

Le alterazioni metaboliche dell'alcol

Giacomo Carlo Sturniolo, Giacomo Germani

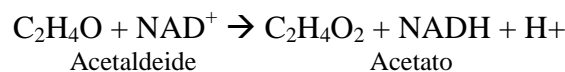
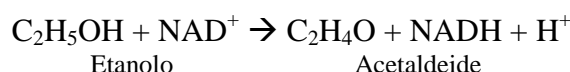
Nel mondo 2.3 milioni circa di decessi l'anno sono causati da problemi alcol-correlati. In Europa si stima che i consumatori di alcolici a rischio siano circa 55 milioni di cui 23 milioni gli alcol dipendenti e che 195.000 decessi l'anno siano attribuibili all'alcol. Per tale motivo l'alcol si trova al secondo posto tra i fattori di rischio per la salute individuati dall'Unione Europea. In l'Italia l'alcol è responsabile di circa 24.000 decessi l'anno, con un costante aumento di ricoveri ospedalieri per patologie e problemi alcol-correlati. Tale aumento riguarda prevalentemente le donne rispetto agli uomini e i giovani rispetto agli anziani. Si è assistito inoltre a un aumento della diagnosi ospedaliera di cirrosi epatica alcol-correlata del 4.6% negli ultimi 5 anni. Questo fenomeno si traduce inevitabilmente in un carico economico significativo sugli individui, le famiglie e la società attraverso costi sanitari, perdita di produttività dovuta all'aumento della morbilità, costi dovuti a incidenti e danni alle proprietà, e perdita di reddito dovuta a mortalità precoce.

I danni d'organo alcol correlati avvengono sia a causa di effetti tossici diretti dell'etanolo e dei suoi metaboliti sia attraverso meccanismi indiretti quali per esempio la malnutrizione che è spesso presente in pazienti abusatori cronici.

Il metabolismo dell'alcol avviene per circa il 90% a livello epatico, mentre il restante 10% avviene a livello gastrico, intestinale, renale, e polmonare. In ciascuna di queste sedi il meccanismo metabolico principale è l'ossidazione ad opera di enzimi deidrogenasici.

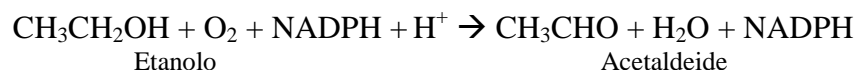
A livello epatico, l'alcol viene metabolizzato da tre sistemi enzimatici che hanno localizzazione sub-cellulare distinta: l'alcol-deidrogenasi e l'aldeide deidrogenasi con sede citosolica, il sistema microsomiale di ossidazione dell'etanolo (MEOS) e il sistema di catalasi a livello dei perossisomi.

L'etanolo viene metabolizzato dall'alcol deidrogenasi in acetaldeide che a sua volta viene metabolizzata in acetato dall'aldeide deidrogenasi.

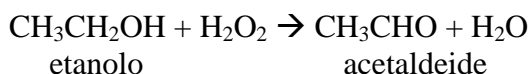


Tale processo metabolico provoca uno sbilanciamento del rapporto NAD^+/NADH con aumento e conseguente eccesso di ioni H^+ nel citoplasma cellulare. Tale eccesso di ioni H^+ risulta responsabile di numerose alterazioni metaboliche quali per esempio l'inibizione della β -ossidazione lipidica.

Il secondo meccanismo responsabile del metabolismo dell'alcol è il sistema microsomiale di ossidazione dell'etanolo (MEOS). Tale sistema trasforma l'etanolo in acetaldeide:



È un sistema inducibile, pertanto può aumentare la sua attività in caso di aumentata richiesta, come nei soggetti abusatori cronici. Tale sistema tuttavia è deputato anche al metabolismo di farmaci, quali il paracetamolo per esempio. Per questo motivo un'eccessiva stimolazione di questo sistema può provocare importanti alterazioni del metabolismo di tali farmaci. Inoltre quando il citocromo P450E1 viene stimolato in eccesso, in assenza o carenza di sostanze anti-ossidanti, si assiste ad un accumulo di radicali liberi quali ioni superossido, radicali idrossilici e perossido di idrogeno [1]. L'ultimo sistema metabolico, che però partecipa solo in minima parte al metabolismo dell'alcol, è rappresentato da una catalasi che porta alla formazione di acetaldeide:



La percentuale di alcol metabolizzato da questi tre sistemi metabolici varia significativamente nel soggetto abusatore cronico rispetto al soggetto sano. Se infatti nel soggetto sano circa il 90% dell'alcol è metabolizzato dall'alcol deidrogenasi e il restante 10% dal sistema MEOS (8%) e dalla catalasi (2%), nel soggetto abusatore cronico l'alcol-deidrogenasi è responsabile del 45% del metabolismo dell'etanolo mentre il sistema MEOS aumenta la sua attività di circa 6-7 volte diventando responsabile di circa il 50% del metabolismo epatico dell'alcol.

Vi sono tuttavia diversi fattori che possono influenzare il metabolismo dell'alcol. Tra questi il principale riguarda l'assunzione di bevande alcoliche a digiuno o dopo un pasto. È noto infatti come la presenza di cibo nello stomaco rallenti l'assorbimento dell'alcol sia attraverso un meccanismo di diminuzione dello svuotamento gastrico sia per esclusione di porzioni di mucosa dello stomaco dal contatto con l'alcol. Tra i cibi che influenzano maggiormente l'assorbimento dell'alcol vi sono i carboidrati i quali danno una curva di assorbimento alcolemica pressoché piatta. Al contrario, l'assunzione di bevande gasate provoca un assorbimento più veloce dell'alcol poiché l'anidride carbonica tende ad accelerare lo svuotamento gastrico [2]. Un altro fattore importante nell'influenzare il metabolismo dell'alcol è il sesso. A parità di consumo alcolico, le donne presentano una concentrazione ematica di alcol più elevata, con conseguente maggior suscettibilità al danno epatico, cardiaco e cerebrale alcol-correlato [3]. La ragione della maggior suscettibilità da parte delle donne risiede in un minor contenuto corporeo di acqua e una ridotta attività dell'alcol-deidrogenasi nello stomaco [4, 5]. È stato infatti dimostrato come vi sia una differenza significativa tra uomini e donne nella quantità di isoforma χ dell'alcol deidrogenasi presente nello stomaco. Tale isoforma contribuisce in maniera sostanziale all'ossidazione dell'etanolo quando questo è presente in elevate quantità nello stomaco [5].

È noto che l'alcol possiede un valore calorico di 7.1 calorie/g. Tuttavia il consumo di alcol non risulta necessariamente in un aumento del peso corporeo. L'effetto di un consumo alcolico moderato sul peso corporeo inoltre sembra dipendere sia dal sesso che dalla dieta. Per quanto riguarda il sesso, nei consumatori moderati, si assiste una diminuzione del peso corporeo nelle donne mentre a una aumento nei soggetti maschi [6]. Per quanto concerne invece l'influenza della dieta è stato dimostrato come una sostituzione isocalorica di carboidrati con etanolo si associasse ad una diminuzione del peso corporeo, mentre l'aggiunta dell'etanolo ad una dieta da 2000 Kcal/d risultasse in un aumento del peso corporeo [7].

Alterazioni del metabolismo lipidico

Per quanto riguarda il metabolismo lipidico l'eccesso di ioni H^+ derivante dal metabolismo dell'etanolo provoca il blocco della β -ossidazione lipidica. Si assiste inoltre a un aumento della sintesi di VLDL, LDL e HDL, ad una riduzione della secrezione epatocitaria di lipoproteine con accumulo di grassi all'interno degli epatociti. Il tentativo di compenso mediante attivazione della lipolisi tuttavia porta ad una eccessiva concentrazione nel plasma di acidi grassi liberi. Più recentemente sono stati identificati nuovi meccanismi cellulari responsabili delle alterazioni del metabolismo lipidico indotto da alcol. Tra queste l'inibizione di PPAR α un recettore deputato all'attivazione di geni coinvolti nel trasporto, ossidazione ed esportazione degli acidi grassi liberi e l'inibizione di AMPK, un enzima deputato al trasporto degli acidi grassi nei mitocondri e alla loro ossidazione. Al contrario è stata dimostrata un'aumentata espressione di SREBP-1, una proteina che funge da sensore dei livelli di colesterolo nel fegato ed è in grado di attivare i geni coinvolti nella sintesi del colesterolo e degli acidi grassi.

Alterazioni del metabolismo proteico

L'utilizzo acuto e/o cronico di alcol provoca un aumento dell'escrezione di nitrogeno e una concomitante perdita di massa magra. L'alcol inoltre inibisce la produzione di proteine indotta dal pasto. Tale effetto inibitorio e catabolico sul metabolismo proteico risulta maggiormente dovuto alle concentrazioni di acetaldeide rispetto allo stress ossidativo. L'acetaldeide, infatti, causa danno diretto proteico mediante coniugazione alle proteine con legame covalente e conseguente denaturazione [8, 9]. Clinicamente queste alterazioni si traducono in una riduzione del tessuto muscolo scheletrico pari a circa il 40% rispetto ai soggetti sani. L'utilizzo cronico di etanolo danneggia inoltre l'architettura miofibrillare cardiaca e la contrattilità miocardica. Studi animali dimostrano che il 10% delle circa 400 proteine cardiache, tra cui le "heat shock proteins", sono ridotte dall'utilizzo di alcol [10].

Alcol e metabolismo glucidico

L'influenza dell'alcol sul metabolismo glucidico avviene sia attraverso meccanismo diretto che indiretto. I meccanismi diretti riguardano principalmente l'azione inibitoria sulla produzione di glucosio da parte della gluconeogenesi causata dall'alterato rapporto $NADH/NAD^+$ e il diminuito uptake aminoacidico epatico dovuto alla depressione della pompa Na^+-K^+ ATPasi. Tuttavia lo stato di malnutrizione che caratterizza i pazienti con abuso cronico di alcol causa un'ulteriore diminuzione delle riserve glucidiche e l'impossibilità di sopperire a queste carenze con un introito esogeno né attraverso la gluconeogenesi. In soggetti con consumo elevato di etanolo sono sufficienti 14-16 ore di digiuno per provocare un'ipoglicemia sintomatica. Si possono verificare inoltre crisi ipoglicemiche reattive all'assunzione alcolica secondarie all'effetto di potenziamento dell'alcol sulla secrezione insulinica delle cellule β pancreatiche. Sono riportate tuttavia anche casi di iperglicemia nei pazienti abusatori cronici di alcol dovute a distruzione progressiva del parenchima pancreatico (pancreatite cronica) e riduzione dell'utilizzazione periferica del glucosio.

Alcol e ormoni sessuali

Nei soggetti maschili l'alcol provoca un danno a livello dell'ipotalamo, dell'ipofisi e delle gonadi, con effetto sia sulla produzione di testosterone che sulla spermatogenesi. Studi su ratti maschi indicano che l'uso sia acuto che cronico di alcol provoca una soppressione severa del testosterone accompagnata da ridotti o normali livelli di LH e

FSH. È stato inoltre dimostrato che le cellule ipotalamiche, produttori LHRH, non funzionano correttamente quando il feedback, normalmente fornito dal testosterone viene rimosso. Infine in studi di laboratorio, cellule di Leydig isolate ed esposte a concentrazioni di alcol pari a livello ematico di 0.25mg% presentano una riduzione del 44% nella produzione di testosterone [11].

Per quanto riguarda il sesso femminile, le alterazioni ormonali alcol-indotte sono diverse a seconda che si tratti della fase pre- o post-menopausa. Nelle donne giovani e in età fertile, il consumo cronico di alcol può causare amenorrea, irregolarità del ciclo mestruale, anovulazione con ciclo mestruale conservato e aumento del rischio di aborto spontaneo [12]. Nelle donne invece post-menopausa assiste a un aumento nella produzione di estradiolo derivante dal testosterone, tuttavia anche altre alterazioni quali un aumento del testosterone, androstenedione ed estrone sono state riscontrate in studi recenti [13].

Bibliografia

- [1] Nanji, A.A., S. Zhao, S.M. Sadrzadeh, A.J. Dannenberg, S.R. Tahan, and D.J. Waxman Markedly enhanced cytochrome P450 2E1 induction and lipid peroxidation is associated with severe liver injury in fish oil-ethanol-fed rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1280-1285.
- [2] Fraser, A.G., S.B. Rosalki, G.D. Gamble, and R.E. Pounder Inter-individual and intra-individual variability of ethanol concentration-time profiles: comparison of ethanol ingestion before or after an evening meal. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:387-392.
- [3] Urbano-Marquez, A., R. Estruch, J. Fernandez-Sola, J.M. Nicolas, J.C. Pare, and E. Rubin The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA* 1995;274:149-154.
- [4] Frezza, M., C. di Padova, G. Pozzato, M. Terpin, E. Baraona, and C.S. Lieber High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95-99.
- [5] Baraona, E., C.S. Abittan, K. Dohmen, M. Moretti, G. Pozzato, Z.W. Chayes, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:502-507.
- [6] McCarty, M.F. The alcohol paradox. *Am J Clin Nutr* 1999;70:940-942.
- [7] Lieber, C.S. Perspectives: do alcohol calories count? *Am J Clin Nutr* 1991;54:976-982.
- [8] Preedy, V.R., M.E. Reilly, V.B. Patel, P.J. Richardson, and T.J. Peters Protein metabolism in alcoholism: effects on specific tissues and the whole body. *Nutrition* 1999;15:604-608.
- [9] Reilly, M.E., E.I. Erylmaz, A. Amir, T.J. Peters, and V.R. Preedy Skeletal muscle ribonuclease activities in chronically ethanol-treated rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:876-883.
- [10] Patel, V.B., J.M. Corbett, M.J. Dunn, V.R. Winrow, B. Portmann, P.J. Richardson, et al. Protein profiling in cardiac tissue in response to the chronic effects of alcohol. *Electrophoresis* 1997;18:2788-2794.

- [11] Van Thiel, D.H., J.S. Gavalier, E. Rosenblum, and P.K. Eagon Effects of ethanol on endocrine cells: testicular effects. *Ann N Y Acad Sci* 1987;492:287-302.
- [12] Dees, W.L., G.A. Dissen, J.K. Hiney, F. Lara, and S.R. Ojeda Alcohol ingestion inhibits the increased secretion of puberty-related hormones in the developing female rhesus monkey. *Endocrinology* 2000;141:1325-1331.
- [13] Rinaldi, S., P.H. Peeters, I.D. Bezemer, L. Dossus, C. Biessy, C. Sacerdote, et al. Relationship of alcohol intake and sex steroid concentrations in blood in pre- and post-menopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control* 2006;17:1033-1043.