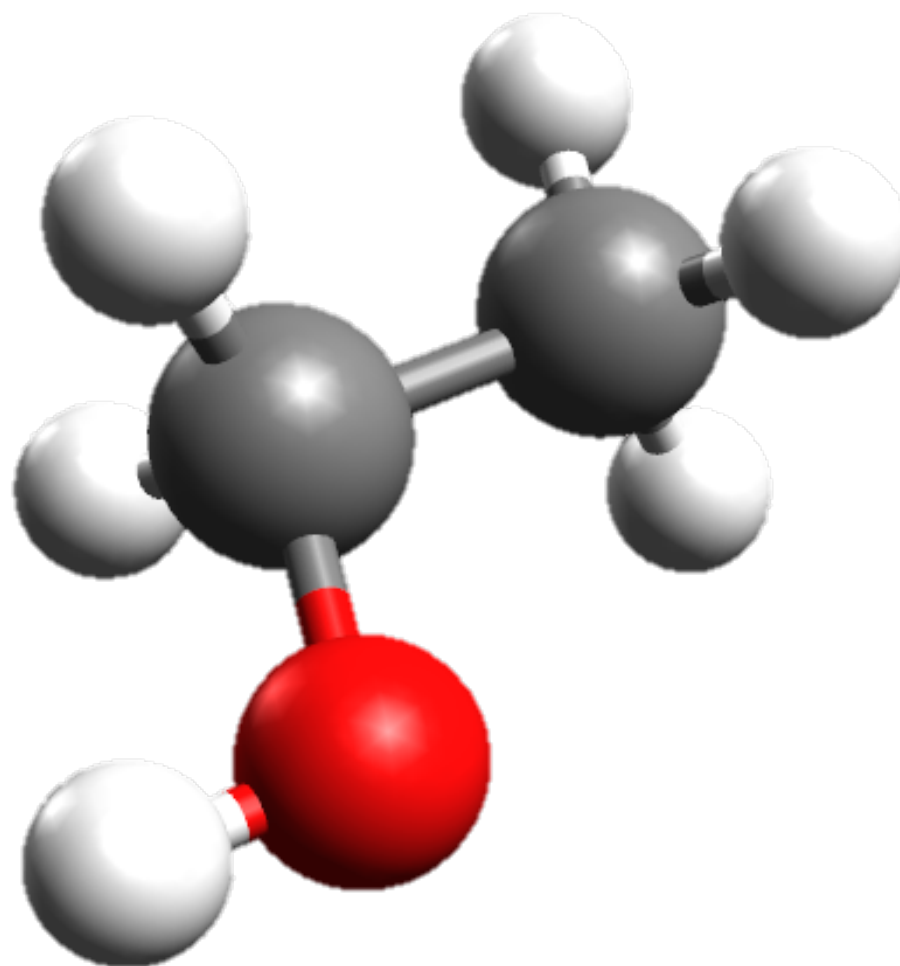


L'etanolo

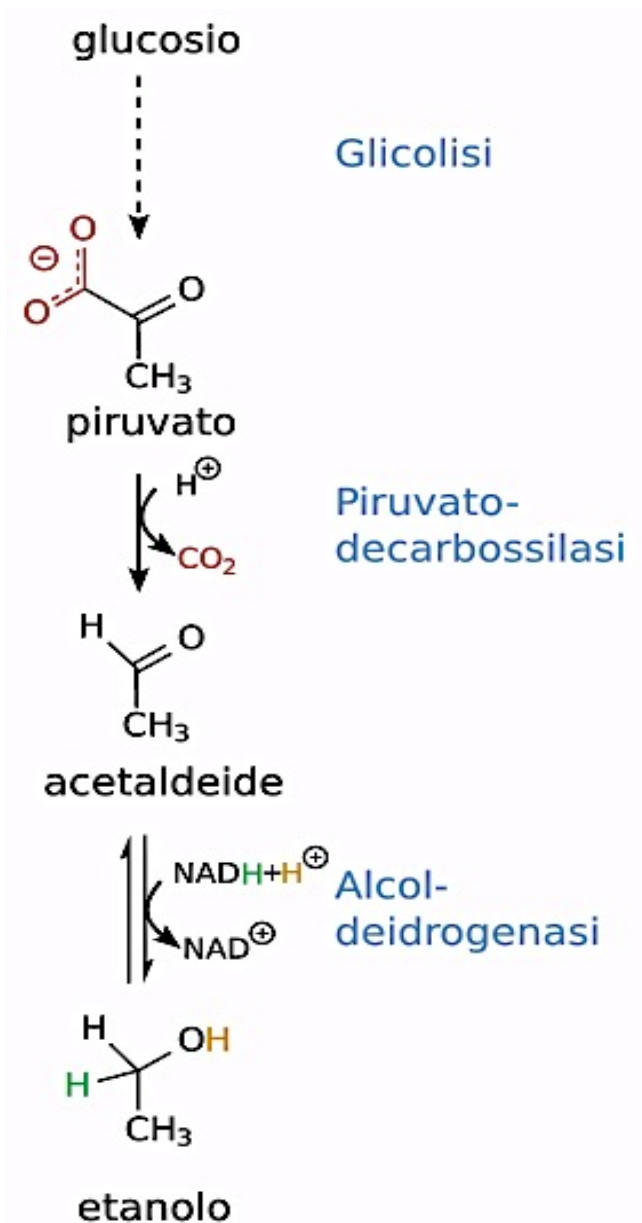


Etanolo

L'etano (o alcol etilico) si forma per fermentazione di alcuni zuccheri semplici o per distillazione del mosto fermentato

Sostanza ad alto livello energetico in grado di produrre 7 kcal/g durante l'ossidazione

Ha una densità < dell'acqua: 0.79 (g/cm³)



Potenziali effetti a lungo termine dell'

ETANOLO

Rosso- generalmente "cattivi"
Verde - generalmente "buoni"

Largo consumo

Cervello:

- Sviluppo compromesso
- Sindrome di Wernicke-Korsakoff
 - * Modifiche nella vista
 - * Atassia
 - * Compromissione della memoria

Psicologiche

- * Desiderio
- * irritabilità
- * Antisocialità
- * Depressione
- * Ansietà
- * Panico
- * Psicosi
- * Allucinazioni
- * Delusioni
- * Disordini del sonno

Bocca, trachea e esofago:

- Cancro

Sangue:

- Anemia

Cuore:

- Cardiomiopatie alcoliche

Fegato:

- Cirrosi
- Epatiti

Stomaco:

- Cirrosi gastrica

Pancreas:

- Pancreatiti

Tessuti periferici:

- Incremento del rischio di diabete 2

Basso o moderato consumo

Sistemici:

- Incremento sensibilità all'insulina
- Basso rischio di diabete

Cervello:

- Ridotto il numero di ischemie silenti

Sangue:

- Incremento HDL
- Diminuzione di trombosi
- Riduzione di fibrogeni
- Aumento fibrinolisi
- Riduzione spasmi delle arterie da stress
- Incremento flusso sanguigno nelle coronarie

Scheletro:

- Innalzamento della densità minerale

Articolazioni:

- Riduzione rischio artrite reumatoide

Colecisti:

- Riduzione rischio calcoli biliari

Rene:

- Riduzione rischio di sviluppo calcoli renali

Effetti correlati ad un utilizzo sia elevato che moderato

Definizione di Grado alcolico

(titolo alcolometrico)

- Secondo la legge italiana - articolo 12 del Decreto Legislativo 27 gennaio 1992 n. 109, la cosiddetta "legge alimenti" - per titolo alcolometrico s'intende:
il numero di parti in volume di alcol puro alla temperatura di 20°C contenuta in 100 parti in volume del prodotto considerato alla stessa temperatura (ml di etanolo presenti in 100 ml di bevanda).
- È espresso dal simbolo **%vol**, preceduto dal numero corrispondente che può comprendere un solo decimale.
- Per convertire il grado alcolico in termini di peso:
$$\text{Grammi di alcol} = (\text{ml di bevanda} \times \text{grado alcolico} \times 0,79) / 100$$

Esempi

Bevanda	Grado alcolico (%vol)		Etanolo (g/mL)	
Birra	3	5	0,024	0,040
Sidro	5	7	0,040	0,055
Vino	11	15	0,087	0,119
Porto	20		0,158	
Vodka	35	45	0,277	0,356
Whisky	40		0,316	
Grappa	37	60	0,292	0,474
Centerbe	70		0,553	

Assorbimento e distribuzione

- L'alcool viene rapidamente e direttamente assorbito dall'apparato gastroenterico e diffonde nei tessuti e fluidi corporei
- Il picco alcoolemico si raggiunge entro 30-45 min a digiuno e dopo 60-90 min in concomitanza all'ingestione di alimenti.

15-40 minuti dopo aver bevuto, l'etanolo si ritrova immutato nel sangue che lo distribuisce a tutti i tessuti e fluidi corporei in quantità proporzionale al loro contenuto di acqua

Gli organi altamente irrorati (cervello, fegato, reni) raggiungono molto rapidamente un equilibrio con le concentrazioni ematiche

Distribuzione dell'alcol in gravidanza



- L'etanolo attraversa la barriera placentare e si distribuisce nella circolazione fetale

*“Il feto non è dotato di enzimi capaci di metabolizzare l'alcol e ne subisce gli effetti dannosi a livello cerebrale e sui tessuti in via di formazione. Tale azione negativa interferisce sui normali processi di sviluppo fisico (**provocando malformazioni**) ed intellettuale (**generando ritardo mentale**) in maniera più o meno grave in funzione dei livelli di consumo. “*

Eliminazione

- Il livello di alcolemia, una volta terminata l'assunzione, comincia a ridursi attraverso processi di escrezione polmonare e urinaria (2-7%)
- Il resto (90-98%) viene eliminato mediante processi di metabolizzazione epatica.

La velocità di metabolizzazione dell'etanolo è stimata essere di 100 mg etanolo/kg di peso/ora

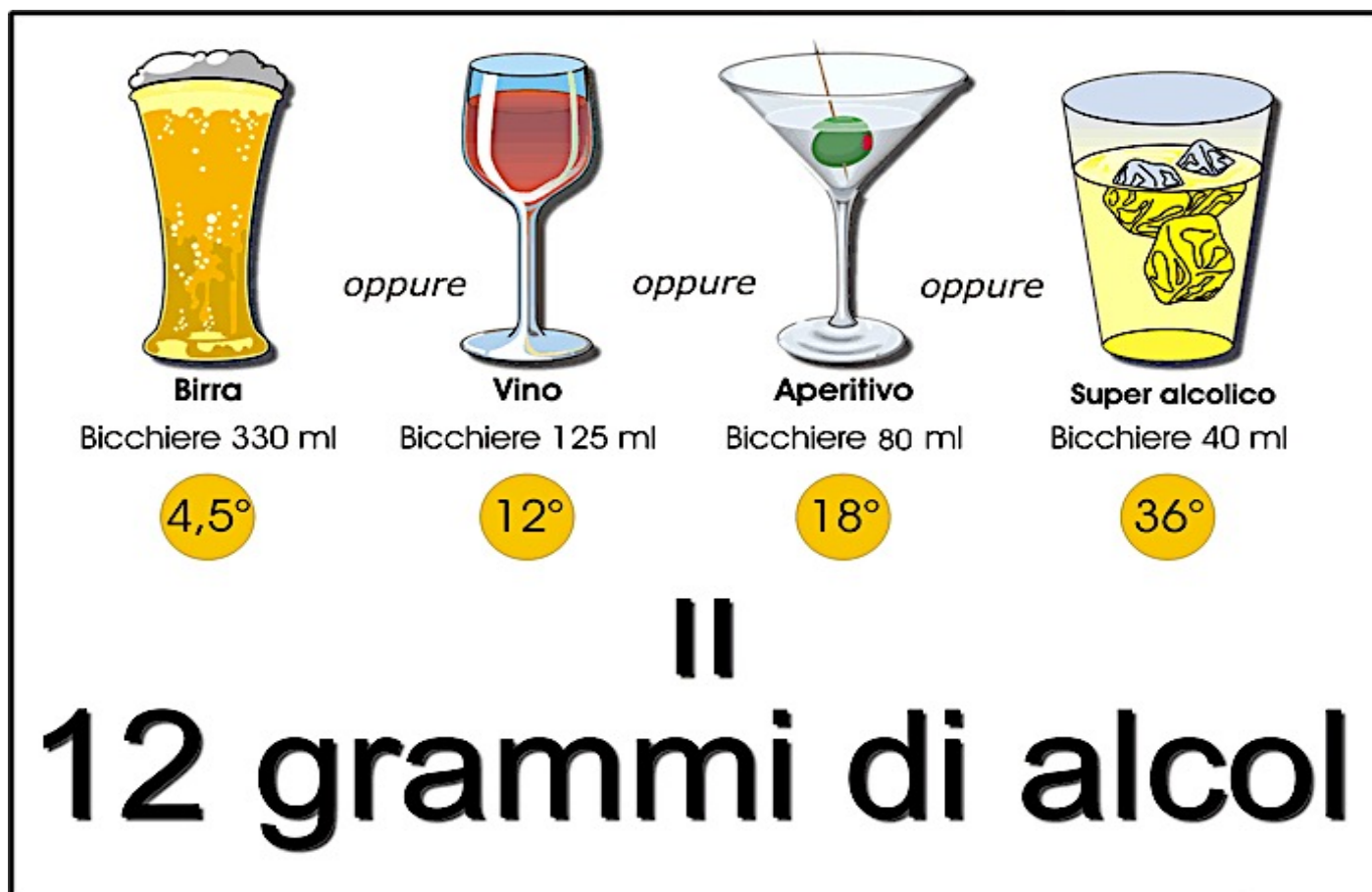
- Di conseguenza, un uomo di 70 kg in un'ora metabolizza 7 grammi di etanolo.
- Nell'alcolismo cronico, tale velocità può persino raddoppiare.

Alcolemia vs Quantità di alcool ingerita

- I valori di alcolemia registrati in un individuo non permettono una valutazione attendibile della quantità di alcool ingerita.
- Questi livelli dipendono infatti da:
 - ❑ Dose totale di alcool
 - ❑ Concentrazione alcolica delle bevande
 - ❑ Tempo impiegato per l' ingestione
 - ❑ Presenza o assenza di cibo
 - ❑ Relazione temporale tra assunzione di cibo e assunzione di alcool

Definizione di Unità Alcolica

Una Unità Alcolica (UA) corrisponde a circa 12 grammi di etanolo
Questa quantità è metabolizzata in circa 1- 2 ore



UNITÀ ALCOLICA = 12 grammi di alcol

$$\% \text{ vol} = \text{ml di alcol} / 100 \text{ ml di bevanda}$$

grammi di alcol = % vol per 0,8
(peso specifico dell'alcol)

BEVANDA ALCOLICA	Grado alcolico (% vol)	Misura standard (ml)	Quantità di alcol (g)	Apporto calorico (kcal)
Vino	12	125	12	84
Birra	4,5	330	12	100
Birra doppio malto	8	200	12	170
Porto, aperitivi	20	75	12	115
Brandy, cognac, grappa whisky, vodka, rhum	40	40	13	94

Salute e benessere
sono esposti ad un rischio maggiore
se il n° di unità alcoliche è superiore a:

2-3 al giorno nei maschi

1-2 al giorno nelle femmine

O.M.S.

Effetti sul SNC

rilevabili a vari livelli alcolemici

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

Enzimi coinvolti nel metabolismo dell'etanolo

Alcool Deidrogenasi

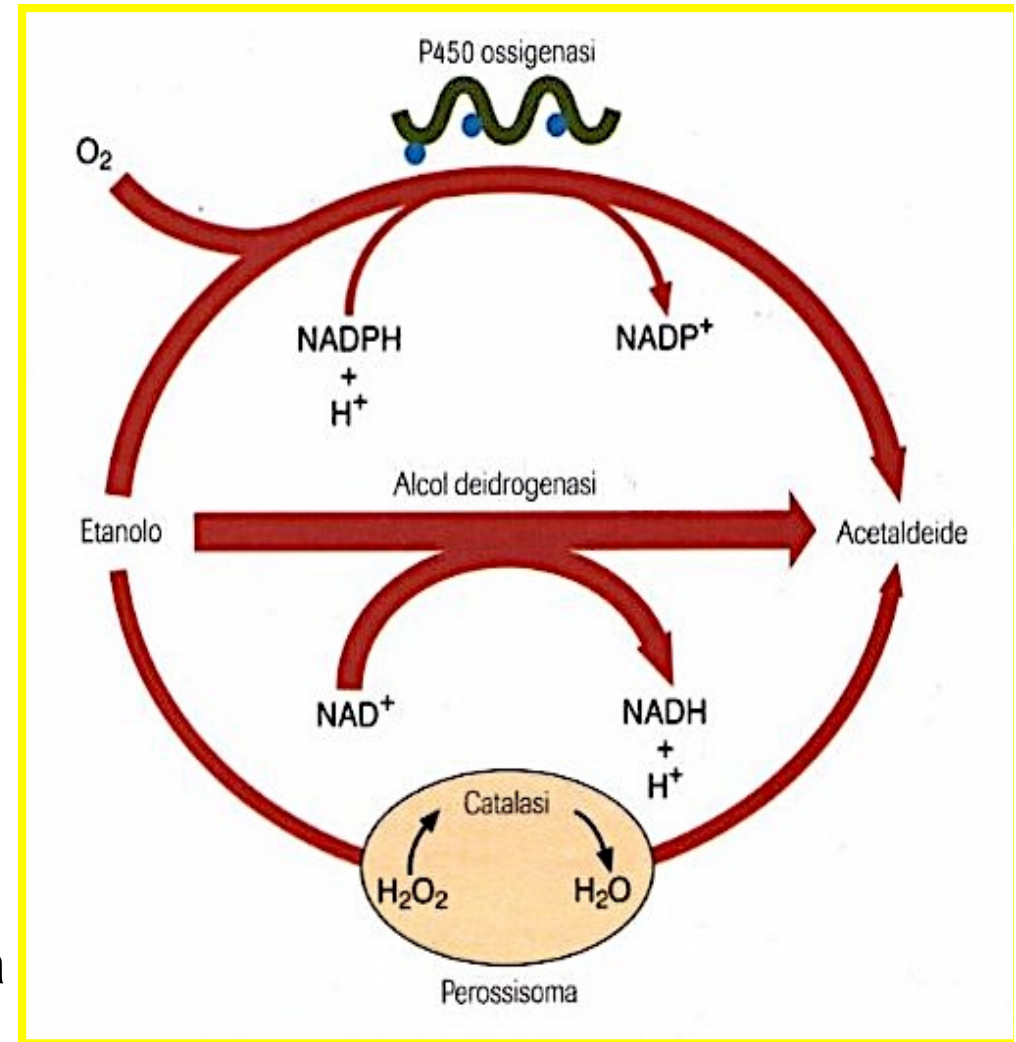
È l'enzima più importante
Citosolico e Zn^{2+} dipendente

MEOS (Microsomal Ethanol Oxydizing System)

È un citocromo P_{450} (CYP2E1)
Funziona ad alte
concentrazioni (intossicazione
cronica)

Catalasi

Ha un effetto limitato a causa
della scarsa disponibilità di
acqua ossigenata nell'epatocita



MEOS (CYP2E1) | *inducibile*

(Microsomal Ethanol Oxydizing System)

è un sistema inducibile* da parte dell'etanolo

l'ipertrofia del reticolo endoplasmico liscio negli epatociti è uno dei primi cambiamenti morfologici che hanno luogo negli alcolisti

*Il complesso enzimatico diventa mano a mano più potente quanto maggiore è l'assunzione di alcol.

MEOS (CYP2E1) | *aspecifico*

è un sistema aspecifico, capace di metabolizzare anche molti **FARMACI**

Per questo motivo, l'alcolista, quando è sobrio, richiede un dosaggio più elevato di farmaci per ottenere lo stesso effetto terapeutico.

Al contrario, quando un grosso bevitore assume farmaci in stato di ebbrezza, il principio attivo viene metabolizzato più lentamente ed i suoi effetti, a parità di dose, sono nettamente maggiori (dal momento che medicinali ed etanolo competono per lo stesso sistema enzimatico).

MEOS (CYP2E1) | *effetti combinati*

L'assunzione contemporanea di alcol e farmaci può causare notevoli danni a livello cerebrale.

Come riportato su tutti i foglietti illustrativi, va assolutamente evitata l'assunzione contemporanea di alcol e farmaci.

Effetti dell'etanolo | *sistemici*

- Azione irritante sul tratto gastroenterico
- Steatosi epatica (che è reversibile al cessare dell'apporto di etanolo)
- Epatite alcolica: caratterizzata da fibrosi, perdita dell'architettura del lobulo epatico, proliferazione delle cellule mesenchimali e formazione di noduli rigenerativi. Essa può anche degenerare in cirrosi.
- Pancreatite
- Miocardiopatia ed ipertensione
- Alterazione di vari ormoni
- I danni al sistema nervoso vanno dalla demenza di Wernicke-Korsakoff, all'atrofia cerebrale, alla polineuropatia

Effetti dell'etanolo | *sistema cardiovascolare*

- L'etanolo in quantità moderata non fa variare la pressione arteriosa e la forza di contrazione del miocardio.
- Moderate assunzioni di bevande alcoliche svolgono un'azione protettiva nei confronti delle malattie cardiovascolari (aumento delle HDL).
- La ridotta incidenza di coronaropatie nei bevitori moderati è da correlarsi ad una attività antiossidante dovuta alla presenza di sostanze come i polifenoli (paradosso francese).

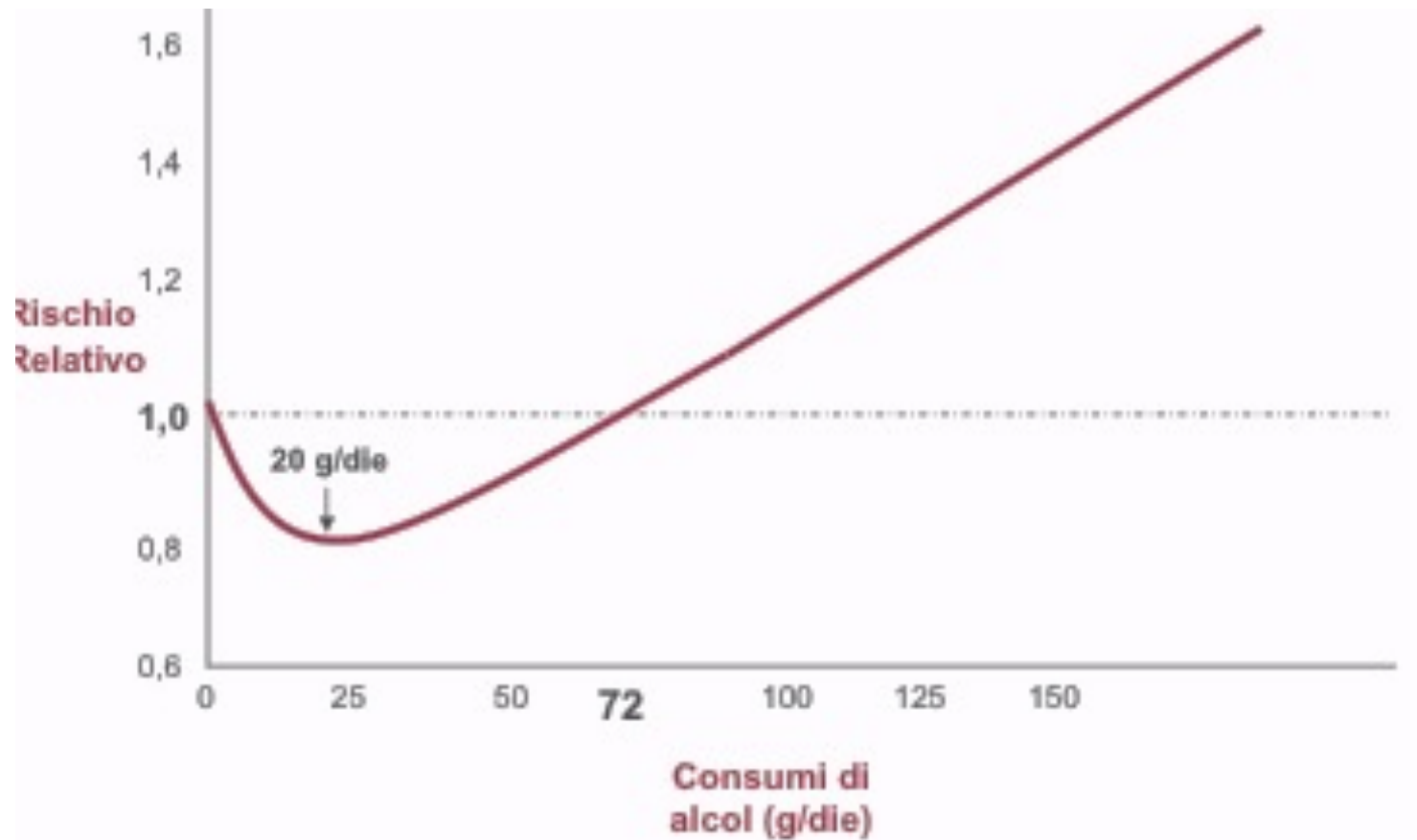
Effetti dell'etanolo | *sistema cardiovascolare*

Effetto bivalente

- dannoso: elevate quantità (> 2-3 unità alcoliche/die)
- protettivo: moderate quantità (1-2 unità alcoliche/die)
 - altre sostanze contenute nelle bevande alcoliche;
 - * incidenza di cancro della mammella e del colon.

Effetti dell'etanolo | *sistema cardiovascolare*

Moderate assunzioni di bevande alcoliche svolgono un'azione protettiva nei confronti delle malattie cardiovascolari



Effetti dell'etanolo | *temperatura corporea*

La sensazione di calore successiva all'ingestione di alcool è dovuta **all'aumento del flusso sanguigno cutaneo**, che può portare ad una rapida dissipazione del calore con conseguente diminuzione della temperatura interna, azione più intensa e pericolosa quanto più la temperatura ambientale è bassa.

Ruolo dello stress ossidativo

L'etanolo induce un aumento dello stress ossidativo cellulare attraverso il suo metabolismo che comporta la produzione di specie radicaliche dell'ossigeno nelle reazioni in cui entra il citocromo P450 2E1:

Effetto citotossico attraverso la formazione di addotti con le proteine cellulari che porta alla formazione di neoantigeni

Danno ossidativo del DNA che porta a mutazioni, disregolazione dell'espressione genica e alterazioni nei processi a cascata di signaling intracellulare con alterazione della proliferazione cellulare

è un fattore di danno centrale in particolare a livello epatico

Es. è stato dimostrato come i prodotti aldeidici della lipoperossidazione abbiano come bersaglio il codone 249 della proteina p53

Biochimica Clinica

Etilometro: unico mezzo legale per la misura dell'assunzione

Aumento di MCV (volume corpuscolare medio dei globuli rossi)

Elevati livelli sierici della gamma-glutamyl transferasi (enzima microsomale epatico) è indicatore di abuso alcolico in quanto aumenta a seguito di assunzioni acute d'alcol che richiedono un consumo di 80-200 g/die per un periodo di 1 o più settimane.

Utile il dosaggio delle transaminasi come indice di citolisi



Alcolemia (e Alcoluria)

- utile nelle intossicazioni acute (in P.S. ed in Medicina Legale);
- non utile nell'individuazione di problemi cronici (alcolemia positiva al mattino a digiuno può essere indicativa);
- si negativizza in 48 ore;
- importante correlare il tasso alcolico con lo stato del soggetto (tolleranza)

valori indicativi di alcolemia (mg/ml) in funzione della quantità di alcol ingerito (UA) e del tempo trascorso dall' ingestione in condizioni di digiuno (col pasto: + 1 UA per la stessa alcolemia)

UOMINI

ORE DALL' ASSUNZIONE

UA	1	2	3	4	5
1	0,13	0,01	0	0	0
2	0,38	0,26	0,14	0,02	0
3	0,63	0,51	0,39	0,27	0,15
4	0,88	0,76	0,64	0,52	0,40
5	1,13	1,01	0,89	0,77	0,65

DONNE

ORE DALL' ASSUNZIONE

UA	1	2	3	4	5
1	0,23	0,01	0	0	0
2	0,57	0,45	0,33	0,21	0,09
3	0,92	0,79	0,67	0,56	0,44
4	1,26	1,14	1,02	0,91	0,78
5	1,61	1,49	1,37	1,25	1,1

Dal 2002 il Codice della strada fissa il limite massimo del tasso alcolico in 0,5 mg/ml (multa, sospensione della patente, arresto)

- **GammaGT:** aumenta per un meccanismo di induzione enzimatica indipendentemente dalla concomitanza di un danno epatico alcol-correlato
 - Normalizza in circa 4 settimane
 - Falsi positivi: epatopatie non alcoliche, malattie albero biliare, diabete, pancreatiti, iperlipidemia, ipertiroidismo, obesità, farmaci (anticonvulsivanti, barbiturici, anticoagulanti, alcuni antibiotici)
- ***Sensibilità*** (> negli uomini):
 - ◆ 20-50% nei consumatori a rischio
 - ◆ 60-90% negli etilisti cronici
- ***Specificità:*** 11-85%

E' un enzima glicoproteico

utilizzato come indice di assunzione eccessiva di alcol.

È particolarmente utile per seguire i soggetti in terapia di disintossicazione perché la sua attività sierica torna nell'intervallo di normalità dopo circa 5-6 settimane di astinenza.

Questo tempo però risulterà molto più lungo se sussiste un danno epatico. Inoltre la GGT aumenta marcatamente nei bevitori che assumono alcol dopo un periodo di astinenza, mentre non accade per gli astemi.

■ AST e ALT

- Il loro dosaggio **non è specifico di abuso etilico** (epatite virale, danno aspecifico di danno epatico, etc.).....ma

- $AST/ALT = < 1$ (probabile epatite)
- **$AST/ALT = > 1$** (probabile abuso alcolico)

L' aumento di questi enzimi è sempre legato alla citolisi.
Risultano essere più indicati come marcatori di danno epatocitario che di consumo alcolico.

Nell'epatopatia di origine non alcolica il rapporto AST/ALT è solitamente inferiore ad 1 mentre si inverte, fino ad arrivare a 2, in quella di origine alcolica.

L'AST degli alcolisti, in assenza di danno epatico permanente (alcolico o non alcolico), torna normale in 1-4 settimane.

- **MCV:** aumenta per carenza nutrizionale di vitamina B12 ed acido folico, ma anche per l'azione tossica dell'acetaldeide a livello midollare

- **Sensibilità** (> nelle donne):
 - ◆ 20-30% nei consumatori a rischio
 - ◆ 50% negli etilisti cronici
- **Specificità**: 94%

L'etanolo interferisce con l'assorbimento dei folati o della vitamina B12, pertanto un aumento del volume corpuscolare medio degli eritrociti (MCV) è considerato indice di abuso alcolico, con una specificità del 90% ma con bassa sensibilità (40-50%), più marcata nelle donne.

L'MCV mostra una correlazione piuttosto forte con la quantità di alcol consumata nel senso che sembra esserci una relazione dose-dipendente tra volume della cellula eritrocitaria ed intensità dell'assunzione alcolica. L'MCV risponde lentamente all'astinenza e si normalizza dopo 2-4 mesi.