasi raggiunge la sua velocità massimale a livelli circolanti di alcol molto al di sotto delle concentrazioni che causano intossicazione. L'ossidazione dell'etanolo catalizzata dall'ADH utilizza come cofattore il NAD^+ (nicotinammide adenina dinucleotide) e genera NADH, la forma ridotta del NAD^+, e acetaldeide. L'acetaldeide è altamente tossica e reattiva e può legare covalentemente proteine, lipidi e acidi nucleici, formando addotti di acetaldeide che possono modificare la struttura e la funzione di queste macromolecole.

Gli epatociti ossidano rapidamente l'acetaldeide all'interno dei mitocondri, tramite l'enzima aldeide deidrogenasi 2 (ALDH2) e il cofattore NAD^+, generando NADH e acetato. L'acetato può diffondere nel circolo sanguigno per essere utilizzato in altri processi metabolici. L'aumentata produzione di NADH, derivante dalle reazioni di ossidazione catalizzate dagli enzimi prima citati, riduce il normale rapporto NAD^+/NADH all'interno degli epatociti, noto come stato redox cellulare. Tale alterazione induce cambiamenti metabolici, spostando il metabolismo da processi ossidativi verso processi di sintesi riduttiva e favorendo la formazione di acidi grassi, che contribuiscono allo sviluppo della steatosi epatica.

Il CYP2E1 possiede una capacità di legame per l'etanolo inferiore rispetto all'alcol deidrogenasi e presenta un Km circa 10 volte superiore a quello dell'ADH. È anche un enzima inducibile e la sua espressione negli epatociti aumenta durante il consumo cronico di etanolo. L'etanolo, interagendo con la proteina CYP2E1, induce quest'ultima ad assumere una conformazione che resiste alla degradazione tramite il sistema ubiquitina-proteasoma, con conseguente accumulo dell'enzima CYP2E1.

L'induzione di questo enzima comporta diversi effetti rilevanti nei forti bevitori:

1) TOLLERANZA METABOLICA: siccome una maggiore quantità di CYP2E1 ossida l'etanolo, i forti bevitori necessitano di quantità più elevate di alcol per raggiungere il livello di intossicazione che in precedenza ottenevano con dosi inferiori.

2) PERICOLO METABOLICO EPATICO: l'accelerazione del metabolismo dell'alcol, dovuta all'aumento di CYP2E1, produce più acetaldeide e genera quantità maggiori di specie reattive dell'ossigeno (ROS), tra cui radicali

idrossietilici (forme radicaliche derivate dall'etanolo), anioni superossido (O_2^-) e radicali idrossilici (•OH).
La generazione continua di queste molecole reattive porta a una condizione di stress ossidativo; in tale circostanza, la velocità di produzione di ROS supera la capacità del fegato di neutralizzarli mediante antiossidanti naturali, come il glutatione e le vitamine E, A e C, o di eliminarli tramite enzimi antiossidanti. Lo stress ossidativo è ulteriormente amplificato quando i ROS generati subiscono reazioni secondarie con proteine e lipidi insaturi, portando alla formazione di lipoperossidi che, a loro volta, interagiscono con proteine e acetaldeide per formare addotti più voluminosi, capaci di indurre una risposta immunitaria, come gli addotti malondialdeide-acetaldeide (MAA).
Gli epatociti interagiscono con le cellule non parenchimali tramite mediatori solubili e mediante il contatto diretto cellula-cellula; ogni tipo cellulare epatico svolge un ruolo specifico nella fisiologia del fegato, ma anche nell'inizio e nella perpetuazione del danno epatico. Alcune delle cellule non parenchimali sono rappresentate dalle cellule di Kupffer (KC), dalle cellule endoteliali sinusoidali, dalle cellule stellate epatiche (HSC) e dai linfociti associati al fegato.
L'aumento della sintesi lipidica deriva da una maggiore espressione di enzimi lipogenici e di alcune citochine, codificati da geni regolati da due fattori di trascrizione:
· SREBP-1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein-1)
· Egr-1 (Early Growth Response-1)
Entrambi regolano principalmente la sintesi dei lipidi e degli acidi grassi, oltre a controllare il metabolismo del colesterolo epatico. Nei forti bevitori, l'ossidazione dell'etanolo altera profondamente il metabolismo lipidico epatico, convertendo il fegato da organo "brucia-lipidi" a organo "immagazzina-lipidi". In questi soggetti, l'etanolo induce una traslocazione di SREBP-1c dal reticolo endoplasmatico, dove si trova in forma inattiva in condizioni di astinenza da alcol, all'apparato di Golgi, dove subisce una maturazione proteolitica che porta alla formazione della sua forma attiva. Questo prodotto attivo penetra nel nucleo e aumenta l'espressione di geni lipogenici. (Fig.4)
Egr-1, invece, controlla l'espressione di geni che rispondono allo stress cellulare. Viene attivato molto precocemente dopo la somministrazione di etanolo e può quindi contribuire a regolare anche l'espressione del gene SREBP-1c. Egr-1 si lega ai promotori di geni rilevanti per il danno epatico indotto da alcol e per la steatosi; tra questi riveste particolare importanza il gene che codifica per TNFα, una citochina coinvolta nei processi infiammatori e metabolici associati al danno epatico.

Il tessuto adiposo, oltre alla aumentata lipogenesi epatica, contribuisce allo sviluppo della steatosi. Rappresenta un importante deposito energetico in grado di immagazzinare sotto forma di grasso le calorie in eccesso derivanti dall'assunzione alimentare. Questo grasso, altamente energetico, può essere utilizzato per compensare le richieste energetiche durante periodi di scarsa disponibilità energetica, come il digiuno, o di elevato consumo calorico, ad esempio durante l'esercizio fisico.
Il consumo di etanolo riduce la massa del tessuto adiposo aumentando la lipolisi; gli acidi grassi rilasciati vengono captati dal fegato e successivamente esterificati, aggravando l'accumulo di grasso epatico.
Nel processo biologico della steatosi epatica è fondamentale una corretta degradazione dei lipidi epatici, mentre l'alcol rallenta il loro smaltimento. La maggior parte di essi è immagazzinata negli epatociti all'interno di gocciole lipidiche; queste strutture devono essere prima degradate per liberare successivamente i lipidi destinati all'ossidazione.
Questo processo avviene tramite la lipofagia, una forma specializzata di autofagia, il meccanismo intracellulare che degrada componenti citoplasmatici. Durante la lipofagia, le gocciole lipidiche vengono inglobate all'interno di vacuoli delimitati da una doppia membrana, chiamati autofagosomi. Questi vacuoli trasportano il contenuto lipidico ai lisosomi, dove esso viene degradato da enzimi lipolitici, liberando acidi grassi liberi che vengono poi sottoposti a β-ossidazione all'interno dei mitocondri.
I tassi di autofagia vengono ridotti dal consumo cronico di etanolo, almeno in parte perché si ritiene che l'etanolo causi una biogenesi lisosomiale difettosa: esso determina la formazione di un numero minore di lisosomi, peraltro difettosi, rallentando così la degradazione delle gocciole lipidiche nel fegato steatosico.
L'alcol, inoltre, riduce i tassi di β-ossidazione per i seguenti motivi:
1) L'aumentata produzione di NADH derivante dall'ossidazione dell'etanolo inibisce la β-ossidazione mitocondriale.
2) L'acetaldeide generata dal metabolismo dell'etanolo inattiva il recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi alfa (PPAR-α), un fattore di trascrizione che regola l'espressione dei geni coinvolti nel trasporto e nell'ossidazione degli acidi grassi. L'acetaldeide si lega covalentemente a questo fattore di trascrizione, impedendogli di riconoscere e/o legarsi alle sequenze promotrici dei geni regolati da PPAR-α.
3) La capacità di generare energia da parte dei mitocondri viene compromessa dall'ossidazione cronica dell'etanolo, che provoca depolarizzazione mitocondriale e alterazioni della membrana, con conseguente riduzione dell'efficienza dei processi metabolici mitocondriali, compresa la β-ossidazione.

4) Il consumo di etanolo riduce la produzione dell'ormone adiponectina, secreto dagli adipociti, che regola il metabolismo degli zuccheri e dei grassi.
Il fegato esporta trigliceridi e colesterolo esclusivamente come componenti delle particelle di lipoproteine a densità molto bassa (VLDL); perciò, qualsiasi compromissione nella sintesi o nell'esportazione di queste particelle contribuisce all'accumulo di lipidi all'interno degli epatociti. I trigliceridi sono immagazzinati nelle goccioline lipidiche citoplasmatiche; essi devono prima essere sottoposti a lipolisi e successivamente riesterificati per costituire i trigliceridi delle VLDL.
L'alcol induce una diminuzione della sintesi di un costituente essenziale delle VLDL, causando una ridotta secrezione di queste ultime. Questo fenomeno è implicato nello sviluppo e nella progressione della steatosi alcolica.

3.1.2 EPATITE

L'epatite alcolica si manifesta in una quota significativa degli individui con una storia di abuso cronico di alcol. Essa rappresenta una forma grave di malattia epatica alcol-correlata (ALD) ed è associata a un'elevata mortalità a breve termine.
I macrofagi, cellule immunitarie residenti e infiltranti, svolgono ruoli fondamentali nell'induzione e nella progressione dell'infiammazione epatica. Le cellule di Kupffer (KC), macrofagi residenti nel fegato, rappresentano una popolazione importante delle cellule non parenchimali epatiche. Risiedono nei sinusoidi epatici e costituiscono una prima linea di difesa, agendo come cellule dell'immunità innata. I macrofagi infiltranti, invece, vengono reclutati nel fegato a partire da precursori circolanti derivati dal midollo osseo e possono differenziarsi in risposta ai segnali presenti durante l'infiammazione.
La capacità dei macrofagi di regolare l'infiammazione dipende dalla loro polarizzazione, ossia dal loro stato funzionale. Tradizionalmente vengono distinti in fenotipi M1 (prevalentemente proinfiammatorio) e M2 (prevalentemente associato a funzioni antinfiammatorie e riparative). La polarizzazione verso uno dei due fenotipi dipende dal microambiente: fattori di crescita circolanti, citochine, molecole associate a pattern molecolari associati ai patogeni (PAMP) o a pattern molecolari associati a danno (DAMP). I PAMP sono segnali molecolari di origine microbica che attivano il sistema immunitario innato legandosi a specifici recettori chiamati PRR (Pattern Recognition Receptors), mentre i DAMP sono molecole endogene rilasciate o prodotte da cellule dell'ospite danneggiate, stressate o in seguito a morte cellulare.
Poiché il fegato è esposto a numerosi antigeni e prodotti microbici provenienti dall'intestino tramite la circolazione portale, deve essere protetto dall'attivazione di risposte immunitarie inappropriate. Per questo motivo le cellule di Kupffer possiedono proprietà tollerogeniche, cioè contribuiscono a mantenere una

condizione di tolleranza nei confronti di numerosi antigeni presenti fisiologicamente nella circolazione portale. Le KC possono modulare lo sviluppo dell'infiammazione in base alla loro capacità di indurre o sopprimere risposte proinfiammatorie. Questi effetti dipendono dallo stadio e dalla gravità dell'epatite alcolica: nei casi più gravi, le KC possono assumere un fenotipo prevalentemente M1, proinfiammatorio, mentre in condizioni caratterizzate dalla risoluzione dell'infiammazione possono assumere caratteristiche maggiormente riconducibili al fenotipo M2, antinfiammatorio. Un'esposizione eccessiva all'alcol può indurre una transizione delle cellule di Kupffer verso un fenotipo M1 e quindi proinfiammatorio. Le KC, in quanto importanti cellule coinvolte nell'induzione dell'infiammazione, rilasciano numerose citochine proinfiammatorie (tra cui TNFα), interleuchine e chemochine che richiamano cellule immunitarie dalla circolazione. Inoltre, le KC costituiscono una fonte importante di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che aggravano lo stress ossidativo epatico.

Nei soggetti con disturbo da uso di alcol, uno dei principali fattori che contribuiscono all'attivazione dell'infiammazione epatica è l'endotossina, chiamata anche lipopolisaccaride (LPS), un componente della parete cellulare dei batteri Gram-negativi che trasloca dal lume intestinale alla circolazione portale fino a raggiungere il fegato. Il consumo eccessivo e cronico di alcol può favorire l'endotossiemia (presenza di LPS nel sangue) attraverso due meccanismi principali:

· Alterazione della composizione del microbiota intestinale e crescita di alcune popolazioni batteriche

· Aumento della permeabilità intestinale

Il LPS viene riconosciuto principalmente attraverso il recettore Toll-like 4 (TLR4) con la partecipazione di CD14 e di altre molecole accessorie, presenti sulla superficie delle cellule di Kupffer. Il legame attiva le KC, inducendo la produzione di citochine proinfiammatorie e favorendo la formazione di radicali liberi attraverso l'attivazione della NADPH ossidasi e di altri sistemi coinvolti nello stress ossidativo. Le specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto risultanti promuovono il rilascio di citochine proinfiammatorie, che a loro volta aumentano l'attivazione dell'inflammasoma nelle KC e la secrezione di chemochine che richiamano cellule immunitarie circolanti nel fegato.

Gli inflammasomi sono complessi multiproteici del sistema immunitario innato che regolano l'attivazione della caspasi-1 e inducono risposte infiammatorie in risposta a patogeni microbici, molecole derivate da cellule dell'ospite danneggiate e insulti tossici, come l'esposizione all'alcol. La caspasi-1 è un enzima (una proteasi) che regola l'infiammazione, promuovendo la maturazione di specifiche

molecole proinfiammatorie dalle loro forme inattive alle forme biologicamente attive.
Un altro fattore aggravante dell'infiammazione epatica sono gli addotti MAA, prodotti negli epatociti esposti all'alcol. Gli addotti malondialdeide-acetaldeide (MAA) sono complessi molecolari stabili che si formano quando acetaldeide (AA) e malondialdeide (MDA), prodotti in condizioni di elevato stress metabolico e ossidativo, reagiscono con le proteine. Questi addotti vengono internalizzati tramite recettori scavenger presenti sulle KC, amplificando ulteriormente la risposta proinfiammatoria. Inoltre, poiché i macrofagi possono esprimere sistemi enzimatici coinvolti nel metabolismo dell'etanolo, tra cui CYP2E1, l'induzione dello stress ossidativo dovuta all'esposizione all'alcol può attivare il rilascio macrofago-dipendente di citochine proinfiammatorie, tra cui TNFα. Sebbene gli epatociti siano normalmente relativamente resistenti agli effetti citotossici del TNFα, l'esposizione all'alcol può sensibilizzarli alla citochina, favorendo l'apoptosi. La conseguente liberazione di piccole vescicole (tra cui vescicole extracellulari) dagli epatociti morenti fornisce segnali di attivazione alle KC. Gli epatociti apoptotici vengono fagocitati dalle KC, modulandone lo stato di attivazione e contribuendo all'intensificazione dell'infiammazione.
Il rilascio di chemochine associato all'infiammazione richiama nel fegato macrofagi circolanti, linfociti T e neutrofili (che rappresentano un'ulteriore fonte di specie reattive dell'ossigeno). Queste cellule immunitarie, attraverso la secrezione di citochine e chemochine proinfiammatorie e mediante diversi meccanismi citotossici, amplificano la morte degli epatociti e la persistenza dell'epatite alcolica.
Il ruolo duale delle KC nella regolazione dell'infiammazione non riguarda solo la produzione di sostanze proinfiammatorie. Nella fase di risoluzione dell'infiammazione, le KC producono anche mediatori coinvolti nei processi di riparazione e risoluzione. Le cellule stellate epatiche (HSC) partecipano a questi processi e svolgono un ruolo fondamentale nella risposta al danno tissutale. Tuttavia, la loro attivazione persistente può favorire la produzione di matrice extracellulare e quindi la progressione della fibrosi. Il transforming growth factor-β1 (TGF-β1) rappresenta uno dei principali mediatori coinvolti nell'attivazione delle HSC e nella promozione della fibrogenesi.

3.1.3 FIBROSI

Gli attori principali dello sviluppo della fibrosi sono le cellule stellate epatiche (HSC), che risiedono nello spazio di Disse (compartimento extracellulare situato tra le cellule endoteliali dei sinusoidi epatici e gli epatociti) in uno stato quiescente, con il compito di immagazzinare lipidi sotto forma di esteri del retinile.

In seguito a un danno epatico, le HSC vanno incontro a un complesso processo di attivazione e diventano la principale fonte dell'aumentata e anomala deposizione di componenti della matrice extracellulare che caratterizza la fibrosi.
Le HSC attivate contribuiscono anche alla risposta infiammatoria, coordinando il reclutamento e la stimolazione dei leucociti mediante il rilascio di chemochine e citochine proinfiammatorie, oltre a esprimere molecole di adesione. I leucociti, a loro volta, non solo attaccano e distruggono gli epatociti, ma attivano sia le HSC quiescenti sia quelle già attivate, aggravando ulteriormente la risposta fibrogenica.
La fibrosi epatica è una risposta di riparazione del tessuto transitoria e reversibile, che può essere riportata verso condizioni di normalità in alcuni pazienti se l'assunzione di alcol cessa. Tuttavia, se il consumo continua, l'infiammazione cronica e la fibrogenesi sostenuta progrediscono, determinando la sostituzione del parenchima epatico con tessuto cicatriziale che compromette gravemente l'architettura vascolare del fegato. La principale caratteristica patologica della cirrosi è la formazione di noduli rigenerativi di parenchima epatico circondati da setti fibrosi. Lo sviluppo della cirrosi procede da una fase compensata, in cui una parte del fegato rimane funzionalmente sufficiente a compensare le regioni danneggiate, a una fase scompensata, in cui il tessuto cicatriziale compromette diffusamente l'architettura e la funzione dell'organo. Quest'ultima è caratterizzata dallo sviluppo di ipertensione portale e/o insufficienza epatica.
FATTORI INFLUENZANTI
Solo circa il 35% dei bevitori problematici sviluppa una malattia epatica avanzata; ciò è dovuto alla presenza di vari modificatori che possono esacerbare, rallentare o prevenire la progressione dell'ALD (malattia epatica associata all'alcol):

- PATTERN DI CONSUMO E TIPO DI BEVANDA: il pattern di assunzione è importante nel determinare la progressione della malattia, ad esempio in relazione al fatto che l'alcol venga consumato durante i pasti o al di fuori di essi, e alla presenza di episodi ricorrenti di binge drinking. In Italia, un drink standard contiene circa 12 g di etanolo e corrisponde alle seguenti bevande: un bicchiere di vino da 125 ml (circa 12°), una lattina di birra da 330 ml (4,5°) oppure uno shot di superalcolico da 40 ml (40°). Un'assunzione di 40–80 g di etanolo al giorno per gli uomini e di 20–40 g al giorno per le donne, protratta per 10–12 anni, rappresenta un predittore generale di forme più severe di ALD, incluse steatoepatite alcolica, fibrosi e cirrosi.
- GENERE: i dati epidemiologici mostrano che le donne sono più suscettibili al danno epatico correlato all'alcol rispetto agli uomini. Ciò sembra essere correlato a concentrazioni ematiche di alcol più elevate nelle donne rispetto agli uomini che ingeriscono la stessa quantità di alcol, a causa della minore

proporzione di acqua corporea nelle donne rispetto agli uomini di pari peso. Sono stati inoltre riportati livelli inferiori di metabolismo di primo passaggio dell'etanolo nel tratto gastrointestinale nelle donne rispetto agli uomini. Questo deficit consente a quantità maggiori di etanolo di raggiungere la circolazione portale, esponendo il fegato femminile a concentrazioni più elevate di etanolo. Inoltre, differenze legate al sesso nella sensibilità delle cellule di Kupffer all'endotossina e nelle risposte infiammatorie epatiche sono state associate a una maggiore suscettibilità alla progressione dell'ALD nelle donne rispetto agli uomini.

- ETÀ: non è completamente chiaro in che modo l'età modifichi la progressione dell'ALD. Tuttavia, gli adulti più anziani (>65 anni) sono maggiormente vulnerabili e mostrano un maggiore grado di compromissione indotta dall'etanolo rispetto ai soggetti più giovani.
- GENETICA: studi di associazione sull'intero genoma hanno identificato specifici marcatori genetici (cioè polimorfismi a singolo nucleotide) in geni che codificano enzimi coinvolti nel metabolismo dell'alcol, citochine ed enzimi antiossidanti, correlati alla progressione dell'ALD.
- FATTORI NUTRIZIONALI: il grasso alimentare è un macronutriente e un modificatore dietetico dell'ALD. Nei roditori, i grassi saturi sembrano proteggere dal danno epatico indotto dall'alcol, mentre i grassi insaturi arricchiti in acido linoleico favorirebbero tale danno.
- FARMACI: alcuni farmaci interagiscono con l'alcol aumentando l'epatotossicità. Ad esempio, l'epatotossicità da paracetamolo può essere aggravata dall'abuso di alcol.
- OBESITÀ: studi basati sulla popolazione hanno indicato una correlazione significativa tra il rischio di danno epatico associato al consumo di alcol e un elevato indice di massa corporea.
- FUMO: il fumo di sigaretta può influenzare negativamente alcune funzioni epatiche ed è associato a un rischio più elevato di cirrosi alcolica.
- INFEZIONI VIRALI: il decorso delle infezioni virali da epatite C (HCV) e da epatite B (HBV) è aggravato nei pazienti che abusano di alcol, causando una rapida progressione verso fibrosi, cirrosi e persino carcinoma epatocellulare. Sono stati suggeriti diversi meccanismi comuni tra l'infezione virale e il danno indotto dall'alcol; tuttavia, i meccanismi esatti responsabili di questa rapida progressione della malattia non sono completamente compresi.

3.1.4 HCV

L'HCV (Hepatitis C Virus) è il virus responsabile dell'epatite C: un'infezione che colpisce principalmente il fegato. Si trasmette tramite scambio di siringhe o oggetti non sterilizzati, trasfusioni o interventi eseguiti senza controlli e raramente dalla madre al figlio durante la nascita. Se non curato può portare a fibrosi e cirrosi epatica, insufficienza epatica ed epatocarcinoma (tumore del fegato). HCV e alcol rappresentano due importanti cause di malattia epatica a livello mondiale. La concomitanza di infezione da HCV e abuso di alcol aumenta significativamente il rischio di sviluppare un danno epatico cronico. Alcuni studi riportano che il 16,9% dei casi di infezione da HCV progredisce verso la cirrosi epatica. Nei soggetti HCV-positivi che abusano di alcol, la prevalenza di cirrosi è ancora più elevata, pari al 27,2%.

Un'assunzione quotidiana di 80 grammi di alcol aumenta il rischio di carcinoma epatico di 5 volte rispetto ai non bevitori, mentre il consumo pesante di alcol in individui infetti da HCV aumenta ulteriormente e in modo marcato il rischio di carcinoma rispetto ai soggetti non infetti.

Esistono molteplici meccanismi attraverso i quali l'alcol potenzia la patogenesi dell'infezione da HCV. Ad esempio, le proteine virali dell'HCV inducono stress ossidativo legandosi alle membrane esterne dei mitocondri, alterandone la funzione e aumentando la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), come il superossido. Associata alla deplezione di glutatione indotta dall'etanolo e alla soppressione dell'attività del proteasoma mediata dai ROS, questa condizione compromette la vitalità cellulare, causando apoptosi degli epatociti. Lo stress ossidativo indotto dall'etanolo provoca inoltre mutazioni nel genoma dell'HCV che aumentano la resistenza al trattamento con interferone (IFN), storicamente utilizzato come terapia per l'HCV. Solo il 9% dei soggetti infetti da HCV con disturbo da uso di alcol risponde alla terapia con IFNα.

I metaboliti dell'etanolo sembrano stimolare la replicazione dell'HCV. Le cellule di epatoma positive per CYP2E1 esposte all'etanolo mostrano un aumento dell'RNA dell'HCV. Tuttavia, tale incremento è sostenuto solo temporaneamente poiché queste cellule fortemente infette muoiono infine per apoptosi. I frammenti cellulari risultanti (corpi apoptotici) contengono particelle infettive di HCV che diffondono il virus alle cellule non infette, inducendo la produzione di citochine proinfiammatorie da parte delle cellule di Kupffer fagocitanti. Oltre ai corpi apoptotici, un altro tipo di vescicole derivate dalle cellule, gli esosomi rilasciati da cellule morte, aumenta la replicazione intracellulare dell'HCV nelle cellule vicine attraverso un microRNA esosomiale (miRNA-122). Poiché l'esposizione all'etanolo aumenta anche i livelli epatici di miRNA-122, la replicazione dell'HCV nei bevitori problematici è probabilmente amplificata.

L'immunità innata rappresenta la prima linea di difesa antivirale nel fegato. L'HCV aggira questa difesa e il metabolismo dell'etanolo ne potenzia l'azione. Ad esempio, l'attivazione della produzione antivirale di IFNβ nelle cellule epatiche avviene tramite la via del fattore regolatore dell'interferone 3, che richiede la partecipazione di una proteina chiamata MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein). L'HCV elude questa protezione dell'immunità innata scindendo MAVS, e il metabolismo dell'etanolo amplifica ulteriormente questo clivaggio.

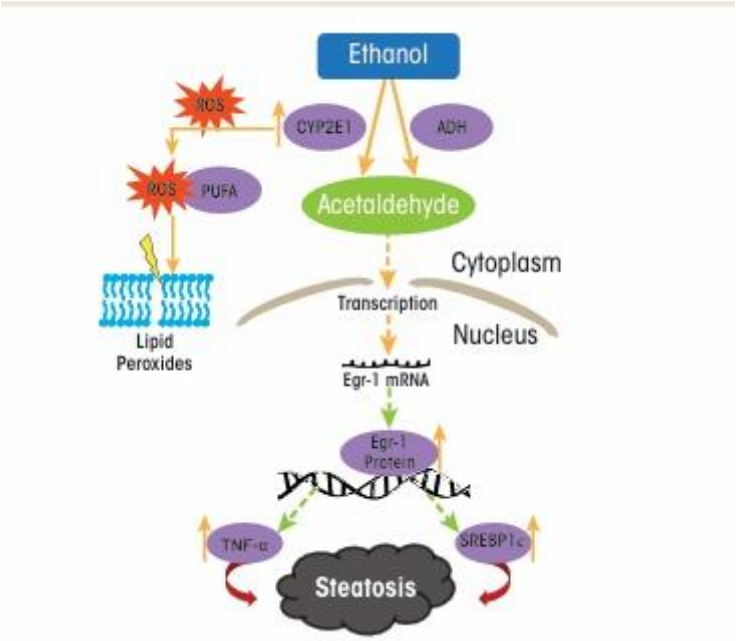


Figura 4. Meccanismo attraverso il quale l'ossidazione dell'etanolo regola Egr-1 e SREBP-1c per migliorare la lipogenesi.

3.1.5 STRATEGIE TERAPEUTICHE

Non esistono attualmente farmaci specificamente approvati dalla FDA esclusivamente per il trattamento dell'ALD. Le strategie terapeutiche attualmente utilizzate per una gestione ottimale dell'ALD sono:

- ASTINENZA: è considerata la terapia più efficace nei pazienti con ALD; può favorire la regressione della steatosi alcolica e migliora la sopravvivenza dei pazienti cirrotici, in particolar modo quando viene combinata con modifiche dello stile di vita (dieta e interventi comportamentali).
- CORTICOSTEROIDI: il trattamento con corticosteroidi, incluso l'uso di prednisolone, è stato ampiamente utilizzato, soprattutto nei casi di epatite alcolica moderata o grave, grazie alla loro capacità di sopprimere la risposta immunitaria e la produzione di citochine proinfiammatorie. Nonostante ciò, gli esiti terapeutici sono stati variabili.

- INTEGRATORI NUTRIZIONALI: un fattore che accomuna quasi tutti i pazienti con epatite alcolica grave e cirrosi è la malnutrizione, che può contribuire allo sviluppo di complicanze quali sanguinamento varicoso, ascite, infezioni, encefalopatia e sindrome epatorenale. In alcuni casi si ritiene che carenze di micronutrienti (ad esempio folati, vitamina B6 e vitamina A) e minerali (selenio, zinco, rame e magnesio) contribuiscano alla patogenesi dell'epatite. I pochi studi clinici disponibili suggeriscono che la supplementazione di zinco potrebbe essere un approccio terapeutico efficace anche nell'uomo, poiché la funzione epatica di pazienti con ALD e HCV è migliorata con 50 mg di zinco elementare. Si raccomanda inoltre un apporto proteico giornaliero di 1,5 g per kg di peso corporeo e 35–40 kcal per kg di peso corporeo.
- TRAPIANTO DI FEGATO: rimane lo standard terapeutico per i pazienti con malattia epatica allo stadio terminale. Alcuni pazienti con ALD non vengono inseriti in lista per il trapianto ortotopico di fegato per motivi quali consumo continuato di alcol, miglioramento della funzione epatica dopo astinenza e maggiore incidenza di tumori delle vie aeree superiori e del tratto digerente superiore. Di conseguenza, i candidati al trapianto con ALD vengono spesso sottoposti a screening per le neoplasie più comuni e devono affrontare una valutazione medica e psichiatrica formale. Il criterio dei sei mesi di astinenza come requisito assoluto per il trapianto è stato progressivamente rivalutato e non rappresenta necessariamente un requisito universale in tutti i protocolli. Gli interventi post-trapianto sono estremamente importanti per supportare il mantenimento dell'astinenza.
- RIMEDI NON CONVENZIONALI ED ERBORISTICI: i pazienti spesso ricorrono a terapie naturali ed erboristiche per il loro potenziale effetto epatoprotettivo. Un sondaggio statunitense ha rivelato che il 41% dei pazienti con malattia epatica utilizza qualche forma di medicina complementare e alternativa. Le erbe più comunemente impiegate sono gli estratti dei semi di cardo mariano e l'aglio; anche ginseng, tè verde, ginkgo, echinacea ed erba di San Giovanni trovano un buon seguito. Queste ultime erbe e altre sostanze naturali, come per esempio betaina, curcumina, polifenoli del fieno greco, LIV-52 (integratore alimentare a base di cappero, cicoria, morella e arjuna), vitamine C ed E, hanno mostrato efficacia in modelli sperimentali di danno epatico alcolico, ma devono essere sottoposte a una rigorosa valutazione attraverso ampi studi clinici randomizzati e controllati (50).

Conclusione

L'abuso cronico di alcol compromette progressivamente la struttura e la funzione del fegato, passando dalla steatosi alla fibrosi fino all'epatite alcolica, in cui infiammazione, stress ossidativo e alterazioni immunitarie diventano centrali. La persistenza del danno porta alla cirrosi, caratterizzata da perdita dell'architettura epatica e insufficienza funzionale. Fattori genetici, metabolici, virali e comportamentali modulano la gravità della malattia, rendendo alcuni individui più vulnerabili. L'astinenza rimane l'intervento più efficace, mentre le terapie disponibili mirano soprattutto a contenere infiammazione e complicanze. In assenza di trattamento e modifiche dello stile di vita, l'evoluzione può essere irreversibile e potenzialmente fatale. (Fig. 5)

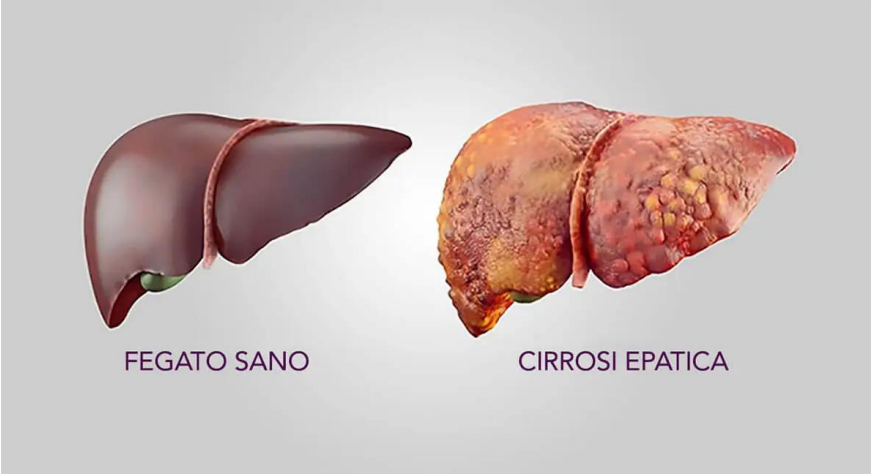


Figura 5. Fegati a confronto: fegato sano (a sinistra) e fegato colpito da cirrosi epatica.

3.2 CUORE

Nel 2019, secondo i Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 178.000 decessi negli USA sono stati legati all'uso di alcol, circa due terzi associati agli effetti cronici dell'alcol e un terzo a episodi di binge drinking (51). Più della metà degli adulti americani consuma alcol, il 17% pratica binge drinking e il 6% beve pesantemente in modo cronico (52).

L'alcol può influenzare quasi ogni sistema corporeo. Può danneggiare il sistema nervoso, contribuire alla demenza, causare neuropatia alcolica e portare alla dipendenza da alcol. Può causare ipertensione, ictus, cardiomiopatia, aritmie e malattie cardiache. L'alcol ha inoltre effetti teratogeni sul feto. Ha gravi implicazioni gastrointestinali, in particolare a livello del fegato e del pancreas, essendo un contributore significativo alla cirrosi alcolica e alla pancreatite. È associato a tumori del tratto gastrointestinale, nonché a tumori della mammella e dell'ovaio (53). Influenza il sistema endocrino agendo sull'asse ipotalamo–ipofisi–

surrene e aumenta i livelli circolanti di cortisolo, un ormone coinvolto nella risposta allo stress (54).
Sebbene alcuni studi abbiano suggerito potenziali benefici del consumo lieve-moderato di alcol sulla sensibilità all'insulina e sulla riduzione del rischio di sviluppare diabete di tipo 2, il consumo eccessivo è associato a un rischio più elevato di diabete di tipo 2 (54). Negli anni si è discusso se il consumo lieve-moderato possa avere effetti potenzialmente benefici sulla salute, in particolare nella prevenzione delle malattie cardiovascolari (CVD) (55)

3.2.1 PERTENSIONE E DISFUNZIONE ENDOTELIALE

Il consumo di alcol, nel tempo, aumenta il rischio di sviluppare ipertensione e, di conseguenza, di sviluppare malattie cardiovascolari. L'uso cronico può portare a disfunzione endoteliale, un passaggio precoce fondamentale nello sviluppo dell'aterosclerosi. Quando l'integrità dell'endotelio è compromessa da uno stressore, esso assume un fenotipo proinfiammatorio, diventa più permeabile ed è caratterizzato da un aumentato stress ossidativo (56).
Diverse quantità di alcol sono state correlate a un aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che contribuiscono alla disfunzione endoteliale e all'aterosclerosi. L'ossido nitrico, prodotto dall'endotelio, normalmente favorisce la vasodilatazione e previene l'aggregazione piastrinica; livelli elevati di alcol sembrano ridurne la biodisponibilità, compromettendo la regolazione della pressione arteriosa e favorendo l'aterosclerosi (56). Le alterazioni dell'ossido nitrico sono cruciali nel processo di disfunzione endoteliale, contribuendo a ipertensione e danno d'organo (57,58)
Al contrario, si ritiene che il consumo cronico di alcol aumenti i livelli circolanti di endotelina-1 e angiotensina II, entrambi potenti vasocostrittori che contribuiscono all'aumento della pressione arteriosa (56)
La disfunzione endoteliale porta a un aumento della permeabilità dell'endotelio, permettendo alle lipoproteine a bassa densità (LDL) di penetrare e accumularsi nello strato intimale, contribuendo alle fasi iniziali della formazione della placca aterosclerotica (59). Inoltre, la disfunzione endoteliale riduce la compliance vascolare, aumentando ulteriormente la resistenza vascolare e contribuendo all'ipertensione e al danno d'organo (57,58).
Gli effetti dell'alcol sul tono simpatico e sulla pressione sanguigna (BP) sono più complessi quando si confrontano gli effetti immediati successivi al consumo con quelli cronici che si manifestano nel corso degli anni.
Alcuni studi suggeriscono che il binge drinking serale porti a un aumento del tono simpatico la mattina successiva (60,61). Sono stati inoltre rilevati ritardi nella risposta dell'attività nervosa simpatica muscolare immediatamente dopo il

consumo di alcol, un meccanismo che normalmente contribuisce alla regolazione della pressione sanguigna (62). L'alcol aumenta la frequenza cardiaca (HR), riduce la resistenza vascolare e può ridurre la pressione sanguigna durante una sfida ortostatica (un test utilizzato per valutare come il sistema cardiovascolare reagisce al passaggio dalla posizione sdraiata a quella eretta), rendendo più probabili la sincope e risposte fisiologiche esagerate in presenza di farmaci antipertensivi (62,63).
Gli effetti ipotensivi immediati dell'alcol durano per alcune ore e rendono più pronunciati gli effetti dei bloccanti α1 (farmaci antipertensivi). La resistenza vascolare è la forza che si oppone al flusso sanguigno ed è fondamentale per il controllo della pressione arteriosa nel corpo.
L'alcol può inoltre ridurre acutamente il tono vagale, con conseguente riduzione della variabilità della frequenza cardiaca, durante il sonno e aumentare l'attività simpatica, contribuendo alla patologia associata all'alcol (64).
Esistono anche evidenze di disfunzione autonomica nei bevitori pesanti, che può contribuire a ipotensione ortostatica e sincope. Ciò non sorprende, poiché l'alcol ha effetti sul sistema nervoso sia centrale sia periferico (65). Possibili meccanismi includono la neuropatia associata all'alcol e l'alterazione del baroriflesso (64,65).
La regolazione del baroriflesso è fondamentale per mantenere l'omeostasi della BP. Una recente revisione sistematica ha rilevato anomalie nei riflessi cardiovascolari, insieme ad altri sintomi di neuropatia periferica, come la disfunzione erettile, nei consumatori cronici di alcol (65). Complessivamente, il sistema nervoso autonomo svolge un ruolo cruciale nella regolazione della BP e può essere compromesso dal consumo eccessivo di alcol.
Un altro meccanismo attraverso cui l'alcol può contribuire al rischio di ipertensione è l'aumento di peso associato al suo consumo. L'alcol può contribuire all'aumento di peso tramite l'incremento dell'apporto calorico. Inoltre, si ipotizza che la perdita di peso possa ridurre la BP sistolica negli individui ipertesi (66).
Pertanto, ridurre l'assunzione di alcol può contribuire alla perdita di peso e alla riduzione della BP nei bevitori cronici. Uno studio ha correlato una riduzione dell'assunzione di alcol con una diminuzione della BP sistolica e perdita di peso dopo solo sei settimane di riduzione dell'assunzione di alcol dell'80% (67).
Indipendentemente dal meccanismo, esiste una chiara associazione tra consumo eccessivo di alcol e ipertensione.

3.2.2 MALATTIA CORONARICA

La malattia coronarica (CAD) è una delle principali cause di morte a livello mondiale (68,69). Numerosi fattori possono contribuire al suo sviluppo e l'alcol

rappresenta un potenziale fattore di rischio o modificatore del rischio cardiovascolare.
Esiste una controversia riguardo a questa associazione, poiché la relazione tra alcol e CAD è complessa, influenzata da variabili confondenti e dipendente dalla dose. Per molti anni gli studi hanno tentato di dimostrare una relazione a J tra consumo di alcol e CAD.
Si parla di relazione a J quando tra due variabili si instaura un tipo di relazione matematica o statistica che, se rappresentata su un grafico, forma una linea simile a una "J". In questo modello, il rischio risulta elevato alle estremità della curva, con un punto di minimo rischio a livelli intermedi di esposizione.
Si tentò di dimostrare che i bevitori leggeri o moderati (circa 1–2 drink al giorno) avessero un rischio inferiore di CAD rispetto ai non bevitori (55). Non esistono trial clinici randomizzati specificamente progettati per correlare il consumo di alcol e CAD, anche a causa delle implicazioni etiche legate alla somministrazione di alcol ai partecipanti per periodi prolungati (70).
L'impossibilità di condurre tali studi rende difficile stabilire un rapporto causale e non permette di concludere che il consumo leggero di alcol sia protettivo contro la CAD. Al contrario, i bevitori pesanti hanno mostrato un rischio maggiore di sviluppare la malattia coronarica (71,72).
Oggi la discussione sulla curva a J è ancora molto dibattuta. I bevitori leggeri-moderati potrebbero avere stili di vita intrinsecamente più sani, contribuendo alla parte iniziale della curva (73,74).
La cardiomiopatia indotta da alcol (ACM) è una forma acquisita di cardiomiopatia dilatativa (DCM) derivante da un consumo prolungato ed eccessivo di alcol. Generalmente, un consumo superiore a 80 g al giorno per almeno 5 anni è associato ad ACM.
Il consumo eccessivo di alcol è stato associato a una riduzione della contrattilità miocardica, attraverso meccanismi quali stress ossidativo e apoptosi (75). L'alcol esercita effetti tossici diretti sui miociti cardiaci, conducendo ad apoptosi, fibrosi e ridotta contrattilità ventricolare in modelli animali e nell'uomo (76)
L'acetaldeide prodotta dal metabolismo dell'etanolo agisce sul reticolo sarcoplasmatico, riducendo la disponibilità di calcio e compromettendo il processo di eccitazione-contrazione del miocardio. Inoltre, contribuisce alla disfunzione mitocondriale e alla generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (77).
Uno dei più ampi studi che ha analizzato la relazione tra consumo di alcol e rimodellamento cardiaco proviene dalla Corea del Sud e include quasi 50.000 partecipanti. Lo studio ha classificato i soggetti in gruppi basati sul consumo giornaliero di alcol e ha valutato le modifiche ecocardiografiche.

I grandi bevitori (oltre 60 g al giorno) presentavano un significativo aumento dello spessore della parete ventricolare e una compromissione della funzione diastolica del ventricolo sinistro rispetto ai non bevitori (78).
Inoltre, studi di coorte su popolazioni generali, come l'HUNT (Trøndelag Health Study), hanno suggerito che un consumo lieve-moderato di alcol non fosse associato a rimodellamento cardiaco (79), mentre lo studio CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) non ha evidenziato rimodellamento avverso nei soggetti che consumavano prevalentemente vino (80).
Uno studio osservazionale retrospettivo, pubblicato nel 2025, ha analizzato oltre 3.000 soggetti appartenenti a famiglie con DCM correlata a TTNtv per identificare ulteriori fattori che contribuiscono alla malattia clinica (81).
Le varianti tronche della titina (TTNtv) sono varianti genetiche nel gene TTN, associate alla cardiomiopatia dilatativa e considerate tra le principali cause genetiche della malattia (81). La titina (TTN) è una proteina sarcomerica fondamentale che conferisce elasticità al muscolo cardiaco (82).
Vari stressori, come gravidanza, specifiche chemioterapie e consumo di alcol, sono stati sospettati come fattori ambientali in grado di aumentare il rischio in individui geneticamente suscettibili. Le associazioni più forti con lo sviluppo di DCM sono state osservate nelle popolazioni più giovani, con i giovani maschi particolarmente colpiti dall'assunzione eccessiva di alcol (83).
In tutti gli studi analizzati, il consumo cronico di alcol non ha dimostrato benefici o miglioramenti sul rimodellamento cardiaco; in alcuni casi la sospensione del consumo permetteva un ritorno verso condizioni più favorevoli, mentre in altri il danno prodotto era irreversibile.

3.2.3 FIBRILLAZIONE ATRIALE

La fibrillazione atriale (AF) è l'aritmia cardiaca più comune, caratterizzata da un'attività elettrica rapida e disorganizzata degli atri, che determina un battito cardiaco irregolare.
I pazienti con storia di fibrillazione atriale parossistica sintomatica hanno riportato l'alcol come il principale fattore scatenante dei loro sintomi (84). La relazione tra alcol e AF è complessa quando si confrontano consumi lievi o moderati con consumi eccessivi.
Studi precedenti suggerivano che un consumo basso o moderato non fosse significativamente associato allo sviluppo di fibrillazione atriale, ma uno studio del 2014 ha suggerito il contrario (85). Tale studio ha seguito oltre 79.000 persone senza storia nota di AF e ha rilevato che anche livelli modesti di consumo di alcol aumentavano il rischio di sviluppare AF (85).

Ciò che è maggiormente supportato dalla letteratura è che l'assunzione eccessiva di alcol contribuisce allo sviluppo di aritmie.
Il binge drinking può portare a un fenomeno noto come "holiday heart syndrome", in cui i pazienti sviluppano aritmie cardiache dopo episodi di consumo eccessivo. La sindrome prende il nome dal consumo elevato di alcol durante le festività e si presenta comunemente come AF (86), sebbene possano verificarsi anche altre aritmie sopraventricolari (86,87,88).
Una metanalisi ha suggerito una curva a J per le donne, ma una relazione lineare per gli uomini (89). Da questo studio si possono trarre due conclusioni:

1. Potrebbe non esistere una quantità di alcol completamente priva di rischio per gli uomini.
2. Le donne potrebbero possedere una fisiologia intrinsecamente più cardioprotettiva durante il consumo di alcol, fino al raggiungimento di una soglia oltre la quale il rischio di fibrillazione atriale aumenta (88).

La predisposizione genetica alla fibrillazione atriale (AF) è complessa; uno studio del 2020 ha suggerito che questa predisposizione potrebbe addirittura contribuire alle decisioni individuali riguardo il consumo o l'astinenza dall'alcol (89).
La riduzione dei periodi refrattari effettivi atriali (AERP) è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di fibrillazione atriale. Il periodo refrattario è l'intervallo di tempo successivo all'attivazione elettrica di una cellula durante il quale essa non può essere nuovamente attivata, oppure può esserlo solo in presenza di uno stimolo più intenso.
Una riduzione degli AERP aumenta le probabilità che impulsi elettrici rientrino in circuiti di rientro negli atri, favorendo la formazione di circuiti elettrici caotici. Diversi studi suggeriscono che l'alcol riduca gli AERP e la velocità di conduzione, predisponendo alla AF.

Conclusione

In conclusione, nonostante alcuni studi abbiano suggerito che il consumo lieve o moderato possa essere associato a effetti cardiovascolari potenzialmente favorevoli, altri hanno riportato conclusioni opposte. Le evidenze disponibili indicano invece con maggiore chiarezza che il consumo eccessivo e cronico di alcol rappresenta un importante fattore di rischio per ipertensione, disfunzione endoteliale, malattia cardiovascolare, cardiomiopatia e aritmie.

3.3 STOMACO E INTESTINO

La relazione tra alcol e tratto GI è bidirezionale: il tratto GI svolge un ruolo nell'assorbimento, nel metabolismo e persino nella produzione di alcol. L'assorbimento dell'alcol nel flusso sanguigno avviene tramite un processo chiamato diffusione semplice. Più alta è la concentrazione dell'alcol ingerito,

maggiore è la quantità assorbita dalla mucosa. Al contrario, la presenza di cibo nello stomaco riduce la velocità di assorbimento dell'alcol. Il metabolismo di primo passaggio avviene non solo nel fegato, come per la maggior parte dei nutrienti, ma anche nello stomaco e nell'intestino tenue. L'enzima alcol deidrogenasi (ADH), che media il primo passo della degradazione dell'alcol, è presente in diverse isoforme nella mucosa dello stomaco e dell'intestino tenue. L'acetaldeide prodotta dall'ossidazione dell'etanolo catalizzata da ADH può essere ulteriormente metabolizzata dall'enzima aldeide deidrogenasi (ALDH) localizzato nella mucosa del colon o nei batteri colici. Poiché l'attività dell'ALDH nella mucosa del colon è bassa, l'acetaldeide può accumularsi nel colon e può persino superare la concentrazione presente nel fegato, contribuendo al danno della mucosa intestinale e aumentando il rischio di alterazioni patologiche del colon-retto. In molte specie animali, compreso l'uomo, l'alcol non è solo degradato ma anche prodotto nel tratto GI. Questa produzione di alcol è un sottoprodotto della degradazione batterica dei carboidrati ingeriti.

Le funzioni del tratto gastrointestinale (GI) consistono nella degradazione fisica e chimica degli alimenti ingeriti, nell'assorbimento dei nutrienti nel circolo sanguigno e nell'escrezione dei prodotti di scarto generati. Il tratto GI può essere considerato come un unico tubo continuo che si estende dalla bocca all'ano, suddiviso in diversi segmenti dotati di funzioni specifiche. Nella bocca, o cavità orale, i denti triturano meccanicamente il cibo in piccole particelle. Inoltre, la saliva secreta dalle ghiandole salivari avvia la degradazione chimica degli alimenti. Dalla cavità orale, il cibo passa attraverso la gola (ossia la faringe) e raggiunge l'esofago. La contrazione e il rilassamento coordinati dei muscoli che circondano l'esofago spingono il cibo verso lo stomaco.

Nello stomaco, la degradazione chimica del cibo prosegue grazie all'acido gastrico e a vari enzimi digestivi. Una produzione eccessiva di acido gastrico può irritare la mucosa, causando dolore gastrico, ma lo sviluppo delle ulcere gastriche è un processo multifattoriale e non dipende esclusivamente dall'eccessiva secrezione acida. Gli sfinteri, due bande di fibre muscolari, isolano lo stomaco da esofago e intestino; una loro debolezza consente al contenuto gastrico di refluire all'interno dell'esofago in un processo chiamato reflusso gastroesofageo, provocando infiammazione della mucosa esofagea e, nei casi cronici, lesioni più gravi. Dallo stomaco, il cibo entra nell'intestino tenue, suddiviso in tre segmenti: duodeno, digiuno e ileo. Come l'esofago e lo stomaco, anche l'intestino è circondato da strati muscolari, le cui contrazioni ritmiche aiutano a mescolare il contenuto alimentare e a spingerlo lungo il tratto GI. La superficie mucosale interna dell'intestino è ricoperta da piccole estroflessioni chiamate villi, che aumentano l'area di superficie intestinale. Man mano che il contenuto alimentare avanza nell'intestino

tenue, gli enzimi digestivi secreti dalle cellule intestinali completano la degradazione chimica dei nutrienti in molecole semplici, che possono essere assorbite attraverso la parete intestinale nel circolo sanguigno.
La cavità orale, la faringe, l'esofago e lo stomaco vengono esposti all'alcol immediatamente dopo la sua ingestione. Pertanto, le bevande alcoliche giungono a contatto con la mucosa di queste strutture in forma quasi non diluita. Non sorprende, quindi, che lesioni mucosali si verifichino con elevata frequenza nei soggetti che consumano grandi quantità di alcol. L'abuso cronico di alcol danneggia le ghiandole salivari e compromette la secrezione di saliva. Nei forti bevitori, questo danno si manifesta comunemente come un ingrossamento (ipertrofia) della ghiandola parotide, sebbene i meccanismi che conducono a tale condizione rimangano non completamente chiariti. Inoltre, i soggetti con consumo cronico di alcol possono sviluppare infiammazione della lingua (glossite) e della cavità orale (stomatite). Non è tuttavia chiaro se tali alterazioni derivino da malnutrizione o riflettano un effetto diretto dell'alcol sulla mucosa. Infine, l'abuso cronico di alcol aumenta l'incidenza di carie dentaria, malattia parodontale e perdita dei denti.
Il consumo di alcol può influenzare l'esofago in diversi modi. Ad esempio, l'alcol compromette in modo evidente la motilità esofagea e anche un singolo episodio di consumo (assunzione acuta) indebolisce significativamente lo sfintere esofageo inferiore. Di conseguenza, può verificarsi reflusso gastroesofageo e la capacità dell'esofago di eliminare l'acido gastrico refluito può risultare ridotta. Alcuni soggetti con consumo cronico di alcol presentano un'anomalia della motilità esofagea nota come "esofago a schiaccianoci", caratterizzata da contrazioni muscolari molto intense e potenzialmente dolorose durante la deglutizione, sebbene la coordinazione della peristalsi possa essere conservata. Un'altra condizione associata al reflusso gastroesofageo cronico è rappresentata dall'esofago di Barrett, un'alterazione metaplastica dell'epitelio che riveste la porzione distale dell'esofago. Non determina una produzione anomala di acido, ma rappresenta una condizione associata a un aumentato rischio di sviluppo di adenocarcinoma esofageo, poiché le cellule epiteliali alterate possono evolvere in senso neoplastico.
Il consumo acuto ed eccessivo di alcol può causare vomito e conati, che aumentano bruscamente la pressione intragastrica e intra-addominale, provocando lacerazioni della mucosa nella giunzione tra esofago e stomaco con conseguenti sanguinamenti anche importanti. Questa particolare condizione prende il nome di sindrome di Mallory-Weiss. La quantità di alcol necessaria per causare lesioni mucosali varia tra i singoli soggetti e dipende dalle condizioni di consumo, ad esempio dall'assunzione a stomaco vuoto o durante i pasti. Il rischio di danno

aumenta generalmente all'aumentare della quantità di alcol consumata e della concentrazione alcolica della bevanda.
La somministrazione acuta di alcol nello stomaco o nel sangue può influenzare la secrezione di acido gastrico, che varia considerevolmente in funzione delle concentrazioni di alcol. Bevande alcoliche a basso contenuto di alcol (ad esempio birra e vino) aumentano significativamente la secrezione di acido gastrico e il rilascio di gastrina, l'ormone gastrico che induce la secrezione acida. In contrasto, bevande con contenuto alcolico più elevato (ad esempio whisky e cognac) possono non stimolare, o addirittura inibire, la secrezione acida. I meccanismi attraverso i quali l'etanolo produce effetti sulla secrezione sono complessi e dipendono sia dalla concentrazione dell'etanolo sia da altri componenti presenti nelle bevande alcoliche. L'etanolo può interagire direttamente con la mucosa gastrica oppure agire attraverso meccanismi più generali che influenzano il rilascio di ormoni e la regolazione delle funzioni nervose coinvolte nella secrezione acida. Quest'ultima, dopo il consumo di birra, può essere stimolata anche da componenti non alcolici e sottoprodotti derivanti dal processo di fermentazione. La diminuzione o la compromissione della produzione acida riduce la capacità dello stomaco di eliminare i batteri introdotti con il cibo e favorisce così la colonizzazione del tratto superiore dell'intestino tenue da parte di microrganismi potenzialmente dannosi.
L'abuso cronico di alcol può causare lesioni gastriche emorragiche con conseguente infiammazione della mucosa, ulteriormente aggravate nei soggetti in terapia con FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei). Una esposizione di breve durata alle bevande alcoliche induce alterazioni rapidamente reversibili; in caso di esposizione prolungata, l'alcol compromette la microcircolazione, portando a un danno strutturale progressivo della mucosa. Inoltre, l'alcol può ridurre la formazione delle prostaglandine, mediatori lipidici derivati dall'acido arachidonico che svolgono un'importante funzione protettiva sulla mucosa gastrica, e aumentare la produzione di leucotrieni, mediatori lipidici derivati dall'acido arachidonico coinvolti nelle risposte infiammatorie e immunitarie, contribuendo ulteriormente al danno e all'infiammazione della mucosa gastrica.

3.3.1 INFIAMMAZIONE INTESTINALE

L'alcol può interferire con l'attività dei muscoli che circondano lo stomaco e l'intestino tenue, alterando così il tempo di transito del cibo attraverso questi organi. Nell'uomo, l'effetto dell'alcol sulla motilità gastrica dipende dalla concentrazione alcolica e dalla presenza di pasti concomitanti. In generale, le bevande con concentrazioni alcoliche elevate (superiori al 15%) sembrano inibire la motilità gastrica e quindi ritardare lo svuotamento dello stomaco. Come conseguenza dell'aumento del tempo di permanenza gastrica, può verificarsi una

maggiore fermentazione del contenuto gastrico, con produzione di gas che può provocare sensazione di pienezza e malessere addominale. Nell'intestino tenue, l'alcol può ridurre i movimenti muscolari che favoriscono la digestione e il rimescolamento del contenuto intestinale. Al contrario, l'alcol può alterare anche la motilità propulsiva intestinale, in funzione della dose e delle condizioni di consumo, contribuendo in alcuni casi a modificazioni del tempo di transito.
L'intestino tenue è l'organo in cui la maggior parte dei nutrienti viene assorbita nel circolo sanguigno, ed è anche la principale sede di assorbimento dell'etanolo. Nel digiuno umano, ad esempio, la concentrazione alcolica può diminuire dal 10 percento a solo 1,45 percento in una distanza di appena 30 centimetri. Studi condotti su esseri umani, animali e colture cellulari hanno dimostrato che l'alcol può interferire con l'assorbimento di diversi nutrienti: può inibire l'assorbimento di acqua, sodio, glucosio, acidi grassi e alcuni amminoacidi. Il consumo cronico di alcol ha fatto emergere i seguenti risultati:

- Marcata riduzione dell'assorbimento di acqua e sodio nel digiuno e nell'ileo
- Ridotto assorbimento di carboidrati, proteine e grassi, con possibili alterazioni variabili nei diversi segmenti dell'intestino tenue
- Malassorbimento di xilosio, uno zucchero frequentemente utilizzato per studiare la funzione di assorbimento dell'intestino tenue. Lo xilosio, facilmente assorbito nel digiuno, non richiede enzimi pancreatici per essere assorbito, non viene metabolizzato in modo significativo e viene escreto in larga parte immodificato nelle urine.
- L'assorbimento di tiamina (vitamina B1), acido folico e vitamina B12 può risultare invariato o ridotto.

L'alcol inoltre interferisce con l'attività di molti enzimi essenziali per il funzionamento dell'intestino. Uno di questi enzimi è la lattasi, che scinde il lattosio, lo zucchero del latte; una carenza di lattasi provoca intolleranza al lattosio. L'alcol interferisce anche con alcuni enzimi coinvolti nel trasporto dei nutrienti dall'intestino al flusso sanguigno e inibisce importanti enzimi che partecipano al metabolismo dei farmaci e di altre sostanze organiche estranee nell'intestino.
Il consumo eccessivo di alcol provoca frequentemente danni alla mucosa nella regione superiore del duodeno. Anche nelle persone sane, un singolo episodio di forte assunzione di alcol può causare erosioni duodenali e sanguinamento. L'alcol può disturbare direttamente l'integrità dell'epitelio mucosale e indurre il rilascio di molecole di segnalazione coinvolte nei processi infiammatori, come citochine, istamina e leucotrieni. Queste sostanze possono danneggiare i piccoli vasi sanguigni (capillari) della mucosa intestinale e alterare la microcircolazione locale. Il conseguente danno vascolare può compromettere il corretto apporto di ossigeno

e nutrienti alla mucosa, favorendo l'accumulo di liquidi sotto le punte dei villi e, infine, il danneggiamento delle punte dei villi.
Le lesioni risultanti e l'aumentata permeabilità della mucosa intestinale indotta dall'alcol permettono a molecole di grandi dimensioni, come endotossine e altre tossine batteriche, di entrare nel flusso sanguigno e nella linfa. La presenza di endotossina nel sangue è stata documentata in pazienti con stadi iniziali di danno epatico correlato all'alcol; le endotossine possono indurre il rilascio di citochine (ad esempio il fattore di necrosi tumorale α [TNF-α]) e interleuchine da parte di alcuni globuli bianchi e delle cellule di Kupffer nel fegato, che a loro volta possono svolgere un ruolo nello sviluppo del danno epatico e di altri organi correlato all'alcol. Alcuni batteri che rappresentano una fonte importante di endotossina possono proliferare eccessivamente rispetto alla flora batterica normale nel digiuno dei soggetti con consumo cronico di alcol.
I disturbi digestivi e il danno mucosale indotti dall'alcol nel tratto gastrointestinale possono causare una varietà di problemi medici. Tra questi figurano perdita di appetito e numerosi disturbi addominali, come nausea, vomito, sensazione di pienezza, flatulenza e dolore addominale. Le malattie del fegato e del pancreas possono contribuire ad aggravare tali disturbi. Circa il 50% dei soggetti con consumo cronico di alcol con uno stadio iniziale di danno epatico e dal 30 all'80% dei pazienti con uno stadio avanzato di danno epatico indotto dall'alcol riferiscono sintomi di discomfort addominale. Questi disturbi addominali possono portare a una riduzione dell'assunzione di cibo, causando perdita di peso e malnutrizione, frequentemente osservate nei soggetti con consumo cronico ed eccessivo di alcol.

3.3.2 RISCHIO ONCOLOGICO

L'alcol svolge inoltre un ruolo nello sviluppo di diversi tumori del tratto gastrointestinale e delle vie aerodigestive superiori. Non è generalmente considerato un semplice cocarcinogeno, ma l'etanolo e soprattutto il suo metabolita acetaldeide contribuiscono direttamente alla carcinogenesi e possono agire sinergicamente con altri fattori di rischio, in particolare il fumo di tabacco. È associato allo sviluppo di tumori della lingua, della laringe e della faringe. Il consumo cronico di alcol, in particolare quando associato a un consumo elevato, contribuisce in modo marcato allo sviluppo del cancro esofageo. Il rischio è fortemente influenzato dalla quantità complessiva di etanolo consumata e dall'associazione con il fumo, mentre le differenze attribuibili esclusivamente al tipo di bevanda sono più difficili da interpretare.
Pertanto, le affermazioni secondo cui i forti bevitori di birra presenterebbero un rischio esattamente 10 volte maggiore e quelli di whisky un rischio esattamente 25 volte maggiore non dovrebbero essere riportate come dati generali senza

specificare lo studio epidemiologico di riferimento e la relativa popolazione analizzata. Nei bevitori che fumano anche 20 o più sigarette al giorno, il rischio di cancro esofageo può aumentare in modo molto marcato, poiché alcol e tabacco esercitano un effetto sinergico sulla carcinogenesi.
L'alcol è inoltre associato a un aumento del rischio di tumori del colon-retto. L'entità dell'associazione può variare in funzione della quantità di alcol consumata, delle caratteristiche della popolazione studiata e della sede anatomica del tumore. Tuttavia, il rischio relativo di cancro può differire tra colon e retto, e i dati epidemiologici relativi al possibile effetto specifico delle diverse bevande alcoliche non sono sufficientemente uniformi da consentire affermazioni generali secondo cui la birra aumenterebbe selettivamente il rischio di cancro del retto mentre i liquori distillati non avrebbero alcun effetto (90).

3.4 SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC)

Il sistema nervoso centrale (SNC) comprende l'encefalo (cervello e cervelletto) e midollo spinale: strutture che regolano pensiero, memoria, movimento e funzioni vitali. L'alcol interferisce con la comunicazione tra neuroni, altera l'equilibrio dei neurotrasmettitori e compromette l'integrità delle cellule nervose.

3.4.1 CERVELLO

L'alcol esercita i suoi effetti sul cervello attraverso una serie complessa di interazioni neurochimiche, cellulari e sistemiche. Coinvolge simultaneamente molteplici sistemi di neurotrasmissione, circuiti neuronali e meccanismi di adattamento. È una molecola piccola e lipofila, capace di attraversare rapidamente la barriera emato-encefalica e di distribuirsi in modo uniforme nei tessuti cerebrali. Una volta raggiunto il cervello, interagisce con diversi bersagli molecolari, alterando l'equilibrio tra eccitazione e inibizione che regola l'attività neuronale.
L'etanolo potenzia l'attività del sistema GABAergico, aumentando l'inibizione neuronale e contribuendo agli effetti sedativi e ansiolitici. Parallelamente riduce l'attività del sistema glutammatergico, in particolare attraverso l'inibizione dei recettori NMDA, fondamentali per i processi di apprendimento e memoria. L'effetto combinato di aumento dell'inibizione e riduzione dell'eccitazione produce un rallentamento globale dell'attività cerebrale. L'alcol influenza anche i circuiti dopaminergici mesolimbici, aumentando il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens e generando una sensazione di piacere che favorisce la ripetizione del comportamento di consumo. Interagisce inoltre con serotonina, endorfine ed endocannabinoidi, contribuendo alla complessa rete di effetti psicotropi.
Di fronte all'esposizione ripetuta all'alcol, il cervello mette in atto meccanismi di adattamento per proteggersi dagli effetti depressivi dell'etanolo. Riduce la

sensibilità dei recettori GABA-A e aumenta l'attività glutammatergica, in particolare la sovraespressione dei recettori NMDA. Questi adattamenti, inizialmente difensivi, portano allo sviluppo della tolleranza e creano una condizione di ipereccitabilità quando l'alcol viene rimosso, generando i sintomi di astinenza. L'alcol induce anche modificazioni strutturali nei neuroni, alterando la plasticità sinaptica e compromettendo la capacità di apprendere e memorizzare informazioni. L'etanolo e i suoi metaboliti generano stress ossidativo e infiammazione, danneggiando membrane cellulari, proteine e DNA. La microglia può diventare iperattiva, rilasciando citochine pro-infiammatorie che amplificano il danno neuronale. L'alcol compromette inoltre la barriera emato-encefalica (BEE) e interferisce con il metabolismo di nutrienti essenziali come la tiamina, la cui carenza può portare alla sindrome di Wernicke-Korsakoff; una grave encefalopatia neurodegenerativa caratterizzata inizialmente da confusione, atassia (disturbo della coordinazione dei movimenti), disturbi oculomotori e successivamente da un marcato deficit di memoria con confabulazione (produzione di ricordi falsi o inventati).
Sul piano funzionale, l'alcol compromette la capacità del cervello di regolare emozioni, comportamento e funzioni esecutive. La corteccia prefrontale, responsabile del controllo degli impulsi e della pianificazione, è particolarmente sensibile agli effetti dell'etanolo. L'esposizione cronica può ridurne il volume e alterarne la connettività con altre regioni cerebrali, contribuendo alla perdita di controllo sul consumo e alla vulnerabilità alle ricadute. Il sistema limbico può diventare iperattivo, favorendo stati di ansia, irritabilità e depressione. (Fig. 6)

3.4.1.1 EMOZIONI

L'alcol esercita un impatto profondo sulla regolazione emotiva, alterando sia la percezione delle emozioni sia la capacità di modularle in modo adeguato. Una delle prime modificazioni riguarda la riduzione della paura, che è una risposta fondamentale mediata dall'amigdala, una struttura del sistema limbico responsabile della valutazione delle minacce e dell'attivazione delle risposte difensive. L'etanolo, potenziando l'attività GABAergica e riducendo quella glutammatergica, deprime l'attività dell'amigdala, rendendola meno reattiva agli stimoli che normalmente verrebbero interpretati come pericolosi. Questo effetto produce una sensazione artificiale di tranquillità e sicurezza, che non riflette una reale diminuzione del rischio, ma solo un'alterazione della capacità del cervello di percepirlo.
Parallelamente, l'alcol interferisce con la corteccia prefrontale, che svolge un ruolo cruciale nel valutare le conseguenze delle azioni e nel modulare le risposte emotive. La corteccia prefrontale è responsabile del "freno" cognitivo che

permette di controllare impulsi, paure e comportamenti rischiosi. L'etanolo ne riduce l'attività, indebolendo la capacità di integrare informazioni contestuali e di anticipare gli esiti negativi delle proprie azioni. La combinazione di amigdala meno attiva e prefrontale meno efficiente crea una condizione in cui la paura viene drasticamente attenuata: il soggetto non percepisce correttamente il pericolo, non valuta le conseguenze e tende a esporsi a situazioni che normalmente eviterebbe.
Questa riduzione della paura è strettamente legata anche alla modulazione del sistema dopaminergico. L'alcol aumenta il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens, generando una sensazione di gratificazione che amplifica la percezione di sicurezza e riduce ulteriormente la sensibilità ai segnali di minaccia. Il cervello, in pratica, viene spinto verso una condizione di "falso benessere" che maschera le normali risposte emotive protettive.
Oltre alla paura, l'alcol altera profondamente la capacità di controllare ciò che si dice, portando a esprimere pensieri, emozioni e giudizi che normalmente verrebbero trattenuti. Questo fenomeno è legato alla compromissione delle funzioni esecutive della corteccia prefrontale, in particolare della sua porzione ventromediale e dorsolaterale. Queste aree sono responsabili dell'autocontrollo, della valutazione sociale, della capacità di filtrare i contenuti verbali e di adattare il linguaggio al contesto. Quando l'alcol ne riduce l'attività, il cervello perde la capacità di esercitare il controllo inibitorio che normalmente impedisce di dire cose inappropriate, impulsive o emotivamente eccessive. La disinibizione verbale è anche il risultato dell'alterazione del sistema serotoninergico, che regola l'impulsività e la stabilità emotiva. L'alcol riduce la disponibilità di serotonina, aumentando la tendenza a reagire in modo impulsivo e a verbalizzare contenuti senza riflessione. Inoltre, l'alterazione del sistema limbico amplifica le emozioni, rendendole più intense e meno controllabili: ciò che normalmente rimarrebbe un pensiero interno può trasformarsi in un'espressione verbale immediata e non filtrata.
La compromissione del linguaggio e dell'autocontrollo si intreccia con la distorsione della percezione emotiva. L'alcol riduce la capacità di interpretare correttamente le emozioni altrui, portando a fraintendimenti e reazioni inappropriate. Il soggetto può percepire segnali neutri come provocatori, oppure interpretare un contesto sociale come più intimo o confidenziale di quanto sia realmente, favorendo l'espressione di contenuti personali, confessioni o giudizi che normalmente verrebbero trattenuti.
Infine, la riduzione della paura e la disinibizione verbale sono amplificate dalla sensazione di "invulnerabilità" indotta dall'alcol. Il sistema dopaminergico, iperstimolato, genera una percezione distorta di sicurezza e controllo, mentre la corteccia prefrontale, depressa, non riesce a correggere questa illusione. Il risultato

è un comportamento emotivo e verbale caratterizzato da impulsività, eccessiva confidenza, riduzione dei freni sociali e incapacità di valutare correttamente le conseguenze delle proprie parole.

3.4.1.2 LINGUAGGIO

Il linguaggio è una funzione cognitiva molto complessa e necessita di processi motori, percettivi e esecutivi. L'alcol interferisce con questo meccanismo in modo sia acuto sia cronico, producendo deficit che possono diventare persistenti. Le aree di Broca e Wernicke, insieme alle connessioni del fascicolo arcuato e alle regioni prefrontali, costituiscono l'architettura neurale del linguaggio. L'alcol compromette la loro funzionalità attraverso neurodegenerazione, alterazioni sinaptiche e disconnessione funzionale.

Durante l'intossicazione acuta, l'alcol rallenta la velocità di elaborazione e interferisce con la coordinazione motoria fine necessaria per l'articolazione. Questo si manifesta con disartria, difficoltà a pronunciare parole complesse, riduzione della fluidità verbale e tendenza a produrre frasi incoerenti. La capacità di seguire conversazioni complesse diminuisce, così come la precisione semantica: il soggetto può utilizzare parole inappropriate o generiche, mostrando un impoverimento del linguaggio.

Nel consumo cronico, i danni diventano più strutturali: la corteccia prefrontale, essenziale per la pianificazione linguistica, subisce una riduzione di volume e una perdita di connettività con le aree temporali. Questo porta a difficoltà nel mantenere la coerenza del discorso, nel seguire un filo logico e nel modulare il linguaggio in base al contesto. L'area di Wernicke può mostrare una riduzione della capacità di elaborare il significato delle parole, generando deficit nella comprensione di frasi complesse.

Inoltre, interferisce anche con la memoria semantica e lessicale, riducendo la capacità di recuperare parole specifiche. Questo fenomeno, noto come "anomia indotta da alcol", si manifesta con pause frequenti, sostituzioni di parole e ricorso a termini vaghi. Nei casi più gravi, soprattutto in presenza di encefalopatie alcol-correlate, possono emergere forme di afasia con compromissione marcata della comprensione e della produzione linguistica.

Il linguaggio è anche una funzione sociale: la difficoltà a comunicare efficacemente contribuisce all'isolamento, alla perdita di autostima e alla riduzione delle interazioni significative. L'individuo può sviluppare una comunicazione più aggressiva o disorganizzata, aumentando i conflitti e riducendo la qualità delle relazioni.

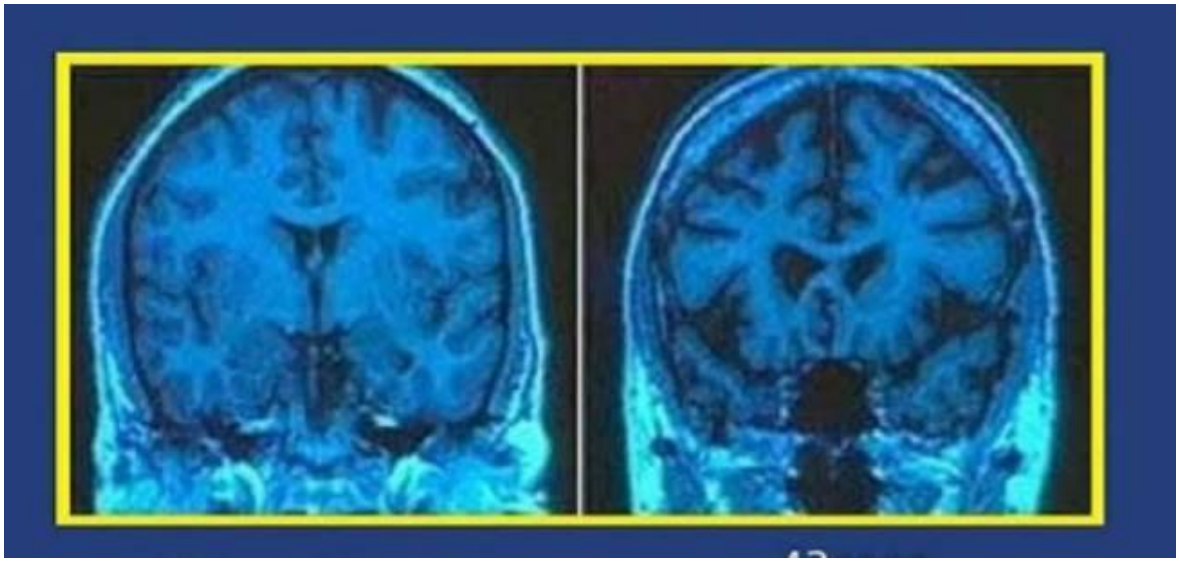


Figura 6. Risonanza Magnetica Elettronica di due encefali: non bevitore (a sinistra) e bevitore cronico (a destra).
La riduzione del volume cerebrale, evidenziata dalla maggiore ampiezza degli spazi scuri, è associata agli effetti dell'abuso prolungato di alcol con conseguente compromissione delle funzioni cognitive.

3.4.1.3 MEMORIA

L'etanolo compromette in modo sia diretto che indiretto i processi e le strutture della memoria, per questo motivo è uno dei domini cognitivi più vulnerabili dall'abuso di alcol. L'ippocampo, sede della formazione dei ricordi episodici, è particolarmente sensibile all'inibizione dei recettori NMDA, alla neuroinfiammazione e allo stress ossidativo. L'alcol interferisce con la long-term potentiation (LTP), il meccanismo cellulare che permette la stabilizzazione delle sinapsi e la formazione dei ricordi. Quando la LTP viene soppressa, il cervello non riesce a consolidare nuove informazioni, generando deficit di memoria anterograda.

Durante l'intossicazione acuta, questa compromissione si manifesta nei blackout alcolici, episodi in cui il soggetto è cosciente, parla, interagisce, ma non forma ricordi duraturi. Non si tratta di una perdita di coscienza, ma di un'interruzione del processo di consolidamento mnestico. L'ippocampo, saturato dall'inibizione dei recettori NMDA, non riesce a trasformare le informazioni in tracce stabili. Questo spiega perché molte persone non ricordano parti della serata pur avendo mantenuto un comportamento apparentemente normale. Nel consumo cronico, i danni diventano più profondi e strutturali. L'alcol provoca una riduzione del volume ippocampale, una perdita di spine dendritiche e una disconnessione funzionale con la corteccia prefrontale. La memoria di lavoro, che dipende dall'integrità dei circuiti prefrontali, viene compromessa: il soggetto fatica a mantenere informazioni per brevi periodi, a seguire conversazioni complesse, a pianificare

attività e a svolgere compiti che richiedono attenzione sostenuta. La memoria episodica, che permette di ricordare eventi personali, diventa frammentata e imprecisa.
L'alcol interferisce anche con la memoria semantica, riducendo la capacità di recuperare parole, concetti e conoscenze generali. Questo fenomeno si manifesta con difficoltà nel trovare termini specifici, ricorso a parole generiche e impoverimento del vocabolario attivo. La memoria procedurale, legata ai gangli della base, può essere compromessa, rallentando l'apprendimento di abilità motorie e cognitive.
Un aspetto particolarmente rilevante è la distorsione della memoria emotiva. L'alcol altera il modo in cui il cervello registra e recupera le esperienze legate alle emozioni. Gli eventi associati alla sostanza vengono ricordati come più gratificanti di quanto siano stati realmente, mentre le conseguenze negative vengono attenuate o dimenticate. Questo bias mnestico contribuisce alla persistenza del comportamento di consumo, perché il cervello ricorda selettivamente gli aspetti positivi e trascura quelli negativi. La memoria emotiva distorta rende difficile apprendere dalle esperienze, aumentando la vulnerabilità alle ricadute.
La compromissione della memoria è aggravata dalla neuroinfiammazione. La microglia, attivata dall'alcol, rilascia citochine pro-infiammatorie che danneggiano le sinapsi e interferiscono con la plasticità neuronale. L'infiammazione cronica riduce la capacità del cervello di recuperare informazioni e di formare nuove connessioni. Questo processo è particolarmente evidente nei consumatori cronici, che mostrano un declino progressivo delle funzioni mnestiche.
La memoria autobiografica, che permette di costruire la continuità del sé, può essere compromessa. Il soggetto fatica a ricordare eventi significativi della propria vita, a collocare temporalmente le esperienze e a mantenere una narrazione coerente della propria storia personale. Questo può portare a una sensazione di disorientamento identitario, in cui il passato appare frammentato e confuso.
Infine, l'alcol compromette la metamemoria, cioè la capacità di valutare correttamente il proprio funzionamento mnestico. Il soggetto può credere di ricordare bene quando in realtà non lo fa, oppure sottovalutare i propri deficit. Questa alterazione rende difficile intraprendere percorsi terapeutici, perché l'individuo non percepisce la reale entità dei problemi cognitivi.
Nel complesso, i danni alla memoria indotti dall'alcol non sono solo un effetto collaterale, ma rappresentano uno dei principali ostacoli alla capacità di interrompere il consumo, di apprendere nuove strategie comportamentali e di mantenere l'astinenza. La compromissione della memoria ostacola la capacità di

ricordare le motivazioni per smettere, le conseguenze negative del consumo e le tecniche apprese durante la terapia, contribuendo alla vulnerabilità alle ricadute.

3.4.1.4 SVILUPPO E APPRENDIMENTO

Il cervello dei giovani attraversa una fase di sviluppo estremamente delicata, caratterizzata da un'elevata plasticità sinaptica, da una rapida crescita dendritica e da una maturazione progressiva delle funzioni esecutive. L'alcol interferisce con questi processi in modo particolarmente dannoso, poiché agisce su strutture e circuiti che non hanno ancora raggiunto la piena maturità. La corteccia prefrontale, responsabile del controllo degli impulsi, della pianificazione e della regolazione emotiva, continua a svilupparsi fino ai 25 anni: l'esposizione precoce all'alcol può alterarne la maturazione, compromettendo in modo duraturo le capacità cognitive superiori.

Uno dei meccanismi più critici riguarda l'inibizione dei recettori NMDA, fondamentali per la plasticità sinaptica e per l'apprendimento. Nei giovani, questi recettori sono particolarmente attivi perché il cervello sta costruendo e rafforzando connessioni essenziali. L'alcol, bloccandoli, riduce la capacità di consolidare nuove informazioni, rallenta la velocità di elaborazione e compromette la memoria di lavoro. Questo si traduce in difficoltà scolastiche, riduzione dell'attenzione e rallentamento dell'apprendimento di nuove abilità.

Il sistema dopaminergico dei giovani è più sensibile rispetto a quello degli adulti, rendendo l'alcol più gratificante e aumentando la probabilità di comportamenti impulsivi e binge drinking. L'esposizione precoce altera i circuiti della ricompensa, aumentando il rischio di sviluppare dipendenza in età adulta. Il cervello "impara" che l'alcol è una fonte potente di gratificazione, e questa associazione può diventare radicata e difficile da modificare. Sul piano strutturale, l'alcol interferisce con la migrazione neuronale, la formazione delle connessioni e la mielinizzazione delle vie nervose. La mielina, che permette una trasmissione rapida dei segnali nervosi, continua a svilupparsi durante l'adolescenza: l'alcol può rallentare questo processo, compromettendo la velocità di elaborazione, la coordinazione e la capacità di integrare informazioni complesse. La riduzione della mielinizzazione nelle vie prefrontali ostacola lo sviluppo delle funzioni esecutive.

L'alcol interferisce anche con lo sviluppo del linguaggio e delle competenze sociali. I giovani che consumano alcol regolarmente mostrano una riduzione della capacità di comunicare efficacemente, difficoltà nell'interpretare correttamente i segnali sociali e una maggiore vulnerabilità ai conflitti interpersonali. La compromissione delle funzioni esecutive rende difficile modulare il comportamento in base al contesto, aumentando la probabilità di reazioni impulsive e comportamenti socialmente inappropriati.

Sul piano emotivo, l'alcol altera la maturazione dei circuiti limbici, che regolano la percezione delle emozioni e la capacità di gestirle. I giovani mostrano una maggiore vulnerabilità alla compromissione della regolazione emotiva, con difficoltà nel controllo degli impulsi, nella gestione dello stress e nella modulazione delle risposte emotive. L'alcol può amplificare stati di ansia, irritabilità e depressione, interferendo con la costruzione di una stabilità emotiva fondamentale durante l'adolescenza.
Nel complesso, l'alcol esercita effetti profondi sul cervello dei giovani, alterando la maturazione delle strutture cerebrali, compromettendo la plasticità sinaptica e interferendo con lo sviluppo delle funzioni cognitive, emotive e sociali. La vulnerabilità dei giovani è amplificata dal fatto che il loro cervello è ancora in fase di costruzione, rendendo gli effetti dell'alcol più gravi, più duraturi e più difficili da recuperare (91,92,93).

3.4.2 CERVELLETTO

L'encefalo è una delle strutture maggiormente colpite dal consumo eccessivo e cronico di alcol, che può compromettere le regioni coinvolte nella motivazione, nella memoria, nel processo decisionale, nel controllo degli impulsi, nell'attenzione, nella coordinazione motoria, nel controllo dell'equilibrio e nella regolazione del sonno, oltre a influenzare altre funzioni cognitive ed esecutive (94,95). La perdita dell'equilibrio e della coordinazione (96,97), i movimenti oculari involontari e l'ipotonia (riduzione del tono muscolare) (98) sono tutte possibili manifestazioni associate a una compromissione cerebellare, nota come disfunzione e degenerazione cerebellare correlata all'alcol. Tuttavia, il cervelletto è spesso poco studiato nell'ambito del metabolismo cerebrale dell'alcol e del danno cerebellare indotto dall'alcol, probabilmente a causa di una storica sottovalutazione del suo ruolo nelle funzioni cognitive e nei processi di apprendimento, delle pratiche di imaging standardizzate che talvolta escludono il cervelletto (98) e della forte focalizzazione sui circuiti della ricompensa e della dipendenza.
Il cervelletto, che contiene numerosi tipi cellulari, tra cui neuroni granulari e cellule di Purkinje, esprime enzimi coinvolti nel metabolismo dell'etanolo, tra cui la catalasi e il citocromo P450 2E1 (CYP2E1), quest'ultimo inducibile dall'esposizione all'alcol (99,100), ed è particolarmente sensibile al danno mediato dallo stress ossidativo, come dimostrato dalla sua degenerazione selettiva in seguito al consumo cronico di alcol (101). Studi morfologici e istologici condotti su cervelli umani post-mortem hanno mostrato che circa il 40% delle persone con disturbo da uso di alcol (AUD) presenta atrofia cerebellare (102). I meccanismi molecolari alla base dell'atrofia cerebellare sono relativamente poco conosciuti;

tuttavia, l'aumento dell'espressione e dell'attività di CYP2E1 indotto dall'alcol potrebbe contribuire a un incremento dello stress ossidativo e nitrosativo, delle modificazioni post-traduzionali ossidative (PTM), della disfunzione mitocondriale con conseguente ridotta disponibilità energetica e dei meccanismi di morte cellulare nelle cellule cerebellari (101,103).

Questo problema è particolarmente aggravato dall'accumulo di metaboliti tossici, tra cui acetaldeide e altre aldeidi derivate dalla perossidazione lipidica, per cui l'aldeide deidrogenasi 2 (ALDH2) rappresenta un importante enzima coinvolto nella detossificazione di tali metaboliti tossici. Nel cervello, e in particolare nel cervelletto, il metabolismo dell'etanolo può avvenire attraverso sistemi enzimatici diversi rispetto al fegato. La catalasi svolge un ruolo importante nel metabolismo cerebrale dell'etanolo, mentre l'attività funzionale dell'enzima alcol deidrogenasi (ADH) è relativamente limitata nel cervelletto. Anche CYP2E1 contribuisce all'ossidazione dell'etanolo in acetaldeide ed è particolarmente rilevante perché la sua attività è associata alla produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

CYP2E1 metabolizza l'etanolo in acetaldeide contribuendo alla produzione di ROS, che possono favorire l'attivazione di vie infiammatorie attraverso la stimolazione di NF-κB, un fattore di trascrizione redox-sensibile cruciale per l'espressione di numerose citochine proinfiammatorie e della forma inducibile dell'ossido nitrico sintasi (iNOS) (104). Quest'ultima genera ossido nitrico (NO), una molecola di segnalazione che, nel sistema nervoso, svolge anche importanti funzioni di neurotrasmissione e plasticità sinaptica. L'aumento dei ROS in presenza di NO può determinare la formazione di perossinitrito, un composto altamente reattivo e citotossico che contribuisce significativamente allo stress ossidativo e nitrosativo, a diverse PTM, alla disfunzione mitocondriale, allo stress del reticolo endoplasmatico (ER) e al danno tissutale (105,106). Le modificazioni ossidative e nitrosative delle proteine localizzate nei mitocondri e nel reticolo endoplasmatico possono comprometterne struttura e funzione, contribuendo ulteriormente alla disfunzione cellulare (107).

Il ruolo di ALDH2 nell'attenuare gli effetti tossici dell'accumulo di acetaldeide è essenziale nella difesa cellulare contro la disfunzione mitocondriale e il danno tissutale. L'acetaldeide viene convertita da ALDH2 in acetato, una molecola molto meno reattiva e tossica. L'acetato può quindi essere convertito in acetil-CoA ed entrare nei normali processi metabolici cellulari, incluso il ciclo dell'acido citrico, con produzione finale di CO_2 e H_2O (108).

Inoltre, ALDH2 è coinvolta nella detossificazione di diverse aldeidi altamente reattive prodotte durante la perossidazione lipidica, in particolare di alcune aldeidi α, β-insature, come il 4-idrossinonenale (4-HNE), e contribuisce più in generale ai sistemi cellulari di difesa contro l'accumulo di aldeidi tossiche. Per quanto

riguarda malondialdeide (MDA) e acroleina (ACR), il loro metabolismo coinvolge anche altri sistemi enzimatici e di detossificazione; pertanto, è preferibile evitare di attribuire esclusivamente ad ALDH2 la loro eliminazione.
ALDH2 svolge quindi un'importante funzione protettiva in numerose condizioni patologiche associate al disturbo da uso di alcol, tra cui la malattia epatica associata all'alcol (ALD) (103,107,109,110) e il danno cerebrale correlato all'alcol (ARBD) (97,101,111,112). Dopo esposizione cronica all'alcol, la funzionalità di ALDH2 può risultare compromessa in condizioni di intenso stress ossidativo, probabilmente anche a causa di modificazioni ossidative di residui aminoacidici critici, compresi residui di cisteina, con conseguente riduzione della capacità cellulare di eliminare acetaldeide e altre aldeidi reattive (109)
L'etanolo, essendo una molecola molto piccola e sia idrosolubile che liposolubile, supera molto facilmente la barriera emato-encefalica (BEE). L'acetaldeide prodotta dal metabolismo dell'alcol invece, attraversa più difficilmente la barriera emato-encefalica e la sua presenza nel sistema nervoso centrale (SNC) può derivare anche dal metabolismo locale dell'etanolo. Reagisce con proteine strutturali e funzionali, contribuendo al danno neuronale (113) La suscettibilità del cervelletto all'alcol può quindi essere attribuita, almeno in parte, allo stress ossidativo localizzato derivante dall'aumentata produzione di acetaldeide (99) e di ROS derivati da CYP2E1 (114,107), che possono contribuire a modificazioni post-traduzionali (PTMs) dannose e a disfunzioni neuronali che ricordano la disfunzione mitocondriale e le anomalie di segnalazione osservate in altre malattie neurodegenerative (115)
Oltre ai suoi effetti nel fegato, l'attività di CYP2E1 è stata anche implicata nel compromettere l'integrità e la funzione della barriera intestinale, portando alla degradazione delle proteine delle tight junction e delle adherens junction, all'apoptosi degli enterociti e all'aumento della permeabilità intestinale (116,117). Evidenze emergenti suggeriscono che meccanismi simili possano influenzare il SNC attraverso un asse intestino–cervello.
Le molecole prodotte dallo stress ossidativo sono in grado di inattivare il residuo di cisteina (Cys) nel sito attivo dell'aldeide deidrogenasi (ALDH), rendendo il SNC particolarmente vulnerabile al danno ossidativo, poiché possiede quantità inferiori di glutatione ed enzimi antiossidanti rispetto al fegato.
A livello cellulare, il danno cerebellare mediato dall'alcol è probabilmente influenzato da una vulnerabilità differenziale tra le diverse popolazioni neuronali, incluse le cellule di Purkinje e i neuroni granulari, che differiscono per richiesta metabolica e capacità antiossidante. Tra i regolatori molecolari delle risposte allo stress cellulare, le sirtuine (SIRT1–7) sono deacetilasi dipendenti da NAD+ coinvolte nella regolazione dell'omeostasi cellulare (118,119). Nel fegato, il

consumo cronico di alcol è stato associato a una diminuzione del rapporto NAD+/NADH con inibizione di SIRT1 e SIRT3, portando a una ridotta deacetilazione proteica, disfunzione mitocondriale e steatosi (120,121).
Dato il ruolo centrale di CYP2E1 nel promuovere stress ossidativo e accumulo di PTMs, il targeting di questo enzima rappresenta una strategia terapeutica promettente per mitigare la degenerazione cerebellare indotta dall'alcol. L'inibizione farmacologica di CYP2E1 è stata esplorata utilizzando composti che coordinano con il ferro eme dell'enzima o che agiscono come inibitori competitivi o non competitivi rispetto all'etanolo e ad altri substrati (122). Composti naturali come solfuro di diallile (dall'aglio) (123), piperina (dal pepe nero) (124), berberina (un alcaloide vegetale) (125), indolo-3-carbinolo (dal cavolo o dalla mela) (126) e acido ellagico (dal melograno) hanno dimostrato proprietà inibitorie di CYP2E1 e antiossidanti, con effetti protettivi e antitumorali riportati in molti tessuti. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza di questi composti esogeni nel contesto della neurotossicità indotta dall'alcol richiedono ulteriori indagini.
Parallelamente, il ruolo difensivo della ALDH2 mitocondriale merita notevole attenzione. ALDH2 metabolizza acetaldeide e altre specie carboniliche tossiche in metaboliti meno dannosi, limitando così lo stress ossidativo e le PTMs indotte dalle aldeidi. L'aumento dell'attività di ALDH2 potrebbe mitigare la neurotossicità indotta da acetaldeide e acroleina, mentre la perdita o l'inibizione di ALDH2, potrebbe esacerbare il danno cerebellare indotto dall'alcol.
CYP2E1 e ALDH2 esercitano influenze opposte sulla vulnerabilità cerebellare durante l'esposizione acuta e ripetuta (binge) all'alcol, con CYP2E1 che amplifica il danno ossidativo e ALDH2 che funge da buffer difensivo critico. L'inibizione di CYP2E1 e l'attivazione di ALDH2 devono quindi essere considerate strategie candidate per future indagini precliniche.
In alcuni studi sui topi, l'eliminazione di CYP2E1 è stata associata a una riduzione della degenerazione indotta dall'etanolo, a un minore accumulo di PTMs e alla protezione contro il deficit nel test rotarod correlato all'etanolo. Il rotarod è uno strumento di laboratorio utilizzato per valutare la coordinazione motoria, l'equilibrio, la resistenza alla fatica e l'apprendimento motorio nei roditori. Al contrario, l'eliminazione di ALDH2 è stata associata a un aumento dell'accumulo di PTMs ossidative. Complessivamente, questi risultati complementari supportano un ruolo promotore del danno per CYP2E1 e un ruolo protettivo per ALDH2 nel cervelletto.

4. INTERAZIONI CON I FARMACI

La coesistenza tra consumo di alcol e assunzione di farmaci rappresenta una condizione estremamente comune nella popolazione generale. La maggior parte delle persone che beve alcol (in maniera occasionale, moderata o esagerata), assume anche farmaci sia su prescrizione medica che di automedicazione (SOP e OTC). Questa sovrapposizione rende inevitabile che alcol e principi attivi farmacologici coesistano nell'organismo, creando le condizioni per potenziali interazioni.

Tali interazioni possono modificare il metabolismo dell'alcol, quello del farmaco, oppure amplificarne gli effetti farmacodinamici. In alcuni casi, l'associazione può determinare conseguenze cliniche rilevanti: basti pensare all'effetto additivo tra alcol e farmaci sedativi, capace di compromettere gravemente la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Sebbene la letteratura scientifica abbia indagato in modo approfondito gli effetti del consumo cronico e pesante di alcol, le conoscenze sulle interazioni che si verificano a livelli moderati di consumo (uno o due drink al giorno) restano sorprendentemente limitate. Ciò costringe clinici e ricercatori a dedurre i rischi potenziali sulla base di dati ottenuti da bevitori pesanti, con tutte le incertezze che ne derivano.

A complicare ulteriormente il quadro, il consumo moderato di alcol può influenzare direttamente alcune condizioni patologiche per cui i farmaci vengono prescritti, alterando la risposta terapeutica o aggravando la malattia di base. Comprendere dove e come avvengono queste interazioni (dall'assorbimento alla distribuzione, fino al metabolismo epatico) è quindi essenziale per valutare i rischi, prevenire effetti avversi e guidare il paziente verso un uso più sicuro e consapevole dei farmaci (127).

4.1 ANTIBIOTICI

Gli antibiotici sono farmaci progettati per contrastare le infezioni batteriche attraverso due strategie principali: l'azione battericida, che consiste nell'uccidere direttamente i batteri, e l'azione batteriostatica, che ne blocca la crescita e la replicazione. Per raggiungere questi effetti, le molecole antimicrobiche devono interferire con processi vitali dei microrganismi, come la sintesi della parete cellulare, la produzione di proteine, la replicazione del DNA o il metabolismo energetico. La loro efficacia dipende dalla capacità di raggiungere concentrazioni plasmatiche adeguate, distribuirsi correttamente nei tessuti e mantenere livelli terapeutici costanti nel tempo. Qualsiasi sostanza che interferisca con l'assorbimento, il metabolismo o l'eliminazione può alterare la risposta clinica.

La relazione tra antibiotici e consumo di alcol è da sempre circondata da convinzioni radicate, raccomandazioni di prudenza e una certa dose di confusione.

Molto spesso, all'inizio di una terapia antibiotica, i pazienti ricevono indicazioni come "non bere", senza che venga spiegato il motivo di tale rischio. In realtà, la letteratura scientifica mostra un quadro più sfumato: alcune molecole presentano interazioni gravi e ben documentate, altre mostrano effetti minimi o trascurabili, mentre per molte il consumo moderato di alcol non altera in modo significativo l'efficacia terapeutica.

Il metabolismo di alcol e antibiotici avviene principalmente in larga parte a livello epatico. L'assunzione concomitante può quindi modificare la farmacocinetica del farmaco in modi diversi: in alcuni casi può rallentare il metabolismo epatico, aumentando la concentrazione plasmatica dell'antibiotico e il rischio di effetti collaterali; in altri può accelerarne l'eliminazione, riducendo l'efficacia terapeutica. Inoltre, l'alcol può influenzare la funzionalità gastrointestinale e, in alcune condizioni, l'assorbimento di determinati farmaci. In aggiunta a queste complicanze, l'alcol (soprattutto se consumato in quantità elevate), compromette la risposta immunitaria, rallentando la guarigione e il complessivo trattamento antibiotico.

Dal punto di vista farmacodinamico, l'alcol può amplificare gli effetti collaterali degli antibiotici. Molti antimicrobici causano nausea, vertigini, cefalea, sonnolenza o disturbi gastrointestinali e l'alcol, essendo una sostanza depressiva del sistema nervoso centrale, può potenziare alcuni di questi effetti, rendendo più difficile completare la terapia.

Quando si parla di antibiotici e alcol, la prima cosa da chiarire è che la maggior parte degli antibiotici comunemente prescritti (amoxicillina, cefalexina, azitromicina, doxiciclina, nitrofurantoina, ciprofloxacina e clindamicina) non presenta interazioni clinicamente rilevanti con un consumo moderato di alcol. Questo è un punto fondamentale, perché contraddice la credenza diffusa secondo cui "con gli antibiotici non si può bere mai". Le evidenze scientifiche mostrano che, per i farmaci più utilizzati nella pratica quotidiana, l'alcol non altera in modo significativo l'efficacia terapeutica, anche se può peggiorare gli effetti collaterali e può rendere più difficile il recupero dall'infezione. Tra gli effetti avversi più comuni ci sono: nausea, malessere, vertigini, diarrea e disturbi gastrointestinali. Questo non significa che l'alcol sia consigliato durante una terapia antibiotica: significa che per la maggior parte degli antibiotici non è stata documentata un'interazione farmacologica grave con un consumo moderato di alcol.

In alcuni casi, l'interazione farmacodinamica può essere molto più grave: è il caso delle reazioni disulfiram-simili, che rappresentano uno dei rischi più noti e documentati.

Tra le molecole che richiedono maggiore attenzione durante il trattamento vi sono:

- METRONIDAZOLO: antibiotico e chemioterapico utilizzato per trattare infezioni da batteri anaerobi. Quando assunto insieme all'alcol, può provocare un'improvvisa e violenta risposta fisiologica caratterizzata da arrossamento del volto, nausea intensa, vomito, tachicardia, ipotensione e sensazione di malessere acuto. Questa reazione, simile a quella provocata dal disulfiram nei pazienti con dipendenza da alcol, è ben documentata e rappresenta una controindicazione assoluta.
- TINIDAZOLO: antibiotico della classe dei nitroimidazoli. Anche in questo caso si raccomanda di evitare completamente il consumo di alcol durante il trattamento e per un periodo successivo alla sua conclusione. I sintomi possono includere vampate di calore intense e arrossamento violento del volto e del collo, tachicardia.
- GRISEOFULVINA: antimicotico per uso sistemico utilizzato nel trattamento delle infezioni da dermatofiti (funghi che colpiscono pelle, capelli e unghie). La combinazione di alcol e griseofulvina può causare ipotensione severa e flushing (rossore improvviso). Questa reazione rientra nelle reazioni disulfiram-simile.
- LINEZOLID: antibiotico utilizzato per il trattamento di infezioni da batteri Gram-positivi resistenti. È un inibitore delle monoamino ossidasi e può interagire con bevande fermentate ricche di tiramina, come alcuni vini rossi e birre artigianali, provocando crisi ipertensive. In questo caso il rischio non deriva dall'alcol in sé, ma dalla presenza di tiramina, che può raggiungere livelli elevati in alcune bevande alcoliche (128)

4.2 ANTIDEPRESSIVI

Gli antidepressivi rappresentano una delle classi di farmaci più utilizzate nella pratica clinica moderna per il trattamento dei disturbi dell'umore, depressione maggiore, disturbi d'ansia. La loro funzione si svolge tramite la modulazione di serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (D), neurotrasmettitori cerebrali con il ruolo di regolazione dell'umore, della motivazione e del sonno. Le principali categorie includono gli antidepressivi triciclici (TCA), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNRI), gli inibitori delle monoamine ossidasi (MAO-inibitori) e gli antidepressivi atipici come trazodone, mirtazapina e bupropione. Differiscono tutti per il meccanismo di azione, ma condividono l'effetto terapeutico: modificare l'equilibrio neurochimico del SNC, favorendo un miglioramento dei sintomi depressivi e ansiosi. L'alcol, al contrario di questi farmaci, è una sostanza depressogena del sistema nervoso centrale che potenzia

l'attività del GABA (il principale neurotrasmettitore inibitorio del SNC) e riduce quella del glutammato (neurotrasmettitore eccitatorio), generando sedazione, rallentamento cognitivo e alterazioni del giudizio. Interferisce inoltre con serotonina, dopamina e noradrenalina, creando un quadro neurochimico che può entrare in conflitto con l'azione degli antidepressivi. La concomitante assunzione di alcol e antidepressivi non solo riduce l'efficacia terapeutica dei farmaci, ma può amplificare una serie di effetti avversi che coinvolgono il sistema nervoso centrale, il fegato, il sistema cardiovascolare e la sfera psicocomportamentale. La sedazione rappresenta uni degli effetti più immediati; la combinazione può provocare sonnolenza marcata, rallentamento psicomotorio, difficoltà di concentrazione e compromissione delle capacità cognitive. Questo rende rischiose attività quotidiane come guidare o utilizzare macchinari e, nei soggetti più vulnerabili, può portare a episodi di confusione, disorientamento e perdita di memoria a breve termine.

Gli antidepressivi triciclici sono particolarmente sensibili all'interazione con l'alcol, siccome influenzano numerosi sistemi recettoriali e possiedono un profilo farmacologico complesso. L'alcol può interferire con il loro metabolismo epatico, aumentando la concentrazione plasmatica del farmaco e potenziandone gli effetti collaterali. Ciò può determinare ipotensione, aritmie cardiache, convulsioni e un aumento del rischio di tossicità sistemica. Gli SSRI, pur essendo generalmente più sicuri, non sono esenti da interazioni: l'alcol può ridurre la loro efficacia terapeutica, favorire ricadute depressive e amplificare effetti collaterali come nausea, vertigini, agitazione e disturbi del sonno. In alcuni casi, la combinazione può favorire comportamenti impulsivi e una riduzione del controllo emotivo, soprattutto nei soggetti con depressione non stabilizzata.

A livello epatico, l'interazione tra alcol e antidepressivi è particolarmente rilevante. Molti antidepressivi vengono metabolizzati attraverso il citocromo P450, lo stesso sistema enzimatico coinvolto nel metabolismo dell'alcol. L'assunzione concomitante può sovraccaricare il fegato, aumentando il rischio di epatotossicità, alterazioni degli enzimi epatici e infiammazione del parenchima. Nei soggetti con consumo cronico di alcol, la capacità metabolica del fegato è già compromessa, e l'aggiunta di antidepressivi può favorire danni più gravi.

Dal punto di vista psicologico, l'alcol può annullare o ridurre l'efficacia degli antidepressivi, favorendo ricadute depressive, aumento dell'ansia, irritabilità e instabilità emotiva. Interferisce con i processi di neuroplasticità che gli antidepressivi cercano di ripristinare e può peggiorare la qualità del sonno, ridurre la motivazione e accentuare la tendenza all'isolamento.

In conclusione, l'interazione tra di essi rappresenta una condizione di rischio significativo che coinvolge molteplici sistemi fisiologici. La combinazione può

ridurre l'efficacia terapeutica dei farmaci, amplificare gli effetti collaterali, favorire complicanze cardiovascolari, neurologiche ed epatiche e compromettere la stabilità emotiva del paziente. La consapevolezza dei meccanismi coinvolti e dei potenziali danni è essenziale per promuovere un uso responsabile degli antidepressivi e per evitare comportamenti che possano compromettere la salute fisica e mentale dell'individuo (129).

4.3 ANTISTAMINICI

Sia alcol che antistaminici sono sostanze ampiamente utilizzate e la loro combinazione può produrre effetti significativi sul sistema nervoso centrale, sul sistema cardiovascolare e sulla farmacocinetica dei farmaci, con rischi che vanno dalla sonnolenza alla compromissione cognitiva e cardiovascolare.

Gli antistaminici di prima generazione (difenidramina, clorfenamina, idrossizina) sono lipofili e attraversano facilmente la barriera emato-encefalica. Bloccano i recettori H1 nel SNC, riducendo l'attività eccitatoria dell'istamina e causando sedazione, rallentamento psicomotorio e riduzione della vigilanza. La loro attività anticolinergica contribuisce ulteriormente a sonnolenza, confusione e disorientamento, soprattutto nei soggetti più sensibili.

L'alcol, che potenzia i recettori GABA-A e inibisce quelli NMDA, esercita un marcato effetto depressivo sul SNC. Quando associato agli antistaminici di prima generazione, l'effetto sedativo diventa sinergico: la sonnolenza aumenta oltre la somma dei singoli effetti, con rischio di compromissione della coordinazione, riduzione dei riflessi e pericolo alla guida.

Sul piano cardiovascolare, gli antistaminici di prima generazione possono causare ipotensione; l'alcol, vasodilatatore, amplifica questo effetto, favorendo vertigini, ipotensione ortostatica e sincope. Negli anziani, la combinazione aumenta significativamente il rischio di cadute.

Gli antistaminici di seconda generazione (cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina) attraversano meno la barriera emato-encefalica e risultano meno sedativi, ma una parte dei pazienti manifesta comunque sonnolenza. L'alcol può amplificare questo effetto e, aumentando la permeabilità della barriera emato-encefalica, favorire il passaggio del farmaco nel SNC, soprattutto nei consumatori cronici di alcol.

Dal punto di vista farmacocinetico, l'alcol può interferire con il metabolismo epatico degli antistaminici, rallentandone la degradazione e aumentando la concentrazione plasmatica. Può inoltre alterare l'assorbimento modificando la motilità gastrica, con possibile aumento della biodisponibilità. Nei soggetti con compromissione epatica, questi effetti sono più marcati. Il rischio cresce ulteriormente nei pazienti che assumono altri farmaci sedativi (benzodiazepine,

antidepressivi triciclici, oppioidi), poiché la depressione del SNC può diventare significativa, con potenziale depressione respiratoria. Anche senza altre terapie, la combinazione può compromettere memoria, attenzione e capacità decisionale.
Per la sicurezza del paziente è essenziale evitare l'alcol durante la terapia con antistaminici, soprattutto quelli di prima generazione. Anche con quelli di seconda generazione è prudente non assumere alcol se si deve guidare o svolgere attività che richiedono vigilanza. Le avvertenze presenti sui farmaci OTC riflettono rischi reali e documentati, spesso sottovalutati (130).

4.4 PARACETAMOLO

L'interazione tra paracetamolo (il principio attivo della classica Tachipirina) e alcol rappresenta una delle combinazioni farmacologiche più critiche dal punto di vista epatologico. Sebbene entrambi siano ampiamente utilizzati, la loro co-assunzione può determinare un incremento significativo del rischio di epatotossicità, soprattutto nei soggetti con consumo cronico di alcol o con ridotte riserve antiossidanti. La pericolosità di questa interazione deriva dalla convergenza di due processi: l'induzione enzimatica del citocromo P4502E1 (CYP2E1) da parte dell'etanolo e la riduzione del glutatione (GSH), principale difesa cellulare contro i metaboliti reattivi.
Il paracetamolo viene metabolizzato principalmente attraverso la glucuronidazione e la solfatazione, vie che generano metaboliti non tossici. Tuttavia, una quota compresa tra il 5 e il 15% viene ossidata dal sistema microsomiale del citocromo P450, in particolare da CYP2E1, con formazione del metabolita altamente reattivo NAPQI (N-acetil-p-benzochinone imina). In condizioni fisiologiche, il NAPQI viene rapidamente neutralizzato dal glutatione, impedendo la sua interazione con proteine e lipidi cellulari. Quando le riserve di glutatione si esauriscono, il NAPQI si lega covalentemente alle proteine epatocellulari, causando stress ossidativo, disfunzione mitocondriale e necrosi.
L'alcol esercita un duplice effetto che amplifica la tossicità del paracetamolo. Da un lato, l'esposizione cronica all'etanolo induce l'espressione di CYP2E1, aumentando la quota di paracetamolo convertita in NAPQI. Dall'altro, l'alcol riduce le riserve epatiche di glutatione, compromettendo la capacità dell'epatocita di neutralizzare il metabolita tossico. Questo squilibrio rende epatotossiche anche dosi terapeutiche di paracetamolo in soggetti con consumo regolare di alcol, e può portare a un danno epatico acuto più rapido e severo rispetto alla tossicità da paracetamolo isolato.
A livello molecolare, l'eccesso di NAPQI determina la formazione di addotti proteici, l'attivazione di vie di stress ossidativo e nitrosativo, la compromissione della catena respiratoria mitocondriale e la perdita del potenziale di membrana.

L’epatocita entra così in una condizione di stress metabolico che culmina in necrosi centrolobulare, tipica dell’epatotossicità da paracetamolo. L’alcol contribuisce ulteriormente al danno epatico attraverso la produzione di acetaldeide e ROS, che aggravano la disfunzione mitocondriale e favoriscono l’attivazione di vie infiammatorie mediate da NF-κB.
Dal punto di vista clinico, la tossicità combinata può manifestarsi con sintomi inizialmente aspecifici (nausea, vomito, malessere, sudorazione) seguiti da dolore in ipocondrio destro (dolore sotto le costole nella parte destra del torace, classico sintomo di un problema epatico), ittero e alterazioni della coagulazione. Nei casi più gravi, la combinazione può evolvere verso insufficienza epatica acuta, caratterizzata da encefalopatia, coagulopatia e rischio di morte senza trapianto di fegato. L’interazione è particolarmente pericolosa nei soggetti con disturbo da uso di alcol (AUD), nei quali l’induzione cronica di CYP2E1 e la riduzione del glutatione sono marcate.
Anche l’assunzione acuta di alcol può influenzare la tossicità del paracetamolo, sebbene in modo diverso. L’etanolo compete con il paracetamolo per CYP2E1, riducendo temporaneamente la formazione di NAPQI. Tuttavia, quando l’alcol viene eliminato e il paracetamolo è ancora presente, l’attività di CYP2E1 torna elevata e il rischio di tossicità aumenta. Questo fenomeno rende pericolosa l’assunzione di paracetamolo nelle ore successive a un binge drinking.
Oltre al fegato, la combinazione può influenzare altri distretti. L’alcol aumenta la permeabilità gastrica e può favorire irritazione e sanguinamento, mentre il paracetamolo può contribuire a peggiorare condizioni preesistenti di fragilità epatica. Nei soggetti con malnutrizione, epatopatia cronica o ridotte riserve antiossidanti, l’interazione è ulteriormente aggravata.
In sintesi, la co-assunzione di paracetamolo e alcol rappresenta una condizione ad alto rischio, caratterizzata da:

- Induzione del CYP2E1
- Aumento della produzione di NAPQI
- Riduzione delle riserve di glutatione
- Incremento dello stress ossidativo e della disfunzione mitocondriale
- Rischio elevato di insufficienza epatica acuta anche con dosi terapeutiche

Un “errore comune”

Un aspetto particolarmente rilevante dal punto di vista clinico e comportamentale riguarda l’abitudine, molto diffusa, di assumere paracetamolo la mattina dopo una serata di consumo elevato di alcol per alleviare mal di testa, dolori muscolari o malessere generale. Sebbene percepita come una pratica innocua, questa combinazione rappresenta una delle condizioni più rischiose per l’epatocita. Dopo

un episodio di binge drinking, l'attività di CYP2E1 rimane elevata per diverse ore, mentre le riserve epatiche di glutatione risultano significativamente ridotte. In questo contesto, anche una dose terapeutica di paracetamolo può essere metabolizzata in una quantità di NAPQI superiore alla capacità detossificante del fegato.
Il risultato è un aumento marcato dello stress ossidativo e della formazione di addotti proteici, con potenziale danno centrolobulare. Questo fenomeno spiega perché alcuni casi di epatotossicità acuta si verificano non durante l'assunzione contemporanea di alcol e paracetamolo, ma nelle ore successive, quando l'alcol è stato eliminato ma l'induzione enzimatica persiste. L'errore del "post-serata" è quindi particolarmente insidioso: il soggetto ritiene di essere sobrio e fuori pericolo, mentre il fegato si trova nella condizione metabolica più vulnerabile. Questa dinamica rende fondamentale la consapevolezza dei rischi associati all'uso di paracetamolo nelle 12–24 ore successive a un consumo elevato di alcol, soprattutto nei soggetti con disturbo da uso di alcol, malnutrizione o ridotte riserve antiossidanti. La prevenzione passa attraverso l'educazione e la comprensione dei meccanismi biochimici che rendono questa combinazione potenzialmente pericolosa anche in assenza di sovradosaggio (131).

4.5 FANS

I FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) sono farmaci molto comuni e utilizzati spesso; proprio per questo la loro combinazione con l'alcol è spesso sottovalutata. I FANS (ibuprofene, ketoprofene, naprossene, diclofenac e acido acetilsalicilico) sono utilizzati per ridurre dolore, infiammazione e febbre. Agiscono bloccando gli enzimi ciclossigenasi (COX-1 e COX-2), responsabili della produzione delle prostaglandine, molecole che partecipano ai processi infiammatori ma che proteggono anche la mucosa dello stomaco e regolano il flusso sanguigno ai reni. Al contrario, l'alcol, è una sostanza che irrita direttamente il tratto gastrointestinale, aumenta l'acidità gastrica, altera la coagulazione e sovraccarica fegato e reni. Quando vengono assunti in contemporanea, i loro effetti oltre a sommarsi, si potenziano, creando condizioni che favoriscono gravi danni.
Lo stomaco è il primo organo colpito: i FANS riducono le prostaglandine (PG) che proteggono la mucosa gastrica, rendendola più vulnerabile e l'alcol aumenta la secrezione acida che irrita la parete dello stomaco. Da questa interazione deriva bruciore di stomaco molto intenso, spesso accompagnato da nausea, senso di pesantezza e difficoltà digestive. In molte persone questa combinazione può provocare una gastrite acuta, con dolore addominale, vomito e irritazione persistente. Se l'assunzione è ripetuta nel tempo, la mucosa indebolita può sviluppare ulcere gastriche o duodenali, che rappresentano una condizione molto

più seria. Un ulteriore danno è a carico della coagulazione: l'alcol interferisce con essa, mentre alcuni FANS (come l'aspirina) riducono l'aggregazione delle piastrine: questo rende le ulcere più soggette a sanguinamento, aumentando il rischio di emorragie gastrointestinali, che possono manifestarsi con feci scure, vomito con tracce di sangue o anemia.
Il fegato è un altro organo fortemente coinvolto: metabolizza l'alcol e deve lavorare per neutralizzarlo e eliminarlo. Alcuni FANS (come il diclofenac), richiedono lo stesso metabolismo epatico. Quando vengono assunti contemporaneamente, il fegato deve gestire un doppio carico, aumentando il rischio di infiammazione e danno epatico. In chi consuma alcol regolarmente, l'uso di FANS può favorire epatiti da farmaco, alterazioni degli enzimi epatici e una maggiore vulnerabilità a lesioni del tessuto epatico. L'alcol può anche modificare il metabolismo dei FANS, aumentando la loro concentrazione nel sangue e rendendo più probabili gli effetti collaterali.
I reni, a loro volta, subiscono un impatto significativo. L'alcol provoca disidratazione, riducendo il volume di sangue che arriva ai reni. I FANS, bloccando le prostaglandine, riducono ulteriormente la perfusione renale. La combinazione può portare a un calo improvviso della funzionalità renale, fino a una insufficienza renale acuta, soprattutto negli anziani, nei soggetti disidratati o in chi assume FANS ad alte dosi. Anche un uso sporadico può essere rischioso se avviene in condizioni di stress fisico, febbre o scarsa idratazione.
Infine, la combinazione influisce sulla coagulazione e sul sistema cardiovascolare. L'alcol altera la funzione delle piastrine e può aumentare la pressione sanguigna, mentre alcuni FANS interferiscono con l'aggregazione piastrinica e, in alcuni casi, con la funzione cardiaca. Questo può favorire la comparsa di ematomi, sanguinamenti nasali, gengivali e, nei casi più gravi, emorragie interne. Alcuni FANS, come il diclofenac, sono associati a un aumento del rischio cardiovascolare, e l'alcol può amplificare questo effetto aumentando la pressione e alterando il ritmo cardiaco.
In sintesi, l'interazione tra alcol e FANS è molto più pericolosa di quanto comunemente si creda. Anche se entrambi sono sostanze di uso quotidiano, la loro combinazione può provocare danni significativi a stomaco, fegato, reni e sistema ematico, con rischi che vanno dal semplice bruciore di stomaco a complicazioni potenzialmente gravi come ulcere sanguinanti, insufficienza renale o danni epatici. Evitare l'assunzione di FANS quando si consuma alcol – anche in quantità moderate – è una misura semplice ma fondamentale per proteggere l'organismo e prevenire conseguenze indesiderate (132).

5. ALCOHOL USE DISORDER (AUD)

A livello mondiale i dati riflettono un dato chiaro: il consumo di alcol è una delle abitudini psicoattive più diffuse. Si stima che circa 2,3 miliardi di persone siano consumatori abituali di alcol, con un consumo medio pro capite all'anno pari a 6,13 litri di alcol puro (a partire dai 15 anni). Nonostante il 58% della popolazione mondiale si astenga dal consumo, l'11,5% dei bevitori presenta episodi regolari di binge drinking, una modalità di assunzione fortemente associata a danni acuti e cronici. Le conseguenze sanitarie sono rilevanti: l'alcol è responsabile di circa 3 milioni di morti ogni anno, pari a oltre il 5% di tutti i decessi globali, e contribuisce a più di 200 condizioni patologiche, incluse cirrosi epatica, tumori, malattie cardiovascolari e incidenti stradali.

In Italia, il consumo di alcol presenta caratteristiche peculiari: 36 milioni di persone consumano bevande alcoliche, con 8,2 milioni classificati come consumatori a rischio e 4,5 milioni coinvolti in episodi di binge drinking. Particolarmente preoccupante è la diffusione tra i giovani: oltre 79.000 minorenni risultano consumatori a rischio. L'alcol è responsabile di circa 20.000 morti l'anno nel Paese, includendo sia patologie croniche sia eventi acuti come incidenti e violenze. Inoltre, più di 730.000 italiani presentano già danni d'organo correlati all'alcol, ma solo una minoranza riceve diagnosi e trattamento adeguati.

L'alcolismo, tradizionalmente definito come dipendenza da alcol, rappresenta un disturbo cronico e recidivante caratterizzato da perdita di controllo sull'assunzione, consumo compulsivo, tolleranza, sintomi di astinenza e compromissione del funzionamento sociale, familiare e lavorativo. Nella classificazione contemporanea, il termine più appropriato è Alcohol Use Disorder (AUD), disturbo da uso di alcol, che descrive la condizione come un continuum di gravità (lieve, moderata, grave) basato su criteri clinici quali craving, uso continuato nonostante danni fisici o psicologici, fallimenti nel ridurre l'assunzione, alterazioni dei circuiti neurobiologici della ricompensa e compromissione del controllo esecutivo. Il craving rappresenta un desiderio compulsivo, irrefrenabile e urgente di assumere alcolici; non si tratta solo di una semplice "voglia", ma di uno stato di appetizione patologica che comporta una grave perdita di controllo sul consumo.

Come per la maggior parte dei disturbi da uso di sostanze, i trattamenti principali per i disturbi da uso di alcol includono gruppi di auto-aiuto e supporto sociale, programmi in 12 fasi, terapie cognitivo-comportamentali o una combinazione di questi. Sebbene le metanalisi mostrino che gli interventi terapeutici possono essere efficaci nel ridurre il consumo e favorire il mantenimento dell'astinenza, la ricerca indica che, anche con trattamento, molti individui (con stime che variano dal 20% all'80%) possono andare incontro a ricadute.

Considerati i tassi di ricaduta osservati anche dopo interventi terapeutici, ricercatori e clinici hanno a lungo cercato interventi farmacologici complementari per il trattamento dell'alcolismo. Sebbene diversi tipi di farmaci siano stati prescritti off-label per la dipendenza da alcol attualmente esistono solo tre trattamenti farmacologici approvati dalla FDA per il trattamento dell'AUD: disulfiram, naltrexone e acamprosato (133,134).

5.1 TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia farmacologica, affiancata a interventi psicologici e riabilitativi, rappresenta oggi uno dei pilastri fondamentali per migliorare gli esiti clinici e ridurre il rischio di ricaduta. L'introduzione dei medicinali nel trattamento dell'AUD nasce dalla comprensione dei meccanismi neurobiologici alla base della dipendenza. L'alcol altera profondamente diversi sistemi neurotrasmettitoriali (in particolare GABA, glutammato, dopamina e oppioidi endogeni) modificando i circuiti cerebrali della ricompensa, della motivazione e del controllo degli impulsi. Queste alterazioni contribuiscono alla persistenza del craving e alla vulnerabilità alle ricadute, anche dopo periodi prolungati di astinenza. I farmaci utilizzati nell'AUD hanno quindi l'obiettivo di modulare questi sistemi neurobiologici, riducendo il desiderio di bere, attenuando gli effetti gratificanti dell'alcol o stabilizzando l'equilibrio neurochimico alterato dall'astinenza.

I farmaci per il trattamento dell'AUD possono essere suddivisi in tre grandi categorie:

1. ANTICRAVING: riducono il desiderio compulsivo di bere e attenuano la gratificazione associata al consumo.
2. MANTENIMENTO DELL'ASTINENZA: favoriscono il mantenimento dell'astinenza e aiutano a prevenire le ricadute.
3. DETERRENTI: provocano reazioni sgradevoli in caso di assunzione di alcol, scoraggiandone il consumo.

A queste categorie si affiancano diversi farmaci off-label, inizialmente sviluppati per altre condizioni (come epilessia, ansia o dipendenza da nicotina), che hanno mostrato efficacia nel ridurre il consumo di alcol o nel migliorare sintomi associati all'astinenza, come ansia, insonnia e irritabilità.

L'impiego dei medicinali non sostituisce gli interventi psicologici o riabilitativi, ma ne potenzia l'efficacia. Numerosi studi dimostrano che la combinazione di terapia farmacologica e supporto psicosociale aumenta significativamente la probabilità di mantenere l'astinenza o ridurre il consumo. Inoltre, la scelta del farmaco deve essere personalizzata, tenendo conto della gravità del disturbo, della presenza di comorbidità psichiatriche, della motivazione del paziente e delle condizioni cliniche generali.

5.1.1 DISULFIRAM

Il disulfiram è stato il primo farmaco approvato per il trattamento dell'alcolismo. Approvato nel 1951 il disulfiram ha rappresentato per diversi decenni il principale trattamento farmacologico per l'alcolismo. Questa molecola è un organosolfuro appartenente alla classe dei tiurami e deve il suo nome alla struttura: bis(dietiltiocarbammil)disolfuro. Esso inibisce l'enzima acetaldeide deidrogenasi (ALDH), impedendo la conversione dell'acetaldeide, prodotta dall'ossidazione dell'etanolo, in acetato. Il legame disolfuro (-S-S-) centrale contribuisce alla reattività della molecola nei confronti di gruppi tiolici presenti in proteine ed enzimi, tra cui quelli coinvolti nel metabolismo dell'aldeide. Il farmaco si lega covalentemente all'enzima, disattivandolo in modo irreversibile. Il risultato è un accumulo di acetaldeide, che produce una reazione avversiva caratterizzata da nausea, vomito, diarrea, difficoltà respiratorie, arrossamento cutaneo, capogiri, ipotensione e tachicardia. (Fig.7)

Pertanto, il disulfiram agisce principalmente come deterrente, e la sua efficacia deriva dall'evitamento volontario da parte del paziente degli effetti collaterali intenzionali derivanti dall'interazione alcol–disulfiram. Non sorprende che il disulfiram abbia mostrato potenziale nel mantenere l'astinenza e nel ridurre le ricadute, ma la sua efficacia richiede supervisione clinica a causa dell'elevato tasso di non aderenza al trattamento.

L'utilità del disulfiram è ulteriormente ridotta dalle numerose controindicazioni con farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450, tra cui imipramina, warfarin, fenitoina, vari benzodiazepinici, omeprazolo e altri. È anche noto per produrre altri effetti collaterali non intenzionali, tra cui diversi tipi di neurite, epatotossicità, epatite fulminante, confusione e psicosi. Effetti avversi più gravi includono infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, depressione respiratoria e, raramente, morte.

Il disulfiram non è raccomandato per individui con storia di psicosi, malattie cardiovascolari, malattie polmonari, precedente insufficienza renale, diabete o per soggetti di età superiore ai 60 anni. Pertanto, nonostante oltre 60 anni di utilizzo clinico, non è generalmente considerato un trattamento farmacologico di prima scelta rispetto ad altre opzioni disponibili per l'AUD (135).

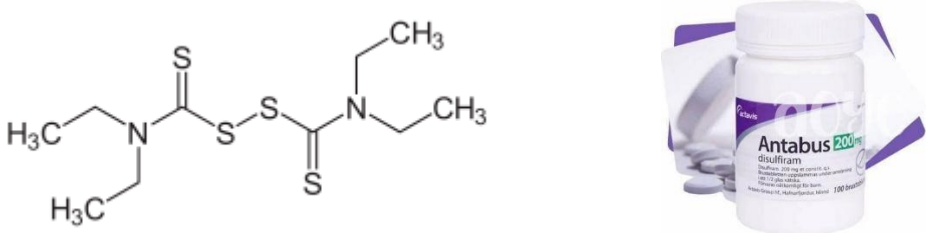


Figura 7. Disulfiram: struttura chimica (a sinistra) e farmaco commercializzato (a destra)

Reazione simil-disulfiram

La cosiddetta reazione simil-disulfiram è un fenomeno clinico che si verifica quando una persona assume alcol mentre è in trattamento con farmaci capaci di interferire con il metabolismo dell'etanolo e dell'acetaldeide, in particolare attraverso l'inibizione dell'enzima acetaldeide deidrogenasi (ALDH). Questi farmaci inducono un meccanismo biochimico sostanzialmente sovrapponibile a quello del disulfaram: l'etanolo viene convertito in acetaldeide, ma la successiva trasformazione in acetato viene bloccata. L'acetaldeide, accumulandosi rapidamente nel sangue, provoca una serie di sintomi acuti e intensi che ricordano da vicino la classica reazione alcol–disulfiram.

Diversi farmaci possono indurre questo effetto, tra cui, alcune cefalosporine contenenti il gruppo metil-tiotetrazolico (MTT), la procarbazina, il cloralio idrato e, in misura minore, alcune sulfoniluree. In tutti questi casi, l'inibizione dell'ALDH o l'interferenza con il metabolismo dell'etanolo è sufficiente a generare una reazione avversiva immediata dopo l'assunzione di bevande alcoliche.

Dal punto di vista clinico, la reazione simil-disulfiram può avere una certa utilità indiretta. Pur non essendo concepita come trattamento della dipendenza da alcol, la sua presenza può fungere da deterrente involontario: il paziente, consapevole della possibile comparsa di sintomi intensi e sgradevoli, tende a evitare l'assunzione di alcol durante la terapia. Questo effetto, se correttamente spiegato dal medico, può contribuire a rafforzare l'astinenza in soggetti che stanno affrontando un percorso di recupero. Inoltre, conoscere l'esistenza di questa reazione è importante per il clinico, poiché consente di prevenire interazioni farmacologiche pericolose, interpretare correttamente eventuali sintomi acuti e informare adeguatamente il paziente quando si prescrivono farmaci che possono provocarla.

La manifestazione clinica della reazione simil-disulfiram è caratterizzata da un esordio rapido, generalmente pochi minuti dopo l'assunzione di alcol. I sintomi includono vampate, arrossamento del volto, nausea intensa, vomito, cefalea pulsante, tachicardia, ipotensione, sudorazione profusa e una marcata sensazione di malessere generale. Nei casi più severi possono comparire dispnea, collasso cardiovascolare, aritmie e, raramente, perdita di coscienza. La gravità della reazione dipende dalla quantità di alcol ingerita, dal tipo di farmaco coinvolto, dalla suscettibilità individuale dalle condizioni cliniche del paziente.

5.1.2 NALTREXONE

Il naltrexone è stato approvato dalla FDA nel 1994 per la prevenzione delle ricadute nei pazienti dipendenti da alcol. Il naltrexone è un antagonista ad ampio

spettro dei recettori oppioidi, con una preferenza di legame per il sottotipo recettoriale μ. Dal punto di vista chimico, il naltrexone è un derivato dell'ossimorfone appartenente alla classe dei morfanoni: la sua struttura tetraciclica, tipica degli oppioidi, è modificata dall'introduzione di un gruppo ciclopropilmetilico legato all'azoto, responsabile della sua marcata attività antagonista e dell'assenza di effetti agonisti significativi. La molecola è formulata principalmente come naltrexone cloridrato, una forma stabile e idrosolubile che garantisce buona biodisponibilità orale e capacità di attraversare la barriera emato-encefalica.

Gli effetti rinforzanti dell'alcol sembrano essere mediati dal sistema degli oppioidi endogeni, oltre che da numerosi altri recettori neurotrasmettitoriali, tra cui i recettori GABA-A, i recettori del glutammato, in particolare il sottotipo N-metil-D-aspartato (NMDA), il recettore serotoninergico 5-HT_3 e i recettori nicotinici dell'acetilcolina. Sebbene tutti questi sistemi siano in grado di modulare gli effetti rinforzanti dell'alcol, si ritiene che l'aumento indotto dall'alcol della trasmissione degli oppioidi endogeni rappresenti un mediatore primario del rinforzo alcolico. Questi oppioidi endogeni, come β-endorfina ed encefalina, si legano principalmente ai recettori μ localizzati sugli interneuroni GABAergici nell'area tegmentale ventrale (VTA) del mesencefalo. Ciò determina una disinibizione dell'attività dei neuroni dopaminergici, con conseguente aumento del rilascio di dopamina (DA) nel nucleus accumbens (NAcc) del proencefalo ventrale.

La capacità del naltrexone di antagonizzare i recettori μ oppioidi riduce in ultima analisi il rilascio di dopamina nel NAcc, attenuando così gli effetti rinforzanti e gratificanti dell'alcol (136). Questo antagonismo competitivo impedisce il legame degli oppioidi endogeni e interferisce con la cascata neurobiologica del rinforzo, riducendo la salienza incentivante degli stimoli alcol-correlati e la risposta anticipatoria di craving. Oltre al circuito mesolimbico, il naltrexone modula anche l'asse ipotalamo–ipofisi–surrene (HPA), attenuando l'aumento del cortisolo indotto dall'alcol e riducendo la vulnerabilità alle ricadute in condizioni di stress, uno dei principali trigger del consumo compulsivo.

Dal punto di vista farmacocinetico, il naltrexone viene assorbito rapidamente dopo somministrazione orale, raggiungendo il picco plasmatico in circa un'ora. Una parte del farmaco viene trasformata nel fegato nel suo principale metabolita, 6-β-naltrexolo, che mantiene attività antagonista sui recettori oppioidi. Questo metabolita ha una durata d'azione più lunga rispetto al naltrexone stesso e contribuisce a mantenere un blocco recettoriale stabile nel tempo, rendendo l'effetto terapeutico più costante. L'eliminazione avviene prevalentemente per via renale sotto forma di metaboliti coniugati. La farmacocinetica del naltrexone può

essere influenzata da variabili individuali, tra cui lo stato epatico, la malnutrizione, l'uso concomitante di farmaci epatometabolizzati e polimorfismi genetici del recettore μ (OPRM1).
Gli studi clinici hanno evidenziato effetti collaterali gastrointestinali del naltrexone, tra cui riduzione dell'appetito, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale (137,138). Gli effetti collaterali correlati al sonno includono sonnolenza diurna, torpore, affaticamento, somnolenza e insonnia (137). Ulteriori effetti indesiderati comprendono visione offuscata, riduzione della libido, depressione, capogiri e incubi (137). A differenza del disulfiram, il naltrexone è generalmente considerato sicuro e ben tollerato. Tuttavia, è stato riportato che il naltrexone può causare tossicità epatocellulare ed è controindicato nei soggetti con insufficienza epatica una complicanza comune nella dipendenza da alcol.
La compliance rappresenta uno dei principali ostacoli all'efficacia del naltrexone. Molti pazienti con disturbo da uso di alcol presentano scarsa motivazione, impulsività, compromissione cognitiva o ridotta consapevolezza del disturbo, fattori che rendono difficile l'assunzione quotidiana del farmaco. La formulazione orale richiede un elevato grado di autodisciplina, e l'interruzione volontaria del trattamento è frequente, soprattutto nei soggetti che percepiscono la riduzione della gratificazione associata all'alcol come una "perdita del piacere". Per superare questo limite, una formulazione depot a lunga durata d'azione del naltrexone è stata recentemente approvata e potrebbe migliorare la compliance del paziente (139). La formulazione depot, somministrata tramite iniezione intramuscolare mensile, garantisce livelli plasmatici costanti per 30 giorni, elimina la necessità di assunzione quotidiana e riduce il rischio di sospensione volontaria, migliorando significativamente l'aderenza terapeutica e riducendo le ricadute. Il naltrexone è particolarmente utile nei pazienti con craving elevato, pattern compulsivo di consumo, ricadute frequenti, forte risposta dopaminergica agli stimoli alcol-correlati e impulsività marcata. È meno efficace nei fenotipi con forte componente ansiosa o con consumo prevalentemente auto-medicativo. Non produce un effetto avversivo in caso di assunzione di alcol (come il disulfiram), ma rende il consumo meno gratificante, riducendo la probabilità che il paziente continui a bere o che ricada dopo un periodo di astinenza. Questa molecola può interagire con oppioidi analgesici (bloccandone completamente l'effetto), farmaci epatotossici e sostanze che modulano il sistema dopaminergico. È necessario monitorare regolarmente gli enzimi epatici, soprattutto nei pazienti con epatopatia avanzata o transaminasi elevate. Nonostante questi limiti, il naltrexone rappresenta uno dei pilastri terapeutici nel trattamento dell'AUD, grazie alla sua capacità di ridurre la gratificazione dopaminergica, modulare l'asse dello stress, diminuire la

salienza incentivante dell'alcol e favorire una neuroplasticità adattativa che sostiene il mantenimento dell'astinenza.

5.1.3 ACAMPROSATO

L'acamprosato (acetil-omotaurinato di calcio) deriva ed è strutturalmente simile all'omotaurina endogena (140). Entrambe le strutture ricalcano la forma del principale neurotrasmettitore inibitorio del nostro encefalo, il GABA (acido gamma-amminobutirrico). (Fig. 8)

Non sorprende che, quando gli studi iniziali mostrarono la capacità dell'acamprosato di attenuare la ricerca di alcol sia nei ratti (141) sia negli esseri umani (142), si ipotizzò che il farmaco agisse principalmente come agonista dei recettori GABA-A, data la sua somiglianza strutturale con la taurina, noto agonista aspecifico di questi recettori e la capacità dell'antagonista GABA_A bicucullina di invertire i suoi effetti.

Tuttavia, con la scoperta che l'acamprosato riduceva i potenziali post-sinaptici eccitatori in presenza di neurotrasmettitori eccitatori in vitro e diminuiva l'eccitabilità neuronale neocorticale in vivo (143), l'interesse si spostò verso una possibile attività antiglutamatergica del farmaco. I potenziali post-sinaptici eccitatori sono delle piccole depolarizzazioni temporanee della membrana di un neurone, che si verifica quando un neurotrasmettitore, legandosi ai recettori post-sinaptici, permette l'ingresso di ioni positivi (come il sodio) nella cellula. Sebbene una comprensione completa dei bersagli molecolari e dei meccanismi d'azione dell'acamprosato sia ancora mancante (144), numerose evidenze suggeriscono che esso eserciti i suoi effetti principalmente modulando la trasmissione glutamatergica, e non quella GABAergica (144,145).

Dati di binding radioligando hanno mostrato che l'acamprosato interagisce indirettamente con il sito di legame sensibile a spermidina, glutammato e/o dizocilpina del recettore NMDA, funzionando come parziale co-agonista o modulatore del recettore (146-148). Il recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) è un canale ionico fondamentale per la trasmissione di segnali eccitatori, l'apprendimento e la memoria. In quanto parziale co-agonista, l'azione dell'acamprosato sembra dipendere dall'attività delle poliamine endogene (spermina, spermidina e putrescina), molecole policationiche presenti nel cervello che agiscono come potenti modulatori allosterici del recettore NMD; in presenza di alte concentrazioni esso funziona come antagonista, mentre a basse concentrazioni agisce come agonista. La modulazione del recettore NMDA è generalmente accettata come il principale meccanismo terapeutico dell'acamprosato (149).

Infine, l'acamprosato aumenta il rilascio del neurotrasmettitore inibitorio taurina nel nucleus accumbens (150), contribuendo ulteriormente ai suoi effetti inibitori sulla trasmissione neuronale.
Attualmente, la maggior parte dei teorici ritiene che la riduzione della trasmissione glutamatergica sia alla base dell'azione terapeutica dell'acamprosato (151). Inoltre, grazie alla modulazione (e non all'antagonismo completo) del segnale eccitatorio, l'acamprosato evita gli effetti collaterali comunemente associati ad altri antagonisti del glutammato, migliorando così l'aderenza al trattamento.
Un meccanismo chiave della dipendenza da alcol nel cervello è l'inibizione dei recettori NMDA (152). Con un'assunzione eccessiva e ripetuta di alcol, il cervello compensa con un'up-regulation, clustering e aumento della sensibilità dei recettori NMDA. Dopo la sospensione dell'alcol, questi cambiamenti producono uno stato ipereccitabile associato ai sintomi di astinenza: agitazione comportamentale, instabilità autonomica, ansia, insonnia, delirium tremens, aumento del rischio di epilessia e convulsioni, eccitotossicità, e si ritiene contribuiscano anche al craving e alle ricadute (153).
Attraverso una combinazione della modulazione allosterica dei recettori NMDA e del rilascio indotto di taurina, l'acamprosato agisce come agente di controbilanciamento in presenza di elevati livelli extracellulari di glutammato, ristabilendo l'omeostasi della sinapsi glutamatergica (154).
L'acamprosato è disponibile in compresse gastro-resistenti da 333 mg, equivalenti a 300 mg di acamprosato. Tipicamente, il farmaco viene somministrato per via orale tre volte al giorno, in dosi di due compresse da 333 mg. L'acamprosato viene assorbito attraverso la via paracellulare nel tratto gastrointestinale, e le concentrazioni plasmatiche risultano rilevabili 48 ore dopo la somministrazione. L'emivita terminale è di circa 20–33 ore dopo somministrazione orale. Non è metabolizzato dagli enzimi epatici ed è escreto principalmente dai reni (154). Circa l'88% del farmaco viene eliminato con le feci e l'11% con le urine. Poiché l'acamprosato non viene metabolizzato dal fegato, appare sicuro per individui con diversi gradi di insufficienza epatica, mentre è controindicato nei soggetti con compromissione renale. Presenta una biodisponibilità estremamente bassa nell'uomo, pari all'11% a stomaco vuoto, con una riduzione del 20% (clinicamente irrilevante) quando assunto con il cibo. Pertanto, sono necessarie dosi elevate per ottenere effetti terapeutici.
La revisione più completa del profilo di sicurezza dell'acamprosato suggerisce che questo farmaco sia generalmente considerato dotato di un eccellente profilo di sicurezza e tollerabilità (155).
L'acamprosato è stato commercializzato in Italia a partire dal 13 maggio 2011, data in cui l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) lo ha inserito in classe A,

rendendolo rimborsabile dal servizio Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Negli Stati Uniti è stato approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) e commercializzato a partire dal 2004, per il mantenimento dell'astinenza nei pazienti con dipendenza da alcol che risultano già astinenti all'inizio del trattamento.

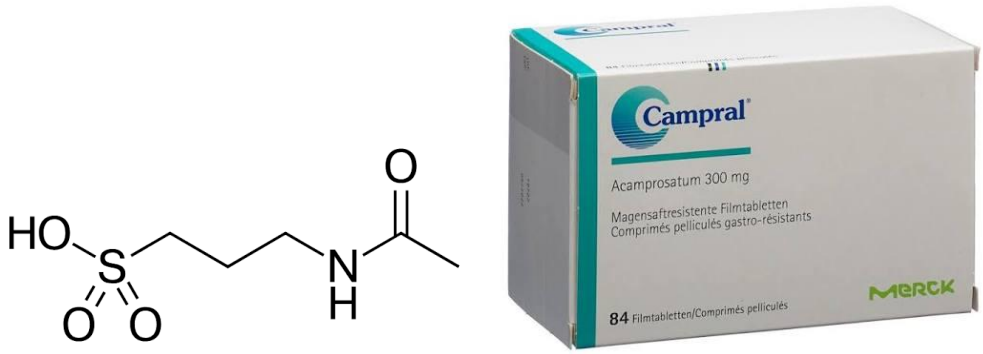


Figura 8. Acamprosato: struttura chimica (a sinistra) e farmaco commercializzato (a destra).

L'approvazione da parte della FDA si basò principalmente su tre trial clinici europei, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo. Questi studi valutarono l'efficacia dell'acamprosato in combinazione con interventi psicosociali e tutti riportarono tassi di astinenza più elevati e una maggiore durata cumulativa dell'astinenza rispetto al placebo (156).
I tre studi europei fondamentali utilizzati dalla FDA per l'approvazione dell'acamprosato sono stati successivamente rianalizzati, mostrando che il tasso di astinenza completa, la percentuale di giorni astinenti e il tempo al primo drink erano significativamente superiori con acamprosato rispetto al placebo.
In una recente revisione è stata valutata l'efficacia dell'acamprosato nel mantenimento dell'astinenza nei pazienti con dipendenza da alcol (157). Gli outcome, i risultati osservati sui pazienti in seguito a un trattamento o intervento, erano suddivisi in primari e secondari:

1. Outcome primari:
    - Ritorno a qualsiasi consumo di alcol
    - Durata cumulativa dell'esistenza
2. Outcome secondari:
    - Ritorno al consumo pesante (5 o più drink per occasione)
    - Livelli di gamma-glutamil transpeptidasi (GGT): indicatori del funzionamento e dello stato di salute del fegato e delle vie biliari.
    - Effetti collaterali

La revisione ha rilevato che l'acamprosato, come aggiunta al trattamento psicosociale, aveva un effetto statisticamente significativo su entrambi gli outcome primari rispetto al placebo:

1. Riduzione dell'86% del rischio di ritorno al consumo dopo la disintossicazione
2. Aumento dell'11% dei giorni di astinenza cumulativa durante lo studio
3. Rischio inferiore del 9% di tornare a bere tra 3 e 12 mesi dopo la sospensione del trattamento, rispetto al placebo

Sugli outcome secondari, invece, non ha mostrato effetti significativi

Una metanalisi recente ha confrontato acamprosato e naltrexone, rilevando i seguenti dati: l'acamprosato è più efficace nel mantenere l'astinenza continua dopo la disintossicazione, mentre il naltrexone riduce maggiormente il consumo pesante e il craving (158).

Diversi ricercatori hanno suggerito che esistano tipi diversi di craving alcolico, basati su differenti sistemi neurotrasmettitoriali, e che acamprosato o naltrexone possano colpire selettivamente un determinato tipo (159).

Il sistema di rinforzo positivo dopaminergico/oppioidergico è associato al *reward drinking* (bere per ottenere euforia), mentre il sistema di rinforzo negativo glutammatergico/GABAergico è associato al *relief drinking* (bere per alleviare stress o ansia). Pertanto, il naltrexone (antagonista dei recettori oppioidi) è ipotizzato essere più utile nei *reward drinkers* e l'acamprosato più efficace nei *relief drinkers*.

La compliance del paziente influisce notevolmente sull'efficacia del farmaco e rappresenta un aspetto importante per il successo del trattamento.

I ricercatori hanno osservato che:

- La compliance precoce, il periodo di tempo tra la visita iniziale prima del trattamento e la prima visita dall'inizio del trattamento, era associata all'astinenza all'inizio del trattamento e alla motivazione a diventare completamente astinenti.
- La compliance tardiva, il periodo di tempo tra la prima visita dopo l'inizio del trattamento e la fine del trattamento, combinata con la condizione della terapia (acamprosato o placebo) e la motivazione all'astinenza completa, prediceva la durata dell'astinenza.

Il successo terapeutico con acamprosato sembra dipendere dalla compliance farmacologica e dalla motivazione all'astinenza completa (145).

Una meta-analisi di 33 trial randomizzati controllati che confrontava naltrexone o acamprosato con placebo ha mostrato che la compliance complessiva era bassa per entrambi i farmaci, con solo metà dei pazienti che completava il trattamento.

La motivazione a iniziare il trattamento e la compliance sono risultate significativamente inferiori nei pazienti depressi rispetto ai non depressi.
Gli effetti collaterali correlati a questi due farmaci rappresentano una barriera alla compliance. L'acamprosato è associato a un maggiore rischio di diarrea rispetto al naltrexone, che causa più nausea, vomito e sonnolenza.
I pazienti trattati con acamprosato avevano un rischio inferiore del 24% di abbandonare precocemente lo studio a causa di eventi avversi rispetto ai pazienti trattati con naltrexone; per questo motivo l'acamprosato è anche associato a tassi significativamente più elevati di completamento del trattamento e di compliance rispetto al placebo.
Gli effetti collaterali dell'acamprosato non sembrano essere un fattore significativo che contribuisce all'abbandono della terapia; la non-compliance osservata nei gruppi trattati potrebbe essere invece dovuta alla necessità di assumere tre dosi al giorno oppure alla presenza di comorbidità psichiatriche (presenza contemporanea di due o più malattie/disturbi nello stesso individuo).
Sebbene gli studi mostrino risultati non sempre uniformi, l'efficacia del farmaco sembra dipendere da fattori individuali quali motivazione, aderenza terapeutica e possibili differenze genetiche. Nel complesso, l'acamprosato costituisce un valido supporto per il mantenimento dell'astinenza, con un profilo di sicurezza favorevole e un potenziale ruolo mirato in specifici sottogruppi di pazienti.

Conclusione

In Italia questi farmaci sono utilizzati per il trattamento del Disturbo da Uso di Alcol e possono essere prescritti dal medico di base, da uno psichiatra o dai SerD (Servizio per le Dipendenze) senza bisogno di iscriversi a programmi particolari. I medicinali disponibili comprendono sia specialità medicinali di marca sia, per alcuni principi attivi, medicinali equivalenti. Campral (acamprosato) e Nalorex (naltrexone) rientrano in fascia A, spesa a carico totale del Sistema Sanitario Nazionale, mentre Antabuse/Etiltox (disulfiram) si trova in fascia C, a carico completo del cittadino. Per poter essere ritirati in farmacia, è necessaria per tutti e tre i farmaci una prescrizione, in questo caso una ricetta ripetibile (RR), che prevede la dispensazione di 10 confezioni di farmaco in un periodo valido di 6 mesi. Non richiedono ricette speciali o procedure particolari, e in alcune regioni il disulfiram può essere fornito direttamente dai SerD.

5.2 TERAPIA PSICOLOGICA

La terapia psicologica è un processo complesso che nasce dall'incontro tra una persona che vive una sofferenza, un disagio o una difficoltà esistenziale e un professionista formato nell'ascolto, nella comprensione e nell'intervento sul funzionamento mentale ed emotivo. Non è semplicemente una conversazione

informale sui problemi quotidiani, ma un percorso strutturato che ha come obiettivo quello di favorire un cambiamento significativo nella vita della persona. La terapia psicologica si fonda su modelli teorici che cercano di spiegare come funzionano la mente, le emozioni, i comportamenti e le relazioni, e utilizza tecniche specifiche per aiutare il paziente a comprendere sé stesso e a modificare ciò che lo fa soffrire.

In termini generali, la terapia psicologica serve a ridurre la sofferenza, a migliorare la qualità della vita e a potenziare la capacità di affrontare le difficoltà. Le persone si rivolgono a un terapeuta per motivi molto diversi: ansia, depressione, stress, traumi, problemi familiari, difficoltà relazionali, disturbi alimentari, dipendenze, crisi esistenziali, lutti, momenti di transizione o semplicemente per comprendere meglio se stesse. In tutti questi casi, la terapia offre uno spazio protetto e non giudicante, in cui la persona può esplorare i propri vissuti, dare un significato alle proprie esperienze e costruire una narrazione più coerente della propria storia. Il terapeuta, attraverso l'ascolto attivo, la riflessione condivisa e l'uso di strumenti specifici, aiuta il paziente a riconoscere i propri schemi mentali ed emotivi, a metterli in discussione e a sviluppare modalità più funzionali di affrontare la vita.

La terapia psicologica non è un intervento uniforme, ma comprende una pluralità di approcci. Esistono modelli che si concentrano prevalentemente sulle emozioni, altri sui pensieri, altri ancora sulle relazioni o sui processi inconsci. Alcune terapie lavorano soprattutto sul passato e sulle esperienze infantili, altre si focalizzano sul presente e sui problemi attuali, altre ancora integrano più prospettive. Ciò che accomuna tutti gli approcci è l'idea che la sofferenza psicologica non sia un semplice difetto individuale, ma il risultato di un intreccio complesso di fattori personali, relazionali, biologici e sociali. La terapia, quindi, non si limita a "curare un sintomo", ma cerca di comprendere il contesto in cui quel sintomo è nato e si è sviluppato.

Nel contesto delle dipendenze, la terapia psicologica assume un ruolo particolarmente importante. Le dipendenze, infatti, non sono solo comportamenti problematici, ma risposte complesse a bisogni emotivi e relazionali che spesso non trovano altre vie di espressione. L'alcol, ad esempio, può diventare un modo per gestire l'ansia, per attenuare la tristezza, per sentirsi più sicuri nelle relazioni sociali o per sfuggire a pensieri dolorosi. La terapia aiuta la persona a comprendere queste funzioni psicologiche dell'alcol, a riconoscere le emozioni sottostanti e a trovare modalità alternative di affrontare la sofferenza. In questo senso, la terapia psicologica non si limita a chiedere al paziente di "smettere di bere", ma lo accompagna in un percorso di esplorazione e cambiamento che riguarda l'intera vita emotiva e relazionale.

Un aspetto fondamentale della terapia psicologica è la relazione terapeutica. Il legame che si crea tra terapeuta e paziente è uno degli strumenti principali del cambiamento. Attraverso una relazione basata sulla fiducia, sull'accettazione e sul rispetto, la persona può sperimentare un modo diverso di essere in relazione con l'altro, più sicuro e meno giudicante. Questo permette di esplorare anche aspetti di sé che normalmente vengono nascosti per paura del rifiuto o del giudizio. Nel caso dell'alcolismo, la relazione terapeutica può diventare uno spazio in cui la persona si sente finalmente libera di parlare del proprio rapporto con l'alcol, dei sensi di colpa, della vergogna, delle paure e delle speranze, senza essere ridotta al solo "problema del bere".
La terapia psicologica, infine, ha anche una funzione preventiva e di promozione del benessere. Non è rivolta solo a chi presenta un disturbo conclamato, ma può essere utile anche a chi attraversa momenti di crisi o di cambiamento e desidera comprendere meglio se stesso. In questo senso, la terapia diventa un percorso di crescita personale, che permette di sviluppare una maggiore consapevolezza, una migliore capacità di regolazione emotiva e una più solida identità. Nel caso delle dipendenze, questo lavoro di crescita è essenziale, perché il cambiamento non riguarda solo il comportamento di consumo, ma l'intero modo di stare al mondo.

5.2.1 TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE (CBT)

La Terapia Cognitivo-Comportamentale è uno degli approcci più diffusi e studiati nel campo della psicoterapia. Si basa sull'idea che pensieri, emozioni e comportamenti siano strettamente collegati e che la sofferenza psicologica derivi spesso da interpretazioni distorte della realtà e da abitudini comportamentali disfunzionali. Nel caso dell'alcolismo, la CBT si rivela particolarmente efficace perché permette di intervenire su quei meccanismi mentali che alimentano il consumo e sulle modalità con cui la persona gestisce le proprie emozioni.
Uno dei concetti centrali della CBT è quello di pensiero automatico. Si tratta di pensieri rapidi, spesso non consapevoli, che si attivano in risposta a situazioni specifiche e che influenzano in modo decisivo le emozioni e i comportamenti. Nel caso dell'alcolismo, questi pensieri possono essere, ad esempio, "senza bere non riesco a rilassarmi", "l'alcol è l'unico modo per sopportare lo stress", "se non bevo, non riuscirò a stare con gli altri", oppure "ormai è troppo tardi per cambiare". La CBT aiuta il paziente a portare alla consapevolezza questi pensieri, a esaminarli criticamente e a sostituirli con interpretazioni più realistiche e funzionali. Questo processo, chiamato ristrutturazione cognitiva, è uno dei pilastri dell'intervento.
Attraverso la ristrutturazione cognitiva, la persona impara a riconoscere le distorsioni cognitive che alimentano il comportamento di consumo. Ad esempio, può rendersi conto di avere una visione catastrofica delle situazioni, di

sottovalutare le proprie risorse, di generalizzare eccessivamente le esperienze negative o di attribuire all'alcol un potere che in realtà non ha. Il lavoro terapeutico consiste nel mettere alla prova questi pensieri, confrontarli con i dati di realtà e costruire interpretazioni alternative. Questo non significa semplicemente "pensare positivo", ma sviluppare una visione più equilibrata e meno condizionata da automatismi disfunzionali.

Parallelamente al lavoro sui pensieri, la CBT interviene sulle emozioni e sui comportamenti. L'alcol viene spesso utilizzato come regolatore emotivo, un mezzo rapido per attenuare tensioni, ansia, tristezza o rabbia. La terapia aiuta la persona a riconoscere questa funzione dell'alcol e a sviluppare strategie alternative di gestione emotiva. Tra queste strategie possono rientrare tecniche di rilassamento, esercizi di mindfulness, attività piacevoli, modalità più efficaci di affrontare i problemi, ma anche un diverso modo di interpretare le situazioni che generano stress. In questo modo, la persona non solo riduce il consumo di alcol, ma impara a gestire le proprie emozioni in modo più autonomo e sano.

Un altro elemento centrale della CBT è la prevenzione delle ricadute. Nel trattamento dell'alcolismo, le ricadute sono eventi frequenti e fanno parte del percorso di cambiamento. La CBT aiuta il paziente a riconoscere le situazioni a rischio, cioè quei contesti, pensieri o stati emotivi che aumentano la probabilità di bere. Il lavoro terapeutico consiste nel pianificare in anticipo strategie di risposta, in modo che la persona non si trovi impreparata di fronte a queste situazioni. Inoltre, la CBT aiuta a interpretare le ricadute non come fallimenti definitivi, ma come occasioni di apprendimento. Questo è fondamentale per evitare che una singola ricaduta si trasformi in un ritorno stabile al consumo.

La CBT è particolarmente utile anche per affrontare le comorbidità emotive che spesso accompagnano l'alcolismo. Molte persone che sviluppano un disturbo da uso di alcol soffrono anche di ansia, depressione, bassa autostima o difficoltà relazionali. La CBT permette di lavorare su questi aspetti in modo integrato, mostrando come il consumo di alcol sia spesso una risposta a emozioni difficili o a pensieri negativi. Attraverso il lavoro terapeutico, la persona impara a riconoscere i propri schemi mentali, a modificarli e a sviluppare una maggiore capacità di affrontare le difficoltà senza ricorrere alla sostanza.

Le evidenze scientifiche mostrano che la CBT è efficace nel ridurre il consumo di alcol, nel migliorare i sintomi depressivi e ansiosi e nell'aumentare la consapevolezza dei comportamenti a rischio. In molti studi, la CBT ha dimostrato di produrre effetti significativi anche nel lungo periodo, soprattutto quando è integrata con altri interventi, come il supporto medico, i gruppi di auto-aiuto o il colloquio motivazionale. Questo conferma l'idea che l'alcolismo sia una

condizione complessa, che richiede interventi multipli e coordinati, e che la CBT possa rappresentare uno dei pilastri di un trattamento integrato.

5.2.2 MOTIVATIONAL INTERVIEWING (MI)

Il colloquio motivazionale è un approccio psicoterapeutico centrato sulla persona, sviluppato per affrontare l'ambivalenza tipica dei comportamenti di dipendenza. A differenza della CBT, che interviene direttamente sui pensieri e sui comportamenti, il MI si concentra sulla motivazione interna della persona e sulla sua disponibilità al cambiamento. L'alcolismo è spesso caratterizzato da una forte ambivalenza: da un lato il desiderio di smettere, dall'altro la percezione che l'alcol sia un sostegno emotivo o un elemento indispensabile della propria quotidianità. Il MI aiuta il paziente a esplorare questa ambivalenza in un clima di accettazione e non giudizio.

Uno dei principi fondamentali del colloquio motivazionale è che la motivazione al cambiamento non può essere imposta dall'esterno, ma deve emergere dall'interno della persona. Il terapeuta, quindi, non si pone come qualcuno che "convince" il paziente a smettere di bere, ma come un facilitatore che aiuta la persona a esplorare le proprie ragioni per cambiare e le proprie resistenze. Attraverso domande aperte, riflessioni e un ascolto empatico, il terapeuta invita il paziente a parlare del proprio rapporto con l'alcol, dei vantaggi e degli svantaggi del consumo, delle paure legate al cambiamento e delle speranze per il futuro. Questo processo permette di portare alla luce il conflitto interno tra il desiderio di continuare a bere e il desiderio di stare meglio.

Un concetto centrale del MI è quello di linguaggio del cambiamento. Si tratta di tutte quelle espressioni in cui il paziente manifesta, anche in modo implicito, una certa apertura al cambiamento, ad esempio quando dice di essere stanco di una certa situazione, di voler migliorare la propria salute, di desiderare relazioni più stabili o di sentirsi in colpa per le conseguenze del bere. Il terapeuta, nel MI, presta particolare attenzione a queste espressioni e le valorizza, aiutando il paziente a svilupparle e a renderle più consapevoli. In questo modo, la persona non si limita a riconoscere che l'alcol è un problema, ma inizia a costruire una motivazione più solida e personale per cambiare.

Un altro elemento fondamentale del colloquio motivazionale è il rafforzamento dell'autoefficacia. Molti pazienti con disturbo da uso di alcol hanno una percezione ridotta delle proprie capacità di controllo e temono di non riuscire a modificare le proprie abitudini. Possono aver già tentato in passato di smettere di bere senza successo, e questo può aver minato la fiducia in sé stessi. L'MI lavora proprio su questo punto, aiutando la persona a riconoscere le proprie risorse, a valorizzare i successi, anche piccoli, e a costruire un senso di competenza che renda il

cambiamento possibile. Il terapeuta sottolinea i progressi, anche parziali, e aiuta il paziente a vedere il cambiamento come un processo graduale, fatto di passi avanti e di momenti di difficoltà, ma comunque possibile.

Il colloquio motivazionale si caratterizza anche per uno stile comunicativo particolare, basato sull'empatia, sul rispetto e sulla collaborazione. Il terapeuta evita il confronto diretto, la critica o la pressione, perché sa che queste modalità tendono ad aumentare la resistenza al cambiamento. Invece, cerca di comprendere il punto di vista del paziente, di riconoscere le sue emozioni e di costruire un'alleanza terapeutica solida. Questo è particolarmente importante nel trattamento dell'alcolismo, dove la persona può sentirsi giudicata, stigmatizzata o colpevolizzata. Il MI offre uno spazio in cui il paziente può parlare del proprio rapporto con l'alcol senza sentirsi attaccato, e questo favorisce l'apertura e la sincerità.

Le ricerche mostrano che il colloquio motivazionale è particolarmente efficace nelle fasi iniziali del trattamento, quando la motivazione è fragile e il rischio di abbandono è elevato. L'MI aiuta a ridurre la resistenza, ad aumentare l'ingaggio nel percorso terapeutico e a preparare la persona a interventi più strutturati, come la CBT. In molti programmi di trattamento dell'alcolismo, infatti, il MI viene utilizzato come fase iniziale, per lavorare sulla motivazione, e successivamente integrato con altri approcci che forniscono strumenti concreti per mantenere il cambiamento.

L'integrazione tra CBT e MI rappresenta oggi una delle strategie più efficaci nel trattamento dell'alcolismo. Il MI favorisce l'ingaggio del paziente, riduce l'ambivalenza e aumenta la motivazione al cambiamento; la CBT fornisce strumenti concreti per mantenere quel cambiamento nel tempo. Le due terapie, quindi, agiscono a livelli diversi ma complementari: la prima lavora sulla volontà, la seconda sulle competenze. Gli studi che hanno analizzato programmi terapeutici basati sulla combinazione di CBT e MI hanno evidenziato una riduzione significativa del consumo di alcol, un miglioramento dei sintomi emotivi associati e una maggiore stabilità del cambiamento nel lungo periodo. Questo conferma l'idea che l'alcolismo sia una condizione complessa, che richiede interventi multipli e coordinati, e che l'integrazione di diversi approcci psicoterapeutici possa offrire una risposta più completa ed efficace (160).

CONCLUSIONE E CONSIDERAZIONI FINALI

In conclusione, l'alcol rappresenta una sostanza in grado di influenzare profondamente l'organismo, con effetti che dipendono sia dalla quantità e dalla frequenza del consumo sia dalle caratteristiche individuali. Il suo metabolismo avviene principalmente a livello epatico, attraverso processi che portano alla formazione di acetaldeide, un metabolita particolarmente reattivo e responsabile di una parte importante degli effetti tossici dell'alcol. Un consumo eccessivo e prolungato può compromettere diversi organi e sistemi, determinando danni a carico del fegato, del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale, con conseguenze che possono diventare progressive e difficilmente reversibili.

Particolare attenzione deve essere inoltre rivolta alle interazioni tra alcol e farmaci. La concomitante assunzione di alcol con antibiotici, FANS o paracetamolo può modificare gli effetti dei medicinali e aumentare il rischio di reazioni avverse, soprattutto a livello epatico e gastrointestinale. Per questo motivo, conoscere le possibili interazioni farmacologiche è fondamentale per prevenire complicanze e promuovere un uso più sicuro dei farmaci.

L'alcol, tuttavia, non costituisce soltanto un problema sanitario, ma anche una vera e propria piaga sociale, soprattutto se si considera la diffusione del consumo tra i giovani. La normalizzazione dell'alcol all'interno della società, la pressione del gruppo, la ricerca di socializzazione e l'associazione del consumo al divertimento possono favorire comportamenti a rischio e contribuire a sottovalutarne le conseguenze. In un'ottica critica, risulta quindi necessario superare la percezione dell'alcol come sostanza innocua o esclusivamente legata alla convivialità, promuovendo una maggiore consapevolezza dei suoi effetti, soprattutto nelle fasce più giovani e vulnerabili della popolazione.

Infine, il trattamento della dipendenza da alcol richiede un approccio multidisciplinare e personalizzato. Farmaci come il disulfiram e l'acamprosato possono rappresentare importanti strumenti terapeutici, inseriti però all'interno di un percorso che comprenda anche il supporto psicologico e il monitoraggio medico. Nel complesso, prevenzione, informazione e intervento tempestivo risultano fondamentali non solo per ridurre i danni fisici e psicologici associati all'alcol, ma anche per affrontare le sue conseguenze sociali e favorire una maggiore consapevolezza, in particolare tra i giovani.

BIBLIOGRAFIA:

1) www.fondazioneleonardo.com/stories/ruolo-sociale-alcol-storia-civilta-epopea-gilgamesh-banchetti-sacri

2) Osservatorio Nazionale Alcol dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS)

3) Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT)

4) Istituto Superiore di Sanità (ISS)

5) Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, et al. High blood alcohol levels in women. New Engl. J. Med.1990; 322:95–99. [PubMed: 2248624]

6) Cole-Harding S, Wilson JR. Ethanol metabolism in men and women. J. Studies Alc. 1987; 48:380-387.

7) Wilkinson PK, Sedman AJ, Sakmar E, et al. Pharmacokinetics of ethanol after oral administration in the fasting state. J. Pharmacokinet. and Biopharm. 1977; 5:207–224. [PubMed: 881642]

8) Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. Alcoholism: Clin Exp Res. 2001; 25:502–507.

9) Kwo PY, Ramchandanl VA, O'Connor S, et al. Gender differences in alcohol metabolism: relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. Gastroent. 1998; 115:1552-1557.

10) DiPadova C, Worner TM, Julkunen RJK, et al. Effects of fasting and chronic alcohol consumption on the first pass metabolism of ethanol. Gastroent. 1987; 92:1169–1173.

11) Levitt MD, Furne J, DeMaster E. First pass metabolism of ethanol is negligible in rat gastric mucosa. Alcoholism: Clin Exp Res. 1997; 21:293–297

12) Lee SL, Chau GY, Yao CT, et al. Functional assessment of human alcohol dehydrogenase family in ethanol metabolism: Significance of first-pass metabolism. Alcoholism: Clin. Exp. Res. 2006; 30:1132–1142.

13) Morgan MY, Levine JA. Alcohol and nutrition. Proc. Nutr. Soc. 1988; 47:85–98.

14) Lieber CS. Perspectives: do alcohol calories count? Am. J. Clin. Nutr. 1991; 54:976–982. [PubMed: 1957830]

15) Lands WEM. Alcohol and energy intake. Am. Soc. Clin. Nutr. 1995; 62:1101S–1106S

16) Addolorato G, Capristo E, Greco AL, et al. Energy expenditure, substrate oxidation and body composition in subjects with chronic alcoholism: new findings from metabolic assessment. Alcoholism: Clin Exp Res. 1997; 21:962–967.

17) Salaspuro MP, Lieber CS. Non-uniformity of blood ethanol elimination: its exaggeration after chronic consumption. Annals Clin. Res. 1978; 10:294–297

18) Matsumoto H, Fukui Y. Pharmacokinetics of ethanol: a review of the methodology. Addiction Biol. 2002; 7:5–14.

19) Crabb DW. Ethanol oxidizing enzymes: Roles in alcohol metabolism and alcoholic lliver disease. Prog. Liver Dis. 1995; 13:151–172.

20) Bosron W, Ehrig T, Li TK. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. Semin. Liver Dis. 1993; 13:126–135.

21) Eriksson CJP, Fukunaga T, Sarkola T, et al. Functional relevance of human ADH polymorphism. Alcoholism: Clin Exp. Res. 2001; 25:157S–163S.

22) Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M, et al. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease. Hepatology. 2006; 43:352–361.

23) Kimura M, Miyakawa T, Matsushita S, et al. Gender differences in the effects of ADHIB and ALDH2 polymorphisms in alcoholism. Alcoholism: Clin. Exp. Res. 2011; 35:1923–1927.

24) Meijer AJ, Van Wuerkom GM, Williamson JR, et al. Rate-limiting factors in the oxidation of ethanol by isolated rat liver cells. Biochem. J. 1975; 150:205–209.

25) Cederbaum AI, Dicker E, Rubin E. Transfer and reoxidation of reducing equivalents as the rate limiting steps in the oxidation of ethanol by liver cells isolated from fed and fasted rats. Arch. Biochem. Biophys. 1977; 183:638–646.

26) Sophos NA, Vasiliou V. Aldehyde dehydrogenase gene superfamily: the 2002 update. Chemico Biolog. Interact. 2002; 143–144:5–22.

27) Niemela O. Acetaldehyde addicts of proteins: diagnostic and pathogenic implications in diseases caused by excessive alcohol consumption. Scand. J. Clin lab Invest. 1993; 53:45–54.

28) Sorrell MF, Tuma DJ. Hypothesis: alcoholic liver injury and the covalent binding of acetaldehyde. Alcoholism: Clin. Exp. Res. 1989; 9:306–309.

29) Gordon ER. The effect of chronic consumption of ethanol on the redox state of the rat liver. Canadian J. Biochem. 1972; 50:949–957.

30) Stubbs M, Veech RL, Krebs HA. Control of the redox of the nicotinamide adenine-dinucleotide couple in rat liver cytoplasm. Biochem. J. 1972; 126:59–65.

31) Veech RL, Guynn R, Veloso D. The time course of the effects of ethanol in the redox and phosphorylation states of rat liver. Biochem. J. 1972; 127:387–397.

32) Szabo G, Hoek JB, Darley-Usmar V, et al. Alcohol and mitochondrial metabolism: at the crossroads of life and death. Alcoholism: Clin Exp Res. 2005; 29:1749–1752.

33) Teplova VV, Belosludtsev KN, Belosludtseva NV, et al. Role of mitochondria in hepatotoxicity of ethanol. Cell Biophys. 2010; 55:951–958.

34) Cederbaum AI, Lieber CS, Beattie DS, et al. Characterization of shuttle mechanisms in the transport of reducing equivalents into mitochondria. Arch. Biochem. Biophys. 1973; 158:763–781.

35) Sugano T, Handler JA, Yoshihara H, et al. Acute and chronic ethanol treatment in vivo increases malate-aspartate shuttle capacity in perfused rat liver. J. Biol. Chem. 1990; 265:21549–21553.

36) Zimatkin SM, Liopo AV, Deitrich RA. Distribution and kinetics of ethanol metabolism in rat brain. Alcoholism: Clin. Exp. Res. 1998; 22:1623–1627. 50.

37) Thurman RG, Handler JA. New perspectives in catalase-dependent ethanol metabolism. Drug Metab. Rev. 1989; 20:679–688.

38) Deng XS, Deitrich RA. Putative role of brain acetaldehyde in ethanol addiction. Current Drug Abuse Reviews. 2008; 1:3–8.

39) Guengerich, FR. Mammalian cytochrome P450. CRC Press Boca Raton; 1987.

40) Lewis DFV, Pratt JM. The P450 catalytic cycle and oxygenation mechanism. Drug Metab. Rev. 1998; 30:739–786.

41) Lieber CS. Cytochrome P4502E1: its physiological and pathological role. Physiol. Rev. 1997; 77:517–544.

42) Lu Y, Cederbaum AI. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. Free Rad. Biol. Med. 2008; 44:723–738.

43) Bolt M, Koos PH, Their H. The cytochrome P450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 2003; 76:174–185.

44) Gonzalez FJ. Roles of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress:studies with CYP2E1. Mutat. Res. 2005; 569:101–110.

45) Lu Y, Cederbaum AI. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. Free Rad. Biol. Med. 2008; 44:723–738.

46) Bernstein J, Videla L, Israel Y. Role of the sodium pump in the regulation of liver metabolism in experimental alcoholism. Ann NY Acad. Sci. 1974; 242:560–572.

47) Videla L, Israel Y. Factors that modify the metabolism of ethanol in rat liver and adaptive changes produced by its chronic administration. Biochem. J. 1970; 118:275–281.

48) Bradford BU, Rusyn I. Swift increase in alcohol metabolism (SIAM): understanding the phenomenon of hypermetabolism in liver. Alcohol. 2005; 35:13–17.

49) Seidl S, Wurst FM, Alt A. Ethyl glucuronide- a biological marker for recent alcohol consumption. Addict. Biol. 2001; 6:205–212.

50) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5513682/

51) Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol facts and statistics [Internet]. CDC: Atlanta. 2023.

52) Centers for Disease Control and Prevention. Excessive drink ing is draining the U.S. economy [Internet]. CDC: Atlanta. 2023

53) Varghese J, Dakhode S. Effects of Alcohol Consumption on Various Systems of the Human Body: A Systematic Review. Cureus. 2022; 14: e30057

54) Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascu lar disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMJ (Clinical Research Ed.). 2011; 342: d671

55) Gusti Y, Liu W, Athar F, Cahill PA, Redmond EM. Endothe lial Homeostasis Under the Influence of Alcohol-Relevance to Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Nutrients. 2025; 17: 802.

56) Schmieder RE. End organ damage in hypertension. Deutsches 11 Arzteblatt International. 2010; 107: 866–873.

57) Rundek T, Hundle R, Ratchford E, Ramas R, Sciacca R, Di Tul lio MR, et al. Endothelial dysfunction is associated with carotid plaque: across-sectional study fromthepopulationbasedNorth ern Manhattan Study. BMC Cardiovascular Disorders. 2006; 6: 35

58) Mundi S, Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, van Hinsbergh VWM, Iruela-Arispe ML, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. Cardiovas cular Research. 2018; 114: 35–52.

59) Bigalke JA, Greenlund IM, Solis-Montenegro TX, Durocher JJ, Joyner MJ, Carter JR. Binge Alcohol Consumption Ele vates Sympathetic Transduction to Blood Pressure: A Random ized Controlled Trial. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). 2024; 81: 2140–2151.

60) Tasnim S, Tang C, Musini VM, Wright JM. Effect of alcohol on blood pressure. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020; 7: CD012787.

61) Carter JR, Stream SF, Durocher JJ, Larson RA. Influence of acute alcohol ingestion on sympathetic neural responses to or thostatic stress in humans. American Journal of Physiology. En docrinology and Metabolism. 2011.

62) Kawano Y, Abe H, Kojima S, Takishita S, Omae T. Interac tion of alcohol and an alpha1-blocker on ambulatory blood pres sure in patients with essential hypertension. American Journal of Hypertension. 2000; 13: 307–312.

63) Greenlund IM, Bigalke JA, Tikkanen AL, Durocher JJ, Smoot CA, Carter JR. Evening binge alcohol disrupts cardiovagal tone and baroreflex function during polysomnographic sleep. Sleep. 2021; 44: zsab130.

64) Julian TH, Syeed R, Glascow N, Zis P. Alcohol-induced au tonomic dysfunction: a systematic review. Clinical Auto nomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society. 2020; 30: 29–41.

65) SemlitschT, KrennC, JeitlerK, BergholdA, HorvathK, Sieben hofer A. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. The Cochrane Database of Systematic Re views. 2021; 2: CD008274.

66) Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse IL, Rogers P. Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pres sure in normotensive men. A randomized controlled trial. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). 1985; 7: 707–713.

67) World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). World Health Organization: Geneva. 2024.

68) MensahGA, Fuster V,Murray CJL, RothGA;GlobalBurdenof Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global Bur den of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. Journal of the American College of Cardiology. 2023; 82: 2350–2473.

69) National Institutes of Health (NIH). NIH ends funding for moderate alcohol and cardiovascular health trial. U.S. Department of Health and Human Services. 2018.

70) Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. Addiction (Abingdon, England). 2000; 95: 1505–1523.

71) Zheng YL, Lian F, Shi Q, Zhang C, Chen YW, Zhou YH, et al. Alcohol intake and associated risk of major cardiovascular outcomes in women compared with men: a systematic re view and meta-analysis of prospective observational studies. BMC Public Health. 2015; 15: 773.

72) Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, Wang M, Hindy G, Elli nor PT, et al. Association of Habitual Alcohol Intake With Risk of Cardiovascular Disease. JAMA Network Open. 2022; 5: e223849

73) Zhao J, Stockwell T, Naimi T, Churchill S, Clay J, Sherk A. As sociation Between Daily Alcohol Intake and Risk of All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analyses. JAMA Network Open. 2023; 6: e236185.

74) Wang S, Ren J. Role of autophagy and regulatory mechanisms in alcoholic cardiomyopathy. Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease. 2018; 1864: 2003–2009.

75) Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alco holic Cardiomyopathy. Nutrients. 2020; 12: 572.

76) Zhang Y, Ren J. ALDH2 in alcoholic heart diseases: molecular mechanism and clinical implications. Pharmacology & Thera peutics. 2011; 132: 86–95.

77) Park SK, Moon K, Ryoo JH, Oh CM, Choi JM, Kang JG, et al. The association between alcohol consumption and left ven tricular diastolic function and geometry change in general Ko rean population. European Heart Journal. Cardiovascular Imag ing. 2018; 19: 271–278.

78) GémesK, JanszkyI, StrandLB, LászlóKD, AhnveS, VattenLJ, et al. Light-moderate alcohol consumption and left ventricular function among healthy, middle-aged adults: the HUNT study. BMJ Open. 2018; 8: e020777.

79) Rodrigues P, Santos-Ribeiro S, Teodoro T, Gomes FV, Leal I, Reis JP, et al. Association Between Alcohol Intake and Car diac Remodeling. Journal of the American College of Cardiol ogy. 2018; 72: 1452–1462.

80) Johnson R, Fletcher RA, Peters S, Ohanian M, Soka M, Smol nikov A, et al. Titin-related familial dilated cardiomyopathy: factors associated with disease onset. European Heart Jour nal. 2025; 46: 5240–5257.

81) Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchía J, et al. Genetic Etiology for Alcohol Induced Cardiac Toxicity. Journal of the American College of Cardiology. 2018; 71: 2293–2302.

82) Eldemire R, Mestroni L, Taylor MRG. Genetics of Dilated Car diomyopathy. Annual Review of Medicine. 2024; 75: 417–426.

83) Groh CA, Faulkner M, Getabecha S, Taffe V, Nah G, Sigona K, et al. Patient-reported triggers of paroxysmal atrial fibrillation. Heart Rhythm.2019; 16: 996–1002.

84) Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2014; 64: 281–289.

85) Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG,et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. The American Journal of Cardiology. 2004; 93: 710–713.

86) Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C, Jr, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol associated cardiac rhythm disorders. American Heart Jour nal. 1978; 95: 555–562.

87) Jiang H, Mei X, Jiang Y, Yao J, Shen J, Chen T, et al. Alco hol consumption and atrial fibrillation risk: An updated dose response meta-analysis of over 10 million participants. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022; 9: 979982.

88) Halford JL, Weng LC, Choi SH, Jurgens SJ, Morrill VN, Khur shid S, et al. Associations Between Alcohol Intake and Genetic Predisposition With Atrial Fibrillation Risk in a National Biobank. Circulation. Genomic and Precision Medicine. 2020; 13: e003111.

89) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M,Quin iou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. The New England Journal of Medicine. 1998; 339: 659–666.

90) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6826790/

91) Spear, L. P. (2018). *Effects of adolescent alcohol consumption on the brain and behaviour*. Nature Reviews Neuroscience, 19(4), 197–212**.**

92) Crews, F. T., Vetreno, R. P. (2021). *Alcohol-induced neurodegeneration and recovery: mechanisms, biomarkers, and therapeutic targets*. Frontiers in Neurology, 12, 642628.

93) Lees, B., Meredith, L. R., Kirkland, A. E., Bryant, B. E., Squeglia, L. M. (2020). *Effect of alcohol use on the adolescent brain and behavior*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 192, 172906.

94) Sullivan, E.V.; Harris, R.A.; Pfefferbaum, A. Alcohol's effects on brain and behavior. Alcohol Res. Health 2010, 33, 127–143.

95) Koob, G.F.; Colrain, I.M. Alcohol use disorder and sleep disturbances: A feed-forward allostatic framework. Neuropsychopharma cology 2020, 45, 141–165.

96) Hammoud,N.; Jimenez-Shahed, J. Chronic Neurologic Effects of Alcohol. Clin. Liver Dis. 2019, 23, 141–155.

97) Dar, M.S. Ethanol-Induced Cerebellar Ataxia: Cellular and Molecular Mechanisms. Cerebellum 2015, 14, 447–465.

98) Alekseeva, N.; McGee, J.; Kelley, R.E.; Maghzi, A.H.; Gonzalez-Toledo, E.; Minagar, A. Toxic-metabolic, nutritional, and medicinal-induced disorders of cerebellum. Neurol. Clin. 2014, 32, 901–911.

99) Waddell, J.; McKenna, M.C.; Kristian, T. Brain ethanol metabolism and mitochondria. Curr. Top. Biochem. Res. 2022, 23, 1–13.

100) Roberts, B.J.; Shoaf, S.E.; Jeong, K.S.; Song, B.J. Induction of CYP2E1 in liver, kidney, brain and intestine during chronic ethanol administration and withdrawal: Evidence that CYP2E1 possesses a rapid phase half-life of 6 hours or less. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994, 205, 1064–1071.

101) Ruiter-Lopez, L.; Khan, M.A.S.; Wang, X.; Song, B.J. Roles of Oxidative Stress and Autophagy in Alcohol-Mediated Brain Damage. Antioxidants 2025, 14, 302.

102) Torvik, A.; Torp, S. The prevalence of alcoholic cerebellar atrophy. A morphometric and histological study of an autopsy material. J. Neurol. Sci. 1986, 75, 43–51.

103) Rungratanawanich, W.; Qu, Y.; Wang, X.; Essa, M.M.; Song, B.J. Advanced glycation end products (AGEs) and other adducts in aging-related diseases and alcohol-mediated tissue injury. Exp. Mol. Med. 2021, 53, 168–188.

104) Jiang, Q.; Liu, P.; Wu, X.; Liu, W.; Shen, X.; Lan, T.; Xu, S.; Peng, J.; Xie, X.; Huang, H. Berberine attenuates lipopolysaccharide induced

extracelluar matrix accumulation and inflammation in rat mesangial cells: Involvement of NF-kappaB signaling pathway. Mol. Cell. Endocrinol. 2011, 331, 34–40.

105) Moon, K.H.; Hood, B.L.; Kim, B.J.; Hardwick, J.P.; Conrads, T.P.; Veenstra, T.D.; Song, B.J. Inactivation of oxidized and S-nitrosylated mitochondrial proteins in alcoholic fatty liver of rats. Hepatology 2006, 44, 1218–1230.

106) Venkatraman, A.; Landar, A.; Davis, A.J.; Ulasova, E.; Page, G.; Murphy, M.P.; Darley-Usmar, V.; Bailey, S.M. Oxidative modification of hepatic mitochondria protein thiols: Effect of chronic alcohol consumption. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2004, 286, G521–G527.

107) Song, B.J.; Akbar, M.; Abdelmegeed, M.A.; Byun, K.; Lee, B.; Yoon, S.K.; Hardwick, J.P. Mitochondrial dysfunction and tissue injury by alcohol, high fat, nonalcoholic substances and pathological conditions through post-translational protein modifications. Redox Biol. 2014, 3, 109–123.

108) Cederbaum, A.I. Alcohol metabolism. Clin. Liver Dis. 2012, 16, 667–685.

109) Song, B.J.; Abdelmegeed, M.A.; Yoo, S.H.; Kim, B.J.; Jo, S.A.; Jo, I.; Moon, K.H. Post-translational modifications of mitochondrial aldehyde dehydrogenase and biomedical implications. J. Proteom. 2011, 74, 2691–2702.

110) Song,B.J.; Abdelmegeed, M.A.; Henderson, L.E.; Yoo, S.H.; Wan, J.; Purohit, V.; Hardwick, J.P.; Moon, K.H. Increased nitroxidative stress promotes mitochondrial dysfunction in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. Oxidative Med. Cell. Longev. 2013, 2013, 781050.

111) Harper, C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. Alcohol Alcohol. 2009, 44, 136–140.

112) de la Monte, S.M.; Tong, M.; Carlson, R.I.; Sutherland, G. Impaired Brain Incretin and Gut Hormone Expression in Human Alcohol-Related Brain Damage: Opportunities for Therapeutic Targeting. Biomolecules 2026, 16, 99.

113) Zimatkin, S.M.; Fedina, Y.M. Ultrastructural changes in brain histaminergic neurons under the influence of alcohol. Morfologiia 2014, 146, 19–23.

114) Lu, Y.; Cederbaum, A.I. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. Free Radic. Biol. Med. 2008, 44, 723–738.

115) Rottenberg, H.; Hoek, J.B. The Mitochondrial Permeability Transition: Nexus of Aging, Disease and Longevity. Cells 2021, 10, 79.

116) Cho,Y.E.; Yu, L.R.; Abdelmegeed, M.A.; Yoo, S.H.; Song, B.J. Apoptosis of enterocytes and nitration of junctional complex proteins promote alcohol-induced gut leakiness and liver injury. J. Hepatol. 2018, 69, 142–153.

117) Cho, Y.E.; Kim, D.K.; Seo, W.; Gao, B.; Yoo, S.H.; Song, B.J. Fructose Promotes Leaky Gut, Endotoxemia, and Liver Fibrosis Through Ethanol-Inducible Cytochrome P450-2E1-Mediated Oxidative and Nitrative Stress. Hepatology 2021, 73, 2180–2195.

118) Sauve, A.A.; Youn, D.Y. Sirtuins: NAD(+)-dependent deacetylase mechanism and regulation. Curr. Opin. Chem. Biol. 2012, 16, 535–543.

119) Veech, R.L. The Effects of Ethanol on the Free Nucleotide Systems and Related Metabolites in Liver and Brain. In Alcohol and Aldehyde Metabolizing Systems; Academic Press: New York, NY, USA, 1974.

120) Li, Y.; Jia, X.; Tang, N.; Tao, H.; Xia, R.; Cheng, Y. Melanoidins, extracted from Chinese traditional vinegar powder, inhibit alcohol-induced inflammation and oxidative stress in macrophages via activation of SIRT1 and SIRT3. Food Funct. 2021, 12, 8120–8129.

121) You, M.; Liang, X.; Ajmo, J.M.; Ness, G.C. Involvement of mammalian sirtuin 1 in the action of ethanol in the liver. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2008, 294, G892–G898.

122) Collom, S.L.; Laddusaw, R.M.; Burch, A.M.; Kuzmic, P.; Perry, M.D., Jr.; Miller, G.P. CYP2E1 substrate inhibition. Mechanistic interpretation through an effector site for monocyclic compounds. J. Biol. Chem. 2008, 283, 3487–3496. [CrossRef] [PubMed] 86. Brady, J.F.; Ishizaki, H.; Fukuto, J.M.; Lin, M.C.; Fadel, A.; Gapac, J.M.; Yang, C.S. Inhibition of cytochrome P-450 2E1 by diallyl sulfide and its metabolites. Chem. Res. Toxicol. 1991, 4, 642–647.

123) Bedada, S.K.; Boga, P.K. Effect of piperine on CYP2E1 enzyme activity of chlorzoxazone in healthy volunteers. Xenobiotica 2017, 47, 1035–1041.

124) Zhao, X.; Zhang, J.J.; Wang, X.; Bu, X.Y.; Lou, Y.Q.; Zhang, G.L. Effect of berberine on hepatocyte proliferation, inducible nitric oxide synthase expression, cytochrome P450 2E1 and 1A2 activities in diethylnitrosamine- and phenobarbital-treated rats. Biomed. Pharmacother. 2008, 62, 567–572.

125) Choi, Y.; Abdelmegeed, M.A.; Song, B.J. Preventive effects of indole-3-carbinol against alcohol-induced liver injury in mice via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic mechanisms: Role of gut-liver-adipose tissue axis. J. Nutr. Biochem. 2018, 55, 12–25.

126) Kim,D.H.; Sim, Y.; Hwang, J.H.; Kwun, I.S.; Lim, J.H.; Kim, J.; Kim, J.I.; Baek, M.C.; Akbar, M.; Seo, W.; et al. Ellagic Acid Prevents Binge Alcohol-Induced Leaky Gut and Liver Injury through Inhibiting Gut Dysbiosis and Oxidative Stress. Antioxidants 2021, 10, 1386.

127) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6761694/

128) Fact versus Fiction: a Review of the Evidence behind Alcohol and Antibiotic Interactions. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.

129) Wood, E., & Rehm, J. (2024). *Addressing the risks of antidepressants among people with alcohol use disorders*.

130) *Alcohol–Medication Interactions: Potentially Dangerous Mixes*. National Institutes of Health, 2021

131) Hodgman MJ, Garrard AR. *A Review of Acetaminophen Poisoning*. Crit Care Clin. 2012;28(4):499-516.

132) Dominiczak K. et al. (2025) – *Interactions between NSAIDs and Alcohol in the Context of Clinical Practice – A Review of Studies*

133) World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011
.

134) US Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Men tal Health Services Administration Center for Behavioral Health Statis tics and Quality. Results from the 2011 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration

135) Spanagel R, Zieglgänsberger W. Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes. Trends Pharmacol Sci. 1997;18(2):54–9.

136) Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(12):1–216.

137) Anton R. Naltrexone for the management of alcohol dependence. N Engl J Med. 2008;359(7):715–21. 26.

138) O'Malley SS, Garbutt JC, Gastfriend DR, Dong Q, Kranzler HR. Effi cacy of extended-release naltrexone in alcohol-dependent patients who are abstinent before treatment. J Clin Psychopharmacol. 2007;27(5): 507–12. 27.

139) Littleton J. Acamprosate in alcohol dependence: how does it work? Addiction. 1995;90(9):1179–88. 28.

140) Boismare F, Daoust M, Moore N, et al. A homotaurine derivative reduces the voluntary intake of ethanol by rats: are cerebral GABA receptors involved? Pharmacol Biochem Behav. 1984;21(5):787–9. 29.

141) Lhuintre J, Moore N, Saligaut C. Ability of calcium bis acetyl homotau rine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics. Lancet. 1985:1014–6. 30.

142) Zeise ML, Kasparov S, Capogna M, Zieglgänsberger W. Acamprosate (calciumacetylhomotaurinate) decreases postsynaptic potentials in the rat neocortex: possible involvement of excitatory amino acid receptors. Eur J Pharmacol. 1993;231(1):47–52.

143) Kiefer F, Mann K. Acamprosate: how, where, and for whom does it work? Mechanism of action, treatment targets, and individualized therapy. Curr Pharm Des. 2010;16(19):2098–102. 32.

144) Olive MF, Cleva RM, Kalivas PW, Malcolm RJ. Glutamatergic medications for the treatment of drug and behavioral addictions. Pharmacol Biochem Behav. 2012;100(4):801–10. 33.

145) Naassila M, Hammoumi S, Legrand E, Durbin P, Daoust M. Mechanism of action of acamprosate. Part I. Characterization of spermidine-sensitive acamprosate binding site in rat brain. Alcohol Clin Exp Res. 1998;22(4): 802–9. 34.

146) Al Qatari M, Bouchenafa O, Littleton J. Mechanism of action of acamprosate. Part II. Ethanol dependence modifies effects of acamprosate on NMDA receptor binding in membranes from rat cerebral cortex. Alcohol Clin Exp Res. 1998;22(4):810–4. 35.

147) Harris BR, Prendergast MA, Gibson DA, et al. Acamprosate inhibits the binding and neurotoxic effects of trans-ACPD, suggesting a novel site of action at metabotropic glutamate receptors. Alcohol Clin Exp Res. 2002;26(12):1779–93. 36.

148) Littleton J, Zieglgänsberger W. Pharmacological mechanisms of naltrexone and acamprosate in the prevention of relapse in alcohol dependence. Am J Addict. 2003; 12:53–61.

149) Dahchour A, De Witte P, Bolo N, et al. Central effects of acamprosate: part 1. Acamprosate blocks the glutamate increase in the nucleus accum bens microdialysate in ethanol withdrawn rats. Psychiatry Res. 1998;82(2): 107–14. 40.

150) De Witte P, Littleton J, Parot P, Koob G. Neuroprotective and abstinence promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. CNS Drugs. 2005;19(6):517–37. 41.

151) Gass JT, Olive MF. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. Biochem Pharmacol. 2008;75(1):218–65. 42.

152) Tsai G, Coyle JT. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. Annu Rev Med. 1998;49(1):173–84. 43.

153) Saivin S, Hulot T, Chabac S. Clinical pharmacokinetics of acamprosate. Clin Pharmacokinet. 1998;35(5):331–45.

154) Rosenthal RN, Gage A, Perhach JL, Goodman AM. Acamprosate: safety and tolerability in the treatment of alcohol dependence. J Addict Med. 2008;2(1):40–50.

155) Paille F, Guelfi J. Double-blind randomized multicentre trial of acampro sate in maintaining abstinence from alcohol. Alcohol Alcohol. 1995;30(2): 239–47.

156) Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2010;9: 1–118.

157) Morley KC, Teesson M, Reid SC, et al. Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A multi-centre, randomized, double blind, placebo-controlled trial. Addiction. 2006;101(10):1451–62.

158) Koeter MWJ, Van den Brink W, Lehert P. Effect of early and late compliance on the effectiveness of acamprosate in the treatment of alcohol dependence. J Subst Abuse Treat. 2010;39(3):218–26.

159) Bouza C, Angeles M, Magro A, Muñoz A, Amate JM. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. Addiction. 2004;99(7):811–28.

160) Miller, W. R., & Rollnick, S. (2013). *Motivational Interviewing: Helping People Change* (3rd ed.). New York: Guilford Press.