

Linee Guida per una sana alimentazione

DOSSIER SCIENTIFICO

Edizione 2017



Centro di ricerca Alimenti e Nutrizione

Presidenti

Andrea Ghiselli, Marcello Ticca

Coordinatore generale

Laura Rossi

Comitato di coordinamento

Sibilla Berni Canani, Laura Censi, Eugenio Cialfa, Amleto D'Amicis,
Laura Gennaro, Andrea Ghiselli, Catherine Leclercq, Giovanni Battista Quaglia,
Laura Rossi, Umberto Scognamiglio, Stefania Sette, Marcello Ticca

Coordinatore della Revisione Editoriale

Umberto Scognamiglio

Progettazione grafica

Fabio La Piana

Impaginazione

Pierluigi Cesarini, Fabio La Piana, Sofia Mannozi

Roma, 2017

ISBN 978-88-96597-01-9



capitolo 9

BEVANDE ALCOLICHE

Coordinatore:

Fausta Natella

Gruppo di lavoro:

Raffaella Canali, Lucia Galluzzo,
Claudia Gandin, Silvia Ghirini,
Andrea Ghiselli, Carlo La Vecchia,
Claudio Pelucchi, Marina Peparaio,
Andrea Poli, Giulia Ranaldi,
Marianna Roselli, Emanuele Scafato,
Marcello Ticca

SOMMARIO

PREFAZIONE	1019
PREMESSA	1020
1. STATO DELL'ARTE	1021
1.1 Le bevande alcoliche	1021
1.2 Cosa c'è nelle bevande alcoliche	1022
2. ASSORBIMENTO E METABOLISMO DELL'ALCOL	1024
2.1 Assorbimento	1024
2.1.1 <i>Quantità di etanolo consumato e qualità della bevanda alcolica</i>	1025
2.1.2 <i>Tempo di svuotamento gastrico</i>	1025
2.1.3 <i>Quantità di acqua corporea totale</i>	1026
2.2 Metabolismo	1028
3. GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO	1032
4. CONTRIBUTO CALORICO E INTERAZIONE CON GLI ALTRI NUTRENTI	1034
5. ALCOL E PATOLOGIE	1037
5.1 Alcol e neoplasie	1037
5.1.1 <i>Tumori delle vie aero-digestive superiori</i>	1038
5.1.2 <i>Tumore del colon retto</i>	1039
5.1.3 <i>Tumore al seno</i>	1039
5.1.4 <i>Tumore al fegato</i>	1040
5.1.5 <i>Tumore dello stomaco</i>	1040
5.1.6 <i>Tumore al polmone</i>	1041
5.1.7 <i>Altri tumori</i>	1041
5.1.8 <i>Possibili meccanismi biologici</i>	1042
5.1.9 <i>Genetica e rischio di tumore alcol-correlato</i>	1043
5.1.10 <i>Frazioni di tumori attribuibili all'alcol</i>	1044
5.2 Alcol e patologie epatiche	1044
5.3 Alcol e malattie cardiovascolari e metaboliche	1047

5.3.1 <i>Malattia coronarica e aritmie fatali</i>	1047
5.3.2 <i>Ictus Cerebrale</i>	1048
5.3.3 <i>Arteriopatie obliteranti degli arti inferiori</i>	1048
5.3.4 <i>Alcol e fattori di rischio cardiovascolare</i>	1049
5.4 Alcol e Sindrome Metabolica	1050
5.5 Alcol e Diabete	1051
5.6 Alcol e malattie neurologiche	1053
5.7 Parkinson	1054
5.8 Alcol e osteoporosi	1054
5.9 Alcol e Mortalità totale (o per tutte le cause)	1056
6. MODALITÀ DI CONSUMO (PATTERN) E EFFETTI SULLA SALUTE	1059
7. CONSUMI, MODALITÀ, EFFETTI E IMPATTO SOCIALE E SANITARIO	1063
7.1 Consumi e definizione di consumo	1064
7.1.1 <i>Standard drink e unità alcolica per i consumi Italiani</i>	1065
7.2 Consumi nella popolazione italiana generale	1065
7.2.1 <i>Consumatori di alcol (di almeno una bevanda alcolica)</i>	1066
7.2.2 <i>Consumatori di vino, birra, aperitivi alcolici, amari e superalcolici</i>	1067
7.2.3 <i>Comportamenti a rischio</i>	1069
7.2.3.1 <i>Consumatori fuori pasto</i>	1070
7.2.3.2 <i>Consumatori binge drinking</i>	1072
7.2.4 <i>Consumatori a rischio (criterio ISS)</i>	1073
7.2.4.1 <i>Consumo di alcol tra i giovani</i>	1078
7.2.4.2 <i>Consumo di alcol tra gli anziani</i>	1079
8. MORTALITÀ ALCOL-ATTRIBUIBILE	1084
9 ALCOLDIPENDENZA	1089
10. LE BEVANDE ALCOLICHE NELL'ANALISI SENSORIALE	1094
COMMENTI	1097
BIBLIOGRAFIA	1098

PREFAZIONE

Nonostante il consumo di alcol sia comparso piuttosto anticamente nella società umana, e i suoi effetti sul nostro organismo siano studiati da moltissimi anni (il primo “articolo” trovato in medline è datato 1844 (Eden, 1844)), la ricerca scientifica continua a fornire nuove e preziose informazioni sulla relazione esistente tra il consumo di bevande alcoliche e la salute, tanto che inserendo le parole chiave “alcohol” and “health” oggi otteniamo 90025 citazioni.

Su molti aspetti l’evolversi della ricerca scientifica ha permesso di fare chiarezza e in molti casi le nuove nozioni hanno messo in luce alcune contraddizioni di vecchie evidenze, ma per alcuni aspetti il dibattito scientifico è ancora aperto.

In questo dossier abbiamo rivisto e analizzato le nuove informazioni in merito all’alcol, concentrandoci su tre argomenti principali: 1) assorbimento e metabolismo dell’alcol (effetto della quantità consumata, del sesso, dell’età, della gravidanza e dell’allattamento), 2) effetti del consumo di alcol sulle principali patologie cronico-degenerative (tumori, patologie epatiche, malattie cardiovascolari e metaboliche, malattie neurologiche e osteoporosi), 3) modalità di consumo e abitudine al consumo nella popolazione italiana (tipo di consumo e abitudine al consumo nelle varie fasce di età).

PREMESSA

Le bevande alcoliche sono un prodotto largamente utilizzato in Italia, il loro consumo è socialmente accettato ed è parte integrante della cultura e tradizione Italiana. Inoltre, il vino rappresenta uno degli elementi trainanti dell'economia Italiana, generando un fatturato annuo di 12 miliardi di euro attraverso circa 450000 aziende agricole e agricoltori.

Nonostante ciò il consumo di alcol rappresenta un importante problema di salute pubblica risultando responsabile in Europa del 3,8% di tutte le morti e del 4,6% degli anni di vita persi a causa di disabilità attribuibili all'alcol (Disability-Adjusted Life Years, Dalys). Infatti, se da una parte basso consumo di alcol è stato associato a una riduzione del rischio di malattie cardiovascolari, dall'altro è stato osservato che un suo consumo (a qualsiasi livello) può determinare danni agli individui e alla società, sia per i problemi connessi all'intossicazione acuta (rappresenta il principale fattore di mortalità prematura tra i giovani a causa delle correlazioni dirette con l'incidentalità stradale) che per i problemi connessi a un suo consumo prolungato che può determinare dipendenza e aumentare il rischio di contrarre patologie importanti come il cancro.

1. STATO DELL'ARTE

1.1 LE BEVANDE ALCOLICHE

Come dice il loro nome, le bevande alcoliche sono caratterizzate dalla presenza di alcol (o etanolo), che vi è presente in concentrazioni variabili (maggiore è la concentrazione maggiore è il grado alcolico della bevanda). Generalmente le bevande alcoliche vengono distinte in:

- 1) **bevande alcoliche fermentate**, in cui l'alcol viene prodotto attraverso il processo di fermentazione operato dai lieviti su una matrice zuccherina. Queste bevande si differenziano per il substrato del processo fermentativo (frutta, cereali o tuberi) e per la differente concentrazione finale di alcol. Fanno parte di questo gruppo vino, birra e sidro. Vino e birra rappresentano le bevande alcoliche più consumate in Italia (INRAN SCAI). Il vino è prodotto dalla fermentazione dell'uva o del mosto d'uva e ha generalmente un grado alcolico tra il 9 e il 15%. Il colore dell'uva, la presenza delle vinacce e la lunghezza del processo di fermentazione determinano il colore e il grado alcolico del prodotto finale. Per produrre vini liquorosi e quindi a più alto tenore alcolico (16-21%), come il Marsala e il Porto, il vino può essere fortificato mediante l'aggiunta di alcol o distillati. La birra è una bevanda prodotta dalla fermentazione di malto d'orzo e/o di altri cereali (grano, avena, riso, mais, sorgo) e aromatizzata con luppolo e/o suoi derivati. La birra ha generalmente un grado alcolico tra il 3 e il 7%.
- 2) **bevande alcoliche distillate** (o distillati) che sono prodotte quando al processo di fermentazione si aggiunge il processo di distillazione. Queste bevande sono ovviamente caratterizzate da un maggior tenore alcolico (35-50% o maggiore) e si differenziano a seconda di quale sia il substrato di fermentazione (frutta, vegetali, cereali o tuberi). Fanno parte di questo gruppo la grappa, il cognac, il whisky, il rum e la vodka.
- 3) **bevande liquorose** (o liquori) che sono prodotte dall'aggiunta di aromi a soluzioni alcoliche più o meno zuccherine. Questa aggiunta può essere diretta o può avvenire attraverso processi di estrazione o macerazione di erbe, piante aromatiche, frutta, scorza di agrumi o altro. Appartengono a questo gruppo gli amari, i digestivi, alcuni aperitivi e gli alcopops (detti anche *designer drinks* o *ready to drinks*); questi ultimi sono entrati nel mercato piuttosto recentemente e sono stati creati per attrarre la popolazione giovanile.

Sono generalmente frizzanti e dal sapore dolce, venduti in bottiglie da 300ml e con un grado alcolico tra il 5 e il 7% (Agabio et al., 2013).

1.2 COSA C'È NELLE BEVANDE ALCOLICHE

L'acqua rappresenta il costituente più abbondante delle bevande alcoliche fermentate (80-90% in vino e birra), ma anche della maggior parte dei distillati e liquori (generalmente tra il 50-70%).

L'etanolo, o alcol etilico, rappresenta l'elemento caratterizzante e come abbiamo detto la sua concentrazione è molto diversa nei diversi tipi di bevanda alcolica (può andare dal 3% delle birre leggere fino a superare il 50% in alcuni distillati e liquori).

L'etanolo pur non essendo un nutriente è una fonte di energia (7 kcal/g); ma a differenza dei nutrienti le sue calorie sono prive di finalità funzionali e/o metaboliche utili. Inoltre, è una sostanza tossica e cancerogena (NPT 2002, WCRF/AICR 2007), tanto che lo IARC (*International Agency for Research on Cancer*) classifica nel gruppo 1 (sicuramente cancerogeno per l'uomo) tutte le bevande alcoliche (IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1988). Il suo consumo prolungato e cronico ha un'elevata probabilità di causare malattia e/o morte (Rehm et al., 2009a,b). Inoltre, agisce al livello del sistema nervoso centrale e può alterare sia le funzioni fisiche che mentali; l'intossicazione acuta da alcol oltre a determinare problemi immediati sulla salute può indurre comportamenti incontrollati e causare incidenti. Infine, un suo consumo elevato e prolungato può indurre assuefazione e creare dipendenza (è per questo classificato dall'OMS come una droga). In quest'ultimo caso, oltre agli effetti negativi sulla salute (e di conseguenza sul sistema sanitario), l'alcol può determinare ingenti danni sociali. Tanto che, nel tentativo di classificare le droghe in base al danno da loro prodotto l'alcol è stato annoverato tra le 5 droghe più nocive (Nutt et al., 2007).

Le bevande alcoliche (soprattutto quelle fermentate) contengono anche discrete quantità di fenoli. I composti fenolici sono prodotti secondari del metabolismo delle piante e costituiscono un gruppo molto ampio ed eterogeneo di molecole (acidi fenolici, stilbeni, lignani e flavonoidi). Sia la quantità totale, che il rapporto tra le varie classi di composti fenolici variano tra le diverse bevande alcoliche: 20-50 mg/100 ml nella birra, 150-400 mg/100 ml nel vino rosso, 25mg/100 ml nel vino bianco, pochi mg/100 ml nei distillati (<http://www.phenol-explorer.eu/foods/advanced>). Ritenute responsabili dei possibili effetti cardioprotettivi di un consumo moderato di bevande alcoliche, queste sostanze sono state profondamente studiate. Sono molecole biologicamente attive e hanno dimostrato possedere attività antiossidante, antinfiammatoria e antiaggregante (Fremont et al., 1999; Demrow et al., 1995; Grujic-Milanovic et al., 2017). Numerosi studi epidemiologici mostrano una relazione inversa tra il loro consumo e rischio di patologie, cardiovascolari, neurodegenerative e alcuni tipi di cancro (Hertog et al., 1995; Arts e Hollman, 2005; Neuhouwer, 2004). Il loro assorbimento è, però, piuttosto scarso (Scalbert e Williamson, 2000; Fernandes et al., 2017) e questo ha fortemente ridimensionato il loro ruolo in termini di effetti "protettivi" veicolati a seguito del consumo di bevande alcoliche (le concentrazioni raggiunte in circolo dopo consumo di quantità moderate di bevande alcoliche sarebbero,

infatti, troppo basse per esplicitare effetti biologici rilevanti).

Oltre all'etanolo le bevande alcoliche possono contenere contaminanti tossici o potenzialmente tossici. Queste sostanze possono essere di origine naturale (sottoprodotti del processo di fermentazione), o residui o contaminanti dell'intero processo produttivo (per esempio un'infezione fungina dell'uva può provocare la presenza di ocratossina sul frutto, che può essere trasferita sul prodotto finito vino), in questo caso sono generalmente più presenti nelle bevande di bassa qualità e/o fatte in casa (Rehm et al., 2010; Linderborg et al., 2011; Okaru et al., 2017). Tra i diversi tipi di contaminanti delle bevande alcoliche ci sono sostanze cancerogene o potenzialmente cancerogene come l'acetaldeide¹, la formaldeide, l'etil-carbammato, il piombo, l'ocratossina A e le aflatossine. La presenza di queste sostanze nelle bevande alcoliche è molto variabile e dipende dal tipo di bevanda (alcuni contaminati sono presenti solo in alcuni tipi di bevande alcoliche) (Lachenmeier et al., 2012). Comunque la loro concentrazione è generalmente molto bassa (da ppb a ppm) e, quindi, basso è anche il loro livello di esposizione. Un lavoro piuttosto recente ha valutato, in termini di MOE (*margin of exposure*) e in maniera comparativa, il rischio associato a tutte le sostanze cancerogene presenti nelle bevande alcoliche; la conclusione dello studio è stata che generalmente l'esposizione a queste sostanze attraverso le bevande alcoliche (con un MOE che va da 10 a 10000 a seconda della sostanza) risulta molto meno pericolosa di quella dell'etanolo (MOE pari a 3 nel caso di un basso consumo e pari a 0.8 nel caso di un consumo elevato). Infatti, sebbene l'etanolo abbia una pericolosità modesta in termini di BMDL (*Lower Confidence Limit of Benchmark Dose*), la sua presenza nelle bevande alcoliche (e quindi l'esposizione) è così alta da rappresentare l'agente tossico più importante delle bevande alcoliche (Lachenmeier et al., 2012; Pflaum et al., 2016). La conclusione del lavoro è che in una politica di gestione del rischio più che cercare di diminuire i livelli di contaminanti delle bevande alcoliche sarebbe importante ridurre il consumo di bevande alcoliche per sé.

Infine il vino (e in misura notevolmente minore la birra) possono contenere solfiti (Leclercq et al., 2000). Questi sono sali inorganici che hanno proprietà antiossidanti e conservanti, e per questo sono utilizzati nell'industria alimentare come additivi. Nella produzione di vino vengono aggiunti per impedire la crescita batterica e possono ritrovarsi in concentrazioni anche piuttosto alte (>100 ppm) (Bold, 2012). Il loro utilizzo nel vino è considerato sicuro dalla FDA (*Food and Drug Administration*), ma una piccola percentuale della popolazione (<0.5% della popolazione totale e intorno al 5% se si considera la sola popolazione di soggetti asmatici) (Lester, 1995) può essere sensibile al loro consumo e manifestare reazioni allergiche più o meno severe. La presenza di solfiti è, quindi, potenzialmente pericolosa solo per questo gruppo di individui, che quindi dovrebbero preferire vini a basso tenore di solfiti.

¹ L'acetaldeide rappresenta anche il primo prodotto del catabolismo dell'etanolo nell'uomo

2. ASSORBIMENTO E METABOLISMO DELL'ALCOL

2.1 ASSORBIMENTO

L'etanolo è una piccola molecola polare con caratteristiche sia lipofile che idrofile (Ferreira e Willoughby, 2008). Queste qualità anfipatiche sono responsabili della sua farmacocinetica all'interno del corpo umano. La capacità lipofila rende possibile il passaggio attraverso qualsiasi barriera interna o esterna dell'organismo. Ciò rende possibile l'assorbimento di alcol anche senza ingestione, ad esempio attraverso i colluttori utilizzati per l'igiene orale, o attraverso la cute, tramite uso cospicuo di soluzioni per l'igiene delle mani (Lachenmeier, 2008). Molto preoccupanti, soprattutto nei giovani, le nuove assunzioni attraverso le mucose (vaginale o rettale (Mian et al., 2005)) o addirittura per diretta applicazione della bottiglia sul globo oculare (vodka eyeballing), o ancora tramite l'inalazione dei vapori (Bosmia et al., 2014; Stogner et al., 2014) tutte nuove "tendenze" utilizzate allo scopo di ottenere ebbrezza immediata con l'illusione di evitare lo scotto dell'assunzione di calorie.

Le caratteristiche idrofile, invece, danno ragione della completa solubilità dell'alcol in acqua e in tutti i distretti corporei. Dopo assunzione per via orale, infatti, l'alcol è assorbito in minima parte attraverso le mucose orale e gastrica, ma in massima parte attraverso duodeno e digiuno e in breve tempo e si distribuisce in tutti i liquidi corporei.

Nel corso di 30-60 minuti l'etanolo consumato raggiunge il suo picco più alto nel torrente ematico, picco che è estremamente variabile e dipendente, oltre che dalla quantità ingerita, da diversi fattori individuali, genetici o ambientali, quali sesso (Wilkinson et al., 1977; Dubowski, 1985; Kwo et al, 1998; Paton, 2005), età (Vestal et al., 1977; Jones e Neri, 1985; Kwo et al., 1998), etnia (Thomasson et al, 1995; Mizoi et al, 1994; Wall et al., 1996; Wall et al., 1997), consumo di altri alimenti (Kalant, 2000; Ramchandani et al, 2001; Sedman et al, 1976), uso di farmaci (Aro- ra et al., 2000; Gupta et al, 1995; Kechagias et al, 1997) o altri.

A tutti questi fattori concorrono tre variabili principali:

- 1) Quantità/(qualità) di alcol consumata
- 2) Tempo di svuotamento gastrico
- 3) Quantità di acqua corporea totale

2.1.1 Quantità di etanolo consumato e qualità della bevanda alcolica

La quantità di alcol consumata è uno dei maggiori determinanti della velocità di assorbimento e dell'alcolemia. L'alcol, infatti, attraversa le membrane per semplice diffusione passiva contro un gradiente di concentrazione, quindi maggiore è la concentrazione di alcol in una bevanda, maggiore è il suo grado di assorbimento, almeno entro determinati limiti. Infatti, l'alcol ha proprietà irritanti che possono creare lesioni della mucosa, erosioni, emorragie e paralisi della muscolatura liscia dello stomaco e tutto ciò può comportare una diminuzione dell'assorbimento (Cederbaum, 2012; Paton, 2005). Parallelamente ad un'alta concentrazione endoluminale di etanolo, un importante ed efficiente flusso ematico a livello della mucosa intestinale, in assenza di ostacoli anatomici o funzionali, sarà in grado di massimizzare l'assorbimento ed il picco alcolemico (Cederbaum, 2012). La presenza di anidride carbonica, sia essa naturalmente presente come in birra, Champagne, spumanti, o vini frizzanti, sia essa derivante da cocktail con bevande carbonatate è in grado, probabilmente per aumento della pressione sulla mucosa, di accelerare l'assorbimento dell'etanolo (Roberts e Robinson, 2007).

2.1.2 Tempo di svuotamento gastrico

Poiché l'assorbimento dell'etanolo nello stomaco è molto scarso una variabile essenziale per il picco di alcolemia è il tempo di permanenza dell'alcol nello stomaco e l'entità del suo rilascio nel duodeno. Questo è da alcuni considerato il fattore più importante nella regolazione dell'alcolemia (Holt, 1981), anche se gioca un ruolo non secondario anche l'entità di metabolismo, di cui si parlerà in seguito. Il consumo di differenti bevande alcoliche può influenzare l'alcolemia attraverso meccanismi che provocano alterazioni dello svuotamento gastrico, un esempio è la temperatura alla quale la bevanda viene consumata (e ovviamente la relativa quantità) poiché il freddo rallenta lo svuotamento (Sun et al., 1988); le relazioni tra bevanda alcolica, tempo di svuotamento gastrico e assorbimento di etanolo sono però estremamente complesse sia perché la concentrazione alcolica è in grado di aumentare l'assorbimento dell'etanolo in sé, sia perché un grandissimo numero di altri fattori sono in grado di influenzare il tempo di svuotamento gastrico, tra i quali la presenza o meno di cibo (Mishima et al, 2009; Notivol et al., 1984; O'Neill et al., 1983; Sedman et al, 1976; Jones et al., 1997; Kalant, 2000), la sua densità energetica (Luscombe-Marsh et al., 2013; Hunt et al., 1975; Hunt et al., 1985), il volume (Hunt et al., 1985), il pH (Lin et al., 1990), la viscosità (Zhu et al., 2013), la composizione del pasto (Jones et al., 1997; Clegg e Shafat, 2014; Wu et al., 2006; Rossheim e Thombs, 2011), l'attività autonoma e ormonale (Holt, 1981), il dolore (Holt, 1981), la postura (Spiegel et al., 2000), il fumo di sigaretta (Johnson et al., 1991), l'attività fisica post-prandiale (Franke et al., 2008) e molti farmaci di uso comune come antiacidi (Gupta et al., 1995; Arora et al., 2000), aspirina (Kechagias et al., 1997), antibiotici (Kondo et al., 1988) e anche l'etanolo stesso (Mushambi et al., 1993) e alcune componenti delle bevande alcoliche diverse dall'etanolo (Fujii et al., 2002). Ecco quindi per quali motivi oltre alla distribuzione nei liquidi corporei di cui al punto 3, il livello di alcolemia, anche a parità di alcol consumato, è estremamente variabile da persona a persona, ma anche nello stesso soggetto in differenti condizioni. Basti prendere come esempio tra le varie bevan-

de alcoliche la birra per accorgersi che tralasciando tutte le varie condizioni fisiologiche e la presenza o meno di cibo, l'assorbimento dell'etanolo, rispetto alle altre bevande alcoliche, sarà condizionato da fattori facilitanti, come il volume di liquido, la presenza di anidride carbonica e componenti minori e fattori contrari, come la bassa temperatura, la minore concentrazione di alcol e la contemporanea presenza di carboidrati.

Il mancato o scarso assorbimento di etanolo da parte della parete gastrica è un fatto per quanto molto controverso, di estrema importanza per il suo metabolismo, perché proprio durante la fase gastrica si ha il *first-pass metabolism* (FPM) dell'etanolo, che sarà tanto maggiore quanto maggiore il tempo di permanenza. Il metabolismo gastrico dell'etanolo avviene per ossidazione dell'etanolo attraverso isoforme di alcol deidrogenasi (ADH) come la Σ -ADH (ADH di classe IV), la γ -ADH (classe I) e la χ -ADH (classe III) (Cederbaum, 2012). Questo metabolismo di primo passaggio sembra in grado di modulare la tossicità dell'alcol, infatti, la sua entità influenza la biodisponibilità di alcol e quindi l'alcolemia. In termini quantitativi il primo passaggio gastrico ossida un quantitativo di etanolo pari a circa 2.2 g/h per l'uomo e 0.9 g/h per la donna (Haber et al., 1996). E' ovviamente un quantitativo minimo perché corrisponde per l'uomo a meno di un quinto di U.A. per ora, e meno di un decimo per la donna, tuttavia rende conto del fatto che il consumo di alcolici durante i pasti comporta una alcolemia tanto minore quanto maggiore sarà la permanenza nello stomaco. Avviene invece il contrario in condizioni di digiuno, nelle quali l'etanolo lascia lo stomaco in un tempo così breve da rendere sostanzialmente nullo il FPM gastrico e fare in modo che il FPM sia sostanzialmente di pertinenza epatica (Cederbaum, 2012). Anche in condizioni di digiuno, comunque, lo stomaco gioca un certo ruolo, come dimostra la minore tollerabilità alle bevande alcoliche di persone che hanno subito un intervento di gastrectomia (Caballeria et al., 1989). Il moltiplicarsi di questo tipo di intervento come terapia dell'obesità morbigena, ha reso possibile una più ampia casistica e una migliore osservazione del fenomeno, uno studio recente ha addirittura permesso di osservare le differenze nel metabolismo dell'etanolo tra prima e dopo l'intervento, eliminando così i bias della variabilità interindividuale (Woodard et al., 2011). Questo studio ha potuto discriminare quanta parte del FPM dell'etanolo fosse di pertinenza gastrica e quanto epatica.

Il FPM è inferiore negli alcolisti, soprattutto se di sesso femminile e nei pazienti in terapia con antagonisti dei recettori H₂ (come cimetidina o ranitidina, o aspirina) che inibiscono attività ADH nello stomaco. Ciò farà diminuire metabolismo di primo passaggio dallo stomaco, e quindi aumentare le concentrazioni di alcol nel sangue.

Considerando i maggiori livelli di enzimi che metabolizzano alcol nel fegato rispetto allo stomaco, sembra probabile che il fegato giochi un ruolo maggiore nel metabolismo dell'alcol (Lee, et al. 1996; Levit et al., 1997).

2.1.3 Quantità di acqua corporea totale

Le caratteristiche *idrofile* dell'alcol fanno in modo che esso si distribuisca in tutti i distretti acquosi corporei (Total Body Water: TBW), senza legame con le proteine e con scarsissima diffusione nei tessuti adiposo e osseo (Slater et al., 2006). Per questo motivo il suo volume di diffusione dipende essenzialmente dal sesso, dall'età e dalla composizione corporea, con parti-

colare riguardo al rapporto tra massa grassa e massa magra.

Già nel 1930 Widmark (Andreasson e Jones, 1996), un pioniere nella tossicologia forense, aveva messo a punto una formula per la stima dell'alcolemia a partire dalla quantità di alcol assunta e dal volume di distribuzione dell'etanolo. Tale formula, che grosso modo è quella tutt'oggi utilizzata, è riportata qui sotto.

$$\text{BAC} = \text{g alcol} / (\text{F} \times \text{Kg peso})$$

dove BAC (*Blood Alcohol Concentration*) è l'alcolemia espressa in g/L, F il fattore di diluizione nei liquidi pari a 0,68 per i maschi e 0,55 per le femmine.

Quindi, secondo questa formula due individui dello stesso peso ma di sesso diverso, a parità di consumo di alcol, avranno diversi livelli di alcolemia, più precisamente la donna avrà un valore oltre il 20% maggiore di quello dell'uomo. Ulteriori differenze potranno essere determinate dalla diversa composizione della bevanda alcolica, dal tempo di svuotamento gastrico, dalla percentuale di acqua corporea, etc. Oltre a ciò, un altro dei motivi per i quali nel sesso femminile, a parità di peso e quantità di alcol ingerita, si raggiungono concentrazioni più elevate di alcol nel sangue è la minore attività della ADH gastrica nelle donne (Frezza et al., 1990). Questo fattore influenzerà non tanto l'alcolemia determinata dall'assunzione di alcol a digiuno (quando la quasi totalità dell'etanolo viene assorbita), ma quella determinata dall'assunzione di alcol al pasto; questo fa sì che le differenze nell'alcolemia tra maschi e femmine si amplificano quando le bevande alcoliche sono consumate con i pasti.

Il volume di distribuzione dell'etanolo diminuisce anche proporzionalmente al crescere del BMI (*Body Mass Index*) (Maudens et al., 2014) e dell'età (Steen, 1997).

L'alcol si distribuisce uniformemente nell'acqua corporea totale e quindi la maggior parte degli organi, (come cervello, cuore, muscoli) sono esposti alle stesse concentrazioni presenti nel sangue, mentre il fegato, che riceve il sangue direttamente da stomaco e intestino tenue attraverso la vena porta, è esposto a una concentrazione superiore.

Il picco alcolemico, una volta che si è terminato di bere, comincia a ridursi in un primo momento rapidamente in seguito a rapida diluizione in acqua dei tessuti (più pronunciata nel sesso maschile che in quello femminile), e poi più lentamente a causa della rimozione metabolica che è un processo più lento (Lands e Zakhari, 1998). La cinetica di eliminazione dell'etanolo non segue, contrariamente alla maggior parte delle sostanze esogene, un andamento esponenziale, ma un andamento lineare, di ordine zero. Dalla fine della fase di assorbimento/distribuzione, quando si è raggiunto il valore massimo di alcolemia, i valori successivi sono dati dall'equazione:

$$\text{BACt} = \text{BAC0} - kt,$$

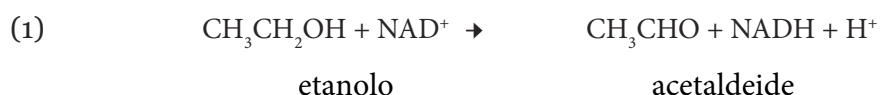
ove BACt è l'alcolemia temporanea, BAC0 il valore massimo, t il tempo e k una costante variabile sia negli uomini e che nelle donne e compresa tra 0,05 e 0,08 mM/min, circa 15 mg/100 ml/h (Lands e Zakhari, 1998).

2.2 METABOLISMO

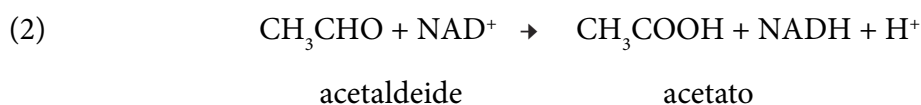
Una quota variabile di etanolo, nell'ordine del 2-5% (a seconda della concentrazione ematica raggiunta) della quantità consumata, viene disperso ed eliminato tal quale attraverso i liquidi corporei escreti (urina, aria espirata, sudorazione, lacrime etc.). Il restante 95% e più subisce metabolismo quasi esclusivamente ossidativo (Saunders e Paton, 1981). I sistemi deputati al metabolismo ossidativo sono tre (vedi figura 1) e di questi l'ADH costituisce il sistema principale, tanto che fino agli anni '70 si pensava fosse l'unico. L'ADH è un enzima citoplasmatico che esercita la sua azione soprattutto a livello epatico, ma è presente anche nel tratto gastrointestinale, nel rene, nella mucosa nasale, nel testicolo e nell'utero. Questo enzima, che contiene zinco e consiste di due subunità di 40 kDa ciascuna, esiste in molte isoforme, raggruppate secondo diverse classi (vedi tabella 1). Presente negli animali per l'ossidazione dell'etanolo endogeno prodotto dall'azione del microbiota intestinale sui substrati fermentescibili, nell'uomo è facilmente saturato dalle quantità di etanolo esogeno normalmente consumate. L'enzima ha una specificità piuttosto vasta ed è capace di ossidare diversi alcol, primari e secondari (Cederbaum, 2012).

L'ADH è responsabile nell'individuo sano del 90% del metabolismo dell'etanolo. Le altre vie enzimatiche coinvolte nell'ossidazione dell'etanolo sono le catalasi (responsabili nell'individuo sano dell'eliminazione di circa il 2% dell'etanolo), presenti nei perossisomi e il sistema ossidativo microsomiale (MEOS), responsabile del restante 8% del metabolismo dell'etanolo (Patussi et al., 2000). L'adattamento metabolico, in seguito ad assunzione cronica di alcol avviene proprio per induzione del MEOS ed in particolare di un citocromo alcol-specifico, il P4502E1 (CYP2E1) (Lieber, 1999).

Il destino metabolico dell'etanolo si compie attraverso due reazioni di deidrogenasi successive. Prima l'ADH catalizza la reazione di trasformazione dell'etanolo in acetaldeide utilizzando il NAD⁺ come accettore di idrogeno ed elettroni (reazione 1):



Una seconda deidrogenasi, l'acetaldeide deidrogenasi (ALDH), presente soprattutto a livello mitocondriale, catalizza l'ossidazione dell'acetaldeide ad acetato (reazione 2). Anche in questo caso viene utilizzato NAD come accettore. La reazione (1) è reversibile, mentre la reazione (2) non lo è. L'acetato prodotto lascia il fegato e tramite la circolazione generale raggiunge tutti i tessuti dove viene attivato ad acetil-CoA. Il destino metabolico del carbonio dell'alcol dunque segue gli stessi percorsi dei derivati dell'ossidazione di carboidrati, grassi e proteine, tra cui CO₂, acidi grassi, corpi chetonici e colesterolo (Cederbaum, 2012).



L'attività dell'ADH è contro-regolata dalla presenza di NADH e di acetaldeide. Un'alta velocità di metabolismo dell'etanolo comporta, infatti, due conseguenze immediate: l'alterazione dello stato redox epatico per eccessiva presenza di NADH e la conseguente alterazione del rapporto piruvato/lattato nel citoplasma e del rapporto beta-idrossibutirrato/acetoacetato, che comporteranno l'inibizione di importanti enzimi e vie metaboliche quali la glicolisi, il ciclo dell'acido citrico, la piruvato deidrogenasi, l'ossidazione degli acidi grassi e la gluconeogenesi (Cederbaum, 2012). Mentre la tossicità acuta dell'etanolo è piuttosto bassa, quella dell'acetaldeide è piuttosto alta, tuttavia negli individui normali la capacità dell'ALDH di rimuovere l'acetaldeide supera la capacità dell'ADH di produrla, per cui generalmente il fegato riesce a tenere i livelli di acetaldeide sempre piuttosto bassi. Tuttavia, l'uso cronico di alcol comporta una diminuzione del grado di metabolizzazione dell'acetaldeide, sia per diminuzione dell'attività enzimatica, sia per adattamento metabolico, sia per difetti del metabolismo mitocondriale. In questo caso i livelli di acetaldeide possono aumentare con manifestazioni di tossicità acuta come nausea, rash cutanei, vomito, sudorazione profusa e tachicardia. Il meccanismo di azione di molti farmaci usati nella cura dell'alcolismo (Antabuse) risiede proprio nell'inibizione dell'ALDH che espone a questa sintomatologia anche a seguito di consumi relativamente bassi di alcol (Cederbaum, 2012).

La velocità di eliminazione dell'etanolo è in relazione al peso corporeo, ma essenzialmente al peso magro, che in un certo modo correla con il volume del fegato (Kwo et al., 1998). Poiché è il fegato l'organo deputato alla rimozione, la velocità di scomparsa dipende dal volume epatico, più precisamente ogni chilo di fegato è in grado di ossidare mediamente 5 grammi di alcol per ora (Dettling et al., 2007; Kwo et al., 1998).

Tramite l'utilizzo di metodologie moderne come il *clamp* si è potuto determinare la velocità di eliminazione dell'etanolo senza le interferenze dovute all'enorme variabilità nell'assorbimento e nella distribuzione dell'etanolo (Ramchandani et al., 2006). Si infonde etanolo in maniera continua per via endovenosa finché l'alcolemia misurata tramite aria espirata sia costante. Si interrompe quindi l'infusione e si comincia a misurare la velocità di eliminazione che corrisponderà solamente alla trasformazione metabolica. Benché la variabilità sia molto alta, in generale la velocità di eliminazione si aggira intorno ai 100-140 mg di etanolo per chilo di peso corporeo per ora. Quindi un individuo di 70 chili è in grado di metabolizzare circa 7-10 grammi di alcol l'ora (Cederbaum, 2012).

La grande variabilità interindividuale nella capacità metabolica dipende da molti fattori:

- 1) Il sesso: nonostante una maggiore sensibilità all'alcol per le cause precedentemente riportate (dimensioni corporee più piccole, maggiore presenza di grasso, minore FPM gastrico), il sesso femminile metabolizza l'alcol con una velocità maggiore rispetto al sesso maschile. Questo dipende dal volume del fegato che a parità di peso corporeo è maggiore nel sesso femminile; infatti, il fegato delle donne ha approssimativamente lo stesso volume di quello degli uomini (Kwo et al., 1998; Fiorentino e Moskowitz, 2013), per un volume di distribuzione però inferiore. Quindi la velocità di eliminazione dell'etanolo espressa per chilo di peso corporeo risulterà maggiore nel sesso femminile (Dettling et al., 2007; Kwo et al., 1998).

- 2) L'età: a) la crescita e lo sviluppo influenzano profondamente il livello e l'attività degli enzimi coinvolti nel metabolismo dell'etanolo. I neonati hanno scarsa capacità di metabolizzare l'etanolo; infatti, anche se la presenza di ADH è riscontrabile già nel primo trimestre di vita del feto, la sua attività è almeno 10 volte inferiore a quella dell'adulto (Pikkarainen e Raiha, 1967; Tran et al., 2007). Affinché i livelli e l'attività ADH diventino equivalenti a quelli di un adulto bisogna aspettare il quinto anno di vita (Pikkarainen e Raiha, 1967). Parimenti fino al primo anno di vita il livello di CYP2E1 nel fegato è solo il 30-40% di quello dell'adulto, e diventerà uguale a quello dell'adulto intorno ai 10 anni (Vieira et al, 1996; Oesterheld, 2002). Sebbene la letteratura scientifica sia piuttosto scarsa sull'argomento, le indicazioni oggi disponibili ci fanno ipotizzare che mentre i bambini (fino a 10 anni) hanno capacità metaboliche limitate, gli adolescenti (dagli 11 anni) eliminano l'etanolo con modalità del tutto simili a quelle degli adulti (Lamminpää et al., 1993). Dobbiamo, però, ben tener presente che a causa del mancato completamento del suo sviluppo (che termina intorno ai 21 anni), il cervello degli adolescenti è particolarmente sensibile agli effetti dannosi dell'alcol. Il consumo di alcol in questa fascia di età è stato, infatti, associato a ridotta funzionalità cerebrale (Zamroziewicz et al., 2017), e disordini neuropsicologici di diversa gravità (Brown, et al., 2000; Giancola et al., 2001; Sher et al., 1997), nonché a vere e proprie anomalie nel volume e nello spessore corticale (Squeglia et al., 2014; Heikkinen et al., 2017). Usando tecniche di risonanza magnetica si è, infatti, osservato che adolescenti che consumano bevande alcoliche hanno un più piccolo volume dell'ippocampo (De Bellis et al., 2000), della corteccia prefrontale (De Bellis et al., 2005) e del cervelletto (De Bellis et al., 2005).
- b) A causa della forte diminuzione dell'acqua corporea totale l'anziano, rispetto al giovane a parità di consumo, ha una maggior alcolemia a cui corrisponderà una maggior velocità di eliminazione (il fegato non cambia di volume, anche se può diventare un pochino meno efficiente) (Fiorentino e Moskowitz, 2013).
- 3) Etnia: la capacità metabolica (attività di ADH e ALDH) è fortemente influenzata dalla genetica. ADH e ALDH rappresentano famiglie di isoenzimi codificati da specifici geni che a loro volta possono presentare diverse varianti (polimorfismi); gli enzimi codificati da queste varianti possono avere una diversa attività e ciò risulta in una alterata velocità di metabolizzazione dell'etanolo o dell'acetaldeide. Nell'uomo l'ADH esiste in molte forme ed è codificata da almeno 7 differenti geni. Gli enzimi di classe 1 (codificati dai geni *ADH1A*, *ADH1B* e *ADH1C*) contribuiscono per circa il 70% alla capacità totale del metabolismo epatico dell'etanolo; il polimorfismo *ADH1B*2* (rs1229984), che determina una sostituzione di arginina con istidina a livello dell'amminoacido 48 della proteina, è associato ad un incremento dell'attività enzimatica, che causa una rapida ossidazione dell'alcol in acetaldeide e di conseguenza un aumento dell'accumulo di questa sostanza dopo consumo di alcol. Inoltre, un incremento dei livelli di acetaldeide può essere dovuto anche alla variante rs671 del gene *ALDH2*2* che se presente in omozigosi, determina la totale inattività dell'enzima provocando la mancata eliminazione dell'acetaldeide. Poiché elevati livelli di acetaldeide inducono reazioni molto sgradevoli (vampate di calore, nausea, mal di testa e battito cardiaco accelerato) gli individui che presentano questi po-

limorfismi di solito evitano di bere alcol. Queste varianti sono molto comuni tra gli asiatici, ma rare tra europei e africani (Edenberg, 2007) (Bierut et al., 2010), e sono generalmente associate ad un forte effetto protettivo dalla dipendenza da alcol. Anche la variante ADH1B*3 è stata associata ad una ridotta dipendenza da alcol ed è molto comune tra gli afroamericani. Infatti, la sostituzione dell'arginina 269 con la cisteina determina una più efficiente capacità di eliminare l'etanolo (Edenberg et al., 2006; McCarthy et al., 2010). Ci sono, infine, indicazioni preliminari che suggeriscono che i nativi americani abbiano una maggiore capacità di eliminazione dell'etanolo rispetto ai caucasici e ai cinesi, e questa differenza sembrerebbe legata ad una differenza nel volume epatico (Cederbaum, 2012).

- 4) Digiuno: il metabolismo dell'etanolo è più lento durante il digiuno, poiché i livelli di ADH sono inferiori, così come sono più lenti i meccanismi di trasporto mitocondriale di equivalenti riducenti. La presenza di cibo può inoltre comportare un aumento di flusso epatico e la presenza di fruttosio accelera la rimozione dell'etanolo in quanto fornisce substrati per la rigenerazione del NAD⁺ tramite aumento dell'*uptake* di ossigeno mitocondriale (Cederbaum, 2012; Mascord et al., 1991; Iber, 1977). Fruttosio a parte le differenze di composizione del pasto non si riflettono in differenze metaboliche (Cederbaum, 2012).
- 5) Ritmi circadiani: la velocità di eliminazione dell'alcol (almeno nell'animale) varia a seconda del momento della giornata, con picchi massimi verso la fine della notte, probabilmente da ascrivere a variazioni della temperatura corporea (Cederbaum, 2012; Romm e Collins, 1987; Wasielewski e Holloway, 2001).
- 6) Alcolismo: un consumo cronico di alcol induce un adattamento di alcuni degli enzimi metabolici. Mentre l'ADH non è inducibile, il sistema microsomiale epatico, in particolare il citocromo P4502E1 (CYP2E1) è indotto dall'alcol, con conseguente aumento della velocità di eliminazione. Al contrario l'eliminazione dell'alcol sarà depressa nei pazienti con funzionalità epatica compromessa (Cederbaum, 2012).
- 7) Farmaci: agenti che inibiscono l'azione dell'ADH come (pirazolinici, isobutiramide, aspirina) o che competono con l'etanolo (come il metanolo o il glicole etilenico) sono in grado di diminuire la velocità di eliminazione (Jones, 2010). Poiché molti farmaci competono con l'etanolo per il CYP2E1 e poiché il consumo cronico induce tale sistema, il consumatore cronico di alcol si troverà in una situazione particolare per la quale l'emivita del farmaco sarà inferiore in assenza di assunzione di alcol (per via dell'aumentato catabolismo), o in una situazione inversa, in presenza di consumo di alcol (per competizione tra i due agenti), con aumentata presenza nell'organismo sia dell'alcol che del farmaco. Quindi aumento o diminuzione dell'attività del farmaco in assenza o presenza di alcol (Chan e Anderson, 2014).

3. GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

L'alta diffusibilità dell'etanolo nell'acqua totale corporea non risparmia liquido amniotico e latte per cui il consumo di bevande alcoliche, anche in piccola quantità, durante la gravidanza e l'allattamento rappresenta un pericolo per il feto e per il lattante. Il pericolo è tanto maggiore quanto maggiore è la quantità di alcol consumata fino a sfociare nella cosiddetta "sindrome alcolica fetale", o più precisamente in una serie di effetti sullo sviluppo fetale riuniti sotto il termine di *fetal alcohol spectrum disorders* (FASDs) (Paintner et al., 2012). Tale termine include una serie di effetti che includono quelli presenti nella prima descrizione della sindrome negli anni '70 (Jones e Smith, 1973), vale a dire la condizione più grave, sia effetti allora non ancora considerati e conosciuti (frutto di una continua ricerca scientifica). Dalla prima descrizione della sindrome (derivata da osservazioni cliniche su figli di madri alcoliste) è cominciato a divenire evidente che anche esposizioni a quantità più basse di alcol durante lo sviluppo fetale poteva esporre il nascituro a manifestazioni cliniche non così evidenti e "anatomiche" come quelle che caratterizzano la sindrome alcolica fetale (ritardi nello sviluppo dopo la nascita, dismorfologie facciali come l'ipoplasia mascellare, ecc.), ma più difficili da individuare, più legate alla sfera psichica che fisica, come disturbi della memoria e dell'attenzione (Suess et al., 1997), disturbi comportamentali quali aggressività, atteggiamenti delinquenti ed alterazioni della sfera sessuale (Sood et al., 2001; Kelly et al., 2000). Studi condotti su modelli animali hanno messo in evidenza che una precoce esposizione all'etanolo, durante lo sviluppo cerebrale, comporta cambiamenti nell'espressione dei recettori per la dopamina e la nicotina (Parker et al., 2014). Questo potrebbe spiegare la maggiore frequenza di approccio precoce all'alcol osservato nei figli di madri che hanno fatto uso di alcol durante la gravidanza (Baer et al., 2003).

Mentre c'è parecchia letteratura sui rischi collegati al consumo di alcol in gravidanza, gli studi sull'effetto dell'alcol in allattamento sono in numero decisamente inferiore e non conclusivi. Contrariamente alla letteratura aneddotica e alle credenze popolari che invitano al consumo di bevande alcoliche per una migliore lattazione, in realtà la ricerca scientifica nega queste proprietà galattogoghe e anzi dimostra un diminuito consumo di latte da parte del lattante in presenza di consumo di alcol nella madre (Mennella, 2001). Per tale motivo le correnti raccomandazioni internazionali adottano un più prudente consiglio di astenersi dal consumo di bevande alcoliche per tutta la durata dell'allattamento e comunque di non allattare prima del completo smaltimento dell'alcol ingerito (in media due-tre ore per ogni bicchiere di vino o boccale di birra). Tale prudenza è dovuta a questo piuttosto che al possibile effetto tossico dell'alcol presente

nel latte materno. Poiché, infatti, la quantità di alcol presente nel latte riflette la concentrazione ematica, anche considerando una situazione di forte consumo, per es. due unità alcoliche a digiuno (per una BAC pari a 0,5 g/L), quand'anche l'allattamento avvenga entro la prima ora dal consumo, in ogni poppata (circa 100ml) sarà presente una quantità veramente piccola di etanolo pari a 0,05g.

4. CONTRIBUTO CALORICO E INTERAZIONE CON GLI ALTRI NUTRIENTI

L'etanolo è un componente della dieta unico nella sua complessità. Contiene 7,1 kcal per grammo ed è quindi secondo solo ai grassi come potenziale fonte di energia. Non ha tuttavia sistemi di stoccaggio, per cui dev'essere ossidato preferenzialmente rispetto a carboidrati e grassi. Inoltre agisce farmacologicamente sul sistema nervoso centrale (γ -aminobutirrato), sulla secrezione gastrica e sul rilascio di gastrina, sulla glicemia, sull'appetito (Yeomans, 2004) ecc e questo produce un quadro veramente complesso. Una vasta mole di lavori in letteratura ha affrontato il rapporto tra energia e alcol secondo tre diversi approcci: a) epidemiologia dei rapporti tra consumo di alcol e peso corporeo, b) psicofisiologia del controllo dell'appetito e c) misura del metabolismo energetico.

Ciò che scaturisce da questi lavori è che il consumo di alcol sembra sfuggire al sistema dei *feedback* metabolici di controllo dell'energia e non viene compensato dalla riduzione dell'apporto degli altri substrati (Foltin et al., 1993; Jequier, 1999). Nonostante questa mancanza di compenso gli studi osservazionali finora a disposizione non dimostrano una chiara relazione tra consumo di alcol e aumento di peso, almeno per le quantità moderate. Anzi, al contrario, il consumo moderato cronico di alcol sembra esercitare un effetto protettivo nei confronti del guadagno di peso nel tempo (Wang et al., 2010; Thomson et al., 2012; Sayon-Orea et al., 2011). Sembra quindi che le calorie da alcol non vengano completamente utilizzate come fonte di energia ma vengano in qualche modo disperse (Colditz et al., 1991) e che questo effetto sia maggiore nelle donne (Williamson et al., 1987 #101; Colditz et al., 1991; Thomson et al., 2012) e nei consumatori cronici (Gruchow et al., 1985).

Diversi sono i meccanismi chiamati in causa, tra questi la termogenesi indotta. In seguito ad ingestione, l'etanolo induce una termogenesi pari al 15% circa dell'energia (seconda solo a quella indotta dalle proteine) lasciando l'85% agli altri processi metabolici (Suter et al., 1994; Murgatroyd et al., 1996). Il metabolismo ossidativo, che passa attraverso l'attività dell'ADH, comporta la formazione di 3 ATP per ogni mole di etanolo trasformato in acetaldeide, in quanto 1 NADP^+ è ridotto a NADH (vedi Figura 1). Netamente diverso invece è il risultato della produzione di acetaldeide attraverso la via del sistema microsomiale epatico perché in questo caso il cofattore è rappresentato dal NADH, trasformato in NADP^+ , per cui questa via sottrae 3 ATP. Poiché l'acetaldeide, in presenza di un eccesso di NADH può, attraverso la stessa ADH

essere ritrasformata in etanolo con perdita di altri 3 ATP, questo ciclo futile può portare alla perdita netta di 6 ATP a ciclo (Lands e Zakhari, 1991). L'induzione del MEOS provocata dal consumo cronico di alcol può quindi spiegare almeno in parte l'osservazione precedentemente riportata di un mancato aumento ponderale a dispetto di una cronica assunzione di un eccesso calorico. Qualora l'acetaldeide venga invece ossidata e segua il suo ciclo fino ad anidride carbonica ed acqua dà luogo alla formazione di 12 ATP per mole (Lands e Zakhari, 1991). E infatti, consumi di alcol superiori alle 3 unità al giorno comportano un rischio di eccedenza ponderale indipendentemente dal tipo di bevanda scelta, o dal consumo a pasto o fuori pasto, perché probabilmente l'eccesso calorico supera la capacità dell'organismo di disperdere le calorie in termogenesi e cicli futili (Yeomans, 2010; Wannamethee et al., 2005; Schroder et al., 2007).

Oltre che sulla composizione corporea il consumo di grandi quantità di bevande alcoliche influenza anche lo stato di nutrizione in termini di vari componenti della dieta, come vitamina A, vitamina E, complesso vitaminico B, colina, metionina, selenio, calcio, ferro, magnesio, zinco. Le cause non sono solamente quelle di una semplice malnutrizione per difetto, ma anche per interazioni metaboliche come nel caso della vitamina A, o per incapacità funzionale del fegato nelle persone con compromessa funzionalità epatica (Lieber, 1988; Clugston e Blaner, 2012; Bjorneboe et al., 1988; Bjorneboe et al., 1987; Bjorneboe et al., 1986; Conte et al., 1998; McClain et al., 1979; Abbott et al., 1994).

FIGURA 1. Vie ossidative del metabolismo dell'etanolo. Tratta da: Manzo-Avalos e Saavedra-Molina 2010

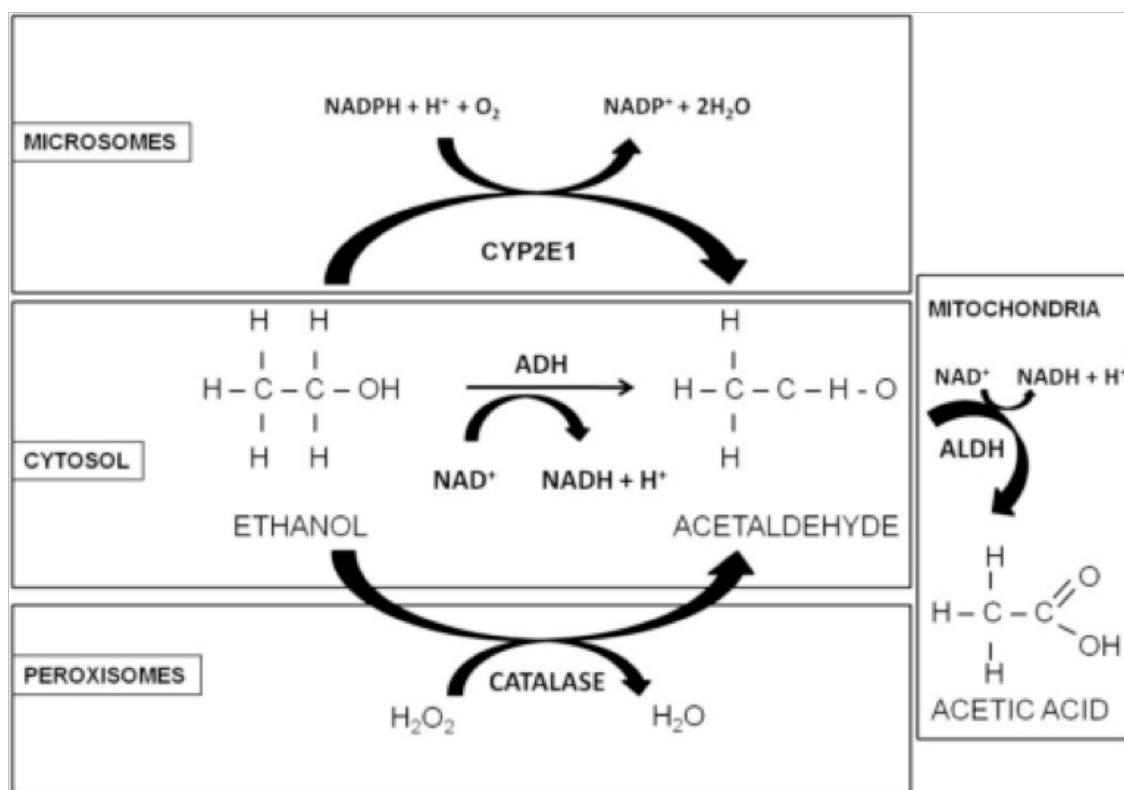


TABELLA 1. Le varie classi di ADH con i relativi K_m e sedi di distribuzione. Da: Lee et al. 2006

Class	Isozyme/allozyme	K_m (mM)	$S_{0.5}$ (mM)	K_i (mM)	V_{max} (U/mg)	V_{max}/K_m (U/mg/mM)	Tissue distribution ^a
I	ADH1A	5.2 ± 0.3		$3,800 \pm 400$	0.24 ± 0.01	0.047 ± 0.002	L
	ADH1B1	0.016 ± 0.001		280 ± 20	0.18 ± 0.01	12 ± 1	L
	ADH1B2	1.9 ± 0.1		520 ± 40	4.8 ± 0.1	2.6 ± 0.1	L
	ADH1B3	53 ± 2			3.2 ± 0.1	0.060 ± 0.002	L
	ADH1C1	0.099 ± 0.008		$2,300 \pm 300$	0.75 ± 0.01	7.6 ± 0.6	L, S, I
	ADH1C2	0.057 ± 0.003		$2,300 \pm 200$	0.44 ± 0.01	7.7 ± 0.4	L, S, I
II	ADH2	23 ± 3	$3,400 \pm 300^b$	240 ± 40	0.30 ± 0.02	0.013 ± 0.001	L
III	ADH3				0.83 ± 0.08^b		L, S, I
IV	ADH4	58 ± 3			11 ± 1	0.19 ± 0.01	S

5. ALCOL E PATOLOGIE

La relazione tra il consumo di alcol e malattie è stata esaminata in numerosissimi studi di epidemiologia osservazionale. Questi studi, come è noto, non consentono di documentare, anche in presenza di un'adeguata trattazione statistica, la causalità delle relazioni identificate. La possibile presenza di elementi confondenti non noti, nonché di bias nella valutazione reale del consumo e nell'appropriata selezione dei gruppi di controllo (astemi o ex bevitori) non può infatti essere esclusa. Le implicazioni dei risultati di questi studi sulla salute pubblica, in relazione specificamente alle indicazioni da fornire alla popolazione, vanno quindi valutate con la necessaria cautela (Poli, 2013).

5.1 ALCOL E NEOPLASIE

Il consumo di alcol rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di cancro dopo il fumo, l'obesità, l'inattività fisica e lo scarso consumo di frutta e verdura (Danaei et al., 2005). Nonostante ciò l'opinione pubblica non è consapevole del rischio che può provenire dal suo consumo (Buykx et al., 2016).

Che un consumo cronico e duraturo di bevande alcoliche possa essere responsabile dello sviluppo di tumori è noto alla comunità scientifica da numerosi anni. Già nel 1988, infatti, l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) affermava che la comparsa di tumori della cavità orale, faringe, laringe, esofago e fegato è casualmente connessa al consumo di bevande alcoliche e inseriva le bevande alcoliche e l'etanolo nel gruppo 1 dei cancerogeni (sicuramente cancerogeni per l'uomo) (IARC, 1988). Nel 2007, il documento del *World Cancer Research Fund* e dell'*American Institute for Cancer* (WCRF, *Second Expert Report: Food, Nutrition, Physical activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*) conferma l'associazione per questo tipo di tumori aggiungendo all'elenco il tumore del colon-retto per gli uomini e del seno per le donne. La recente sintesi dell'ultimo documento dello IARC afferma che ci sono evidenze convincenti che l'alcol sia causa dei tumori della bocca, faringe, laringe, esofago, intestino nell'uomo e seno nelle donne; mentre l'associazione tra consumo di alcol e rischio è probabile per il tumore all'intestino nelle donne e tumore al fegato in ambo i sessi. Per quanto riguarda il tumore allo stomaco e al polmone le evidenze sono inconsistenti o insufficienti per trarre conclusioni; per i tumori del rene, della vescica e il linfoma non-Hodgkin le evidenze scientifiche suggeriscono

scono che il consumo di alcol non rappresenti un fattore di rischio. Infine per tutti gli altri tipi di tumore i dati sono limitati o inconsistenti e non si possono trarre conclusioni (IARC, 2010).

Infine, la quarta edizione del codice Europeo Contro il Cancro (risultato di un progetto coordinato dallo IARC e finanziato dalla Commissione Europea) (*European Code Against Cancer*, 2014; <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/>) afferma che non vi è dubbio alcuno che il consumo di alcolici possa causare almeno sette tipi di tumore (bocca, esofago, gola, fegato, intestino e seno), che qualsiasi quantità di alcol (anche minima) aumenti il rischio, che maggiore è il consumo maggiore è il rischio, e che ridurre il consumo, o addirittura meglio azzerarlo, aiuti a ridurre il rischio di ammalarsi di cancro; come conclusione il punto sei del codice dichiara “Se bevi alcolici, di qualsiasi tipo, limita il tuo consumo. Non bere alcol è vantaggioso per la prevenzione del cancro”.

Poiché l'aumentato rischio di sviluppare tumore è determinato dalla presenza di etanolo nelle bevande alcoliche esso è indipendente dal tipo di bevanda e aumenta progressivamente con l'aumentare del consumo sia negli uomini che nelle donne (con alcune differenze a seconda della sede del tumore). Le evidenze dimostrano, inoltre, che non esiste un valore soglia (o limite di sicurezza) di consumo al di sotto del quale non c'è rischio di cancro (WCRF, 2007).

Alcuni comportamenti come il fumo, la scarsa igiene orale, e certe deficienze nutrizionali (folati, vitamina B6, vitamina A/ β -carotene) possono incrementare il rischio dei tumori alcol-associati (Seitz e Becker, 2007). Il consumo di alcolici amplifica gli effetti del fumo di sigaretta sul rischio di tumori del tratto gastrointestinale e del cavo orale, ciò vuol dire che l'effetto combinato è molto superiore del rischio determinato da uno solo dei due fattori. E' stato stimato che più del 75% dei tumori del cavo orale che si osservano nei paesi industrializzati può essere attribuito a questo effetto. Per esempio, rispetto ai non bevitori e ai non fumatori, il rischio relativo di tumore alla bocca è circa sette volte maggiore nei fumatori e circa sei volte maggiore nei bevitori, ed è ben 35 volte maggiore in chi consuma abitualmente e eccessivamente alcolici e tabacco (Blot, 1992).

5.1.1 Tumori delle vie aero-digestive superiori

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato una relazione positiva tra consumo di alcol e i tumori delle vie aero-digestive superiori (cavità orale, faringe, laringe, e esofago). Generalmente, questi studi hanno evidenziato che l'effetto neoplastico del consumo di alcol ha una correlazione lineare sia con la durata che con la quantità consumata (IARC, 1988).

Le più recenti meta-analisi dimostrano che il rischio per il tumore del cavo orale e della faringe aumenta anche quando il livello di consumo di alcol è molto basso (Turati et al., 2010; Bagnardi et al., 2013; Bagnardi et al., 2015). Infatti, il rischio relativo (RR) è di 1,17 per il tumore del cavo orale (intervallo di confidenza, CI, al 95%: 1,01-1,35) e di 1,23 (95% CI: 0,87-1,73) per il tumore della faringe, per consumi $\leq$ un bicchiere al giorno, rispetto al non consumo o al consumo occasionale (Turati et al., 2010). Risultati simili sono stati ottenuti per il carcinoma squamoso dell'esofago, che nelle stesse condizioni di consumo mostrava un RR di 1,3 (95% CI: 1,09-1,56) (Bagnardi et al., 2013). Un effetto dose-risposta per i tumori del cavo orale, faringe e esofago è stato dimostrato dalla recente meta-analisi di Bagnardi (Bagnardi et al., 2015) che

ha dimostrato un aumento del rischio davvero ingente nei forti bevitori, con un RR (rispetto ai non bevitori e ai bevitori occasionali) di 5,13 (95% CI: 4,31-6,10) per i tumori di cavo orale e faringe, di 4,95 (95% CI: 3,86-6,34) per il tumore dell'esofago (carcinoma a cellule squamose) (Bagnardi et al., 2015). La meta-analisi di Bagnardi ha rilevato anche un'associazione per il cancro alla laringe con un RR=1,44 (95% CI: 1.25-1.26), mentre nessuna associazione era osservabile per consumi molto bassi, tale associazione diventava molto importante nei forti bevitori con un RR di 2,65 (95% CI: 2,19-3,19) (Bagnardi et al., 2015).

Le evidenze sul carcinoma squamoso dell'esofago sono state confermate in un recente aggiornamento del WCRF, la meta-analisi condotta dimostra, infatti, una relazione dose risposta non-lineare con un incremento del rischio più ripido ai valori di consumo più bassi (WCRF, CUP oesophageal cancer, 2016).

L'associazione tra consumo di alcol e tumori delle vie aero-digestive superiori si è dimostrata essere più forte in Asia (RR=1,63; 95% CI: 1,20-2,22) rispetto al resto del mondo (RR=1,17; 95% CI: 0,99-1,39), suggerendo un possibile ruolo dell'assetto genico (vedi paragrafo sui polimorfismi) (Islami et al., 2011; Lachenmeier e Salaspuro, 2017).

Per quanto riguarda l'adenocarcinoma dell'esofago al momento le evidenze non supportano l'esistenza di un'associazione con il consumo di alcol (Boffetta e Hashibe, 2006; Bagnardi et al., 2015; WCRF, CUP oesophageal cancer, 2016).

5.1.2 Tumore del colon retto

La correlazione tra il consumo moderato di alcol e il rischio di cancro del colon retto è stata indagata in oltre 50 studi (Corrao et al., 1999; Fedirko et al., 2011; Bagnardi et al., 2013). Una meta-analisi di studi di coorte e caso-controllo del 1999 ha evidenziato un modesto incremento del rischio del tumore al colon-retto ed una relazione dose-risposta con il consumo di alcol (Corrao et al., 1999). Risultati analoghi sono stati ottenuti da una *pooled-analysis* di 8 studi di coorte (Cho et al., 2004) e da una meta-analisi del 2016, in cui è stato preso in considerazione il consumo di alcol durante tutto il corso della vita (Jayasekara et al., 2016).

L'associazione è debole a bassi consumi, sia quando il cancro colo-rettale è considerato nella sua totalità (RR=0,99; 95% CI: 0,95-1,04), che separatamente come cancro del colon (RR=0,96; 95% CI: 0,90-1,02) e del retto (RR=1,06; 95% CI: 0,98-1,14) (Bagnardi et al., 2013). Lo scenario, però, cambia radicalmente quando si valuta l'associazione nei forti bevitori; in questo caso, infatti, l'RR rispetto ai non bevitori e ai bevitori occasionali per il tumore del colon-retto è di 1,37 (95% CI, 1,26-1,49) secondo la meta-analisi di Wang (Wang et al., 2015) e di 1,44 (95% CI, 1,26-1,65) secondo la meta-analisi di Bagnardi (Bagnardi et al., 2015).

L'associazione tra consumo e rischio per questo tipo di tumore sembra essere più forte negli uomini che nelle donne (WCRF, 2007).

5.1.3 Tumore al seno

Più di 100 studi epidemiologici hanno evidenziato un'associazione tra consumo di alcol e

rischio di tumore al seno. Una meta-analisi del 2002 riporta un aumento del rischio del 7,1% (95% CI: 5,5-8,7) per ogni 10g/die di aumento del consumo di alcol (Hamajima et al., 2002). L'effetto dell'alcol era lo stesso sia nelle fumatrici che nelle donne che non avevano mai fumato; inoltre, l'associazione tra consumo di alcol e rischio era presente sia nelle donne in premenopausa che in quelle in post-menopausa. Nella meta-analisi di Bagnardi condotta su oltre 100 studi epidemiologici, l'RR per il tumore della mammella è di 1,05 (95% CI: 1,02-1,08) per le donne che dichiarano un consumo fino a un bicchiere al giorno; questo rischio aumenta notevolmente nelle forti bevitrice (RR:1,61; 95% CI: 1,33-1,94) (Bagnardi et al., 2013; Bagnardi et al., 2015). Questi risultati sono stati confermati dai recenti aggiornamenti del *Nurses' Health Study* (Mostofsky et al., 2016) nonché dall'aggiornamento del WCRF (WCRF, CUP breast cancer, 2017) che dimostra un significativo aumento del rischio anche a basse dosi (circa un bicchiere/die), con un aumento del 5% e del 9% per ogni 10 grammi di alcol al giorno, rispettivamente per il tumore al seno pre- e post-menopausa.

5.1.4 Tumore al fegato

Esiste una documentata associazione tra cancro del fegato e consumo di alcol (IARC, 2010), ma ci sono forti problemi interpretativi connessi ai risultati degli studi (soprattutto quelli di tipo caso-controllo). Molti tumori epatici, infatti, complicano quadri clinici di cirrosi; poiché tuttavia la cirrosi determina in genere una riduzione del consumo di alcol, negli studi epidemiologici si osserva una sostanziale sottostima della reale associazione. La quantificazione del rischio di cancro del fegato risulta pertanto piuttosto complessa, soprattutto per quel che riguarda i consumi non elevati.

Una meta-analisi del 2004 (Corrao et al., 2004) evidenzia un aumento del rischio a consumi elevati e un effetto dose-risposta tra quantità consumata e rischio, con un aumento del rischio di 1,8 volte per i forti bevitori (≥ 100 g alcol/die). Simile risultato è stato ottenuto in una meta-analisi più recente, in cui si è osservato un RR di 2,07 (95% CI: 1,66-2,58) per i forti bevitori (Bagnardi et al., 2013). Infine, la meta-analisi condotta dal panel di esperti del WCRF evidenzia un effetto dose risposta con un aumento del rischio del 4% ogni 10 grammi di alcol consumati al giorno (WCRF, CUP *liver cancer*, 2015).

L'effetto dell'alcol sul rischio di tumore al fegato è probabilmente legato allo sviluppo di cirrosi epatica che rappresenta il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di questo tipo di tumore. Ma non si esclude un effetto sinergico con il fumo e i virus dell'epatite (B e C) (Boffetta e Hashibe, 2006).

5.1.5 Tumore dello stomaco

Ci sono indicazioni che suggeriscono che anche l'insorgenza del tumore allo stomaco possa essere legata al consumo di alcol (Bagnardi et al., 2001; Duell et al., 2011; Tramacere et al., 2012a). Una recente meta-analisi (Bagnardi et al., 2015) ha osservato che i forti bevitori hanno un rischio significativamente aumentato per questo tipo di tumore (RR 1,21; 95% CI: 1,07-

1,36). Mentre non si osservava relazione per un consumo basso e/o medio (Tramacere et al., 2012, Bagnardi et al., 2015). Nel 2016 la commissione di aggiornamento del WCRF ha condotto una revisione della letteratura ed effettuato una nuova meta-analisi, nella quale si è osservato un effetto dose-risposta per consumi ≥ 45 g alcol/die; ancora una volta l'effetto era maggiore nella coorte Asiatica, evidenziando un possibile ruolo della componente genetica (per maggiori dettagli vedere Duell et al., 2012). L'aggiornamento del WCRF (WCRF, CUP *Stomach cancer*, 2016) ha quindi messo in evidenza che il consumo di 3 o più unità alcoliche al giorno è una probabile causa di tumore allo stomaco e ha concluso con la raccomandazione di limitare il consumo di alcol (qualora ce ne fosse).

5.1.6 Tumore al polmone

Una relazione tra tumore del polmone e consumo di alcol è stata ipotizzata, e alcune meta-analisi evidenziano un aumento del rischio ad elevati consumi di alcol (Korte et al., 2002; Freudenheim et al., 2005). Nella recente meta-analisi di Bagnardi i forti bevitori avevano un rischio significativamente aumentato di tumori del polmone (RR 1,15; 95% CI: 1,02-1,30) (Bagnardi et al., 2015). Nonostante ciò le evidenze disponibili fino ad oggi sono insufficienti per trarre conclusioni, soprattutto a causa della difficoltà di correggere i dati per il fumo (Bagnardi et al., 2001).

5.1.7 Altri tumori

Anche per altri tipi di tumore, sono state trovate associazione positive (ma non significative) con il consumo di alcol, tra questi il tumore all'endometrio (Bagnardi et al., 2001; Rota et al., 2012), alle ovaie (Bagnardi et al., 2001), alla prostata (Rota et al., 2012; Bagnardi et al., 2013), al pancreas (Bagnardi et al., 2001; Bagnardi et al., 2013) e il melanoma (Bagnardi et al., 2015). Poiché però l'associazione con questi tipi di tumore appare modesta (il RR è piuttosto basso anche ad elevati livelli di consumo) sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio tale relazione. La relazione tra consumo di alcol e tumore della vescica è ancora meno chiara, con una meta-analisi che dimostra chiaramente che il consumo di alcol aumenta significativamente il rischio per questo tipo di tumore (Bagnardi et al., 2001) e una più recente che non trova alcuna associazione (Pelucchi et al., 2012).

Infine ci sono evidenze che il consumo di alcol sia associato ad una diminuzione del rischio di alcuni tipi di tumore. Meta-analisi di studi osservazionali hanno, ad esempio, evidenziato una riduzione del rischio di tumore al rene (Bellocco et al., 2012; Song et al., 2012; WCRF, CUP *Kidney cancer*, 2015; Bagnardi et al., 2015), di linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin (Morton et al., 2005; Tramacere et al., 2012c; Tramacere et al., 2012d; Bagnardi et al., 2015). Anche per i forti bevitori, infatti, il RR per questi tipi di tumore è al di sotto dell'unità (Bagnardi et al., 2013). Poiché il rischio di tumore al rene aumenta in presenza di insulino-resistenza e diabete (Lindblad et al., 1999) si è ipotizzato che la protezione da alcol per questo tipo di tumore sia da mettere in relazione ad analogo effetto protettivo osservato nei confronti del diabete. Nessuna

ipotesi è invece stata fatta per spiegare il possibile effetto protettivo nei confronti dei linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin. Per questo motivo l'osservato effetto protettivo dovrebbe essere valutato con molta cautela.

A fronte della diminuzione del rischio per questi tipi di tumore, c'è un notevole aumento del rischio per tumori in altre sedi (come descritto precedentemente), per questo motivo il gruppo di esperti del WCRF, responsabili dell'aggiornamento sul tumore al rene, concludono affermando che "è importante ricordare che c'è una forte evidenza che il consumo di alcol sia associato ad un incrementato rischio di cancro" (WCRF, CUP *Kidney cancer*, 2015).

5.1.8 Possibili meccanismi biologici

I meccanismi biologici per mezzo dei quali l'alcol aumenta il rischio di tumore non sono stati completamente chiariti e probabilmente sono diversi a seconda della sede (effetto noto per tutti i carcinogeni che agiscono su più siti).

I meccanismi proposti sono numerosi:

- 1) l'etanolo può causare danno per via diretta irritando gli epiteli (ipotesi suggerita dall'osservazione che esiste un rischio maggiore in quei siti che sono a maggior contatto diretto con l'alcol durante il consumo) e/o aumentando l'assorbimento di altri cancerogeni agendo come loro solvente a livello delle mucose del tratto aerodigestivo superiore (l'esempio più noto è con i cancerogeni presenti nel "fumo" di sigaretta)
- 2) l'etanolo può causare danno per via indiretta:
 - a. attraverso la produzione di acetaldeide, che è il suo principale metabolita; l'acetaldeide ha attività mutagenica e cancerogena, forma addotti con il DNA aumentando il rischio di mutazione e di errata replicazione cellulare (Seitz e Becker, 2007). Nella bocca l'acetaldeide può essere prodotta dall'ossidazione dell'etanolo a opera dei batteri presenti nella cavità orale. In questa sede, quindi, la concentrazione di acetaldeide può essere piuttosto rilevante (dalle 10 alle 100 volte maggiore che nel sangue). Una scarsa igiene orale, e quindi una maggior presenza di batteri aerobici e lieviti con elevata attività ADH, può aumentare la produzione di acetaldeide in questa sede e rappresentare un fattore di rischio aggiuntivo in presenza di consumo di bevande alcoliche (Seitz e Becker, 2007). Allo stesso modo si è ipotizzato che il fumo possa influenzare la microflora della cavità orale spostando verso specie con maggior attività ADH (Salaspuro e Salaspuro, 2004).
 - b. aumentando la produzione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto previa attivazione di MEOS. Lo stress ossidativo determina perossidazione lipidica e causa la formazione di prodotti elettrofili che possono reagire con il DNA e formare addotti. Questo meccanismo è particolarmente rilevante per il fegato (dove la concentrazione di acetaldeide è piuttosto bassa, grazie all'efficiente sistema di metabolizzazione) e potrebbe spiegare l'effetto sinergico con le infezioni virali.
 - c. alterando il metabolismo di altri composti; il sistema microsomiale che metabolizza

- l'etanolo, e da cui è indotto, è coinvolto nell'ossidazione anche di altri composti e può determinare la trasformazione di procarcinogeni in carcinogeni o altri intermedi tossici (per esempio tetracloruro di carbonio, benzene, nitrosammine, alotano), con conseguente aumento di tossicità negli alcolisti (Gonzalez, 2005; Koop, 1992; Lieber, 1995; Lu e Cederbaum, 2008)
- d. in quei gruppi di lavoratori esposti a tossici industriali, il consumo di alcol può alterare la cinetica di eliminazione di molti solventi industriali sia attraverso un meccanismo competitivo a livello dell'alcol deidrogenasi (interazioni con glicolteri, isopropanololo, metanolo), sia a livello del sistema microsomiale epatico (toluene, m-xilene, stirene, tricloroetilene, metiletilchetone)(Mangilli, 2004);
 - e. aumentando il livello di estrogeni e quindi il rischio di tumore al seno; è stato osservato che il consumo di etanolo anche a dosi piuttosto basse induce un aumento degli estrogeni; il meccanismo attraverso cui ciò accada non è stato chiarito, ma è stato ipotizzato che etanolo e ormoni steroidei possano competere per l'ADH durante il loro metabolismo (Singletary e Gapstur, 2001; Boffetta e Hashibe, 2006);
 - f. il consumo di alcol, soprattutto quando in grandi quantità, può determinare deficienze nutrizionali. L'effetto maggiore è sicuramente quello sul metabolismo dei folati, che svolgono un ruolo determinante nella metilazione del DNA e quindi nella funzionalità cellulare. E' noto che un basso consumo di folati può aumentare il rischio di tumore al colon-retto di 2-5 volte (Giovannucci, 2002). Anche la deficienza di retinoidi/vitamina A è stata proposta come meccanismo di carcinogenesi alcol-mediata (Wang, 2003); l'acido retinoico ha, infatti, un ruolo importante nella crescita e differenziazione cellulare. La diminuzione di acid retinoico, soprattutto a livello epatico, sembra determinata da un aumento del suo catabolismo per induzione etanolo-mediata del Citocromo P450 (Liu et al., 2001);
 - g. il consumo di bevande alcoliche potrebbe contribuire indirettamente al rischio di quei tipi di cancro che sono associati ad eccesso ponderale (WCRF, 2007).

Va, inoltre, ricordato che le bevande alcoliche possono contenere impurità e contaminanti capaci di aumentare il rischio di cancro (si veda il paragrafo: "Cosa c'è nelle bevande alcoliche").

Oltre che sull'iniziazione, l'etanolo potrebbe agire sulle fasi successive di sviluppo del tumore, accelerandone la diffusione. L'etanolo potrebbe, ad esempio favorire lo sviluppo di metastasi attraverso il suo effetto immunosoppressivo (Maeda et al., 1998), oppure indurre angiogenesi (Gu et al., 2005). Va, infine, evidenziato che il consumo di alcol può interferire con i farmaci chemioterapici, determinando una diminuzione della loro efficacia ed una esacerbazione degli effetti collaterali (Seitz e Becker, 2007).

5.1.9 Genetica e rischio di tumore alcol-correlato

Le evidenze scientifiche dimostrano che il rischio di tumore nei consumatori di alcol può essere modulato da fattori genetici.

Infatti, la presenza di polimorfismi degli enzimi che metabolizzano l'alcol (ADH, ALDH e Cyt P450) possono influenzare notevolmente la relazione esistente tra rischio di tumore e consumo di alcol.

Alcuni studi di popolazione hanno dimostrato, ad esempio, che una scarsa attività dell'ALDH2 presente negli individui che presentano la variante allelica denominata ALDH2^{Lys487} (ALDH2*2) costituisce un fattore rischio per lo sviluppo del tumore all'esofago anche in individui che consumano solo moderate quantità di alcol (Brooks et al., 2009). Un analogo aumento del rischio di tumore all'esofago è stato osservato nella popolazione Asiatica per quegli individui che consumano alcol e che posseggono la variante funzionale del gene ADH1B*1 (la forma polimorfica di questa enzima risulta dalla sostituzione 47Arg → His è denominata ADH1B*2), anch'essa responsabile di una più lenta ossidazione dell'etanolo (Yokoyama, 2003; Chen et al., 2006). Uno studio multicentrico condotto in Europa supporta l'ipotesi che nei bevitori la presenza dell'allele ADH1B*2 possa essere protettiva nei confronti dei tumori delle vie aero-digestive superiori (Hashibe et al., 2006).

5.1.10 Frazioni di tumori attribuibili all'alcol

Uno studio condotto per conto dell'Organizzazione mondiale della sanità stimava in circa 390 mila tumori al mondo i casi di cancro attribuibili in qualche modo al consumo di alcol (il 3,6 per cento di tutti i tumori) per l'anno 2002 (Boffetta et al., 2006). I risultati di questo studio sono stati aggiornati al 2012, anno per il quale si stimano un totale di circa 769000 casi di tumore attribuibili al consumo di alcol (Praud et al., 2016); la percentuale di tumori attribuibili all'alcol è quindi aumentata dal 3,6% del 2002 al 5,5% del 2012; questo aumento può essere messo in relazione ad un aumento del numero di tipi di cancro presi in considerazione dallo studio, ma anche ad un aumento del numero di bevitori e delle quantità di alcol consumata soprattutto tra le donne.

Nello studio prospettico EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), condotto in 8 paesi Europei, tra cui l'Italia, è stata presentata una valutazione a livello Europeo (Schutze et al., 2011); secondo questo studio nel 2008 la percentuale di tumori attribuibile al consumo di alcol corrispondeva al 10% dei tumori totali per quanto riguarda gli uomini e il 3% per le donne. Per entrambe i sessi la percentuale di tumori attribuibili all'alcol era maggiore per i tumori delle vie aero-digestive superiori (44% nell'uomo, 25% nella donna), seguiti dal tumore al fegato (33% nell'uomo, 18% nella donna) e dal tumore al colon-retto (17% nell'uomo, 4% nella donna). Infine, il 5% dei tumori al seno erano attribuiti al consumo di alcol. Questo studio ha, inoltre permesso di mettere in evidenza, che buona parte di questi tumori possono essere posti in relazione ad un consumo di alcol superiore ai limiti stabiliti dalle raccomandazioni (che corrispondono a 2 bicchieri/die per l'uomo e 1 per la donna); più precisamente dal 57 all'87% dei tumori attribuibili all'alcol per l'uomo e dal 40 al 98% per le donne. Ciò vuol dire che qualora il consumo di alcol si fosse mantenuto nei limiti fissati nell'anno 2008 si sarebbero evitati circa 330.000 casi e circa 200.000 decessi per tumore. Sebbene il rischio globale riferibile all'alcol non sia così elevato, la stima del numero di casi di tumore attribuibili all'alcol per l'anno 2008 era di 17810 casi per l'Italia e di 94826 se si considerava tutta l'Europa.

5.2 ALCOL E PATOLOGIE EPATICHE

Le patologie epatiche legate al consumo di alcol rappresentano una delle principali cause di malattia e mortalità nel mondo; sussiste un generale consenso sull'associazione tra elevato consumo di alcol e aumentato rischio di cirrosi epatica che rappresenta una delle patologie più importanti legata al consumo di questa sostanza (EASL, 2012)

Le malattie epatiche legate all'assunzione elevata di alcol vengono genericamente denominate *Alcoholic Liver Disease* (ALD) e definiscono un ampio spettro di disturbi epatici che comprendono steatosi epatica, epatite alcolica, fino a stadi più gravi come fibrosi progressiva, cirrosi epatica ed epatocarcinoma (Seth et al., 2011).

Il fegato rappresenta il principale organo bersaglio nella tossicità dell'etanolo sia perché circa il 90% dell'etanolo ingerito viene metabolizzato negli epatociti con conseguente produzione di metaboliti tossici, sia perché l'etanolo stesso può esercitare effetti diretti su alcuni *pathway* metabolici legati prevalentemente al metabolismo lipidico contribuendo all'instaurarsi della steatosi epatiche e delle altre patologie correlate. Come detto precedentemente, i 3 sistemi enzimatici che contribuiscono al metabolismo dell'alcol ne inducono l'ossidazione determinando la sintesi di acetaldeide. L'acetaldeide prodotta viene ulteriormente ossidata ad acetato dalla ALDH mitocondriale, mentre l'acetaldeide non metabolizzata viene trasportata col sangue agli altri tessuti.

Negli ultimi anni sono stati individuati nel metabolismo epatico dell'alcol anche sistemi enzimatici non ossidativi quali l'acido grasso etil estere sintetasi (FAEE) del reticolo, questi enzimi catalizzano la formazione di acil-esteri degli acidi grassi che vengono poi esportati nel circolo sanguigno all'interno di lipoproteine o legati all'albumina e che si sono dimostrati tossici su altri tessuti quali intestino e polmoni. La presenza di queste sostanze nel sangue, è considerata un biomarker di assunzione di alcol (Zelner et al., 2013)(Cederbaum, 2012) (Zakhari, 2006).

Le conseguenze più importanti che derivano dal metabolismo ossidativo dell'etanolo sono rappresentate dalla produzione di acetaldeide e dall'aumento del rapporto NADH/NAD (Sozio e Crabb, 2008), entrambi questi fattori giocano un ruolo chiave nell'instaurarsi del danno epatico, determinando cambiamenti dello stato redox, danni mitocondriali, ipossia, stress ossidativo, formazione di addotti tra acetaldeide e proteine (Baraona e Lieber, 1998) (Hoek et al., 2002). In particolare l'aumento del rapporto NADH/NAD è alla base dei fattori scatenanti la steatosi epatica, l'aumento di equivalenti riducenti, infatti, causa l'inibizione dell'ossidazione degli acidi grassi e della gluconeogenesi, aumenta la sintesi di acidi grassi e trigliceridi e l'entrata di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo e di chilomicroni dall'intestino. Il risultato netto è un aumento della lipogenesi epatica e accumulo di VLDL (Sozio et al., 2010).

L'etanolo inoltre esercita un'azione diretta di inibizione della chinasi AMPK (*Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase*) che a sua volta determina l'attivazione di fattori di trascrizione quali SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element-Binding Proteins*) e l'inibizione del recettore nucleare PPAR-alfa (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*), il risultato finale di questi eventi è l'induzione dell'attività degli enzimi lipogenici che favorendo la sintesi degli acidi grassi contribuiscono all'inizio e alla progressione della steatosi (You et al., 2002) (Wagner et al., 2011).

Il perdurare della steatosi epatica può causare danno epato-cellulare e infiammazione parenchimale ed evolvere in steato-epatite alcolica; tra i fattori maggiormente coinvolti nella progressione della malattia sono l'incremento di produzione dei ROS che causa perossidazione lipidica, stimola il rilascio di TNF-alfa dalle cellule di Kupferr ed innesca l'infiammazione (Mottaran et al., 2002). Anche l'aumento delle endotossine circolanti causato dal danno indotto dal consumo di alcol alla barriera intestinale contribuisce all'instaurarsi della risposta infiammatoria delle cellule di Kupfer attraverso i recettori TLR4 (*Toll Like Receptor*) (Urbaschek et al., 2001). L'insieme di questi eventi provoca in generale uno stato infiammatorio cronico accompagnato dall'infiltrazione di leucociti polimorfonucleati nel tessuto epatico. L'aggravarsi del danno epatico è legato alla conseguente comparsa di fibrosi, dovuta principalmente alla deposizione di collagene da parte delle cellule stellate (Bataller e Brenner, 2005). L'attivazione di queste cellule è dovuta sia ad una azione diretta da parte dell'acetaldeide che all'attivazione delle cellule di Kupferr e infiltrazione di leucociti (Mello et al., 2008). La fibrosi precede la generazione di noduli e lo sviluppo della cirrosi (Schuppan e Afdhal, 2008).

La steatosi alcolica compare in circa il 90% dei forti bevitori, è quasi sempre asintomatica e regredisce in genere con l'astinenza, in caso di assunzione continuata può invece verificarsi un peggioramento della malattia (Gramenzi et al., 2006). L'incidenza del progredire dalla steatosi verso danni epatici più gravi riguarda il 20-40 % dei forti bevitori e, data l'aspetto multifattoriale dell'eziogenesi dell'ALD, i fattori determinanti nell'avanzare della malattia sono molteplici e non ancora completamente chiariti (Orman et al., 2013). Le donne sono più sensibili ai danni epatici da consumo di alcol in termini di dose e tempo di assunzione probabilmente a causa di un più alto tasso ematico di etanolo rispetto agli uomini. Recentemente è stato proposto anche un possibile ruolo degli estrogeni nel processo infiammatorio come potenziale fattore responsabile dei maggiori danni dovuti all'assunzione di alcol riscontrati nelle donne (Eagon, 2010). Altri fattori di rischio accertati legati alla progressione dell'ALD verso la fibrosi e gli stadi più gravi sono stati individuati nell'obesità, nell'insulino-resistenza, nella malnutrizione, nell'epatite virale e nel fumo (Raynard et al., 2002; Zakhari, 2013). Anche fattori genetici come polimorfismi in geni legati al metabolismo dell'alcol, allo stress ossidativo e al rilascio di citochine infiammatorie sono stati rilevati in ALD, ma una relazione certa tra varianti in questi geni e la comparsa di cirrosi non è stata stabilita in maniera conclusiva (Zintzaras et al., 2006). Un'associazione importante è stata dimostrata tra varianti geniche della *Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3)* (espressa negli adipociti e anche conosciuta come adiponutrin (ADPN)) ed il rischio di comparsa di cirrosi alcolica (Stickel et al., 2001) (Chamorro et al., 2014). Recentemente un polimorfismo nel gene responsabile per la sintesi del neurocan, un componente della matrice extracellulare espresso nelle cellule nervose e nel fegato è stato collegato ad aumento del rischio di insorgenza di epatocarcinoma in soggetti affetti da ALD (Nischalke et al., 2014).

L'indice di mortalità per cirrosi, che rappresenta il parametro principale indiretto su cui viene calcolata l'incidenza dell'ALD (EASL, 2012) varia molto in Europa ed in generale è più alto nell'Europa dell'est. Negli ultimi 30 anni, in molti paesi europei tra cui l'Italia la mortalità per cirrosi è diminuita significativamente (Zatonsky et al., 2010).

Individuare quale sia il livello di consumo di alcol legato all'insorgenza di danni epatici è molto complesso e la natura esatta di questa relazione resta ancora non completamente chiarita

poiché non è stato stabilito se ci sia una relazione continua dose-dipendente o un valore soglia di rischio. La maggior parte degli studi riguardanti questo aspetto analizzano stime condotte su persone che consumano dosi superiori a quelle “raccomandate” inoltre gli *end-point* considerati per valutare il rischio possono essere diversi. Alcuni studi sembrano indicare che la comparsa di ALD sia legata a consumi superiori a 40-80 g alcol /giorno negli gli uomini e 20-40 g/giorno nelle donne per un periodo di circa 10 anni (Arteel et al., 2003), alcuni dati basati su meta-analisi hanno però evidenziato un aumento del rischio per l’insorgenza di ALD anche a livelli di consumo più bassi con un aumento del rischio relativo di comparsa di cirrosi del 2,9 % per livelli di consumo corrispondenti a 25 g/giorno fino ad un aumento del rischio relativo del 26 % per un consumo di 100g/giorno (Corrao et al., 2004; Rehm et al., 2010). In generale non sembra esserci una relazione chiara tra tipo di bevanda alcolica assunta e la comparsa di ALD (Pellettier et al., 2002) così come per le diverse modalità di assunzione dell’alcol (O’Shea et al., 2010). Il rischio d’insorgenza di cirrosi sembra comunque legato principalmente alla lunghezza del periodo in cui un individuo ha bevuto regolarmente e le evidenze cliniche indicano fortunatamente, che l’interruzione del bere, a qualsiasi stadio di sviluppo dell’ALD, possa ridurre il rischio di progressione della malattia (EASL, 2012).

5.3 ALCOL E MALATTIE CARDIOVASCOLARI E METABOLICHE

5.3.1 Malattia coronarica e aritmie fatali

Numerosi studi di epidemiologia osservazionale hanno documentato l’esistenza di una relazione inversa tra l’assunzione di dosi moderate e regolari di alcol e il rischio di incorrere in eventi cardiovascolari; un consumo eccessivo, specie a tipo *binge*, secondo molti studi, peggiorerebbe, invece, il rischio degli stessi eventi.

La relazione tra il consumo regolare di alcol e riduzione del rischio di infarto è in genere lineare ed inversa: a dosi crescenti di consumo si accompagna un rischio coronarico decrescente, specie nei maschi (Mukamal, 2003, Hvidtfeldt et al., 2010, Ronksley et al., 2011, Bell et al. 2017). Il consumo di bevande alcoliche si associa ad una riduzione del rischio di eventi coronarici sia fatali che non fatali, pari, in media, al 20-30% tra i consumatori rispetto agli astemi. L’effetto si osserva anche tra soggetti con specifici profili di rischio vascolare, come gli ipertesi (Malinski et al., 2004). Pattern di consumo a tipo *binge*, al contrario, si associano ad un aumento del rischio di infarto miocardico (Ruidavets et al., 2010).

Le evidenze riguardanti gli effetti dell’alcol in soggetti con precedenti cardiovascolari sono meno numerose (Mukamal, 2003). Una meta-analisi italiana (Costanzo et al., 2010), che ha esaminato 8 studi per un totale di 16.531 soggetti con precedenti cardiovascolari, ha documentato che un consumo lieve-moderato di alcol (fino a 25 g/die) si associa ad un’incidenza significativamente ridotta di morte cardiovascolare e per tutte le cause. Il vantaggio associato a consumi moderati di alcol si osserva anche tra i pazienti rivascolarizzati, tra i quali sono influenzate favorevolmente sia la progressione anatomica della malattia aterosclerotica e sia le recidive cliniche

(Mukamal et al., 2006; Niroomand et al., 2004).

La morte improvvisa per aritmie ventricolari è meno frequente, sia nella popolazione maschile che femminile, tra i consumatori di circa 1 *drink* al giorno (Albert et al., 1999; Chiuve et al., 2010).

5.3.2 Ictus Cerebrale

Numerosi studi prospettici hanno valutato l'associazione tra consumo di alcol e rischio di ictus cerebrale, riportando nella maggioranza dei casi risultati in favore di una relazione a "J": ovvero un maggior rischio associato sia al consumo nullo e sia al consumo elevato di alcol rispetto al consumo abituale di quantità moderate. L'effetto di riduzione del rischio riguarda solamente gli ictus di natura ischemica, mentre l'effetto sull'ictus emorragico è sfavorevole (RR: 1,51 per i consumatori di oltre 30 drink/mese o per il consumo *binge*) (O'Donnell et al., 2010). Una meta-analisi del 2003 degli studi di coorte e caso-controllo (Reynolds et al., 2003) ha, per esempio, documentato da un lato una relazione a "J" tra consumo di alcol e rischio di ictus totale e ischemico, e dall'altro un'associazione lineare tra consumo di alcol e ictus emorragico. In particolare, in individui il cui consumo quotidiano di alcol era inferiore ai 12 g o compreso tra i 12 e i 24 g, il rischio di ictus ischemico era significativamente ridotto rispetto agli individui astemi (RR=0,80 e 0,72, rispettivamente). Un consumo di alcol elevato (più di 60 g al giorno) risultava invece associato ad un significativo aumento del rischio di ictus sia ischemico (RR=1,69) che emorragico (RR=2,18). La più recente meta-analisi pubblicata sull'argomento (Ronksley et al., 2011), che fa riferimento a un campione complessivo di alcune centinaia di migliaia di individui, indica che la riduzione del rischio di ictus (sia in termini di mortalità che di incidenza) è significativa solo in associazione ad un consumo quotidiano di alcol compreso tra i 2,5 e i 14,9 g/die (RR=0,86 e 0,80, rispettivamente). Questa meta-analisi suggerisce anche una maggiore sensibilità delle donne agli effetti negativi del consumo elevato di alcol, specificamente per l'ictus emorragico. Nello studio statunitense delle *Nurses*, tuttavia, forse a causa del ridotto numero di persone che consumavano dosi elevate di alcol, tale effetto sfavorevole non si è osservato (Jimenez et al., 2012).

Nel *Physician's Health Study* un consumo moderato o basso si associa a una riduzione del rischio anche nella prevenzione secondaria dell'ictus (Jackson et al., 2003).

Il *binge-drinking* (Sundell et al., 2008) è invece una modalità di consumo associata ad un maggior rischio di ictus, verosimilmente a causa dell'aumento della pressione arteriosa che si osserva a seguito di un'assunzione acuta di elevate quantità di alcol (Potter e Beevers, 1991; Mostofsky et al., 2010).

5.3.3 Arteriopatie obliteranti degli arti inferiori

Le evidenze che correlano il consumo di alcol e le Arteriopatie Obliteranti degli arti inferiori, o Periferiche (AOP), sono modeste rispetto a quelle disponibili in letteratura per la relazione con la malattia coronarica o cerebrovascolare. Lo *Strong Heart Study* (Vliegthart et al., 2002)

e il *Rotterdam Study* (Fabsitz et al., 1999) hanno comunque documentato l'esistenza di una relazione inversa tra consumo moderato di alcol e diagnosi di AOP; questa osservazione è stata recentemente confermata (Bell, 2017). In un'altra analisi, che ha valutato la progressione della malattia, è stata riscontrata un'associazione inversa tra consumo di alcol e variazione a 5 anni del valore dell'indice di Winsor (Whiteman et al., 2000). Due studi prospettici hanno valutato la relazione tra consumo di alcol e il rischio di sviluppare AOP nella popolazione generale. In un'analisi condotta sulla popolazione di Framingham (Djoussé et al., 2000), l'HR di sviluppo di AOP sintomatica è risultato di 0,67 per un consumo di 13-24 g/die tra gli uomini e di 0,44 per un consumo di 7-12 g/die tra le donne. Uno studio condotto su una popolazione di adulti affetti da diabete mellito non ha invece riportato alcuna associazione tra consumo di alcol e rischio di AOP (Ciccarone et al., 2003).

Nei pazienti con diagnosi di AOP il rischio di eventi cardiovascolari futuri è ridotto tra i consumatori moderati rispetto agli astemi (Garcia-Diaz et al., 2011).

5.3.4 Alcol e fattori di rischio cardiovascolare

Profilo lipidico

Il consumo moderato di alcol influenza, in modo generalmente favorevole, il profilo lipidico (Brien et al., 2011). A livello epatico aumentano la sintesi di Apo-AI, Apo-AII e HDL-C (e di tutte le sue sub-frazioni: HDL₁, HDL₂ e soprattutto HDL₃), per un aumento dell'attività dell'enzima lipoproteinlipasi (LPL); l'alcol influenza tuttavia anche l'attività di altri enzimi chiave del metabolismo delle lipoproteine come la *Lecithin:Cholesterol Acyl-Transferase* (LCAT) e la *Cholesterol-Ester-Transfer-Protein* (CETP).

Recentemente, diversi studi hanno dimostrato che l'aumento di HDL-C riduce l'espressione delle molecole di adesione, rallenta l'ossidazione delle LDL e inibisce la migrazione di cellule infiammatorie nello spazio endoteliale, tutti effetti che contribuiscono a ridurre il rischio cardiovascolare (RCV) (Lucas et al., 2005). Oltre alla capacità di eliminare il colesterolo dall'intima delle arterie attraverso il meccanismo del trasporto inverso del colesterolo, le HDL potrebbero quindi portare a una riduzione del RCV attraverso meccanismi di varia natura, che includono anche la capacità di loro enzimi strutturali, le paraoxonasi (PON), di inibire l'ossidazione delle LDL o inattivare le LDL ossidate (oxLDL). Non è tuttavia ancora del tutto chiaro se l'aumento dei livelli dell'HDL-C indotto dal moderato consumo di alcol possa contribuire a spiegarne gli effetti favorevoli sulla riduzione del rischio di eventi: gli studi farmacologici di intervento, infatti, non hanno mai confermato che un aumento dei valori di HDL-C possa indurre una riduzione significativa degli eventi CV.

Valori Pressori

L'effetto del consumo di alcol sulla pressione arteriosa è complesso. Solo un'introduzione modesta sembra essere favorevole o neutrale; ma in genere si osserva una relazione lineare tra l'apporto di alcol e l'aumento dei valori pressori, sia in soggetti normotesi e sia in pazienti ipertesi (Klatsky et al., 1986; Zilkens et al., 2005). Gillman (Gilman et al., 1995) osservò valori minimi di pressione sistolica tra i soggetti che consumavano da uno a due *drink* al giorno. Altri

autori non hanno invece confermato questo rilievo, riscontrando una semplice relazione lineare tra apporto di alcol e valori pressori (Primates et al., 2001).

Secondo alcuni studi, tuttavia, l'assunzione acuta di alcol è associata con un'immediata riduzione della pressione (come per un tipico effetto vasodilatatore), seguita da un innalzamento dei valori pressori. L'effetto vasodilatatore osservato acutamente potrebbe essere di natura diretta, o mediato dagli effetti sulla funzione dell'endotelio (Teragawa et al., 2002). La funzione endoteliale sembra, infatti, migliorare dopo l'assunzione di alcol, o, più specificamente, di vino rosso (Agewall et al., 2000; Dell'Agli et al., 2004; Karatzi et al., 2004; Duarte et al., 2004). I diversi studi clinici mostrano tuttavia una notevole eterogeneità negli effetti sulla funzione endoteliale, specie se quantificata come FMD (*Flow Mediated Vasodilation*) (Karatzi et al., 2009).

I meccanismi attraverso i quali l'alcol influisce sui valori della pressione arteriosa non sono ancora stati definiti con precisione. E' possibile ipotizzare l'esistenza di una via alcol-indotta nella produzione di endotelina ET-1, visto che i livelli urinari dell'endotelina stessa sono significativamente incrementati dall'assunzione delle bevande alcoliche (Zilkens et al., 2005).

Infiammazione

In numerosi studi epidemiologici il consumo moderato di alcol si associa a più bassi livelli sierici dei *markers* dell'infiammazione. Uno studio condotto su due grandi coorti di soggetti sani riporta che, rispetto agli astemi, i soggetti che consumano 15-30 g/die presentano ridotte concentrazioni sieriche di proteina C reattiva (PCR), di Interleuchina-6 (IL-6) e dei recettori solubili per il *Tumor Necrosis Factor-alfa* (TNF-alfa): sTNF-R1 e sTNF-R2, (Pai et al., 2006). In questo studio, gli uomini che consumavano 1-2 *drinks* al giorno presentavano, rispetto agli astemi, livelli più bassi del 26% di PCR, e del 36% di IL-6. Analoghi risultati sono stati ottenuti da Imhof, secondo il quale i livelli sierici di PCR negli uomini sono correlati al consumo di alcol con una relazione a forma di "U": i più bassi livelli di PCR si associavano a un consumo tra 20-40 g/die e i più alti ad un consumo ≥ 80 g/die (Imhof et al., 2001). L'effetto antinfiammatorio di quantità di alcol fino a 40 g/die è stato confermato in diverse popolazioni europee, nelle quali il consumo di alcol si associava non solo ai più bassi livelli di PCR ma anche di fibrinogeno, del numero di leucociti e ad una minore viscosità ematica (Imhof et al., 2004). L'effetto antinfiammatorio rilevato era indipendente dal tipo di bevanda alcolica consumata.

I pochi studi d'intervento che hanno valutato l'effetto del consumo moderato di alcol sui livelli di PCR, IL-6, TNF-alfa, PAI-1 e *Tissue Plasminogen Activator* (TPA) forniscono risultati discordanti. Recentemente, una meta-analisi di questi studi ha mostrato che un consumo moderato di alcol riduce le concentrazioni sieriche di PCR, IL-6 e TNF-alfa, anche se in modo non significativo (Brien et al., 2011). Il consumo di alcol incrementa i livelli di adiponectina e riduce significativamente i livelli di fibrinogeno (in media di 0,20 g/L); questa riduzione può contribuire a spiegare la riduzione del rischio cardiovascolare tra i consumatori (Kaptoge et al., 2007).

5.4 ALCOL E SINDROME METABOLICA

La relazione tra consumo di alcol e prevalenza di Sindrome Metabolica (SM) appare controversa, perché l'alcol ha effetti favorevoli su alcune sue componenti (es. colesterolo-HDL) e

negativi su altre (es. pressione arteriosa) (Fujita e Takei, 2011). Gli studi osservazionali condotti su coorti di popolazioni di diverse aree geografiche riportano, tuttavia, in genere una ridotta prevalenza di SM per un consumo di alcol basso/moderato; si osserva invece un aumento di prevalenza tra gli astemi, i forti bevitori e tra coloro che iniziano a consumare alcol molto precocemente nella loro vita. Pertanto, la relazione tra consumo di alcol e rischio di SM che emerge da questi studi risulta a forma di “J” o di “U”.

Freiberg (Freiberg et al., 2004) osserva nei bevitori di quantità basse/moderate di alcol una riduzione della prevalenza di SM del 48% negli uomini e del 47% nelle donne al di sotto dei 50 anni, rispetto agli astemi. Il consumo moderato di alcol risultava avere effetti favorevoli sui ridotti livelli di colesterolo-HDL e sugli aumentati livelli di trigliceridi e di circonferenza vita, nonché sull'iperinsulinemia. Non mancano, tuttavia, studi che riportano un'assenza di associazione tra consumo moderato di alcol e rischio di SM. Uno studio condotto in un campione di uomini e donne italiani, di età compresa tra 65 e 84 anni, ha riportato che il consumo moderato di alcol peggiorava in modo significativo 3 delle 5 componenti della SM (pressione arteriosa sistolica, glicemia e circonferenza vita) negli uomini ma non nelle donne, suggerendo una diversa sensibilità all'alcol nei due sessi (Buja et al., 2010). Una recente meta-analisi che ha valutato la prevalenza della SM in relazione al consumo di alcol, tenendo conto dell'effetto legato al sesso (spesso trascurato negli studi a causa della scarsa dimensione del campione e dell'insufficiente potere statistico) mostra comunque che un consumo di alcol, minore di 40 g/die negli uomini e di 20 g/die nelle donne, riduce il rischio di SM rispettivamente del 16% e 25%, rispetto agli astemi (Alkerwi et al., 2009).

L'effetto del consumo moderato di alcol sulla SM può trovare un supporto dai dati che mostrano un effetto delle dosi moderate sulla resistenza insulinica (Lazarus et al., 1997; Kiechl et al., 1996; Yokoyama et al., 2011). Al proposito esistono tuttavia anche segnalazioni negative (Risérus e Ingelsson, 2007).

5.5 ALCOL E DIABETE

Negli ultimi anni numerose pubblicazioni e quattro meta-analisi hanno suggerito che un moderato consumo di alcol possa essere associato a una riduzione dell'incidenza del diabete mellito tipo 2 (DMT2) e delle sue complicanze vascolari, con un effetto protettivo più marcato per le donne, rispetto agli uomini (Carlsson et al., 2005; Koppes et al., 2005; Baliunas et al., 2009; Knott et al., 2015).

La meta-analisi di Koppes, condotta valutando 15 studi su 369.862 pazienti seguiti per una media di circa 12 anni, ha per esempio mostrato una riduzione di circa il 30% del rischio di sviluppare DMT2 nei soggetti che consumavano 6-48 g/die di alcol rispetto ai soggetti astemi o con un consumo di alcol superiore ai 48 g/die (Koppes et al., 2005). Nello studio prospettico di Hodge (2006) condotto su adulti non diabetici, è stata osservata un'incidenza minore di DMT2 nelle sole donne (ma non nei maschi) che consumavano alcol rispetto alle astemie. Nello studio EPIC si osserva una riduzione del rischio di diabete tra le donne con un consumo moderato di alcol, e tra gli uomini con un consumo oltre i 24 grammi/die. L'effetto, in ambo i sessi, risulta più marcato tra i soggetti sovrappeso (Beulens et al., 2012).

La modalità di consumo, però, influenza questa associazione. Infatti, la modalità a *binge drinking* annulla l'effetto protettivo delle dosi moderate (Carlsson et al., 2003, Conigrave et al., 2001), e aumenta fortemente il rischio in caso di consumi anche moderatamente più elevati (Hodge et al., 2006).

Alcuni studi sembrano indicare che l'effetto protettivo del consumo moderato possa essere messo in relazione al miglioramento della sensibilità all'insulina (Wannamethee et al., 2003; Howard et al., 2004). Infatti, il consumo moderato di alcol è stato associato a una diminuzione della concentrazione di insulina (Davies et al., 2002; Bonnet et al., 2012). I tre studi di intervento in cui gli effetti del consumo moderato di alcol sulla sensibilità all'insulina sono stati valutati con metodi specifici per quantificare l'assorbimento del glucosio insulino-mediato hanno, però, portato a risultati contrastanti. In particolare, due di questi studi sono stati eseguiti su soggetti apparentemente sani, senza alcun significativo miglioramento della sensibilità all'insulina dopo 4 settimane di consumo di vino rosso (Beulens et al., 2006), o dopo 17 giorni di whisky (Sierskma et al., 2004). In quest'ultimo studio, tuttavia, si osserva una tendenza al miglioramento in un sottogruppo di soggetti classificati come "insulino-resistenti". Il terzo studio ha trovato un miglioramento della sensibilità all'insulina dopo 2 settimane di consumo moderato di vino rosso in 9 soggetti con DMT2 (Napoli et al., 2005). La discordanza dei risultati ha fatto ipotizzare che la capacità del consumo moderato di alcol di migliorare la sensibilità all'insulina sia limitata solo a quegli individui che sono insulino-resistenti prima dell'intervento. Uno studio più recente ha quantificato la capacità del consumo moderato di alcol (sia vodka che vino rosso) di migliorare l'assorbimento del glucosio insulino-mediato in un gruppo di soggetti non diabetici, classificati come resistenti prima dell'intervento. Si è osservata una tendenza al miglioramento della sensibilità all'insulina di circa l'8% nel gruppo totale di individui, e tale miglioramento diventava significativo, seppur di poco, considerando solo gli uomini. Gli autori concludono che gli effetti benefici del consumo moderato di alcol in soggetti non diabetici probabilmente non sono correlati ad un miglioramento della sensibilità all'insulina (Kim et al., 2009).

Sono stati proposti vari meccanismi per spiegare l'effetto protettivo del consumo moderato di alcool sul diabete e sull'insulino-resistenza (Pietraszek et al., 2010). Il miglioramento della sensibilità all'insulina può essere mediato attraverso una regolazione del processo infiammatorio o del metabolismo lipidico (Imhof et al., 2001; Sierskma et al., 2002). Infatti, la curva a "U" o "J" di associazione tra consumo moderato di alcol e rischio di sviluppare diabete di tipo 2 è analoga a quella, precedentemente dimostrata, tra alcol e malattie cardiovascolari (Di Castelnuovo et al., 2002), e si possono dunque ipotizzare dei meccanismi comuni (Bell et al., 2000): quali l'azione sui livelli di colesterolo-LDL e HDL, sui trigliceridi (Rimm et al., 1999) e sull'adiponectina (Joosten et al., 2008; Sierskma et al., 2004; Thamer et al., 2004; Davies et al., 2002; Ogge et al., 2006).

Alcuni studi hanno dimostrato che il consumo di alcol si associa anche ad una riduzione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico (Valmadrid et al., 1999, Solomon et al., 2000). Il moderato consumo di alcol è associato in modo inverso col rischio cardiovascolare, nei soggetti con diabete, anche nello studio SMART (Beulens et al., 2010). Tra i pazienti con rischio cardiovascolare elevato di questo studio, il consumo di 10-20 *drinks* per settimana si associava a un ridotto rischio di malattie cardiovascolari (HR = 0,39) e a una più bassa mortalità per tutte le cause (HR = 0,40), rispetto a quanto osservato tra gli astemi.

Le attuali Linee Guida relative alla gestione del paziente con Diabete mellito recepiscono l'interesse degli studi per il consumo di alcol (e in particolare di vino rosso), ma mantengono un atteggiamento di cautela anche per via dell'apporto calorico e per alcuni effetti indesiderati a livello vascolare. Particolare attenzione è mostrata dalle Linee Guida qualora sia presente ipertensione; nei pazienti ipertesi la raccomandazione è di non superare un apporto giornaliero di alcol pari a 28 g/die per l'uomo di 14 g/die per la donna (ICSI, 2008). Per ridurre il rischio di ipoglicemia notturna in individui con insulina o secretagoghi dell'insulina, l'alcol dovrebbe essere consumato con il cibo (ADA, 2010).

5.6 ALCOL E MALATTIE NEUROLOGICHE

Il consumo acuto e cronico di alcol è associato a numerosi effetti sul sistema nervoso. L'alcol e il suo metabolita primario, l'acetaldeide, sono neurotossici (Kim et al., 2012), e non c'è alcun dubbio che il consumo eccessivo acuto e prolungato di alcol diminuiscano le prestazioni cognitive, aumentino il rischio di demenza senile e siano causa di malattie neurodegenerative (Ridderinkhof et al., 2002; Weissenborn e Duka, 2003; Fals-Stewart e Bates, 2003; Gupta e Warner, 2008) e neuropsichiatriche, come epilessia e depressione (Shield et al., 2013).

Nel contempo, però, una crescente quantità di dati scientifici sembrerebbe evidenziare che un consumo lieve-moderato (sia durante la mezza che la tarda età) possa essere protettivo nei confronti della demenza senile, in parallelo con quanto avviene per le malattie cardiovascolari. Numerosi studi epidemiologici trasversali e longitudinali e tre meta-analisi (Peters et al., 2008; Anstey et al., 2009; Neafsey e Collins, 2011) hanno dimostrato che un consumo lieve o moderato di alcol migliora le prestazioni cognitive e/o riduce il rischio di demenza senile e/o Alzheimer (Mukamal et al., 2003; Lindeman et al., 2005; Chan et al., 2010; Stampfer et al., 2005; Ganguli et al., 2005; Arnetzen et al., 2010; Virta et al., 2010; Kesse-Gujot et al., 2012; Weyerer et al., 2011; Anttila et al., 2004; Garcia et al., 2010; Solfrizzi et al., 2007; Cherbuin et al., 2009; Nooyens et al., 2014; Hagan et al., 2016), mentre in un numero minore di studi non è stata osservata alcuna relazione (Dufouil et al., 1997; Schinka et al., 2002; Cooper et al., 2009; Au Yeng et al., 2012; Broe et al., 1998; Lobo et al., 2010; Peters et al., 2009; Hogenkamp et al., 2013) e in un solo caso è stato osservato un peggioramento delle prestazioni cognitive (Zhou et al., 2003).

L'effetto protettivo del consumo lieve e moderato potrebbe essere modulato dalle diverse caratteristiche geniche degli individui presi in esame. Alcuni studi hanno, infatti, evidenziato che la relazione tra alcol e prestazioni cognitive è influenzata dalla presenza di polimorfismi sul gene dell'APOE (Luchsinger et al., 2004; Downer et al., 2014). Più precisamente quando si prendono in considerazione i soli soggetti APOE ε4+ (polimorfismo con penetranza piuttosto bassa: circa 10% della popolazione) il consumo lieve e moderato di alcol è associato a un maggior declino cognitivo rispetto ai non consumatori, mentre quando si prendono in considerazione i soggetti APOE ε4- il consumo lieve e moderato di alcol è associato a migliori prestazioni cognitive.

Sebbene i risultati degli studi epidemiologici inizino ad essere piuttosto consistenti, l'eterogeneità dei dati, e delle metodologie (molto problematica è la definizione del livello di consumo, spesso diversa in lavori diversi) (Panza et al., 2012), non permettono ancora di trarre conclusioni certe sull'associazione tra basso consumo di alcol e riduzione del rischio di demenza.

5.7 PARKINSON

L'associazione tra alcol e il rischio di Parkinson (PD) è a tutt'oggi dubbia (Wirdefeldt et al., 2011) (Ishihara and Brayne, 2005). Infatti, risultati ottenuti in studi osservazionali su consumo di alcol e PD risultano inconsistenti in quanto riportano sia risposte positive (Macleod and Counsell, 2013; Liu et al., 2013) che negative (Palacios et al., 2012; Fukushima et al., 2010). Uno studio di meta-analisi pubblicato nel 2014 da Zhang et al (Zhang et al., 2014) suggerisce una associazione inversa tra assunzione di alcol e rischio di PD specificamente associata al consumo di birra, piuttosto che di vino o liquori. Anche la consuetudine al fumo e al consumo di caffè è protettiva nei confronti del rischio di progressione nella malattia, e alcuni studiosi ritengono che questi potrebbero rappresentare fattori confondenti nello studio dell'associazione tra alcol e PD. Nello studio di Zhang le analisi sono state corrette per queste due abitudini e l'associazione inversa con l'alcol, benché attenuata, rimaneva significativa. La possibile causa dell'effetto protettivo è stata identificata nell'incremento di acido urico indotto dalla birra, infatti il 33% di riduzione del rischio di PD è stato trovato tra individui con un alto livello di acido urico nel siero soprattutto nei maschi (Shen et al., 2013). Lo studio di meta-analisi conclude suggerendo una relazione inversa tra PD e consumo di birra ma anche auspicando la realizzazione di studi prospettici ben realizzati che possano confermare tali risultati (Agim e Cannon, 2015).

5.8 ALCOL E OSTEOPOROSI

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una diminuzione della massa e della densità ossea, e dal deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, con conseguente aumento del rischio di fratture (Roux e Orcel, 2000). Mentre l'osteoporosi primaria è tipicamente senile, l'osteoporosi secondaria può insorgere a qualsiasi età e colpisce uomini e donne allo stesso modo (Levis e Lagari, 2012; Abukhadir et al., 2013). Diversi studi osservazionali indicano che il consumo di alcol può influenzare la densità ossea, e questo effetto è modulato dai livelli di consumo e dalla durata di assunzione. In generale, un consumo basso e moderato non causa danni al tessuto osseo, mentre un'assunzione elevata è dannosa, e rappresenta una delle cause principali di osteoporosi secondaria. In particolare, Ilich (Illich et al., 2002) ha rilevato un'associazione positiva tra consumo leggero di alcol (8 g/giorno), per lo più vino, e densità minerale ossea nelle donne in menopausa. Risultati simili sono stati riportati in donne in pre- e post-menopausa che bevevano quattro birre a settimana (Pedrera-Zamorano et al., 2009), in gemelle che consumavano otto bicchieri a settimana (Williams et al., 2005), in uomini che consumavano una birra o altra bevanda alcolica al giorno (Tucker et al., 2009), e in giovani soldati maschi che assumevano 24-105 g di alcol a settimana (Venkat et al., 2009). In presenza di un consumo moderato (due o tre bicchieri al giorno), l'effetto dipende dall'età, dal sesso e dal profilo ormonale, infatti, sono stati descritti effetti positivi per le donne in menopausa, ma non per le donne in età fertile (Ganry et al., 2000). Uno studio condotto su oltre 2000 gemelle (per evitare i soliti effetti confondenti di età e genotipo) in menopausa, ha evidenziato un'associazione positiva tra consumo moderato (unicamente vino) e densità ossea della colonna vertebrale (Fairweather-

Tait et al., 2011). Uno studio molto recente, basato su campionamento trasversale condotto in una coorte di 3128 donne intorno alla menopausa, ha osservato un'associazione positiva tra consumo moderato di alcol e aumento della massa ossea indipendentemente dallo stile di vita (McLernon et al., 2012).

Anche il tipo di bevanda alcolica potrebbe essere importante, infatti, effetti favorevoli sono stati riportati separatamente per vino (Maurel et al., 2012) e birra (McLernon et al., 2012), ma non per i liquori (Tucker et al., 2009). Il consumo leggero e moderato di alcol non è stato associato ad un aumento del rischio di frattura ossea, anzi una meta-analisi riporta un minor rischio di fratture nelle persone che consumano 0,5-1 bevanda alcolica al giorno, rispetto agli astemi (Berg et al., 2008). Si ipotizza che il meccanismo attraverso cui il consumo leggero e moderato di alcol porti ad un miglioramento della salute ossea sia la diminuzione del rimodellamento osseo, come evidenziato dai livelli sierici più bassi di diversi *markers* di riassorbimento osseo (osteocalcina, telopeptide C-terminale e N-terminale di collagene osseo di tipo I) osservati in seguito a questo tipo di consumo (Rapuri et al., 2000; Sripanyakorn et al., 2009). E' stato, invece, osservato che il consumo elevato e cronico di alcol (100-150 g di etanolo/giorno) provoca una diminuzione della massa e della densità minerale ossea (Turner, 2000). Uno studio condotto su oltre 2000 uomini giapponesi ha evidenziato una correlazione positiva tra assunzione di alcol e densità ossea per un apporto giornaliero fino a 55 g, ma per apporti superiori la correlazione diventava negativa (Kouda et al., 2011). Anche Malik (Malik et al., 2009) ha osservato una minore densità minerale ossea negli uomini con consumi elevati (21 bicchieri al giorno per 15 anni) anche se tale dato non era confermato nelle donne. Un consumo di più di quattro bicchieri al giorno negli uomini e più di due bicchieri al giorno nelle donne costituisce un importante fattore di rischio per le fratture ossee (Hoidrup et al., 1999; Berg et al., 2008). La nuova formazione ossea è generalmente diminuita nei forti bevitori, mentre il riassorbimento osseo può essere aumentato (Ronis et al., 2011). L'effetto negativo del consumo elevato viene riferito a uno squilibrio nel rimodellamento osseo. L'etanolo sembra, infatti, avere un effetto tossico diretto su osteoclasti e osteoblasti, come mostrato in studi *in vitro*, in cui l'alcol riduce l'attività e il differenziamento degli osteoblasti (attraverso l'inibizione del *signaling* della *bone morphogenetic protein*) con conseguente diminuzione della formazione ossea (Chavassieux et al., 1993) e in studi su modelli animali, in cui l'alcol induce il riassorbimento osseo aumentando l'osteoclastogenesi e l'attività degli osteoclasti mediata da citochine pro-infiammatorie (Dai et al., 2000). Anche gli osteociti vengono modificati dalla presenza di alcol, sia in numero che in morfologia cellulare. L'aumento del numero di lacune ossee vuote trovato in vari studi suggerisce che l'etanolo induca apoptosi negli osteociti (Wang et al., 2003; Maurel et al., 2011). Il *pathway* Wnt/ β -catenina svolge un ruolo cruciale nel differenziamento delle cellule staminali mesenchimali precursori delle cellule del tessuto osseo e cartilagineo (fondamentali per la nuova formazione ossea e per la riparazione delle fratture) (Hill et al., 2005; Chen et al., 2007). Studi su modelli animali hanno osservato che il *pathway* Wnt/ β -catenina è uno dei *target* cellulari dell'alcol, infatti, un'elevata esposizione compromette il differenziamento dei precursori mesenchimali, provocando una diminuzione del numero di osteoblasti e condrociti funzionali per la riparazione della frattura ossea (Himes et al., 2008; Chen et al., 2010). E' stato dimostrato che l'alcol ha anche alcuni effetti indiretti. Il consumo di alcol, infatti, modifica l'equilibrio tra osteogenesi e adipogenesi tramite riduzione dei livelli di leptina, che oltre a regolare il deposito di grasso (modulando la sensazione di fame)

è anche un regolatore della massa ossea (Cirmanova et al., 2008) (Otaka et al., 2007; Wang et al., 2003). L'alcolismo può anche provocare anomalie nei livelli ormonali. Infatti, il consumo cronico di alcol può portare a una diminuzione dei livelli di vitamina D nel siero, con conseguente malassorbimento del calcio dall'intestino e riduzione dei livelli sierici di calcio; ciò si ripercuote negativamente sulla funzionalità e sul differenziamento degli osteoblasti (Malik et al., 2009). L'abuso di alcol è stato infine collegato ad uno stato di stress ossidativo, che caratterizza anche l'osteoporosi. In uno studio condotto *in vitro* sugli osteoblasti l'etanolo induceva l'espressione e l'attività degli enzimi NADPH ossidasi (NOX), con conseguente produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (Chen et al., 2008). Gli stessi autori dimostrano anche che lo stress ossidativo indotto dall'etanolo può accelerare l'attivazione di *pathways* di senescenza in osteoblasti maturi in coltura (Chen et al., 2009).

5.9 ALCOL E MORTALITÀ TOTALE (O PER TUTTE LE CAUSE)

Con l'uscita dei primi lavori che mostravano l'effetto cardio-protettivo del consumo di alcol (Klatsky, 1974; Yano, 1977), la ricerca ha sentito sempre più forte l'esigenza di avere informazioni "quantitative" sulla somma degli effetti negativi e positivi del bere. A tale scopo, a partire dagli anni 80 sono stati condotti studi epidemiologici-prospettici per valutare l'associazione del consumo di alcol con la mortalità totale (Blackwelder et al., 1980; Kozararevic et al., 1980; Marmot et al., 1981; Gordon e Kannell, 1984; Shaper et al., 1988). Gli studi compiuti fino ad oggi sono davvero numerosi, ma i risultati ottenuti non sempre sono risultati coerenti tra loro. La maggior parte degli studi iniziali ha mostrato una relazione a J tra consumo di alcol e mortalità totale (Friedman et al., 1986; Doll et al., 1994; Goldberg et al., 1994; Thun et al., 1997); in questo tipo di relazione i bevitori lievi-moderati mostrano una mortalità per tutte le cause più bassa sia rispetto ai non bevitori che rispetto ai forti bevitori. Tuttavia, problemi metodologici in questo tipo di studi sono stati rilevati già a partire dalla fine degli anni 80 (Shaper et al., 1988) e nel primo decennio del 2000 diventano via via più consistenti i lavori scientifici (Fillmore et al., 2006; Friesema et al., 2007; Friesema et al., 2008; Hart et al., 2008) che mettono in discussione i risultati fino ad allora ottenuti sulla base di alcuni errori o *bias*. Il più importante di questi errori si riferisce alla sbagliata classificazione degli astemi. In molti dei primi studi (Dyer et al., 1980; Friedman et al., 1986), infatti, gli "astemi di ritorno", cioè quegli individui che erano stati bevitori ma avevano poi smesso di consumare bevande alcoliche per problemi di salute, erano erroneamente inseriti nel gruppo degli astemi che fungeva da gruppo di controllo (consumo uguale a zero). Questo genere di errore (*abstainer bias*) è stato chiamato in causa per spiegare la maggior mortalità osservata nel gruppo di controllo rispetto a quello dei consumatori lievi/moderati. Altri *bias* individuati in questi studi consistevano nell'includere nel gruppo di controllo i bevitori occasionali e/o nel mancato controllo per i numerosi fattori confondenti (età, sesso, fumo, etc).

Per comprendere meglio la relazione tra consumo di alcol e mortalità totale dobbiamo, quindi, riferirci a studi più recenti che non soffrano di errori metodologici, e che utilizzino come gruppo di controllo individui sani e astemi "da sempre". In questi studi si osserva una riduzione della mortalità nel gruppo degli "astemi da sempre", ma a parte questo risultato comune, gli

studi che si sono susseguiti (pur correggendo per l'*abstainer bias*) hanno continuato a riportare risultati diversi sull'effetto del consumo lieve/moderato (protettivo o nullo). Infatti, in letteratura si trovano sia studi (Holahan et al., 2010; McCaul et al., 2010; Bergman et al., 2013; Ferrari et al., 2014; Bobak et al., 2016; Xi, 2017) in cui la relazione a forma di J sembra persistere (anche se attenuata), sia studi (Goulden et al., 2014; Romelsjö et al., 2012) in cui non si osserva una relazione a J, e nessun livello di consumo è associato ad una riduzione del rischio di morte per tutte le cause.

Nel tentativo di trarre conclusioni chiare, ci siamo rivolti alle meta-analisi più recenti nelle quali tenendo conto dei diversi *bias* vengono selezionati e rianalizzati i risultati degli studi più validi. Purtroppo, però, anche in questo caso i risultati ottenuti dalle meta-analisi sono discordanti, probabilmente a causa di una diversa modalità nella selezione degli studi (il criterio di selezione degli studi ovviamente può rappresentare a sua volta una fonte di *bias*). In una meta-analisi incentrata sul rischio cardiovascolare, Ronksley e collaboratori (Ronksley et al., 2011) osservano una riduzione significativa del rischio di morte per tutte le cause nei bevitori lievi e moderati rispetto ai non bevitori e una relazione a J tra rischio e consumo. Questi risultati sono stati confermati da meta-analisi successive in cui si studiava in maniera specifica l'effetto dell'alcol sulla mortalità totale (Jayasekara et al., 2014; Wang et al., 2014).

Risultati diversi sono stati, invece, ottenuti da Stockwell e collaboratori (Stockwell et al., 2016), nella cui meta-analisi si osserva la presenza della relazione a J tra consumo di alcol e mortalità totale solo quando tutti gli studi erano inclusi nell'analisi (compresi quelli in cui non erano state operate le opportune correzioni per gli errori noti). Quando, invece, erano utilizzati solo gli studi considerati privi di errori metodologici la relazione a J scompare e il rischio dei bevitori lievi e moderati risulta uguale a quello dei non bevitori.

Il dibattito scientifico è quindi ancora aperto e ulteriori studi saranno necessari per arrivare ad una conclusione chiara ed incontrovertibile sulla presenza o assenza di una relazione a forma di J. Superando la controversia su questo punto, però, possiamo affermare che la gran parte degli studi concordano nell'affermare che:

- 1) gli adulti con un consumo di alcol basso e moderato non hanno un aumento del rischio di morte per tutte le cause rispetto ai non bevitori (Stockwell et al., 2016; Jayasekara et al., 2014);
- 2) coloro i quali hanno un consumo elevato e molto elevato hanno un rischio di mortalità per tutte le cause maggiore rispetto ai bevitori lievi e moderati (Bergman et al., 2013; Ferrari et al., 2014; Stewart et al., 2017; Xi et al., 2017);
- 3) gli effetti del consumo di alcol non dipendono solo dalla quantità consumata, ma anche dalla modalità di consumo. Infatti, la modalità *binge drinking* è associata ad un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause (Shoenborn, 2014; Xi et al., 2017). Nello studio condotto da Holohan e colleghi (Holahan et al., 2014) su una coorte di bevitori moderati, la modalità *binge drinking* determina un incremento più che doppio del rischio di morte per tutte le cause;
- 4) l'effetto del consumo di alcol sulla mortalità totale è fortemente dipendente dal sesso e dall'età. Poiché l'effetto di contenimento del rischio del consumo di bevande alcoliche

è relativo soprattutto alle malattie cardiovascolari, nei gruppi di popolazione che hanno una bassa incidenza di malattie coronariche (per es. giovani e donne prima della menopausa) la relazione tra consumo e mortalità assume forme diverse da quelle osservate negli altri gruppi di popolazione (per es. maschi anziani). Nei giovani ad esempio si osserva un aumento del rischio di morte per tutte le cause anche a bassi livelli di consumo (White et al., 2002; Behrens et al., 2011; Romelsjö et al., 2012). Allo stesso modo, anche per effetto di una diversa capacità metabolica, il livello di consumo a rischio nullo o minimo è minore nelle donne rispetto agli uomini; ciò vuol dire anche che a parità di consumo (a qualsiasi livello esso sia) le donne hanno un rischio di morte per tutte le cause maggiore di quello degli uomini (Di Castelnuovo, et al., 2006; Wang et al., 2014).

6. MODALITÀ DI CONSUMO (PATTERN) E EFFETTI SULLA SALUTE

Sono ormai numerose le indicazioni sperimentali ed epidemiologiche che fanno pensare che la maniera in cui le bevande alcoliche vengono consumate abbia importanti implicazioni per la salute, in particolare riguardo alle malattie cardiovascolari e ai relativi fattori di rischio. Questo significa che fra i vari fattori che fanno sì che moderati consumi di bevande alcoliche possano esercitare determinati effetti occorre considerare, a pieno diritto, come capace di dare un rilevante contributo, anche il pattern abituale di consumo.

Da questo punto di vista il riferimento riguarda in particolare un consumo frazionato ed elettivamente coincidente con i pasti. Non va dimenticato, peraltro, che un comportamento di questo tipo è spesso caratteristico del modello alimentare tradizionale mediterraneo e in genere si abbina a uno stile di vita più sano e più attento alle conseguenze che tanto la qualità della alimentazione (*intake* calorico, quantità di alcol assunta, ecc.) quanto l'impatto di altri fattori di rischio modificabili (quali il fumo, la sedentarietà, ecc.) possono avere sulla salute.

I primi studi a dare un'indicazione che è preferibile bere bevande alcoliche durante i pasti sono stati condotti proprio nel nostro paese, quindi su gruppi di popolazione italiana (Trevisan et al., 1987; Trevisan et al., 2001; Trevisan et al., 2004). Questi studi hanno evidenziato che il rischio di ipertensione sistolica e arteriosa è significativamente più alto in chi beve vino al di fuori del pasto, questa relazione permaneva anche quando i dati erano corretti considerando le differenze di consumo; nel *follow up* della stessa coorte era evidenziato un maggior rischio di morte per ogni causa e per malattie non cardiovascolari e un aumento del rischio di infarto del miocardio in uomini che consumavano la gran parte delle bevande alcoliche fuori pasto in confronto a coloro che le consumavano in coincidenza con pasti (o spuntini). E' stato, inoltre, rilevato, che il consumo di due bicchieri di vino nel pasto di metà giornata induce una riduzione della pressione arteriosa postprandiale in pazienti ipertesi con obesità centrale (Foppa et al., 2002).

Risultati analoghi sono stati ottenuti anche confrontando popolazioni con culture molto diverse, come quella italiana e quella nordamericana; utilizzando due coorti di maschi adulti di questi paesi è stato, infatti, rilevato che, per entrambe le popolazioni, la massima prevalenza di ipertensione arteriosa (ITA) era presente nei forti bevitori e in coloro che in genere bevevano in assenza di cibo, mentre gli astemi mostravano una più bassa percentuale sia di ITA che di

ipercolesterolemia (Della Valle et al., 2009). Nonostante nei due paesi le modalità abituali di consumo di alcol siano piuttosto differenti (legate a variabili socio-demografiche e comportamentali) il risultato ottenuto è simile: sia un consumo eccessivo di alcol che l'abitudine a bere senza l'accompagnamento di cibo si associano ad un aumentato rischio di ITA (sia in Italia che negli USA) e di iperlipemia (in particolare nella popolazione italiana). Analoghi risultati sono stati ottenuti anche nello studio di Stranges et al. (Stranges et al., 2004), che ha riscontrato, in adulti di ambo i sessi residenti a New York, un rischio ipertensivo significativamente più alto nei bevitori abituali e in coloro che consumavano alcol senza accompagnarlo con il cibo, in confronto agli astemi, a chi beveva di rado e a chi beveva principalmente in coincidenza con i pasti. A parità di consumo anche i bevitori quotidiani risultavano avere un rischio minore rispetto a chi beveva fuori dai pasti.

In sintesi, bere fuori dal pasto sembra essere associato a un rischio fortemente aumentato di ITA, anche in chi beve poco o moderatamente, ossia con un effetto non dipendente dalla quantità media di alcol assunto. I dati sono simili anche se li si rapporta alla intensità di assunzione (numero di *drinks* per giorno di assunzione), tenendo però presente che spesso la frequenza del bere si lega alla quantità e quindi prendere in esame i valori medi può mascherare molti degli effetti della frequenza. Al momento, non è stata trovata associazione fra il tipo di bevanda e il rischio di ITA né sono state trovate differenze di genere.

Strettamente connesso alla problematica generale del pattern di consumo dell'alcol e del relativo impatto sulla salute è certamente l'aspetto degli eccessi sporadici di consumo definiti *binge drinking*. A questo riguardo è stata rintracciata ed esaminata (Roerecke e Rehm, 2010) una serie di studi caso-controllo o di coorte che, nel corso di 29 anni, avevano preso in esame la associazione fra consumo eccessivo e irregolare di alcol e rischio di ischemia del miocardio, identificandone 14 comprendenti 4718 eventi ischemici. Una serie di accurate analisi statistiche ha permesso di concludere che gli effetti cardioprotettivi di un consumo di alcol moderato e regolare scompaiono quando tale consumo è inframmezzato da occasioni irregolari di assunzioni eccessive (più di 60 g di alcol o 5 o più drinks per occasione, al mese).

Il rischio di mortalità connesso al bere in modo esagerato e concentrato in singole occasioni, come per esempio il fine settimana, sembra essere quasi doppio per i bevitori moderati che occasionalmente esagerano in confronto a chi invece beve moderatamente con regolarità. E' il dato ricavato dallo studio di Holahan (Holahan et al., 2014) in cui è stato seguito per 20 anni un campione di bevitori moderati, una parte dei quali episodicamente eccedeva consumando più di 4/5 drinks in una unica occasione. Il tasso di mortalità è risultato del 61% fra coloro che abusavano episodicamente e del 37% fra chi si atteneva costantemente ad un consumo moderato. Gli autori di questo lavoro concludono che il *binge drinking*, concentrando la tossicità potenziale dell'alcol, risulta dannoso ad ogni età ed è fortemente associato alla mortalità, con un rischio ancora maggiore per i più anziani, a causa della possibile interazione con l'uso di farmaci.

Lo studio Interheart ha esaminato le abitudini alimentari e di vita di 26 mila persone di 52 Paesi appartenenti a diverse aree geografiche, allo scopo di estendere le conoscenze circa i rapporti fra salute e consumo moderato di alcol anche a paesi a basso reddito. Dai risultati sembra emergere la mancanza di effetti cardioprotettivi per alcune popolazioni dell'Asia meridionale, anche se la protezione ricompare in persone originarie di queste aree che però vivono in altre zone e in altri contesti, confermando l'importanza del tipo e delle modalità di assunzione delle

bevande alcoliche. Da questo studio è emerso, però, un altro importante risultato, cioè, che è sufficiente anche un solo episodio acuto di consumo eccessivo di alcol (più di 6 *drinks* nelle 24 ore) ad aumentare il rischio della comparsa di eventi cardiaci, specialmente nei soggetti più anziani (Leong et al., 2014).

L'idea di assumere vino in maniera regolare e moderata e in coincidenza con i pasti richiama le abitudini tipiche della cultura tradizionale mediterranea; per questo motivo Gea et al. (Gea et al., 2014) hanno voluto testare le correlazioni fra il modello complessivo di consumo di alcol e la mortalità per ogni causa in un ampio gruppo di soggetti seguiti per 12 anni in uno studio prospettico. Lo studio è stato condotto in Spagna e ha avuto 206 decessi su 18.394 partecipanti. L'aderenza a un "modello tradizionale mediterraneo di consumo dell'alcol" (MADP) è stata valutata sulla base di sette aspetti di modalità di consumo giudicati favorevoli: consumo moderato, consumo distribuito lungo la settimana, basso consumo di superalcolici, preferenza per il vino, consumo di vino rosso, consumo del vino nel corso dei pasti e nessun episodio di *binge drinking*. La maggiore o minore conformità a questi comportamenti è stata utilizzata per stabilire un punteggio di aderenza al MADP che andava da zero a 9. Ebbene, i risultati hanno messo in luce una diminuzione del 25% del rischio relativo di mortalità per ogni 2 punti di incremento del punteggio. Inoltre la minor mortalità osservata in presenza di una maggiore aderenza al MADP rimaneva evidente nell'ambito di qualsiasi categoria di assunzione di alcol, suggerendo che l'aderenza al modello mediterraneo di consumo aveva un effetto anche più intenso del solo consumo moderato (che rappresentava solo 1 dei parametri presi in considerazione). Infine, lo studio ha rilevato un rischio di mortalità più alto per gli astemi in confronto a coloro il cui comportamento era conforme al MADP. Gli autori, oltre a sottolineare come una buona adesione ad un modello complessivamente salutare di assunzione di alcol si associ ad una mortalità ridotta (in confronto sia con l'astensione che con l'allontanamento da questo modello), rilevano anche come la riduzione del rischio di mortalità sembri andare ben oltre quella associazione inversa che normalmente si osserva in chi beve moderatamente e concludono che anche i bevitori moderati sono in grado di ricavare benefici dal suggerimento di adeguarsi ad un modello tradizionale mediterraneo di consumo dell'alcol.

L'analisi di questi studi fa ipotizzare che esista davvero una correlazione fra modalità del bere e impatto sulla salute, e che non si tratti solo dell'effetto di fattori confondenti di tipo sociale e/o culturale. Di conseguenza questi effetti dovrebbero essere studiati più approfonditamente, e il ruolo del *drinking pattern* dovrebbe essere preso nella considerazione che merita allorquando si formulano regole e suggerimenti circa l'uso dell'alcol e i relativi potenziali effetti sulla salute.

Fra i meccanismi ipotizzabili per spiegare gli effetti positivi del "bere ai pasti" c'è principalmente il rallentamento dello svuotamento gastrico, che porta ad una riduzione della alcolemia, grazie ad una più prolungata azione intragastrica della ADH e ad una diminuzione della velocità di assorbimento. Va inoltre ricordato che l'abitudine di bere ai pasti rappresenta di per sé un indice di un comportamento e di uno stile di vita più attento alla salute. Negli ultimi anni, si sta formulando anche una nuova ipotesi per un ulteriore meccanismo, cioè quello che il consumo di bevande alcoliche (soprattutto vino o birra) possa fornire sostanze antiossidanti contemporaneamente alla introduzione di substrati ossidabili e di sostanze alimentari ossidate (Ghiselli e Scaccini, 1999; Natella et al., 2001; Natella et al., 2012; Gorelik et al., 2008) e, quindi, proteggere l'organismo dalla comparsa in circolo di queste sostanze tossiche. Questi studi sottolineano

l'importanza di assumere composti antiossidanti durante il pasto soprattutto nel caso di pasti ad elevato contenuto di grassi cotti e carne rossa. Va evidenziato, però, che è di gran lunga preferibile assumere queste sostanze attraverso fonti che ne sono ben più ricche delle bevande alcoliche, come frutta e verdura, e che non comportano lo svantaggio di introdurre molecole tossiche.

7. CONSUMI, MODALITÀ, EFFETTI E IMPATTO SOCIALE E SANITARIO

Il consumo di alcol rappresenta un importante problema di salute pubblica risultando responsabile in Europa del 3,8% di tutte le morti e del 4,6% degli anni di vita persi a causa di disabilità attribuibili all'alcol (*Disability-Adjusted Life Years, Dalys*).

L'Unione europea è la Regione con il consumo alcolico più alto al mondo, con 11 litri di alcol puro (per adulto) consumati ogni anno. Anche se l'Italia è stata uno dei primi Paesi che è riuscito a ridurre significativamente i consumi alcolici, il consumo pro capite di alcol puro ha raggiunto, nella popolazione adulta di età superiore a 15 anni, 7,56 litri all'anno nel 2014.

Secondo il recente rapporto del progetto europeo *Alcohol Public Health Research Alliance* (AMPHORA), il livello di consumo medio pro-capite attuale in Europa, pari circa a 30 grammi al giorno, è responsabile di circa 138.000 decessi prematuri evitabili (Rehm et al., 2013).

I danni che derivano dal consumo di alcol producono effetti non solo sul bevitore ma anche sulle famiglie e sul contesto sociale allargato, a causa di comportamenti violenti, abusi, abbandoni, perdite di opportunità sociali, incapacità di costruire legami affettivi e relazioni stabili, invalidità, incidenti sul lavoro e stradali.

Nel nostro Paese, i consumatori a rischio (di età superiore agli 11 anni) sono oltre 8.5 milioni (Scafato et al., Rapporto ISTISAN 17/1, 2017) anche se questa stima varia in funzione delle definizioni che, sulla base delle linee guida attuali, identificherebbero un numero molto più consistente. Le percentuali più elevate di consumatori a rischio di sesso maschile si registrano da anni nella classe di età 65-74 anni e tra gli ultra 75enni per un totale di oltre 2,1 milioni di uomini anziani che necessiterebbero di un intervento di identificazione precoce e di sensibilizzazione al problema e per i quali andrebbe sviluppato un piano di prevenzione *ad hoc*, considerato il continuo invecchiamento della popolazione. Tuttavia, l'alcol continua a rappresentare uno dei principali fattori di rischio per la salute non solo per gli anziani (Anderson et al., 2012), essendo – anche attraverso la diffusione di consolidati nuovi modelli del bere associati all'intossicazione (*binge drinking*) – il principale fattore di mortalità prematura tra i giovani fino a i 24 anni di età, a causa delle correlazioni dirette con l'incidentalità stradale. Secondo le stime, nonostante l'innalzamento dell'età minima legale per la vendita e la somministrazione di bevande alcoliche, circa un milione e seicento mila bambini, adolescenti e giovani riceve e consuma bevande alcoliche non rispettando le linee guida per una sana alimentazione che impongono consumo zero sotto i 18 anni.

L'impatto sulla mortalità è notevole: oltre 17.000 decessi l'anno con quote prevalenti per neoplasie maligne e incidenti stradali come prime cause evitabili di mortalità da alcol in tutte le Regioni italiane di cui l'Osservatorio Nazionale Alcol (Ona) dell'Istituto Superiore di Sanità fornisce dettaglio per genere e classi di età.

È in crescita il tasso di alcolodipendenti che fanno ricorso ai servizi alcolologici, anche se è notevole il gap tra alcolisti osservati, oltre 72.000 e quelli attesi, circa un milione sulla base delle stime Ona dei consumatori dannosi che sono assimilabili diagnosticamente ad alcolodipendenti necessitanti una forma di trattamento, oggi erogato nei confronti del 27% circa degli utenti.

L'impatto dell'alcol è in estrema sintesi sostanziale e richiede la disponibilità e la realizzazione d'iniziative di prevenzione rivolte alla popolazione generale ma necessariamente declinate per *target* specifici e condizioni e contesti di riferimento mirando all'informazione valida e oggettiva, alla sensibilizzazione e all'incremento di consapevolezza dei notevoli rischi che il bere bevande alcoliche comporta ribadendo che non esistono livelli pur moderati di alcol che possano porre al riparo dall'insorgenza di problemi alla salute o, peggio, che si possa ritenere che il consumo di alcol possa in qualche modo condurre a vantaggi per la salute al netto degli svantaggi che le medesime quantità consumate determinano a livello individuale.

7.1 CONSUMI E DEFINIZIONE DI CONSUMO

L'alcol è oggi uno dei maggiori fattori di rischio evitabile in Italia, in Europa e nel mondo.

Ciò è quanto emerge dai dati epidemiologici e dal monitoraggio alcol-correlato, strumenti indispensabili e insostituibili per la pianificazione delle strategie di prevenzione, per la programmazione sociosanitaria e per azioni di contrasto al consumo rischioso e dannoso di alcol nella popolazione.

A livello nazionale, la valutazione dell'impatto dell'alcol sulla popolazione si basa sul sistema di monitoraggio alcol-correlato, consolidato dall'approvazione della Legge 125/2001. Valorizzando l'approccio statistico delle indagini Multiscopo, l'Osservatorio Nazionale Alcol-CNESPS dell'Istituto Superiore di Sanità provvede regolarmente a integrare i dati contenuti nel report annuale "Uso e abuso di alcol" con un report epidemiologico annuale prodotto per la Relazione annuale al Parlamento del Ministro della Salute sullo stato di avanzamento delle attività previste per il contrasto al fenomeno dell'alcolodipendenza in Italia. Lo stato dell'arte si basa, pertanto, su statistiche ufficiali e derivate che consentono di verificare e analizzare fenomeni e tendenze attraverso una serie di indicatori che, nella valutazione dell'esposizione della popolazione all'alcol come fattore di rischio, si affida ad una precisa definizione e traduzione delle raccomandazioni e delle linee guida mirate a contenere e contrastare i consumi rischiosi e dannosi di alcol.

Le stesse definizioni di consumo a rischio hanno subito nel tempo aggiornamenti sostanziali e, ai fini di prevenzione e monitoraggio epidemiologico, non dovranno più essere considerati termini indefiniti come "consumo moderato" o "consumo sociale", "abuso" (Anderson et al., 2005) ma utilizzate definizioni standardizzate riferibili, peraltro, a condizioni crescenti di rischio che è noto essere influenzato da due variabili principali quali la quantità e la frequenza di consumo:

- **CONSUMO A BASSO RISCHIO:** è quello inferiore a 10 g al giorno per le donne adulte e a 20 g al giorno per gli uomini adulti.

- **CONSUMO A RISCHIO (*hazardous*):** è quel livello di consumo o modalità di bere che supera le quantità a basso rischio (20-40 g al giorno per le donne adulte e 40-60 g al giorno per gli uomini adulti) e che può determinare un rischio nel caso di persistenza di tali abitudini.
- **CONSUMO DANNOSO (*harmful*):** modalità di consumo che causa danno alla salute, a livello fisico o mentale (oltre i 40 g al giorno per le donne adulte e 60 g al giorno per i maschi adulti). A differenza del consumo a rischio, la diagnosi di consumo dannoso può essere posta solo in presenza di un danno alla salute del soggetto;
- **ALCOLDIPENDENZA:** insieme di fenomeni fisiologici, comportamentali e cognitivi in cui l'uso di alcol riveste per l'individuo una priorità sempre maggiore rispetto ad abitudini che in precedenza avevano ruoli più importanti. La caratteristica predominante è il continuo desiderio di bere. Ricominciare a bere dopo un periodo di astinenza si associa spesso alla rapida ricomparsa delle caratteristiche della sindrome.

La definizione di quantità in grammi consente di valutare l'esposizione al rischio tenuto in debito conto che, come consuetudine delle linee guida "low-risk", i messaggi di prevenzione si basano sull'uso di unità di misura da riferirsi in termini di Unità Alcolica (UA) estremamente variabile a livello europeo ed internazionale ed in Italia pari a circa 12 grammi di etanolo.

7.1.1 Standard drink e unità alcolica per i consumi Italiani

In Italia l'Unità Alcolica (U.A.) fa riferimento a una quantità di etanolo pari a 12 grammi e corrispondente a un bicchiere di vino a media gradazione (125 ml) o ad una lattina di birra a media gradazione (330 ml), o ad un bicchierino di superalcolico (40 ml). La quantità in grammi di alcol contenuta in una bevanda alcolica si ottiene moltiplicando la gradazione alcolica, espressa in gradi, per 0,79 (la densità dell'etanolo) e per la quantità di bevanda espressa in decilitri. L'alcol puro contiene 75 g di etanolo per 100 ml di prodotto (grado alcolico 95%); tra le bevande alcoliche, le più ricche sono i distillati (whisky e grappa - 34 g/100 ml, brandy - 32 g/100 ml) e i liquori da dessert (mediamente 28 g/100 ml). I vini ad elevata gradazione o liquorosi e gli aperitivi a base di vino hanno un contenuto di etanolo variabile da 12 g a 17 g per 100ml di bevanda alcolica. Per il vino in generale (bianco, rosso e rosato) il contenuto medio è di 10 g di etanolo per 100 ml di bevanda alcolica (Carnovale e Marletta, 2000). La birra presenta un ampio *range* di gradazione alcolica: dalla birra analcolica (circa 0.3 g/100ml), alla birra leggera o light (circa 2 g/100ml), alle birre normali (3 g/100ml circa) fino alle birre speciali o doppio malto, che possono raggiungere anche 11 g per 100 ml di bevanda (Gnagnarella et al., 2008).

7.2 CONSUMI NELLA POPOLAZIONE ITALIANA GENERALE

L'Osservatorio Nazionale Alcol dell'Istituto Superiore di Sanità, ha analizzato per l'anno 2015 in collaborazione con il Ministero della Salute, sulla base di una progettualità del CCM, le basi di dati nazionali dell'indagine Multiscopo sulle famiglie – Aspetti della vita quotidiana con-

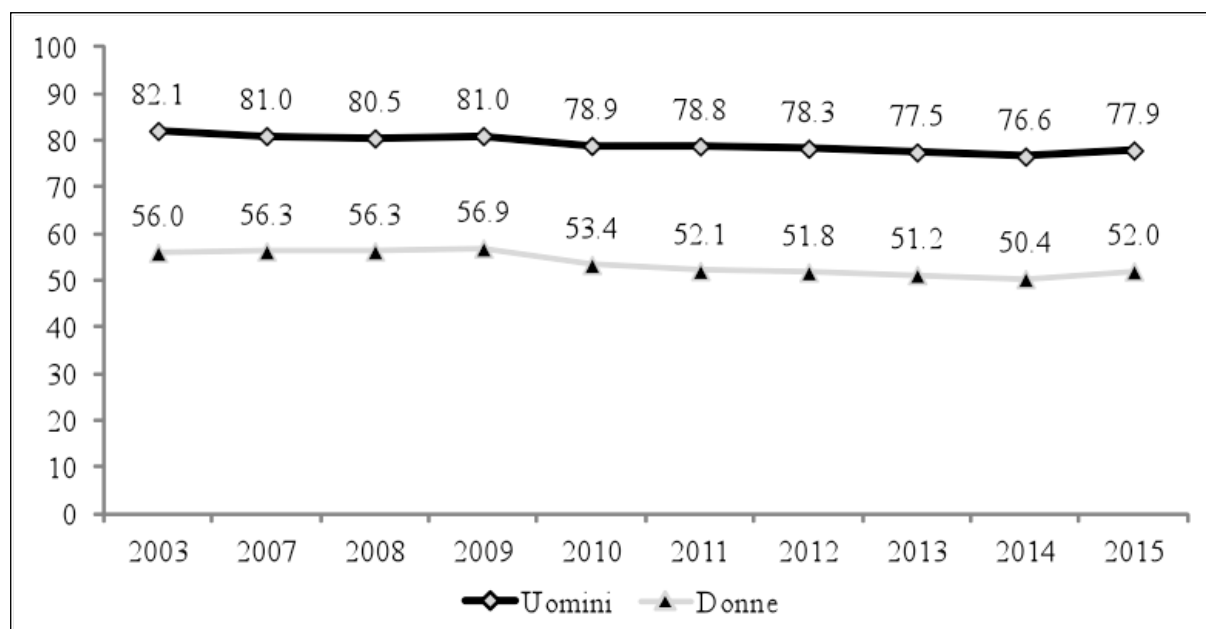
dotta dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) (ISTAT, 2016). A decorrere dal 1993 l'indagine multiscopo raccoglie annualmente le informazioni fondamentali relative alla vita quotidiana degli individui tra cui le abitudini alimentari e i consumi delle bevande alcoliche. Le elaborazioni integrano le elaborazioni annuali fornite dalla statistica in breve pubblicata dall'ISTAT "Statistica Report-Il consumo di alcol in Italia, Anno 2016" con la finalità condivisa di partecipare a un sistema di monitoraggio nazionale periodico alcol-correlato in grado di fornire informazioni utili alla programmazione, alla prevenzione, alla salvaguardia della salute dei cittadini.

Di seguito sono analizzati i dati riguardanti le abitudini di consumo alcolico degli italiani, i comportamenti considerati più rischiosi per la salute, i *target* di popolazione più sensibili e le differenze territoriali.

7.2.1 Consumatori di alcol (di almeno una bevanda alcolica)

Nell'anno 2015, il 77,9% degli uomini ed il 52,0% delle donne di età superiore ad 11 anni ha consumato almeno una bevanda alcolica per un totale di oltre 35 milioni di individui (Figura 1). A fronte di una tendenza alla diminuzione registrata a decorrere dal 2003, nel corso dell'ultimo anno si è invece registrato un incremento statisticamente significativo della prevalenza di consumatori di bevande alcoliche sia tra gli uomini (+1,3 p.p.) che tra le donne (+1,6 p.p.) (Figura 1).

FIGURA 1. Prevalenza (%) di consumatori di bevande alcoliche per genere (2003, 2007-2015)



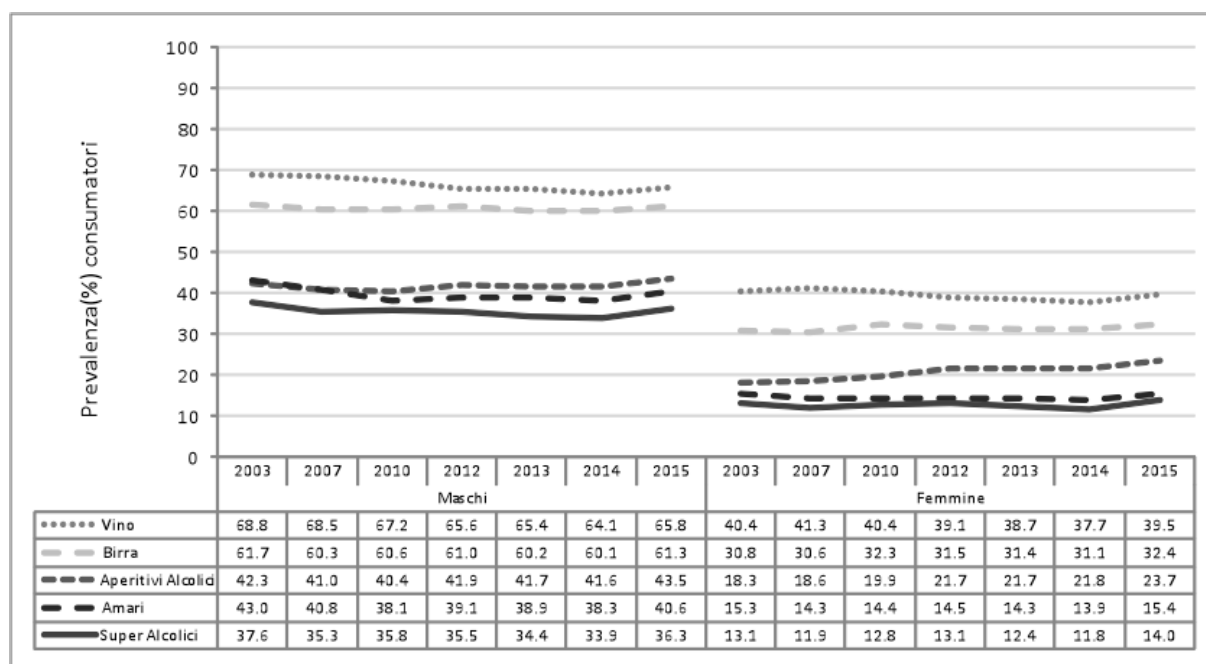
Fonte: Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati dell'indagine ISTAT Multiscopo sulle famiglie

7.2.2 Consumatori di vino, birra, aperitivi alcolici, amari e superalcolici

I consumatori di vino nel 2015 sono pari al 52,2% della popolazione di età superiore a 11 anni con una marcata differenza di genere (M: 65,8%; F: 39,5%) (Figura 2). La prevalenza dei consumatori di questa bevanda, sebbene sia inferiore a quella rilevata nel 2007 di -1,8 p.p. per le donne e di -2,7 p.p. per gli uomini, nel corso dell'ultimo anno di rilevazione è aumentata per entrambi i generi rispettivamente di 1,8 p.p. e 1,6 p.p.. L'analisi per classi di età mostra che l'incremento è statisticamente significativo anche nella classe di età 18-64 anni sia per gli uomini (+1,9 p.p.) che per le donne (+2,5 p.p.) (Figura 2-3).

I consumatori di birra nel 2015 sono il 46,4% della popolazione; gli uomini consumatori di birra risultano circa il doppio delle consumatrici di birra (61,3% vs 32,4%), nel genere femminile il numero di consumatrici risultata aumentato di 1,8 p.p. rispetto al 2007 (Figura 2). L'analisi per classe di età evidenzia, nella classe di età degli 11-18enni, valori di prevalenza approssimabili a quelli della precedente rilevazione per entrambi i generi, mentre nella classe di età 18-64 anni i valori sono aumentati rispetto al 2014 di 1,6 p.p. tra gli uomini e di 1,8 p.p. tra le donne, rimanendo quindi superiore ai rispettivi valori rilevati nel 2007 (Figura 3).

Figura 2. Prevalenza (%) di consumatori (età ≥11 anni) di bevande alcoliche per genere (2003, 2007-2015)



Fonte: Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati dell'Indagine ISTAT Multiscopo sulle famiglie

Gli **aperitivi alcolici** sono stati consumati nel 2015 dal 33,3% della popolazione di età superiore a 11 anni (M: 43,5%; F: 23,7%) (Figura 2) ed i valori sono aumentati rispetto al 2014 di 1,9

p.p. per entrambi i generi, rimanendo superiore ai valori rilevati nel 2007 (Figura 2-3). L'analisi per classi di età evidenzia valori di prevalenza pressoché stabili tra gli adolescenti mentre si registrano incrementi statisticamente significativi tra i consumatori 18-64enni sia rispetto all'anno 2007 (M:+4,1 p.p.; F:+7,7 p.p.) che rispetto alla precedente rilevazione (M:+2,6 p.p.; F:+2,8 p.p.); nella classe di età anziana infine la prevalenza è superiore al valore registrato nel 2007 per entrambi i generi ma è rimasta pressoché stabile nel corso dell'ultimo anno (Figura 3).

Gli **amari** sono stati consumati nel 2015 dal 27,6% della popolazione di età superiore a 11 anni e la prevalenza tra gli uomini è più del doppio di quella rilevata tra le donne (M: 40,6%; F: 15,4%) (Figura 2). Tra gli uomini si rileva rispetto al 2014 un aumento statisticamente significativo della prevalenza dei consumatori di amari pari a 2,4 p.p. tra gli uomini e di 1,5 p.p. tra le donne. L'analisi per classe di età evidenzia un incremento statisticamente significativo dei consumatori di questa bevanda nella classe di età 18-64 anni per entrambi i generi (M:+3,0 p.p.; F:+2,2 p.p.) (Figura 3).

I **liquori e i superalcolici** sono stati consumati nel 2015 dal 24,8% della popolazione di età superiore a 11 anni, ed anche per queste tipologie di bevande si osserva una marcata differenza di genere (M: 36,3%; F: 14,0%) (Figura 2). La prevalenza è aumentata rispetto alla precedente rilevazione di 2,4 p.p. tra gli uomini e di 2,2 p.p. tra le donne. L'analisi per classe di età evidenzia nella classe di età degli 11-18enni, valori di prevalenza approssimabili a quelli della precedente rilevazione per entrambi i generi mentre nella classe di età 18-64 anni i valori sono aumentati rispetto alla scorsa rilevazione di 2,9 p.p. per entrambi i generi.; nella classe di età anziana, nonostante il valore di prevalenza sia più elevato rispetto a quello rilevato nel 2007, non si registrano variazioni significative nel corso dell'ultimo anno di rilevazione (Figura 3).

FIGURA 3. Prevalenza (%) di consumatori di bevande alcoliche per genere e classe d'età (2007, 2014-2015)

Fonte: Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati dell'Indagine ISTAT Multiscopo sulle famiglie

7.2.3 Comportamenti a rischio

Sin dagli anni novanta, la WHO consigliava di evitare di indicare livelli di consumo idonei da comunicare alla popolazione in quanto non generalizzabili in funzione dell'età, del sesso,

delle condizioni individuali e circostanze oggettive in cui il consumo di bevande alcoliche sarebbe da evitare. Lo slogan “*Less is better*”, meno è meglio, adottato in occasione della promulgazione della *Charter on Alcohol* a Parigi, rappresenta la sintesi mirabile di un concetto che alla luce dell’evidenza scientifica disponibile appare ancora più attuale. La difficoltà d’identificazione di limiti di consumo alcolici tollerabili (ma mai raccomandabili poiché l’alcol è un tossico e un noto cancerogeno anche a piccole dosi) emerge dalla disamina delle linee guida esistenti nell’UE.

Come visto precedentemente, anche in Italia per la definizione di consumo a rischio ci si riferisce alla definizione della WHO, cioè: un consumo giornaliero medio di oltre 20 grammi di alcol puro per le donne (1-2 bicchieri) e di oltre 40 per gli uomini (2-3 bicchieri). Tuttavia sebbene il consumo di un bicchiere di vino a tavola, contestualmente ai pasti, è generalmente considerato in Italia, come in molti Paesi occidentali, parte integrante dell’alimentazione ed in generale della vita sociale, si è assistito, nel corso degli anni, ad un cambiamento delle abitudini di consumo alcolico della popolazione a causa di una internazionalizzazione dei consumi, di una forte spinta commerciale sostenuta da modalità pervasive, e di fortissimi investimenti relativi al *marketing* delle pubblicità di alcolici. Si considerano, quindi, comportamenti rischiosi anche il consumare bevande alcoliche lontano dai pasti o assumere grandi quantità di alcol in un arco di tempo ristretto (*binge drinking*).

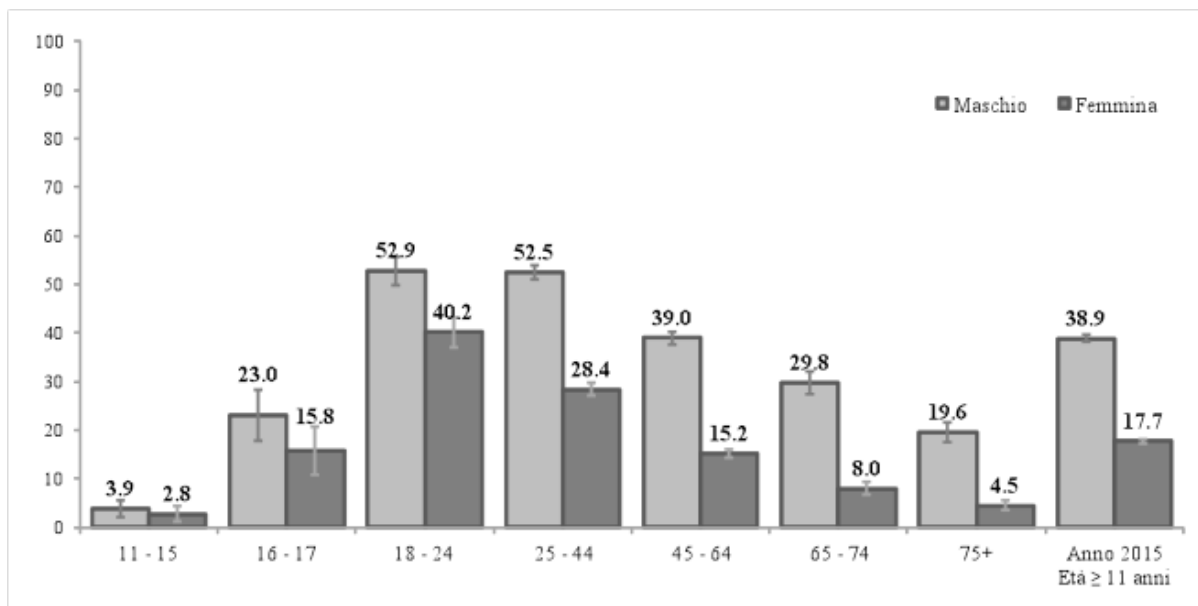
7.2.3.1 Consumatori fuori pasto

I consumatori di vino o alcolici fuori pasto sono stati nel 2015 il 38,9% degli uomini ed il 17,7% delle donne, pari a circa 15 milioni di persone di età superiore a 11 anni.

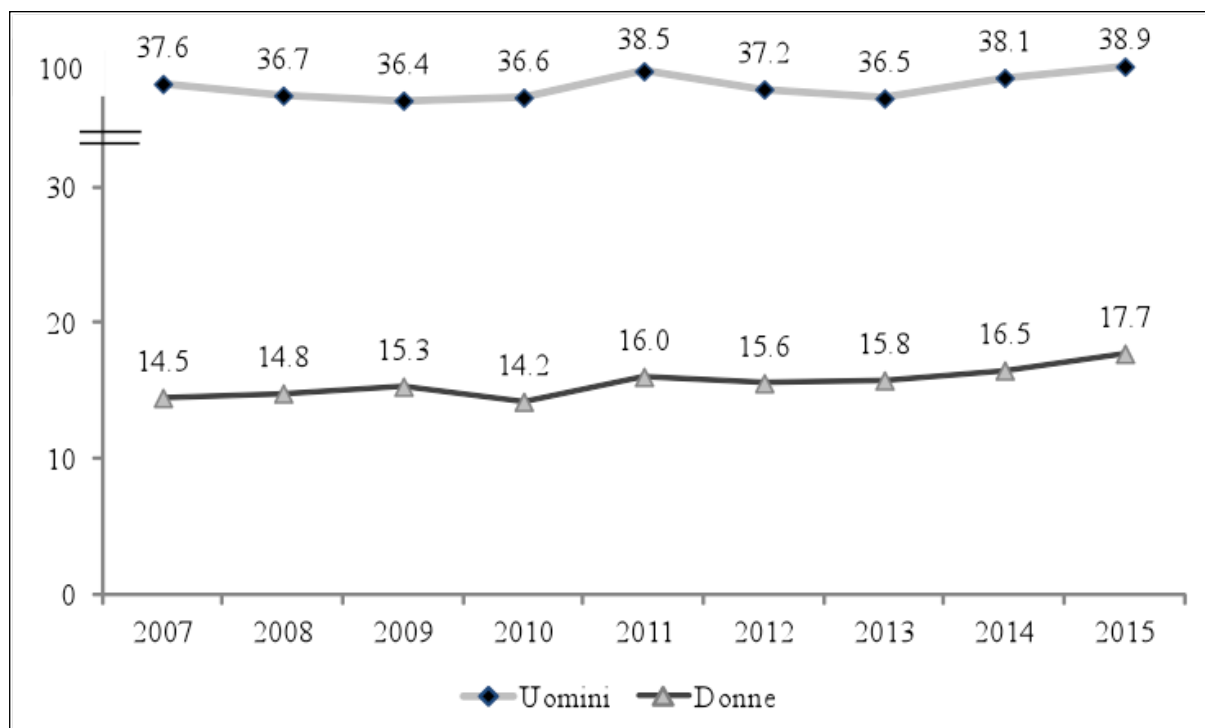
L’analisi per classi di età mostra che la prevalenza aumenta dalla classe di età 11-15 anni fino a raggiungere i valori massimi tra gli uomini nella fascia di età 18-44 anni, con la metà delle persone che dichiara di consumare bevande alcoliche lontano dai pasti (18-24:52,9% e 25-44:52,5%); tra le donne i valori massimi sono nella classe di età 18-24 anni (40,2%); per entrambi i sessi, oltre tali età le percentuali diminuiscono nuovamente (Figura 5).

Le percentuali di consumatori fuori pasto di sesso maschile risultano superiori a quelle delle consumatrici in tutte le classi di età considerate, ad eccezione di quella al di sotto dell’età legale (18 anni) dove non si registra una differenza significativa tra la prevalenza di consumatori di sesso maschile e quella di sesso femminile (Figura 4).

L’analisi del *trend* dei consumatori di vino o alcolici fuori pasto mostra che tra gli uomini, rispetto all’anno 2007, la prevalenza dei consumatori fuori pasto ha subito delle oscillazioni ed è aumentata rispetto al 2013; tra le donne si registra nel corso degli anni un incremento della prevalenza delle consumatrici fuori pasto ed in particolare, nel corso dell’ultimo anno di rilevazione, la prevalenza è aumentata di 1,2 punti percentuali (Figura 5).

FIGURA 4. Prevalenza (%) di consumatori di vino o alcolici fuori pasto per genere e classe di età (2015)

Fonte: Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati dell'Indagine ISTAT Multiscopo sulle famiglie

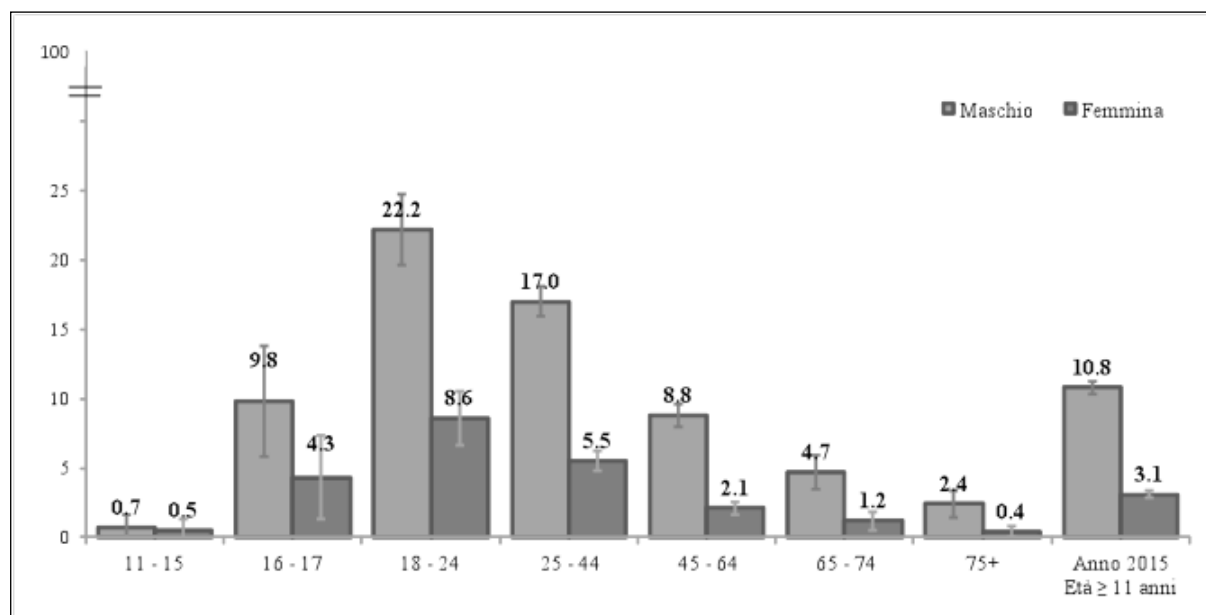
FIGURA 5. Prevalenza (%) di consumatori (età ≥ 11 anni) di vino o alcolici fuori pasto (2007-2015)

Fonte: Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati dell'Indagine ISTAT Multiscopo sulle famiglie

7.2.3.2 Consumatori *binge drinking*

Il *binge drinking* è una modalità di consumo di bevande alcoliche sviluppatasi inizialmente nei paesi del Nord Europa, in particolare nella popolazione giovanile, ma ormai molto diffusa anche in tutti i paesi europei dell'area mediterranea compresa l'Italia. Esso è comunemente indicato come un consumo eccessivo episodico concentrato in un arco ristretto di tempo di bevande alcoliche di qualsiasi tipo in modo consecutivo. In Italia si definisce consumo *binge drinking* il consumo di oltre 6 bicchieri di bevande alcoliche, indipendentemente dal sesso, concentrato in un'unica occasione di consumo. Il consumo *binge drinking* è una modalità di consumo che può esporre le persone a rischi immediati per la salute oltre che a danni cronici. L'assunzione dell'alcol in quantità eccessive e concentrate, soprattutto tra i giovanissimi, aumentandone l'euforia e la disinibizione, espone a seri danni per la salute dell'individuo a causa d'intossicazioni che possono provocare nel migliore dei casi vuoti di memoria, cefalee, forti nausea e sempre più spesso episodi di coma etilico. L'alcol provoca inoltre disturbi della sfera emotivo - relazionale interpersonale, lavorativa, familiare ed affettiva e danni dovuti ad esempio ad incidente stradale (fatale o meno) alla guida di un autoveicolo o di un motoveicolo o fenomeni di violenza, di comportamenti aggressivi o di problemi nei rapporti sociali spesso registrati nella fascia di popolazione più giovane. Nel 2015, l'10,8% degli uomini e il 3,1% delle donne di età superiore a 11 anni hanno dichiarato di aver consumato, almeno una volta negli ultimi 12 mesi, 6 o più bicchieri di bevande alcoliche in un'unica occasione, pari a circa 3.700.000 persone di età superiore a 11 anni, con una frequenza che cambia oltre che per il genere anche per la classe di età della popolazione (Figura 6).

FIGURA 6. Prevalenza (%) di consumatori *binge drinking* per genere e classe di età (2015)

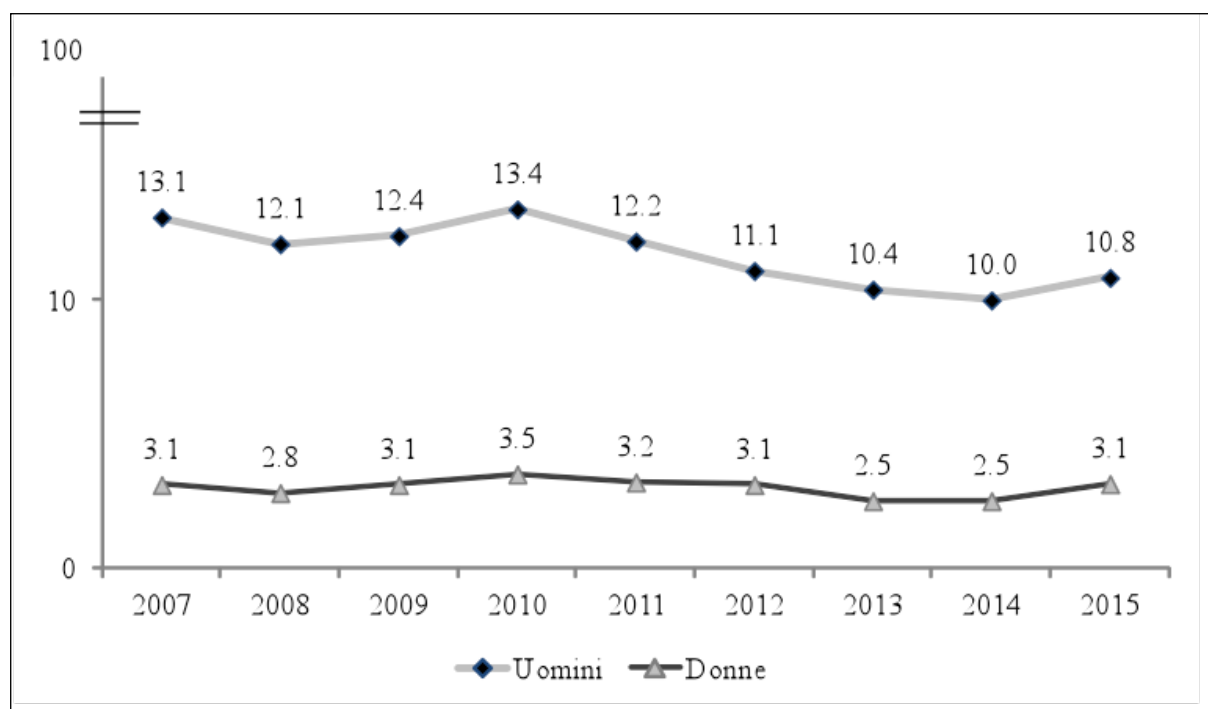


Fonte: Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati dell'Indagine ISTAT Multiscopo sulle famiglie

Le percentuali di *binge drinker* di entrambi i sessi aumentano a partire dai giovani al di sotto dell'età legale (18 anni) e raggiungono i valori massimi tra i 18-24enni (M: 22,2%; F: 8,6%); oltre questa fascia di età le percentuali diminuiscono nuovamente per raggiungere i valori minimi negli ultra 75enni (M: 2,4%; F: 0,4%). La percentuale di *binge drinker* di sesso maschile è statisticamente superiore al sesso femminile in ogni classe di età (Figura 6).

L'analisi del trend dei consumatori *binge drinker* condotta, separatamente per maschi e donne sulla popolazione di età superiore a 11 anni, mostra che rispetto al 2007 la prevalenza dei consumatori *binge drinking* è diminuita tra gli uomini mentre si è mantenuta pressoché stabile tra le donne. Rispetto alla precedente rilevazione tuttavia si registra un incremento della prevalenza dei *binge drinker* sia tra gli uomini (+0,8 p.p.) che tra le donne (+0,6 p.p.), in particolare nella classe di età dei 25-44enni (Figura 7).

FIGURA 7. Prevalenza (%) di consumatori (età ≥ 11 anni) *binge drinking* per genere (2007-2015)



Fonte: Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati dell'Indagine ISTAT Multiscopo sulle famiglie

7.2.4 Consumatori a rischio (criterio ISS)

Ad oggi tutte le strategie comunitarie e i Piani di Azione della WHO ribadiscono che non si può parlare, in una prospettiva di salute pubblica, di soglie, di livelli raccomandabili o "sicuri", dal momento che non è possibile, sulla base delle conoscenze attuali, identificare quantità di consumo alcolico non pregiudiziali per la salute e la sicurezza. Sono, infatti, molteplici i para-

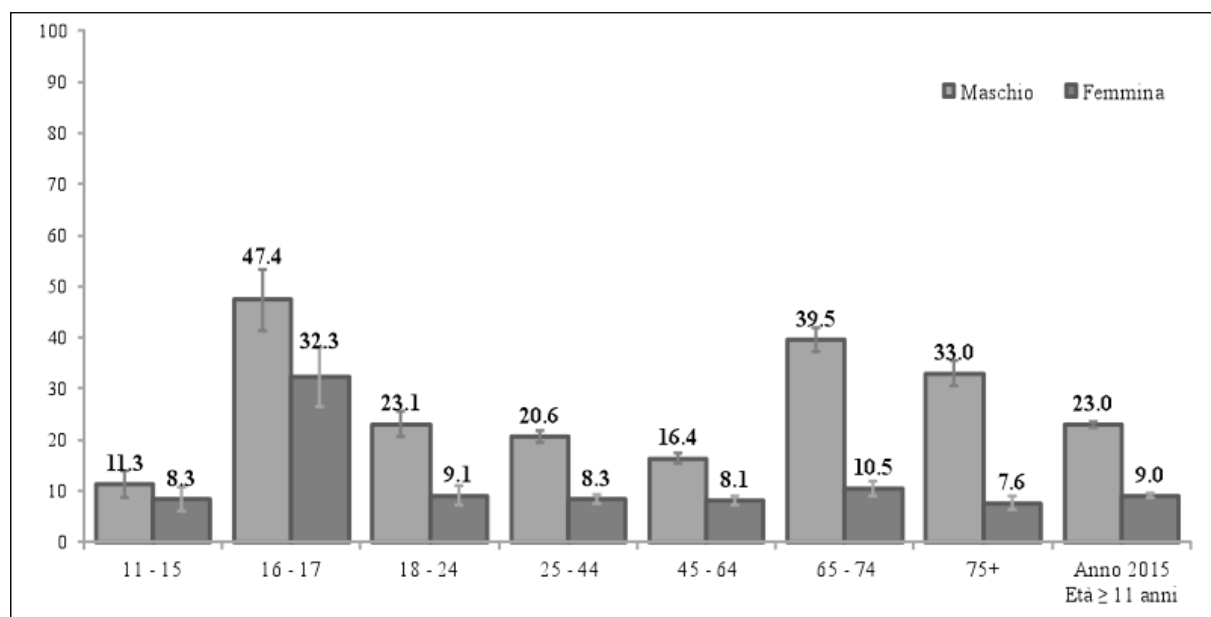
metri da prendere in considerazione per una corretta valutazione dei rischi: le quantità assunte, la frequenza del consumo, la concomitanza del consumo ai pasti, la capacità di metabolizzare l'alcol in relazione al sesso e all'età, le controindicazioni al consumo di alcol in relazione alle condizioni di salute, l'assunzione di farmaci e la valutazione del contesto in cui avviene il consumo di bevande alcoliche.

Già nella revisione del 2003 le Linee Guida hanno fornito delle indicazioni circa la definizione di livelli di consumo a rischio e tale approccio è stato oggetto di validazione attraverso una valutazione e un'analisi congiunta di un gruppo di esperti statistici, epidemiologi e clinici che hanno condiviso l'appropriatezza e congruenza del nuovo indicatore. Le nuove indicazioni scientifiche hanno stabilito di considerare il livello di consumo zero come livello di riferimento per la popolazione non a rischio di età inferiore ai 18 anni di entrambi i sessi; di conseguenza è opportuno considerare a rischio gli individui al di sotto della maggiore età (18 anni) che hanno consumato una qualsiasi bevanda alcolica; sono invece da considerare a maggior rischio gli uomini che hanno superato un consumo quotidiano di due UA standard, le donne e gli anziani che hanno superato un consumo quotidiano di una UA e tutte le persone, indipendentemente dal sesso e l'età, che hanno praticato il *binge drinking* almeno una volta nel corso dell'anno.

Nel corso del 2015, sono state pubblicate da parte della Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU) le nuove indicazioni sui Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia (LARN) per la popolazione italiana, che tengono conto delle nuove acquisizioni scientifiche in campo biologico - nutrizionale e delle variazioni nelle situazioni e condizioni alimentari e nutrizionali della popolazione italiana.

Nel 2015 la prevalenza dei consumatori a rischio, elaborata attraverso l'indicatore attualmente in uso, è stata pari al 23% degli uomini ed al 9% delle donne di età superiore a 11 anni, per un totale di oltre 8.500.000 individui (M: 6.000.000, F: 2.500.000) (Figura 8).

FIGURA 8. Prevalenza (%) di consumatori a rischio (criterio ISS) per genere e classi di età (2015)

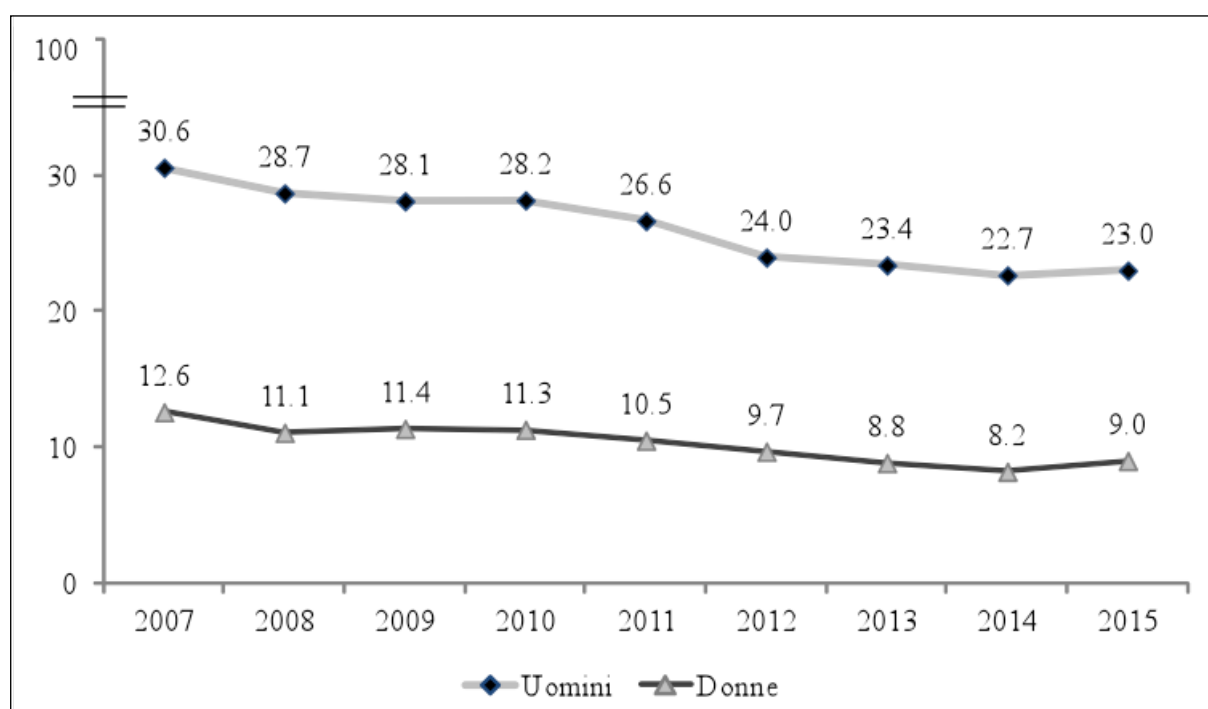


Fonte: Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati dell'Indagine ISTAT Multiscopo sulle famiglie

L'analisi per classi di età mostra che la fascia di popolazioni più a rischio per entrambi i generi è quella dei 16-17enni (M:47,4%, F:32,3%), che non dovrebbero consumare bevande alcoliche e dei "giovani anziani", cioè i 65-74enni. Verosimilmente a causa di una carente conoscenza o consapevolezza dei rischi che l'alcol causa alla salute, circa 750.000 minorenni e 2.700.000 ultra sessantacinquenni sono consumatori a rischio per patologie e problematiche alcol-correlate, persone quindi che non sono identificate precocemente e sensibilizzate sul loro consumo non conforme alle raccomandazioni di sanità pubblica. Le quote percentuali di consumatori a rischio di sesso maschile sono superiori a quelle delle donne per tutte le classi di età, ad eccezione di quella dei minorenni, dove invece le differenze non raggiungono la significatività statistica (Figura 8).

La Figura 9 mostra che nel corso degli ultimi otto anni si è registrata una progressiva diminuzione della prevalenza di consumatori a rischio di età superiore a 11 anni per entrambi i sessi sebbene nel corso dell'ultimo anno tra le donne si è assistito ad un incremento delle consumatrici a rischio che sono passate da 8,2% a 9,0%.

FIGURA 9. Prevalenza (%) di consumatori (≥ 11 anni) a rischio (criterio ISS) per genere (2007-2015).



Fonte: Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati dell'Indagine ISTAT multiscopo sulle famiglie

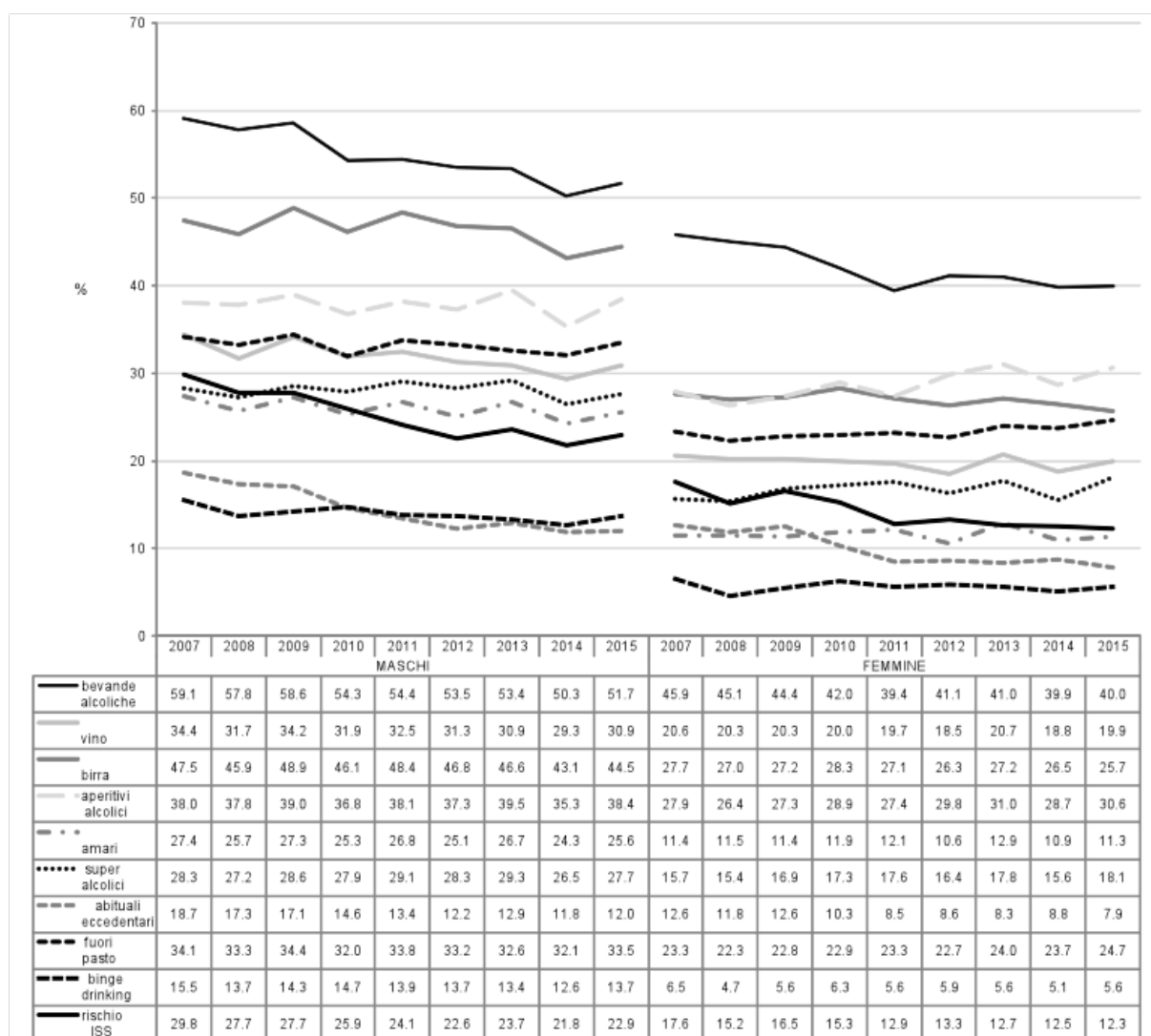
7.2.4.1 Consumo di alcol tra i giovani

Nel 2015, il 51,7% dei ragazzi e il 40,0% delle ragazze di età compresa tra 11 e 25 anni ha consumato almeno una bevanda alcolica nel corso dell'anno; nonostante la diminuzione regi-

strata rispetto al 2007, per entrambi i generi non si rilevano variazioni significative rispetto alla precedente rilevazione.

Il comportamento a rischio che presenta il valore di prevalenza più alto sia tra i ragazzi che tra le ragazze di età 11-25 anni è il consumo bevande alcoliche lontano dai pasti (M: 33,5%; F: 24,7%) e i valori registrati tra il 2007 e il 2015 sono rimasti pressoché stabili per entrambi i generi. Il 13,7% dei giovani di sesso maschile e il 5,6% delle loro coetanee hanno praticato il *binge drinking* nel corso dell'anno e anche in questo caso i valori sono rimasti pressoché stabili nel corso degli ultimi anni. Consumare bevande alcoliche in maniera abituale eccedentaria infine, è un comportamento dichiarato nel 2015 dal 12% dei ragazzi e dall'7,9% delle ragazze e nonostante una diminuzione rilevata rispetto all'anno 2007, nel corso degli ultimi cinque anni non si sono registrate variazioni statisticamente significative (vedi Figura 10 e Tabella 1).

FIGURA 10. Prevalenze (%) consumatori delle diverse bevande alcoliche, dei consumatori fuori pasto e dei *binge drinker* per genere (età 11-25 anni) (2007-2015)



Fonte: Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati dell'Indagine ISTAT Multiscopo sulle famiglie

Complessivamente sono stati identificati come consumatori a rischio nel 2015 il 22,9% dei giovani 11-25enni e il 12,3% delle loro coetanee per un totale di circa 1.600.000 ragazzi che non si attengono alle indicazioni di sanità pubblica (Figura 10).

TABELLA 1. Prevalenza consumatori (%) di età 11-25 anni per tipologia di consumo e genere (2015)

Tipologia di consumo	11-17 ¹		18-20 ²		21-25		Totale	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Consumatori di bevande alcoliche	22.4	15.6	73.5	60.6	78.7	61.2	51.7	40.0
Consumatori di vino	8.5	4.7	44.6	28.7	53.3	35.2	30.9	19.9
Consumatori di birra	15.9	9.8	64.6	38.5	71.4	39.8	44.5	25.7
Consumatori di aperitivi alcolici	11.9*	9.8*	59.4	46.9	62.0	49.4	38.4	30.6
Consumatori di amari	5.0	1.8	35.6	16.5	47.8	21.2	25.6	11.3
Consumatori di super alcolici	6.6*	4.5*	43.0	29.4	47.2	29.8	27.7	18.1
Consumatori abituali eccedentari	22.4	15.6	2.9	0.8#	3.4*	1.8*	12.0	7.9
Consumatori di alcolici fuori pasto	9.8	6.8	51.1	39.9	55.3	40.1	33.5	24.7
Consumatori binge drinking	3.5*	1.7*	20.8	8.6	23.3	9.0	13.7	5.6
Consumatori a rischio-criterio ISS	22.4	15.6	21.6	8.6	24.3	10.0	22.9	12.3

Fonte: Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati dell'Indagine ISTAT Multiscopo sulle famiglie

¹ Età minima legale per la somministrazione o la vendita di bevande alcoliche

² Età minima legale con tasso alcolemico alla guida pari a 0

* Non esiste una differenza statisticamente significativa di genere (IC 95%).

Consumatori di 11-17 anni

La WHO raccomanda la totale astensione dal consumo di alcol fino ai 15 anni, e in Italia, dal 2012 (Legge 189/2012), vige il divieto di somministrazione e vendita di bevande alcoliche ai minori di 18 anni; da queste due indicazioni si deduce che i giovani di età inferiore ai 18 anni che consumano anche una sola bevanda alcolica durante l'anno presentano un comportamento a rischio. Nella fascia di età 11-17 anni quindi l'indicatore relativo al consumo di almeno una bevanda alcolica, quello del consumo abituale eccedentario e quello del consumo a rischio coincidono e nel 2015 sono stati identificati il 22,4% dei ragazzi e il 15,6% delle ragazze che non si attengono alle indicazioni di sanità pubblica (Tabella 1). Nonostante la prevalenza dei consumatori a rischio sia diminuita rispetto al 2007, nel corso degli ultimi 5 anni non si registrano variazioni significative dell'indicatore né tra gli uomini né tra le donne di questa fascia d'età. Il 9,8% dei ragazzi e il 6,8% delle ragazze ha dichiarato di aver consumato bevande alcoliche lontano dai pasti e una quota minore ha dichiarato di aver praticato il *binge drinking* (M: 3,5%; F: 1,7%) e anche per questi indicatori non si registrano variazioni statisticamente significative rispetto allo scorso anno.

La percentuale più elevata di consumatori si registra tra chi beve birra (M: 15,9%; F: 9,8%) e aperitivi alcolici (M: 11,9%; F: 9,8%); si registrano invece valori più bassi tra chi beve superalco-

lici e amari. Le prevalenze di consumatori di vino, birra e amari sono statisticamente superiori tra gli uomini rispetto alle donne

Per tutte le bevande considerate nel 2015 non si registrano variazioni statisticamente significative dei valori di prevalenza rispetto alla precedente rilevazione (vedi Tabella 1). In totale si stima che gli adolescenti minorenni che gli organismi di sanità pubblica considerano a rischio sulla base delle nuove evidenze scientifiche sono stati nel 2015 circa 800.000, con una marcata differenza di genere.

Consumatori di 18-20 anni

Le norme italiane in merito alla guida in stato di ebbrezza sono molto severe e sono state modificate nel corso degli ultimi anni, soprattutto per i più giovani. Il reato è punito con diverse sanzioni a seconda del tasso alcolemico del conducente riscontrato al momento del fermo. La legge 120/2010 stabilisce attualmente il limite di 0,5 grammi/litro di alcol nel sangue ed ha introdotto la tolleranza zero (ossia il divieto ad assumere un qualsiasi quantitativo di alcol) per i conducenti con meno di 21 anni, per i neopatentati che hanno la patente da meno di 3 anni e per i conducenti professionali o di autoveicoli con patente C, D, E. A seguito dell'introduzione di questa modifica sono state monitorate le abitudini alcoliche dei giovani per i quali il consumo dovrebbe essere pari a zero alla guida (minori di 21 anni).

Nella classe di età 18-20 anni, il 73,5% dei ragazzi e il 60,6% delle ragazze dichiarano di aver bevuto almeno una bevanda alcolica nel corso dell'anno 2015, per entrambe i sessi non si registrano variazioni significative né rispetto al 2007 né rispetto alla precedente rilevazione.

Tra i ragazzi la prevalenza di consumatori più elevata si registra tra chi beve birra (M: 64,6; F: 38,5%) e aperitivi alcolici (M: 59,4; F: 46,9%) seguita da chi beve vino e superalcolici; gli amari sono la bevanda che presenta la prevalenza di consumatori più bassa (M: 35,6; F: 16,5%).

Le prevalenze dei ragazzi che consumano vino, birra aperitivi alcolici e super alcolici sono superiori a quelle rilevate per le loro coetanee (vedi Tabella 1). Il 51,1% dei ragazzi e il 39,9% delle ragazze hanno dichiarato di aver bevuto alcolici lontano dai pasti, mentre quelli che si sono ubriacati almeno una volta nel corso del 2015 sono stati il 20,8% e il 8,6% rispettivamente; per entrambe queste tipologie di consumo non si registrano variazioni significative rispetto agli anni precedenti (vedi Tabella 1).

In totale si stima che nel 2015 sono stati circa 300.000 i giovani che hanno adottato un comportamento a rischio per la loro salute sulla base dei criteri ISS (circa 200.000 uomini e 100.000 donne pari al 21,6% e 8,6% rispettivamente dei 18-20enni) (vedi Tabella 1).

Consumatori di 21-25 anni

Nella classe di età 21-25 anni, il 78,7% degli intervistati di sesso maschile e il 61,2% di quelli di sesso femminile dichiarano di aver bevuto almeno una bevanda alcolica nel corso dell'anno 2015. Né tra gli uomini né tra le donne si registrano variazioni significative nel corso degli ultimi anni.

In questa fascia d'età, la prevalenza di consumatori di sesso maschile è più elevata per la birra

(71,4%) seguita dagli aperitivi alcolici (62,0%) e vino (53,3%); tra le donne la prevalenza è più elevata tra le consumatrici di aperitivi alcolici (49,4%), seguita dalla prevalenza delle consumatrici di vino (35,2) e birra (39,8%). Per tutte le bevande considerate, i valori sono più elevati tra gli uomini rispetto alle donne. Nel corso degli anni non si sono registrate variazioni statisticamente significative delle prevalenze dei consumatori delle bevande alcoliche considerate ad eccezione degli aperitivi alcolici per le donne che sono aumentati rispetto al 2007 di 9 p.p.

Il 55,3% dei ragazzi e il 40,1% delle ragazze hanno dichiarato di aver bevuto alcolici lontano dai pasti, mentre quelli che si sono ubriacati almeno una volta nel corso del 2015 sono stati il 23,3% e il 9,0% rispettivamente; il consumo abituale eccedentario in questa classe di età è pari nel 2015 al 3,4% degli uomini e all'1,8% delle donne. Per tutte le tipologie di comportamento a rischio considerate non si registrano variazioni significative rispetto agli anni precedenti. Le prevalenze dei consumatori delle diverse bevande alcoliche, così come quelle relative ai diversi comportamenti a rischio, risultano superiori a quelle rilevate per le coetanee della stessa classe di età.

In totale nell'anno 2015 hanno adottato un comportamento a rischio per la loro salute il 24,3% dei ragazzi e il 10,0 % delle ragazze 21-25enni per un totale di circa 500.000 giovani (Tabella 1).

7.2.4.2 Consumo di alcol tra gli anziani

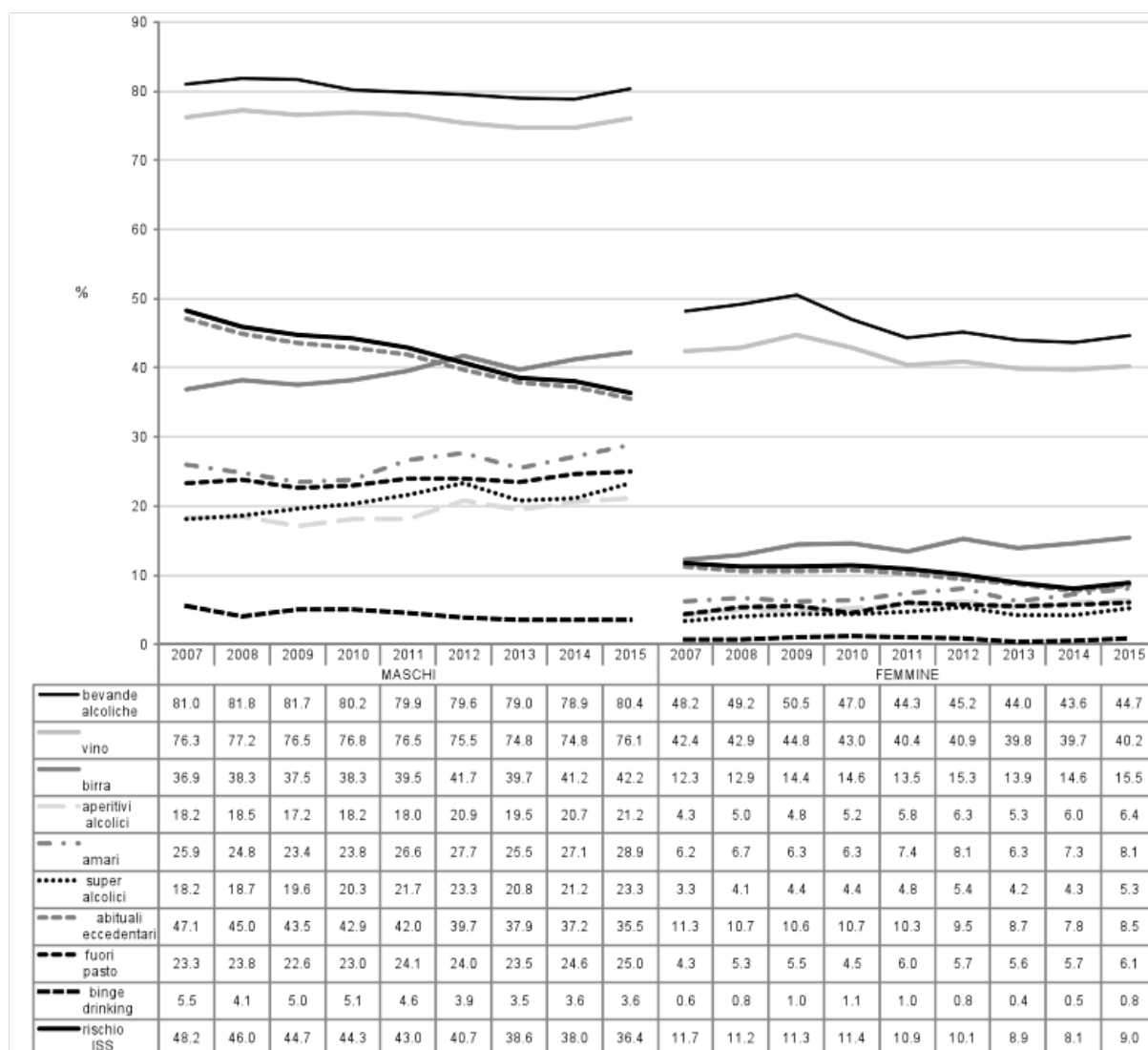
Consumare bevande alcoliche è un'abitudine diffusa nella società che fa parte della tradizione italiana. Con l'avanzare dell'età non sempre si tiene presente che il fisico risponde diversamente rispetto alla tossicità dell'alcol. In particolare, i cambiamenti sopraggiunti nell'organismo dopo i 65 anni rendono gli anziani più vulnerabili all'alcol perché si riduce la capacità di metabolizzare l'alcol, si riduce la quantità di acqua presente nell'organismo e di conseguenza si ha una minore capacità di diluire l'alcol e tollerare gli effetti. Per ridurre il rischio per la salute degli ultra 65enni, è importante rispettare ciò che già suggerivano le Linee Guida del 2003 e cioè di non superare il limite giornaliero di consumo pari ad una UA senza distinzioni tra uomini e donne, salvo controindicazioni a qualsiasi tipo di consumo in questa classe di età alla luce della frequente presenza di patologie croniche e di assunzione di trattamenti farmacologici.

In Italia nel 2015 il 60,1% degli ultra-65enni ha consumato almeno una bevanda alcolica con una marcata differenza di genere (M: 80,4%; F: 44,7%) (Figura 11).

Nel corso degli anni, non si registrano variazioni statisticamente significative tra gli uomini che consumano bevande alcoliche mentre tra le donne è stata rilevata una diminuzione statisticamente significativa tra il 2007 e il 2011 e una stabilità del dato nel corso degli ultimi tre anni.

La prevalenza dei consumatori ultra 65enni nel 2015 è stata massima per il vino (M: 76,1%; F: 40,2%), e doppia rispetto alla prevalenza dei consumatori di birra (M: 42,2%; F: 15,5%) per entrambi i sessi; con valori molto più contenuti seguono quindi le prevalenze dei consumatori di amari (M: 28,9%; F: 8,1%) ed in ultimo, molto meno consumate dalla popolazione anziana, gli aperitivi alcolici (M: 21,2%; F: 6,4%) ed i super alcolici (M: 23,3%; F: 5,3%).

Figura 11. Prevalenze (%) consumatori delle diverse bevande alcoliche, dei consumatori fuori pasto e dei *binge drinker* per genere (età ≥65 anni) (2003, 2007-2015).



Fonte: Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati dell'Indagine ISTAT Multiscopo sulle famiglie

Nel corso degli anni si registra una tendenza all'aumento dei consumatori delle diverse bevande alcoliche (complessivamente uomini e donne); si sottolinea, in particolare, che la prevalenza dei consumatori di super alcolici tra gli ultra 65enni è aumentata rispetto al 2007 di 3,5 p.p. e, sebbene nei precedenti 2 anni si fosse registrata una diminuzione della prevalenza di consumatori di questa bevanda, nel corso dell'ultimo anno il valore è nuovamente aumentato di 1,5 p.p.

L'analisi dei comportamenti a rischio in questo *target* sensibile di popolazione mostra che i consumatori a rischio sono piuttosto numerosi, a fronte di un'errata comunicazione nel corso degli anni dei rischi per la salute legati al così detto stile di consumo "mediterraneo" di bevande

alcoliche. Il consumo “mediterraneo” di bevande alcoliche, prevedeva, infatti, l’assunzione di una quantità moderata di vino durante i pasti, e ancora oggi, il comportamento a rischio più diffuso in questa fascia di popolazione è rappresentato proprio dal consumo abituale eccedentario, verosimilmente in virtù della mancata conoscenza da parte delle persone dei limiti da non superare per non incorrere in problemi con la salute.

La prevalenza dei consumatori abituali eccedentari nel 2015 è stata del 35,5% tra gli uomini e dell’8,5% tra le donne e si rileva anche quest’anno una tendenza pressoché lineare alla diminuzione dei consumatori eccedentari, in particolar modo tra gli uomini. Circa un anziano su quattro e un’anziana su dieci hanno dichiarato di aver consumato bevande alcoliche lontano dai pasti nel corso dell’anno 2015 (M: 25,0%; F: 6,1%), mentre la quota di *binge drinker* in questa fascia di età è più bassa rispetto al resto della popolazione ed è pari al 3,6% tra gli uomini e allo 0,8% tra le donne (Figura 11).

In totale si stima che nell’anno 2015 sono stati oltre 2.800.000 gli ultra 65enni che hanno adottato un comportamento a rischio per la loro salute sulla base dei criteri ISS, di cui 2.100.000 uomini e 700.000 donne, pari al 36,4% e 9,0% rispettivamente (Tabella 2).

TABELLA 2. Prevalenza consumatori (%) di età ≥ 65 anni per tipologia di consumo e genere (2015).

Tipologia di consumo	65-74		75-84		≥ 85		Totale	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Consumatori di bevande alcoliche	83.3	48.9	77.5	44.4	75.9	33.8	80.4	44.7
Consumatori di vino	78.3	42.6	73.9	41.2	72.5	31.6	76.1	40.2
Consumatori di birra	52.7	22.0	33.2	11.7	21.7	5.9	42.2	15.5
Consumatori di aperitivi alcolici	27.4	10.0	16.9	3.8	6.5	2.2	21.2	6.4
Consumatori di amari	35.0	10.6	24.6	7.0	14.5	3.2	28.9	8.1
Consumatori di super alcolici	30.7	7.2	16.8	4.4	9.2	2.5	23.3	5.3
Consumatori abituali eccedentari	38.4	9.9	33.1	8.3	29.9	5.3	35.5	8.5
Consumatori di alcolici fuori pasto	29.8	8.0	21.6	5.0	12.7	3.2	25.0	6.1
Consumatori binge drinking	4.7	1.2	2.9	0.6	0.6	0.0	3.6	0.8
Consumatori a rischio-criterio ISS	39.5	10.5	33.9	8.7	30.3	5.3	36.4	9.0

Fonte: Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati dell’Indagine ISTAT Multiscopo sulle famiglie - Aspetti della vita quotidiana. Anno 2015

Consumatori anziani “giovani” (65-74 anni)

Nella classe di età 65-74 anni, il 64,9% degli intervistati (M: 83,3%; F: 48,9%) dichiara di aver bevuto almeno una bevanda alcolica nel corso dell’anno. La percentuale più elevata di consumatori si registra tra coloro che bevono vino (M: 78,3%; F: 42,6%), seguita dai consumatori di birra (M: 52,7%; F: 22,0%) per entrambi i sessi; il 22,0% (M: 35,0%; F: 10,6%) dichiara invece di aver consumato amari, il 18,1% (M: 30,7%; F: 7,2%) superalcolici e il 18,1% (M: 27,4%; F: 10,0%) aperitivi alcolici. Per tutte le bevande considerate, le prevalenze di consumatori sono significativamente più elevate tra gli uomini rispetto alle donne (Tabella 2).

Dal 2007, si rileva una tendenza all'aumento delle prevalenze dei consumatori di birra, aperitivi alcolici, amari e super alcolici e per quest'ultima si registra anche un incremento statisticamente significativo rispetto alla precedente rilevazione pari a 2,5 p.p.; la prevalenza dei consumatori di vino invece nel corso degli ultimi anni è rimasta pressoché stabile per entrambi i generi.

L'analisi dei comportamenti a rischio mostra che la prevalenza di consumatori abituali eccedentari nel 2015 è stata pari al 38,4% tra gli uomini e 9,9% tra le donne, quelli che hanno consumato bevande alcoliche lontano dai pasti sono stati il 29,8% e l'8,0% quelli che si sono ubriacati almeno una volta nel corso dell'anno sono stati il 4,7% e l'1,2%. Per tutti gli indicatori relativi ai comportamenti a rischio non si rilevano variazioni significative rispetto al 2014 né rispetto al 2007 della prevalenza dei consumatori abituali eccedentari.

Si stima quindi, che nell'anno 2015 sono stati circa 1.600.000 gli "anziani giovani" che hanno adottato un comportamento a rischio per la loro salute sulla base dei criteri ISS e che sono pari al 39,5% degli uomini e al 10,5% delle donne (Tabella 2).

Consumatori anziani "intermedi" (75-84 anni)

Nella classe di età 75-84 anni, il 58,6% degli intervistati (M: 77,5%; F: 44,4%) dichiara di aver bevuto almeno una bevanda alcolica nel corso dell'anno. Non si registrano variazioni significative sia rispetto al 2007 che all'ultima rilevazione.

Nel 2015, il 73,9% degli uomini e il 41,2% delle donne hanno dichiarato di aver bevuto vino, il 33,2% ed l'11,7% birra, il 16,9% e il 3,8% aperitivi alcolici, il 24,6% e il 7,0% amari ed il 16,8% e il 4,4% superalcolici. Le prevalenze dei consumatori delle diverse bevande alcolica sono tutte minori tra le donne e i valori i per entrambe i sessi, si mantengono pressoché stabili sebbene si sia rilevata complessivamente rispetto al 2007 una tendenza all'aumento dei consumatori di birra, aperitivi alcolici, amari e super alcolici (Tabella 2). L'analisi delle abitudini di consumo in questa classe d'età mostra che il dato di prevalenza del consumo abituale eccedentario è il più elevato di tutti i comportamenti a rischio analizzati (M: 33,1%; F: 8,3%) seguito dal consumo di bevande alcoliche lontano dai pasti (M: 21,6%; F: 5,0%)

Si stima che nell'anno 2015 sono stati oltre 950.000 gli anziani di età 75-84 anni che hanno adottato un comportamento a rischio per la loro salute sulla base dei criteri ISS, pari al 33,9% degli uomini e il 8,7% delle donne (Tabella 2).

Consumatori anziani ultra 85enni

La prevalenza dei "grandi vecchi" ultra 85enni che ha consumato almeno una bevanda alcolica nel corso del 2015 è stata del 75,9% per gli uomini (che corrisponde anche al valore più basso rispetto a quello degli altri gruppi di anziani) e del 44,4% delle donne senza variazioni significative rispetto agli ultimi anni. Il valore di prevalenza dei coloro che hanno consumato almeno una bevanda alcolica è il valore più basso rispetto a quello degli altri gruppi di anziani considerati.

Analizzando le diverse bevande alcoliche, la prevalenza dei consumatori ultra 85enni nel 2015 è stata massima per il vino (M: 72,5%; F: 31,6%) per entrambi i sessi, seguito dalla birra (M: 21,7%; F: 5,9%) ed infine da amari, super alcolici e aperitivi alcolici. Le percentuali di consumatori sono significativamente più elevate tra gli uomini rispetto alle donne per tutte le bevande considerate. L'analisi dei comportamenti a rischio evidenzia che la prevalenza più elevata si registra per i consumatori abituali eccedentari (M: 29,9%; F: 5,3%) seguita dai consumatori di bevande alcoliche lontano dai pasti (M: 12,7%; F: 3,2%).

In totale si stima che nell'anno 2015 sono stati circa 250.000 i "grandi vecchi" che hanno adottato un comportamento a rischio per la loro salute sulla base dei criteri stabiliti dall'ISS (criterio ISS) pari al 30,3% degli uomini e il 5,3% delle donne (Tabella 2).

8. MORTALITÀ ALCOL-ATTRIBUIBILE

La stima della mortalità alcol-attribuibile per l'Italia è stata elaborata dall'Osservatorio Nazionale Alcol nell'ambito del progetto CCM: "L'alcol in Italia e nelle Regioni". La valutazione epidemiologica del rischio sanitario e sociale dell'alcol in supporto al Piano Nazionale di Prevenzione e all'implementazione del Piano Nazionale Alcol e Salute mostra che nel nostro paese nel 2010 complessivamente 16.829 persone, di cui 11.670 uomini e 5.159 donne di età superiore ai 15 anni sono morti per cause totalmente o parzialmente attribuibile al consumo di alcol.

Si definiscono "morti totalmente alcol-attribuibili" quei decessi che, in accordo con la codifica internazionale delle malattie (ICD-10), sono causati da patologie totalmente determinate dal consumo di alcol:

- Sindromi psicotiche indotte da alcol (ICD-10: F10);
- Polineuropatia alcolica (ICD-10: G62.1);
- Cardiomiopatia alcolica (ICD-10: I42.6);
- Gastrite alcolica (ICD-10: K29.2);
- Epatopatie alcoliche (ICD-10: K70);
- Effetti tossici dell'alcol (ICD-10: T51.0, T51.1);
- Degenerazione del sistema nervoso dovuta all'alcol (ICD-10: G31.2);
- Pancreatite cronica indotta da alcol (ICD-10: K86.0).

Nell'anno 2013 il numero di decessi di persone di età superiore a 15 anni per patologie totalmente alcol-attribuibili è stato pari a 1.180, di cui 924 (78,3%) uomini e 256 donne (21,7%) (Tabella 3); questi numeri se rapportati alla popolazione corrispondono a circa 37 decessi per milione di abitanti tra gli uomini e circa 1 decesso per milione tra le donne.

Le due patologie che causano il numero maggiore di decessi, sia tra gli uomini che tra le donne, sono le epatopatie alcoliche e sindromi psicotiche indotte da alcol che nel complesso causano oltre il 90% dei decessi alcol-attribuibili sia tra gli uomini che tra le donne.

TABELLA 3. Mortalità per patologie totalmente alcol-attribuibili in Italia, numero di decessi e distribuzione percentuale. Maschi e Femmine. Italia, anno 2013.

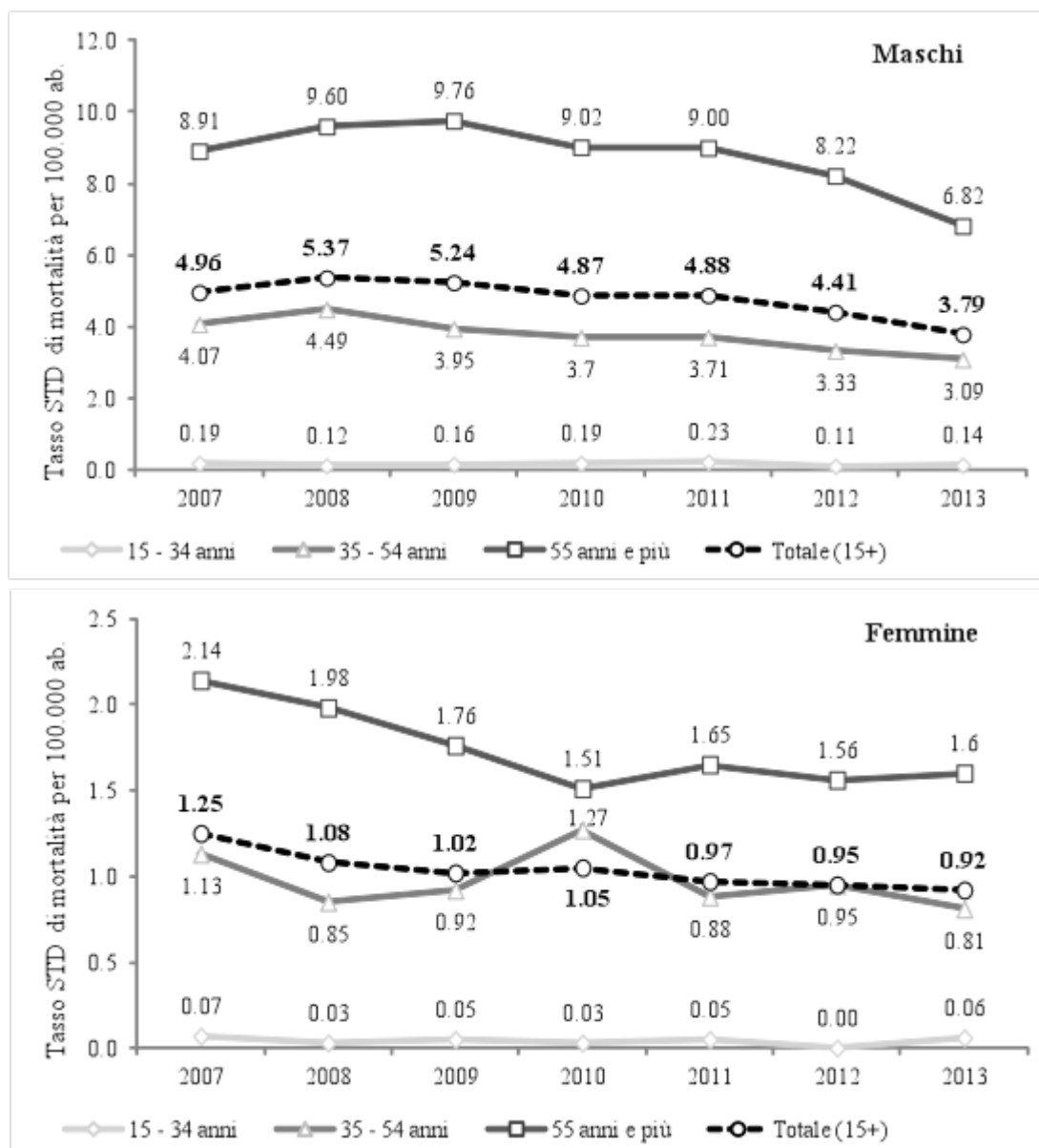
Causa di morte (codici ICD-10)	Maschi		Femmine		Totale	
	Morti	%	Morti	%	Morti	%
Sindromi psicotiche indotte da alcol (F10)	161	17,5	49	19,0	210	17,8
Degenerazione del sistema nervoso dovuta all'alcol (G31.2)	28	3,0	4	1,6	32	2,7
Polineuropatia alcolica (G62.1)	8	0,9	0	0,0	8	0,7
Cardiomiopatia alcolica (I42.6)	18	2,0	3	1,2	21	1,8
Gastrite alcolica (K29.2)	2	0,2	1	0,4	3	0,3
Epatopatie alcoliche (K70)	698	75,7	196	76,0	894	75,8
Pancreatite cronica indotta da alcol (K86.0)	4	0,4	0	0,0	4	0,3
Effetti tossici dell'alcol (T51)	5	0,3	3	1,9	8	0,7
TOTALE	924	100,0	256	100,0	1.180	100,0

Fonte: Elaborazioni ONA-ISS, Servizio di Statistica-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati ISTAT dell'“Indagine sulle cause di morte”, della “Rilevazione sulla popolazione residente comunale per sesso, anno di nascita e stato civile” e della “Ricostruzione Intercensuaria della popolazione” (<http://demo.istat.it/>)

Complessivamente nel 2013 il tasso standardizzato di mortalità nella popolazione di 15 anni è stato pari a 3,8 per 100.000 abitanti per gli uomini e 0,9 per le donne; con una, seppur lieve, riduzione rispetto all'anno precedente quando si era registrato un valore di 4,4 per gli uomini e 0,9 per le donne (Figura 12).

La mortalità alcol-attribuibibile è più elevata tra le fasce di popolazione di età più avanzata. Tra la popolazione di 55 anni e più il tasso di mortalità standardizzato assume il valore di 6,8 per 100.000 abitanti tra gli uomini e di 1,6 tra le donne

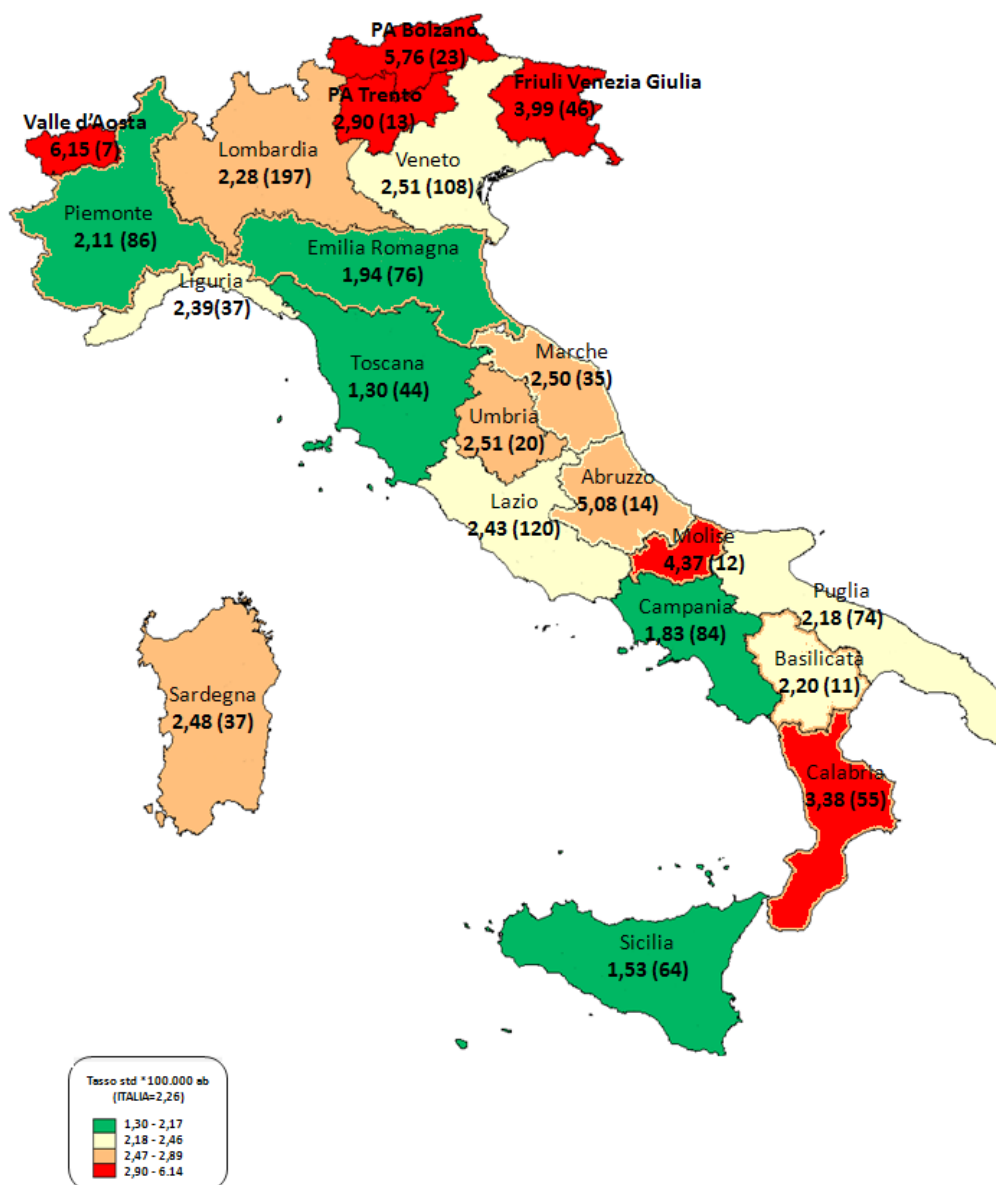
FIGURA 12. Mortalità per patologie totalmente alcol-attribuibili per sesso e classi di età. Popolazione di 15 anni e più. Tassi standardizzati per 100.000. Italia, 2007-2013.



Fonte: Elaborazioni ONA-ISS, Servizio di Statistica-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati ISTAT dell'“Indagine sulle cause di morte”, della “Rilevazione sulla popolazione residente comunale per sesso, anno di nascita e stato civile” e della “Ricostruzione Intercensuaria della popolazione” (<http://demo.istat.it/>) Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati di mortalità ISTAT.

Tra il 2007 al 2013, la mortalità per patologie alcol-attribuibili è diminuita per entrambi i generi e in tutte le classi di età (Tabella 3, Figure 12 e 13). Se si confronta l'anno 2013 con il 2007, la riduzione del tasso di mortalità per la popolazione di 15 anni e più è stata di circa il 24% tra gli uomini e di circa 26% tra le donne.

FIGURA 13. Mortalità per patologie totalmente alcol-attribuibili per regione di residenza. Popolazione di 15 anni e più. Tassi standardizzati per 100.000. Italia, 2007-2013



Fonte: Elaborazioni ONA-ISS, Servizio di Statistica-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati ISTAT dell'“Indagine sulle cause di morte”, della “Rilevazione sulla popolazione residente comunale per sesso, anno di nascita e stato civile” e della “Ricostruzione Intercensuaria della popolazione” (<http://demo.istat.it/>) Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati di mortalità ISTAT

L'analisi della mortalità totalmente alcol-attribuibili a livello regionale fa emergere una variabilità piuttosto elevata. Le regioni che nel 2013 hanno fatto registrare il numero maggiore di decessi sono state Lombardia, Lazio e Veneto con più di 100 decessi per patologie totalmente alcol-attribuibili. Tuttavia, quando si rapporta il numero di decessi alla popolazione residente e

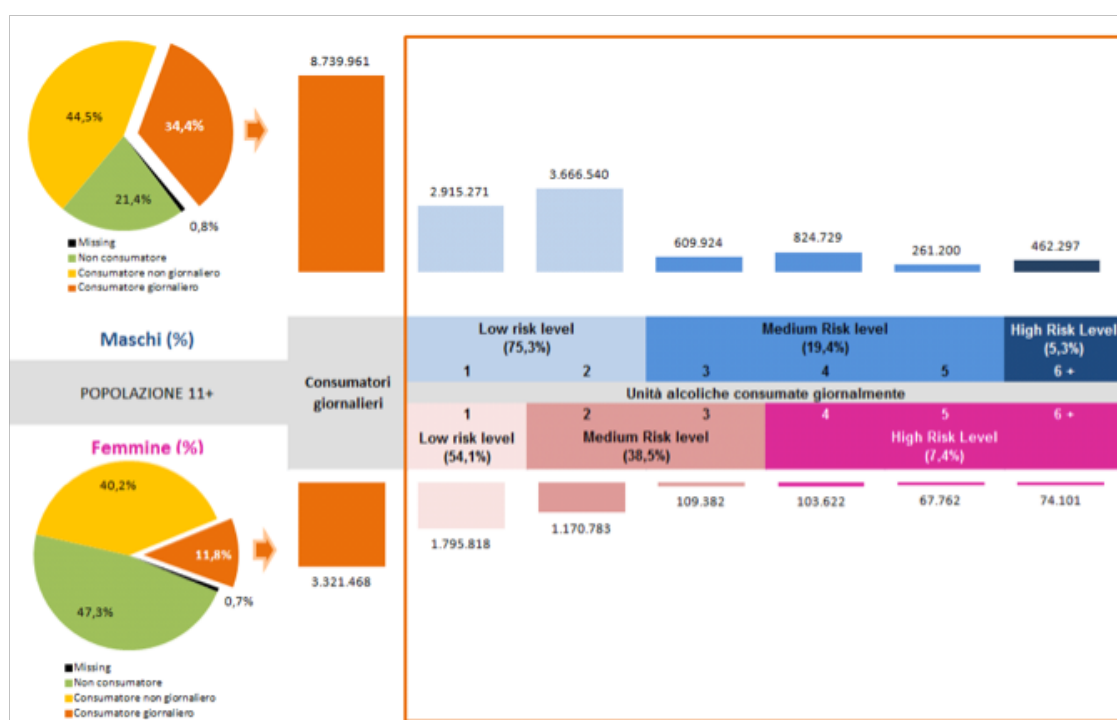
mediante la standardizzazione si “depura” il tasso dall’influenza della diversa struttura per età nelle varie regioni, emerge che i livelli più elevati di mortalità (tassi standardizzati) si registrano in Valle d’Aosta (6,15 per 100.000 abitanti), la provincia autonoma di Bolzano (5,8 per 100.000 abitanti) e Molise (5,1 per 100.000 abitanti) con più che doppi della media nazionale (2,3 per 100.000 abitanti); valori estremamente elevati sono stati registrati anche in Friuli Venezia Giulia (4,0 per 100.000 abitanti) e in Calabria (3,4 decessi ogni 100.000 abitanti).

Le regioni in cui si registrano i livelli più bassi del tasso standardizzato sono invece la Toscana (1,3 per 100.000 abitanti), la Sicilia (1,5 per 100.000 abitanti), la Campania (1,7 decessi ogni 100.000 abitanti) e l’Emilia Romagna (1,9 per 100.000 abitanti) (Figura 13).

9. ALCOLDIPENDENZA

Sebbene negli ultimi anni, l'Italia abbia ridotto significativamente i consumi, attestandosi nel 2014 a 7,6 litri di alcol puro annuali *pro/capite*, tale riduzione non sembra aver riguardato i consumatori definibili come *heavy drinkers*, bevitori pesanti, cioè quelli che hanno un consumo giornaliero e persistente di oltre 40 g di alcol per le donne e di oltre 60 g per gli uomini. In Italia nel 2015 gli individui di sesso maschile che hanno consumato quantità superiori a 5 bicchieri di bevande alcoliche al giorno (>60g/die) sono stati circa 460.000 (Figura 14).

FIGURA 14. Distribuzione (%) delle abitudini di consumo della popolazione di oltre 11 anni e caratterizzazione dei consumi giornalieri per sesso (2015).

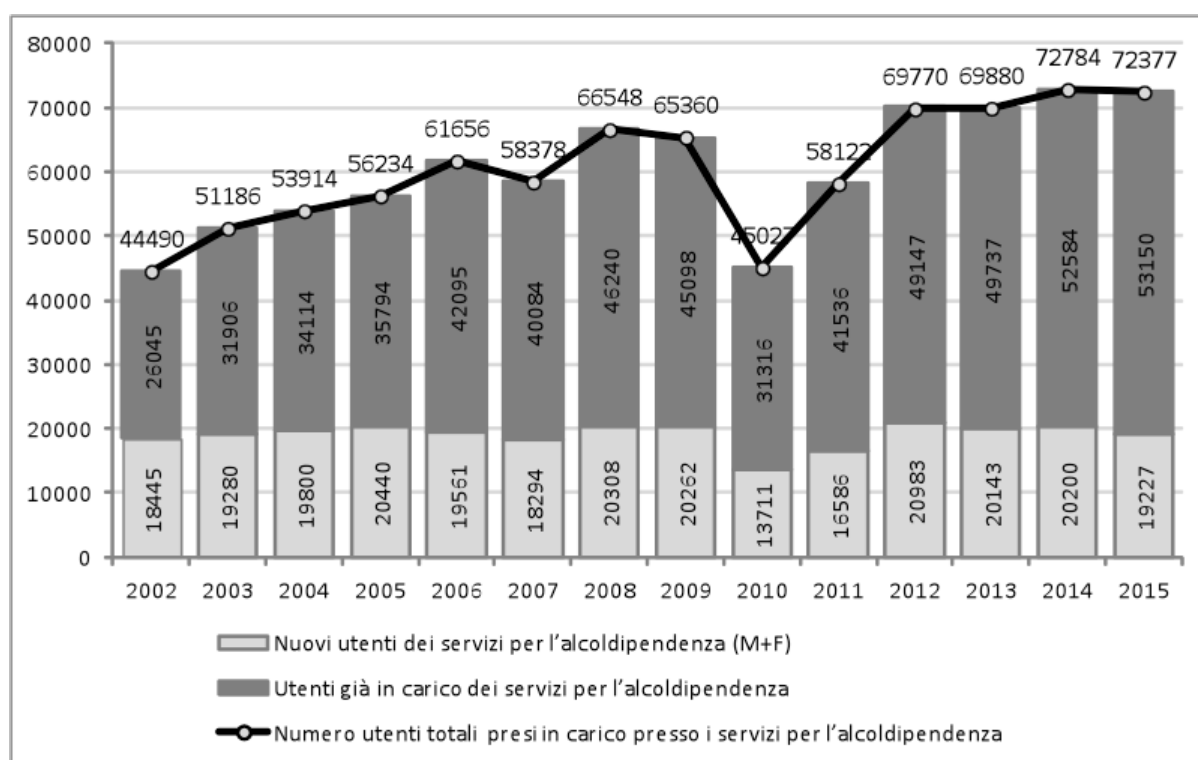


Fonte: Elaborazioni ONA-ISS, Servizio di Statistica-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati ISTAT dell'“Indagine sulle cause di morte”, della “Rilevazione sulla popolazione residente comunale per sesso, anno di nascita e stato civile” e della “Ricostruzione Intercensuaria della popolazione” (<http://demo.istat.it/>) Elaborazioni ONA-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati di mortalità ISTAT

Oltre 250.000 sono le consumatrici di oltre 3 bicchieri di bevande alcoliche al giorno. E' di conseguenza possibile stimare in circa 710.000 gli individui di età superiore a 11 anni che secondo l'OMS non sono solo "a rischio" ma che, in funzione dei danni registrabili clinicamente, si pongono in stretta contiguità con un profilo suggestivo di dipendenza da alcol in atto e comunque di verosimile pertinenza dei servizi di alcologia.

Ogni anno una quota non inferiore a 16.000 nuovi utenti incrementa costantemente il numero di alcodipendenti che dai 21.409 del 1996 ha visto più che triplicato a 72.377 il numero di utenti con problemi legati all'alcol che fa ricorso alle strutture del SSN che sono passate, nello stesso periodo, da 280 a 466 (+66 % circa) (Figura 15).

FIGURA 17. Alcodipendenti in carico ai servizi per tipologia di accesso (2002-2015).



Fonte: Elaborazioni ONA-ISS, Servizio di Statistica-ISS e WHO CC Research on Alcohol su dati Ministero della Salute, Relazione al parlamento anno 2016.

Concludendo, il contesto culturale del bere in Italia è in continua e dinamica evoluzione. Se da un lato la popolazione adulta e anziana mostra una sostanziale stabilità nelle prevalenze dei consumatori a rischio (pur con le dovute eccezioni per alcune realtà geografiche caratterizzate da un consumo ispirato ancora a modelli tradizionali) è evidente che, pur a fronte di una maggior consapevolezza sui rischi legati al consumo di alcol, favorita dalla disseminazione di numerose evidenze scientifiche e dalle campagne di prevenzione, nella nostra Nazione è ancora da sostenere, supportare e rafforzare la prevenzione. Una prevenzione che non è quella isolatamente riferibile ad azioni di Salute Pubblica già in atto da decenni, bensì quella più capillare

e radicale dell'alcol nelle altre politiche. E' riscontro oggettivo il verificare che nonostante il settore di Salute Pubblica si impegni, pur con scarse risorse, a implementare iniziative di comunicazione, sensibilizzazione, promozione della salute per ottenere un innalzamento della consapevolezza nella popolazione relativamente al rischio determinato dal consumo dell'alcol, un approccio esclusivamente basato su questo tipo di prevenzione non è di per sé sufficiente a determinare in maniera significativa un adeguato contrasto al consumo rischioso e dannoso di bevande alcoliche di cui la IARC, *International Agency for Research on Cancer*, ha da anni segnalato la dimostrata cancerogenicità per l'uomo. Sia l'OMS, ma anche importanti comitati tecnici ed economici, tra cui quello delle Nazioni Unite, hanno sottolineato ai Governi di tutto il mondo che il maggior ed immediato vantaggio nel contrasto al rischio alcol-correlato nella popolazione è legato ai *best buys*, i migliori "acquisti", rappresentati dall'incremento della tassazione degli alcolici, secondo alcuni parallelamente progressiva rispetto alla gradazione, e dalla riduzione della disponibilità sia fisica che economica, rendendo meno agevole la reperibilità ubiquitaria degli alcolici e la loro convenienza oggi resa emblematica dalla promozione, ad esempio, delle *happy hours*. Infine e non ultimo, tra i migliori "acquisti" rientra l'adozione e applicazione di una stretta e rigorosa regolamentazione della pubblicità, del *marketing* e delle modalità di commercializzazione, in particolare quelle rivolte impropriamente ai minori, argomento su cui si era espressa molti anni fa anche la Consulta Nazionale Alcol, organismo prevista dalla Legge 125/2001 e immotivatamente abolita come organismo di consulenza alle autorità competenti nell'agosto di due anni fa. Anche senza disturbare le statistiche nazionali è evidente dai sistemi di monitoraggio europei che complessivamente, in Italia, sei studenti su sette (86%) hanno dichiarato che è "abbastanza facile" o "molto facile" procurarsi bevande alcoliche se vogliono. Oltre alla facilità percepita dai ragazzi nel procurarsi bevande alcoliche, i dati dell'indagine europea ESPAD (Espad 2012) mostrano che nonostante esistano nei paesi leggi che limitano l'accesso dei giovani alla somministrazione e vendita di bevande per restrizioni legate all'età, nel corso del mese precedente all'intervista, in Italia quasi uno studente su due ha consumato bevande alcoliche in esercizi commerciali come bar, ristoranti, discoteche e pub (con percentuali più elevate per la somministrazione di birra ed *alcopops*) e quasi due su tre le hanno acquistate nei negozi nonostante i divieti. Le percentuali risultano più elevate in Italia rispetto alla media dei paesi europei per birra e *alcopops*, le bevande di gran lunga più acquistate nel mese precedente all'intervista in Italia, seguiti da superalcolici e vino. Ciò introduce e sottolinea un problema di legalità, che richiede approcci e gestione sicuramente di competenza di settori legali, economici e sociali, soprattutto in virtù di una crescente sensibilità dell'opinione pubblica anche alle valutazioni correnti da parte degli organismi internazionali di tutela della salute secondo cui la logica della promozione del prodotto prevale sia in termini economici che di interessi su una inalienabile ma politicamente meno sostenibile promozione della salute. Probabilmente, oltre a politiche di prevenzione occorrerebbe oggi affrontare con convinzione anche gli aspetti economici che sembrano sollecitare una maggiore attenzione al rapporto costo/beneficio e a verificare che la "ricchezza" prodotta dall'alcol possa garantire anche che tutti costi tangibili ed intangibili che esso genera possano trovare equa compensazione.

La normalizzazione dell'uso di alcol, alla luce dei cambiamenti culturali sollecitati da milioni di euro di investimenti nel *marketing* e nelle pubblicità degli alcolici rivolti a creare un sistema valoriale di uso della sostanza psicoattiva legale e più disponibile, teso a sollecitare sempre e

comunque considerazioni individuali e collettive di benessere, di successo, di piacere, di seduzione e di protagonismo ha determinato e continua a determinare fenomeni che vanno oltre il *binge drinking* e che oggi giungono a declinarlo in varie forme di uso rischioso e dannoso di alcol, amplificate dall'uso delle tecnologie e delle *community* dei *social network* che, come palcoscenici virtuali, agevolano chiunque nella necessità di omologarsi e mettersi in evidenza attraverso il *risk taking* e la trasgressione delle leggi sull'età minima legale, inserendosi in circoli di nomination e di catene alcoliche sulle quali non è possibile alcun controllo. E' un fenomeno che vira, culturalmente, sempre più verso le modalità proprie delle dipendenze da sostanze illegali, spesso integrandosi anche con altre *addiction* come quelle del *gambling*, delle *slot machines*, dei giochi *online*, dei gratta e vinci attraverso comportamenti agiti e incontrollabili per definizione, perché tale è il livello di immunità che è stato generato nel corso degli anni da dinamiche che con la tutela della salute dei minori non hanno alcun legame o riferimento. L'assenza degli adulti, in tutti questi casi che non sono riferibili esclusivamente a soggetti disagiati ma spesso a ragazzi e ragazze del tutto normali, è drammatica e riflette il fallimento sociale dell'educazione che in parte ha travolto numerose realtà e troppi giovani come testimoniato dal ricorso ai servizi sanitari per gli effetti e le conseguenze del bere e dai dati di mortalità alcol-correlata che vedono, ovviamente, l'alcol come prima causa di decesso prematuro ed evitabile tra i giovani.

Le strategie comunitarie e mondiali di contrasto al consumo rischioso e dannoso di alcol sollecitano urgenti misure atte a contrastare il carico di malattia, di disabilità e di cronicità causate dall'alcol (Rehm et al., 2004; Rehm et al., 2009; WHO, 2009) e a porre massima allerta e attenzione alla prevalenza di logiche di mercato su quelle di tutela della salute anche alla luce dell'evidenza che i costi generati dall'alcol non sono solo quelli derivabili dalle valutazioni tipicamente sanitarie come mortalità, morbidità o disabilità, bensì attribuibili anche a quelli legati alla criminalità, alla violenza, al danno alla cosa pubblica, a separazioni e ai divorzi, ai maltrattamenti familiari, sulle donne e sui minori, alla perdita di produttività, all'assenteismo. Costi che paga la società e che potrebbe risparmiare alla luce di politiche per le quali la prevenzione ha un peso praticamente inesistente se non accompagnata da norme che, ove applicate, hanno mostrato di contrastare immediatamente tendenze negative come quelle legate all'incidentalità stradale e relativa morbidità e mortalità, diminuite grazie all'adozione del limite zero alla guida per i giovani sino ai 21 anni, per tutti coloro privi della pratica di almeno tre anni alla guida e per tutti i professionisti del trasporto pubblico o privato.

Il Piano di Azione Europeo sull'Alcol, EAAP 2012-2020 (<http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/PianoAzione2012-2020.asp>) identifica esplicitamente il livello di problemi e le priorità da considerare. La maggior parte dell'alcol viene consumato in occasioni in cui si beve molto, il che peggiora tutti i rischi. L'alcol può diminuire la salute individuale ed il capitale umano nel corso della vita, dall'embrione alla vecchiaia. In termini assoluti, sono soprattutto le persone di mezza età (e gli uomini in particolare) che muoiono a causa dell'alcol. Tuttavia, se si prende in considerazione tutto l'arco della vita, l'esposizione all'alcol durante la gravidanza può compromettere lo sviluppo del cervello del feto ed è associata a deficit cognitivi che si manifestano più tardi durante l'infanzia. Il cervello degli adolescenti è particolarmente suscettibile all'alcol e più a lungo si ritarda l'insorgenza del consumo di alcol, meno probabile sarà l'insorgenza di problemi e dipendenza dall'alcol nella vita adulta.

Già queste considerazioni meriterebbero attenzione urgente e prioritaria quantomeno per

arginare la constatazione che attraverso l'alcol, attraverso i frequenti e comuni fenomeni d'intossicazione o di eccedenza dei limiti indicati come a minor rischio, si stia favorendo tra i giovani l'adozione di altri altrettanto gravi comportamenti a rischio che non possono essere percepiti adeguatamente come tali a causa dell'abbassamento della percezione del rischio che il consumo comporta. La conseguenza è il rischio concreto di una o più generazioni più deboli delle precedenti, evenienza da contrastare con tutti gli strumenti disponibili, a partire dall'identificazione precoce del rischio alcol-correlato.

Come affermato nel Piano di Azione Europeo sull'Alcol:

“I paesi che sono più attivi nella realizzazione di politiche e programmi sull'alcol basati sull'evidenza e sul rapporto costi-benefici avranno benefici sostanziali in termini di salute e benessere, produttività e sviluppo sociale”.

Poiché non esistono livelli di consumo alcolico privi di rischio e poiché la comunità scientifica suggerisce di considerare sempre il rischio alcol-correlato come espressione di esposizione ad un *continuum* di quantità crescenti di alcol consumate, di progressivi rischi e di danni subiti, diventa centrale ed urgente garantire ed integrare, come vero investimento in salute, risorse per la formazione continua e l'integrazione nella pratica clinica quotidiana dell'identificazione precoce dei consumatori a rischio (AUDIT) nei setting di assistenza sanitaria primaria e l'erogazione di tecniche di *counseling* e motivazionali tra le quali quella di intervento breve (IPIB). Ridurre le conseguenze negative del bere è un cardine delle politiche di prevenzioni universali e specifiche che l'Italia, l'Europa e il mondo possono affrontare come vera sfida di sostenibilità per le generazioni future e l'intera società.

10. LE BEVANDE ALCOLICHE NELL'ANALISI SENSORIALE

L'alcol, essendo una sostanza psicoattiva, genera piacere, un piacere ricercato e affinato nel corso dei millenni. Il vino, infatti, appare già nei pittogrammi egizi (4.000 a.C.) e la birra era usata fin dai tempi dei Sumeri (4000 a.C.).

Che il consumo di bevande alcoliche sia fortemente connesso alla sensazione di piacere è evidenziato dall'osservazione che giovani consumatori (18-35 anni) associano al consumo di vino termini quali: "piacere", "qualità" e "rassicurante" e al consumo di birra e superalcolici termini quali "giovane", "sociale", "euforico", "felice", "accattivante" e "trendy" (Marinelli, 2014). Uno studio più approfondito sulle emozioni suscitate dal bere vino (Ferrarini et al., 2010) ha stilato una lista di 16 emozioni di vari livelli di intensità, di cui ben 12 di piacere.

Poiché, però, il consumo di alcol può produrre danni alla salute, solo un uso del bere consapevole e di qualità può definire la demarcazione tra il piacere e il rischio di malattia.

L'analisi sensoriale fornisce precise indicazioni per descrivere e comprendere le variegate sensazioni provenienti dall'alcol, in particolare per quel che riguarda il mondo del vino e della birra.

Nelle valutazioni sensoriali, l'assaggiatore addestrato fornisce un dato oggettivo tramite il profilo sensoriale, mentre il consumatore fornisce un'informazione soggettiva tramite la scelta edonistica.

Noble (Noble et al., 1987) e Meilgard (Meilgaard et al., 1979) hanno messo a punto la "ruota degli aromi" rispettivamente per il vino e la birra, riorganizzando il vocabolario e la terminologia per descrivere le impressioni sensoriali. Nella ruota i termini sono disposti in tre cerchi concentrici che vanno da quelli più generali raggruppati nel cerchio centrale, a quelli più specifici posizionati negli altri due verso l'esterno.

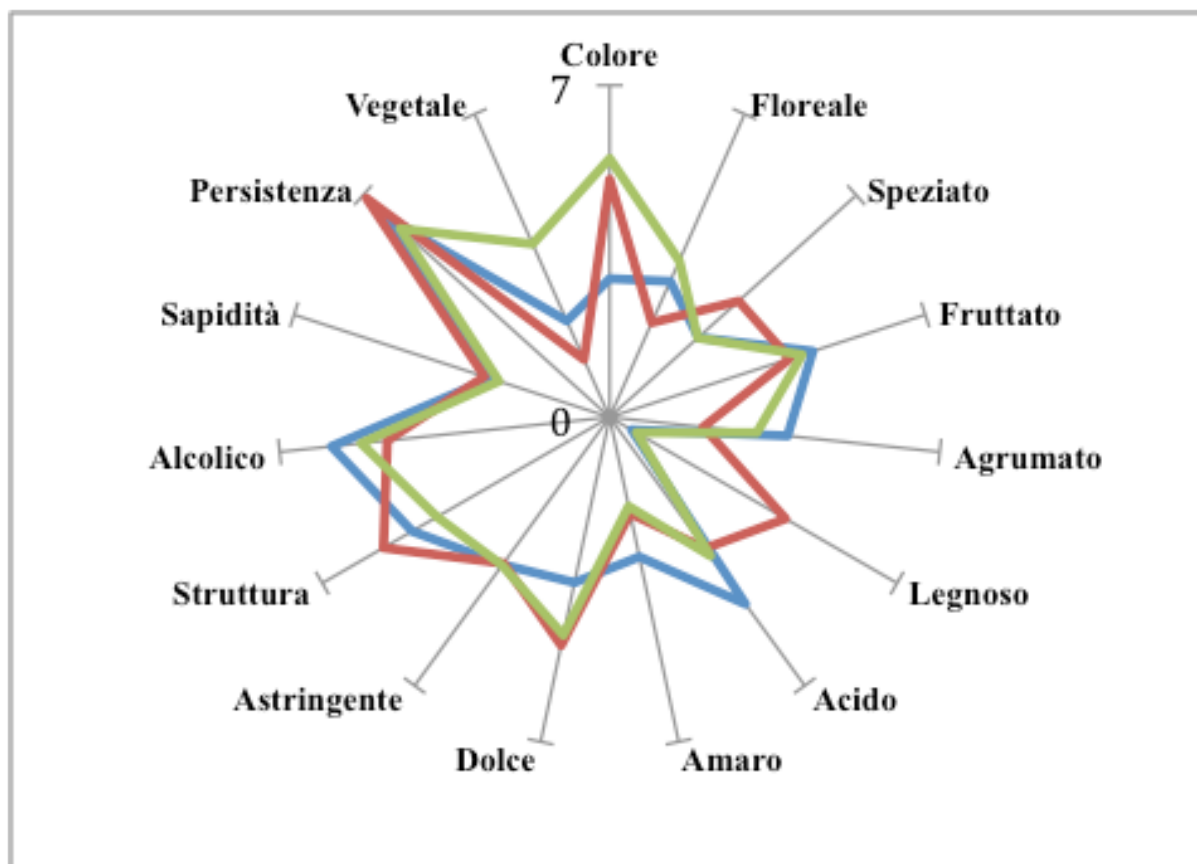
Le "ruote" sono diventate strumenti indispensabili sia per i sommelier, che la utilizzano per decodificare le sensazioni aromatiche, sia per la selezione di descrittori nelle valutazioni sensoriale. In tale ambito l'elaborazione dei profili descrittivi con caratterizzazione quantitativa, può essere condotta per differenziare le tipologie di vino e per valutare l'effetto della materia prima e delle modalità produttive (Esti et al., 2010).

Figura 1. Ruota degli aromi del vino

L'analisi sensoriale con assaggiatori richiede l'uso di una scheda che riporta i descrittori nell'ordine in cui questi si presentano durante l'assaggio. I descrittori sono: 1) visivi (colore, limpidezza etc); 2) dell'odore percepiti per via ortonasale (sostanze volatili, note fruttate, erbacee, speziate e legnose, che tramite il respiro raggiungono l'epitelio olfattivo esternamente alla cavità nasale); 3) del gusto (dolce, acido, salato, amaro); 4) sensazioni tattili, avvertite nel cavo orale e nel naso (pungente, alcolico, viscosità e astringenza) e prodotte dall'instaurarsi di reazioni tra le proteine della saliva e sostanze non volatili come fenoli, e polisaccaridi. Tra queste ci sono: la viscosità che definisce il "corpo" del vino ed è un indice della forza che il vino oppone durante il percorso nella bocca prima di essere deglutito (contribuiscono a questa sensazione etanolo, glicerina e zuccheri); l'astringenza che rappresenta una sensazione di secchezza e rugosità dovuta alla presenza del tannino che reagisce con la mucina (una proteina della saliva) ed attenua la salivazione, in alcuni casi fino alla disidratazione (allappamento); infine 5) i descrittori dell'odore percepiti per via retronasale (sostanze volatili che raggiungono l'epitelio olfattivo internamente, dalle coane attraverso il canale faringeo che collega la bocca al naso).

Per la birra, tra le sensazioni tattili sono presenti anche descrittori che definiscono la forma delle bolle e il volume della schiuma.

FIGURA 2. Esempio di visualizzazione (radar) delle intensità dei diversi descrittori, riferito a 3 tipi di vino frascati, valutati da un panel di assaggiatori attraverso l'analisi descrittiva quantitativa.



La degustazione del vino è ricca di sfumature olfattive e gustative; il nostro naso ha la capacità potenziale di riconoscere migliaia di profumi e nel vino sono presenti moltissime fragranze che, secondo un procedimento che definiamo analogico, possiamo paragonare a quelli dei frutti, dei fiori, delle spezie e dei molti altri elementi della natura. La ricerca e il riconoscimento di questi aromi può corrispondere alla ricerca del “piacere di bere”, ricerca che va raffinata e circoscritta, aumentando l'attenzione sensoriale durante l'atto del bere, attenzione che ci offrirà, tra l'altro, l'opportunità di arricchire la nostra memoria olfattiva.

Soffermarsi sulle percezioni sensoriali ci potrà guidare al “bere consapevole”: coscienti delle capacità delle bevande alcoliche di darci sensazioni piacevoli e nello stesso tempo consapevoli del rischio legato al loro consumo. Questa consapevolezza potrà guidarci verso un consumo di qualità piuttosto che di quantità.

COMMENTI

Negli ultimi anni si è data molta enfasi ai risultati ottenuti sul possibile ruolo protettivo nei confronti delle malattie cardiovascolari del consumo lieve di bevande alcoliche. Questo atteggiamento ha probabilmente indotto la popolazione a sottovalutare i possibili rischi connessi al consumo di alcol, infatti, l'opinione pubblica per lo più ignora che anche un singolo bicchiere può aumentare il rischio di cancro. Quindi, la comunità scientifica deve fare uno sforzo per "re-informare" la popolazione anche evidenziando che qualsiasi effetto cardio-protettivo acquisibile con un consumo moderato di bevande alcoliche può essere ottenuto attraverso altre e più importanti modifiche dello stile di vita, quali l'aumento del consumo di frutta e verdura e del livello di attività fisica, atteggiamenti che non solo non comportano alcun rischio per altre patologie, ma migliorano lo stato generale di salute.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbott L, Nadler J, Rude RK. Magnesium deficiency in alcoholism: possible contribution to osteoporosis and cardiovascular disease in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 1994. 18(5): p. 1076-82.
2. Abukhadir SS, Mohamed N, Mohamed N. Pathogenesis of alcohol-induced osteoporosis and its treatment: a review. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 1601-1610.
3. *Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Non-communicable Disease 2008-2013* (OMS, 2008).
4. ADA Standard of medical care in diabetes 2010. American Diabetes Association in *Diabetes Care*, vol 33, supp 1, January 2010.
5. Agabio R, Mereu A, Contu P, et al. Unawareness of Alcoholic Content of Alcopops among 13-Year Old Italian Teenagers. *J Alcoholism & Drug Dependence* 2013; 2.
6. Agewall S, Wright S, Dougherty RN, et al. Does a glass of red wine improve endothelial function? *Eur Heart J* 2000; 21: 74-78.
7. Agim, ZS & Cannon JR. Dietary Factors in the Etiology of Parkinson's Disease *BioMed Res Int* 2015; 2015:672838
8. Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proc Nutr Soc.* 2006; 65:278-90
9. Albert CM, Manson JE, Cook NR, et al. Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians. *Circulation* 1999; 100: 944-950.
10. Alkerwi A, Boutsen M, Vaillant M, et al. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis* 2009; 204: 624-635.
11. Anderson P, Braddick F, Reynolds J & Gual A eds. (2013) *Alcohol Policy in Europe: Evidence from AMPHORA*. 2nd ed. The AMPHORA project. ISBN: 978-84-695-7411-9 Available online: <http://www.amphoraproject.net>
12. Anderson P, Gual A, Colom J. Alcohol and Primary Health Care: Clinical Guidelines on Identification and Brief Interventions. 2005. http://www.gencat.cat/salut/phepa/units/phepa/pdf/cg_1.pdf
13. Anderson P, Scafato E, Galluzzo L. VINTAGE project Working Group. Alcohol and older people from a public health perspective. *Ann Ist Super Sanita* 2012; 48 (3): 232-47.
14. Anderson P, Scafato E. Alcohol and older people – a public health perspective. Report for the VINTAGE project. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010.

15. Anderson P. Alcohol less is better – Report of the WHO European Conference Health, Society and Alcohol. Paris 12-14 december 1995; Copenhagen: World Health Organization; 1996 http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/79406/EUR_ICP_ALDT_94_03_CN01.pdf; ultima consultazione 19/02/2014.
16. Andreasson, R, Jones AW. The life and work of Erik M. P. Widmark. *Am J Forensic Med Pathol*, 1996. 17(3): 177-90.
17. Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 542-55.
18. Anttila T, Helkala EL, Viitanen M. et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ* 2004; 329: 539.
19. Arntzen KA, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Moderate wine consumption is associated with better cognitive test results: a 7 year follow up of 5033 subjects in the Tromso Study. *Acta Neurol Scand Suppl* 2010; 23-9.
20. Arora S, Baraona E, Lieber CS. Alcohol levels are increased in social drinkers receiving ranitidine. *Am J Gastroenterol*, 2000. 95(1): 208-13.
21. Arteel G, Marsano L, Mendez C, et al. Advances in alcoholic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 625-647
22. Arts IC. Hollman PC. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 317S-25S.
23. Au Yeung SL, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Evaluation of moderate alcohol use and cognitive function among men using a Mendelian randomization design in the Guangzhou biobank cohort study. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 1021-8.
24. Baer JS, Sampson PD, Barr HM, et al., A 21-year longitudinal analysis of the effects of pre-natal alcohol exposure on young adult drinking. *Arch Gen Psychiatry*, 2003. 60(4): 377-85.
25. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, et al. Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Res Health* 2001; 25: 263-70.
26. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 85: 1700-5.
27. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 301-8.
28. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2015; 112 (3), pp. 580-593.
29. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 2123-2132.
30. Baraona E, Lieber CS. Alcohol and lipids. *Recent Dev Alcohol*. 1998; 14:97-134.
31. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005; 115: 209-18.
32. Behrens G, Leitzmann MF, Sandin S, et al. The association between alcohol consumption and mortality: the Swedish women's lifestyle and health study. *Eur J Epidemiol*. 2011 Feb;26(2):81-90
33. Bell RA, Mayer-Davis EJ, Martin MA, et al. Associations between alcohol consumption

- and insulin sensitivity and cardiovascular disease risk factors: the Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1630-1636.
34. Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E, et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ*. England; 2017; 356:j909.
 35. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol* 2012; 23: 2235-44.
 36. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med* 2008; 121: 406-418.
 37. Bergmann MM, Rehm J, Klipstein-Grobusch K, et al. The association of pattern of lifetime alcohol use and cause of death in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. *Int J Epidemiol*. 2013 Dec;42(6):1772-90.
 38. Beulens JW, Algra A, Soedamah-Muthu SS, et al. SMART Study Group: Alcohol consumption and risk of recurrent cardiovascular events and mortality in patients with clinically manifest vascular disease and diabetes mellitus: the Second Manifestations of ARterial (SMART) disease study. *Atherosclerosis* 2010; 212: 281-286.
 39. Beulens JW, van Beers RM, Stolk RP, et al. The effect of moderate alcohol consumption on fat distribution and adipocytokines. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 60-66.
 40. Beulens JW, van der Schouw YT, Bergmann MM, et al. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes in European men and women: influence of beverage type and body size. The EPIC-InterAct study. *J Intern Med* 2012; 272: 358-370.
 41. Bierut LJ, Agrawal A, Bucholz KK, et al. A genome-wide association study of alcohol dependence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(11):5082-7.
 42. Bjørneboe GE, Johnsen J, Bjørneboe A, et al. Diminished serum concentration of vitamin E in alcoholics. *Ann Nutr Metab*, 1988. 32(2): 56-61.
 43. Bjørneboe GE, Johnsen J, Bjørneboe A, et al. Effect of alcohol consumption on serum concentration of 25-hydroxyvitamin D3, retinol, and retinol-binding protein. *Am J Clin Nutr*, 1986. 44(5): 678-82.
 44. Bjørneboe GE, Johnsen J, Bjørneboe A, et al. Effect of heavy alcohol consumption on serum concentrations of fat-soluble vitamins and selenium. *Alcohol Alcohol Suppl*, 1987. 1: 533-7.
 45. Blackwelder WC, Yano K, Rhoads GG, et al. Alcohol and mortality: the Honolulu Heart Study. *Am J Med*. 1980 Feb;68(2):164-9.
 46. Blakemore SJ, Robbins TW. Decision-making in the adolescent brain, *Nature Reviews Neuroscience*, 2012, 15:1184–1191.
 47. Blot WJ. Alcohol and cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 2119s-23s.
 48. Bobak M, Malyutina S, Horvat P, et al. Alcohol, drinking pattern and all-cause, cardiovascular and alcohol-related mortality in Eastern Europe. *Eur J Epidemiol*. 2016 Jan;31(1):21-30.
 49. Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C, et al. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *Int J Cancer* 2006; 119: 884-7.
 50. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7: 149-56.
 51. Bold J. Considerations for the diagnosis and management of sulphite sensitivity. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012; 5: 3-6.

52. Bologna E, Orsini S. L'uso e l'abuso di alcol in Italia – Anno 2012. Statistica Report. Roma: Istituto Nazionale di Statistica; 2014. http://www.istat.it/it/files/2014/04/alcol_2013_DEF_rev.pdf?title=Uso+e+abuso+di+alcol+++09%2Fapr%2F2014+-+Testo+integrale.pdf
53. Bonnet F, Disse E, Laville M, et al. Moderate alcohol consumption is associated with improved insulin sensitivity, reduced basal insulin secretion rate and lower fasting glucagon concentration in healthy women. *Diabetologia* 2012; 55: 3228-3237.
54. Bosmia AN, Griessenauer CJ, Tubbs RS. Vodka eyeballing: a potential cause of ocular injuries. *J Inj Violence Res*, 2014. 6(2): p. 93-4.
55. Boyle P, Autier P, Bartelink H, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version. *Ann Oncol*, 14, 2003; 973-1005.
56. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011; 22: 342:d636.
57. Broe GA, Creasey H, Jorm AF, et al. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption. *Aust N Z J Public Health* 1998; 22: 621-3.
58. Brooks PJ, Enoch MA, Goldman D, et al. The alcohol flushing response: an unrecognized risk factor for esophageal cancer from alcohol consumption. *PLoS Med* 2009; Mar 24; 6(3):e50.
59. Brown SA, Tapert SF, Granholm E, et al. Neurocognitive functioning of adolescents: effects of protracted alcohol use. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000; 24(2):164-71.
60. Buja A, Scafato E, Sergi G, et al. Alcohol consumption and metabolic syndrome in the elderly: results from the Italian longitudinal study on aging. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 297-307.
61. Buykx P, Li J, Gavens L, Hooper L, et al. Public awareness of the link between alcohol and cancer in England in 2015: A population-based survey. *BMC Public Health* 2016; 16 (1), art. no. 1194,
62. Caballeria J, Frezza M, Hernández-Muñoz R et al. Gastric origin of the first-pass metabolism of ethanol in humans: effect of gastrectomy. *Gastroenterology*, 1989. 97(5): p. 1205-9.
63. Carlsson S, Hammar N, Grill V, et al. Alcohol consumption and the incidence of type 2 diabetes: a 20-year follow-up of the Finnish twin cohort study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2785-2790.
64. Carlsson S, Hammar N, Grill V. Alcohol consumption and type 2 diabetes meta-analysis of epidemiological studies indicates a U-shaped relationship. *Diabetologia* 2005; 48: 1051-1054.
65. Carnovale E, Marletta L. Tabelle di composizione degli alimenti – aggiornamento 2000. Istituto Nazionale della Nutrizione. Milano: EDRA, 2000.
66. Cederbaum AI. Alcohol metabolism *Clin Liver Dis*. 2012; 16: 667–685
67. Chamorro AJ, Torres JL, Mirón-Canelo JA, et al. Systematic review with meta-analysis: the I148M variant of patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene (PNPLA3) is significantly associated with alcoholic liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014. [Epub ahead of print]
68. Chan KK, Chiu KC, Chu LW. Association between alcohol consumption and cognitive im-

- pairment in Southern Chinese older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 1272-9.
69. Chan LN, Anderson GD Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (Alcohol). *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 1115-1136
 70. Chavassieux P, Serre CM, Vergnaud P, et al. *In vitro* evaluation of dose-effects of ethanol on human osteoblastic cells. *Bone Miner* 1993; 22: 95-103.
 71. Chen JR, Lazarenko OP, Haley RL, et al. Ethanol impairs estrogen receptor signaling resulting in accelerated activation of senescence pathways, whereas estradiol attenuates the effects of ethanol in osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 221-230.
 72. Chen JR, Lazarenko OP, Shankar K, et al. A role for ethanol-induced oxidative stress in controlling lineage commitment of mesenchymal stromal cells through inhibition of Wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1117-1127.
 73. Chen JR, Shankar K, Nagarajan S, et al. Protective effects of estradiol on ethanol-induced bone loss involve inhibition of reactive oxygen species generation in osteoblasts and downstream activation of the extracellular signal-regulated kinase/signal transducer and activator of transcription 3/receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand signaling cascade. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 50-59.
 74. Chen Y, Whetstone HC, Lin AC, et al. Beta-catenin signaling plays a disparate role in different phases of fracture repair: implications for therapy to improve bone healing. *PLoS Med* 2007; 4: e249.
 75. Chen YJ, Chen C, Wu DC, et al. Interactive effects of lifetime alcohol consumption and alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms on esophageal cancer risks. *Int J Cancer* 2006; 119: 2827-31.
 76. Cherbuin N, Reglade-Meslin C, Kumar R, et al. Risk factors of transition from normal cognition to mild cognitive disorder: the PATH through Life Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28: 47-55.
 77. Chiuve SE, Rimm EB, Mukamal KJ, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk sudden cardiac death in women. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1374-1380.
 78. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004; 140: 603-13.
 79. Ciccarone E, Di Castelnuovo A, Salcuni M, et al. A high-score Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of peripheral arterial disease in Italian patients with Type 2 diabetes. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1744-1752.
 80. Cirmanova V, Bayer M, Starka L, et al. The effect of leptin on bone: an evolving concept of action. *Physiol Res* 2008; 57: S143-151.
 81. Clegg ME, Shafat A. The effect of agar jelly on energy expenditure, appetite, gastric emptying and glycaemic response. *Eur J Nutr*, 2014. 53(2): 533-9.
 82. Clugston RD, Blaner WS. The adverse effects of alcohol on vitamin A metabolism. *Nutrients*, 2012. 4(5): 356-71.
 83. Colditz GA, Giovannucci E, Rimm EB, et al. Alcohol intake in relation to diet and obesity in women and men. *Am J Clin Nutr*, 1991. 54(1): 49-55.
 84. Conigrave KM, Hu BF, Camargo CA et al. A prospective study of drinking patterns in relation to risk of type 2 diabetes among men. *Diabetes* 2001; 50: 2390-2395.
 85. Consumo di alcol. Roma: Università Cattolica del Sacro Cuore; 2013. (Rapporto Osserva-

- salute 2012).
86. Conte D, Corsetti M, Colli A, et al. Iron-related indexes in chronic alcoholics. Effect of alcohol withdrawal. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1998. 30(5): 534-8.
 87. Cooper C, Bebbington P, Meltzer H, et al. Alcohol in moderation, premorbid intelligence and cognition in older adults: results from the Psychiatric Morbidity Survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1236-9.
 88. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, et al. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 1999; 94: 1551-73.
 89. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, et al. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1998; 33: 381-392
 90. Corrao G, Zambon A, Bagnardi V, et al. Nutrient intakes, nutritional patterns and the risk of liver cirrhosis: an explorative case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(9):861-9.
 91. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, et al. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1339-1347
 92. Dai J, Lin D, Zhang J, et al. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. *J Clin Invest* 2000; 106: 887-895.
 93. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 366: 1784-93.
 94. Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, et al. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 2559-2562.
 95. De Bellis MD, Clark DB, Beers SR, et al. Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *Am J Psychiatry*. 2000 May;157(5):737-44.
 96. De Bellis MD, Narasimhan A, Thatcher DL, et al. Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 Sep;29(9):1590-600.
 97. Dell'Agli M, Buscialà A, Bosisio E. Vascular effects of wine polyphenols. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 593-602.
 98. Della Valle E, Stranges S, Trevisan M, et al. Drinking habits and health in Northern Italian and American men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 115-122.
 99. Demrow HS, Slane PR, Folts JD. Administration of wine and grape juice inhibits in vivo platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 1995; 91: 1182-8.
 100. Dettling A, Fischer F, Böhler S, et al. Ethanol elimination rates in men and women in consideration of the calculated liver weight. *Alcohol* 2007; 41(6): 415-20.
 101. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med*. 2006 Dec 11-25;166(22):2437-45.
 102. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105: 2836-2844.
 103. Djoussè L, Levy D, Murabito JM, et al. Alcohol consumption and risk of intermittent claudication in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2000; 102: 3092-3097.

104. Doll R, Peto R, Hall E, et al. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994 Oct 8;309(6959):911-8.
105. Downer B, Zanjani F, Fardo DW. The relationship between midlife and late life alcohol consumption, APOE e4 and the decline in learning and memory among older adults. *Alcohol Alcohol* 2014; 49: 17-22.
106. Duarte J, Andriambeloson E, Diebolt M, et al. Wine polyphenols stimulate superoxide anion production to promote calcium signaling and endothelial-dependent vasodilatation. *Physiol Res* 2004; 53: 595-602.
107. Dubowski KM. Absorption, distribution and elimination of alcohol: highway safety aspects. *J Stud Alcohol Suppl* 1985. 10: 98-108.
108. Duell EJ, Sala N, Travier N, et al. Genetic variation in alcohol dehydrogenase (ADH1A, ADH1B, ADH1C, ADH7) and aldehyde dehydrogenase (ALDH2), alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) Cohort. *Carcinogenesis* 2012; 33 (2), pp. 361-367.
109. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *American Journal of Clinical Nutrition* 2011; 94 (5), pp. 1266-1275.
110. Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Sex differences in the association between alcohol consumption and cognitive performance. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging*. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 405-12.
111. Dyer AR, Stamler J, Paul O, et al. Alcohol consumption and 17-year mortality in the Chicago Western Electric Company study. *Prev Med*. 1980 Jan;9(1):78-90.
112. Eagon PK. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. *World J Gastroenterol* 2010; 21:1377-84
113. EASL Clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *European Association for the Study of Liver J Hepatol* 2012; 52: 399-420
114. Eden T. Effects of Alcohol. *Prov Med J Retrospect Med Sci* 1844; Mar 23; 7(182): 493.
115. Edenberg H. The genetics of alcohol metabolism. *Alcohol Res and Health* 2007; 30: 5-13.
116. Edenberg HJ, Xuei X, Chen HJ, et al. Association of alcohol dehydrogenase genes with alcohol dependence: a comprehensive analysis. *Hum Mol Genet*. 2006;15 (9):1539
117. ESPAD Indagine Europea 2012 (https://www.epid.ifc.cnr.it/index.php?option=com_content&view=article&id=106&Itemid=196)
118. Esti M, Airolaa RLG, Moneta E, et al. Qualitative data analysis for an exploratory sensory study of grechetto wine. *Anal Chim Acta* 2010; 660, 1/2 : 63-67.
119. *EU strategy to support Member States in reducing alcohol-related harms*" (Commissione Europea, 2006)
120. Fabsitz RR, Sidawy AN, Go O, et al. Prevalence of peripheral arterial disease and associated risk factors in American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 330-338.
121. Fairweather-Tait SJ, Skinner J, Guile GR, et al. Diet and bone mineral density study in postmenopausal women from the TwinsUK registry shows a negative association with a traditional English dietary pattern and a positive association with wine. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1371-1375.

- 122.Fals-Stewart W, Bates ME. The neuropsychological test performance of drug-abusing patients: an examination of latent cognitive abilities and associated risk factors. *Exp Clin Psychopharmacol* 2003; 11: 34-45.
- 123.Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011; 22: 1958-72.
- 124.Fernandes I, Pérez-Gregorio R, Soares S, et al. Wine Flavonoids in Health and Disease Prevention. *Molecules* 2017; 22:2
- 125.Ferrari P, Licaj I, Muller DC, et al. Lifetime alcohol use and overall and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) study. *BMJ Open*. 2014 Jul 3;4(7):e005245.
- 126.Ferrarini R, Carbognin C, Casarotti EM, et al. The emotional response to wine consumption, *Food Qual Prefer* 2010; 21(7): 720–725.
- 127.Ferreira MP Willoughby D. Alcohol consumption: the good, the bad, and the indifferent. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2008; 33(1): 12-20.
- 128.Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell et al. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research & Theory* 2006; Volume 14 (2): 1-31
- 129.Fiorentino DD, Moskowitz H. Breath alcohol elimination rate as a function of age, gender, and drinking practice. *Forensic Sci Int*, 2013; 233(1-3): 278-82.
- 130.Foltin RW, TH Kelly, Fischman MW. Ethanol as an energy source in humans: comparison with dextrose-containing beverages. *Appetite*, 1993; 20(2): 95-110.
- 131.Foppa M, Fuchs FD, Preissler L, et al. Red wine with the noon meal lowers post-meal blood pressure: a randomized trial in centrally obese, hypertensive patients. 2002; 63: 247-251
- 132.Franke A, Harder H, Orth AK et al. Postprandial walking but not consumption of alcoholic digestifs or espresso accelerates gastric emptying in healthy volunteers. *J Gastrointest Liver Dis*, 2008; 17: 27-31.
- 133.Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, et al. Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the US.: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2954-2959.
- 134.Fremont L, Belguendouz L, Delpal S. Antioxidant activity of resveratrol and alcohol-free wine polyphenols related to LDL oxidation and polyunsaturated fatty acids. *Life Sci* 1999; 64: 2511-21.
- 135.Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner, SA, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 657-67.
- 136.Frezza M, di Padova C, Pozzato G, et al. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med*, 1990; 322(2): 95-9.
- 137.Friedman LA, Kimball AW. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol*. 1986 Sep;124(3):481-9.
- 138.Friesema IH, Zwietering PJ, Veenstra MY, et al. Alcohol intake and cardiovascular disease and mortality: the role of pre-existing disease. *J Epidemiol Community Health*. 2007 May;61(5):441-6.

- 139.Friesema IH, Zwietering PJ, Veenstra MY, et al. The effect of alcohol intake on cardiovascular disease and mortality disappeared after taking lifetime drinking and covariates into account. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 Apr;32(4):645-51.
- 140.Fujii W, Hori H, Yokoo Y, et al. Beer congener stimulates gastrointestinal motility via the muscarinic acetylcholine receptors. *Alcohol Clin Exp Res*, 2002; 26(5): 677-81.
- 141.Fujita N, Takei Y. Alcohol consumption and metabolic syndrome. *Hepatol Res* 2011; 41: 287-295.
- 142.Ganguli M, Vander Bilt J, Saxton JA, et al. Alcohol consumption and cognitive function in late life: a longitudinal community study. *Neurology* 2005; 65: 1210-7.
- 143.Ganry O, Baudoin C, Fardellone P. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: the EPIDOS Study. *Epidemiologie de l'Osteoporose. Am J Epidemiol* 2000; 151: 773-780.
- 144.Garcia AM, Ramon-Bou N, Porta M. Isolated and joint effects of tobacco and alcohol consumption on risk of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 577-86.
- 145.Garcia-Diaz AM, Marchena PJ, Toril J, et al. Alcohol consumption and outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2011; 54: 1081-1087.
- 146.Gea A, Bes-Rastrollo M, Toledo E, et al. Mediterranean alcohol-drinking pattern and mortality in the SUN Project: a prospective cohort study. *Brit. J. Nutr* 2014; 111(10): 1871-80.
- 147.Ghiselli A, Scaccini C, Moderato consumo di vino e rischio cardiovascolare, *Boll. SINU*, 1999; IV n.3: 6-8.
- 148.Giancola PR, Shoal GD, Mezzich AC. Constructive thinking, executive functioning, antisocial behavior, and drug use involvement in adolescent females with a substance use disorder. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2001; 9(2):215-27.
- 149.Gillman MW, Cook NR, Evans DA, et al. Relationship of alcohol intake with blood pressure in young adults. *Hypertension* 1995; 25: 1106-1110.
- 150.Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 925-43.
- 151.*Global strategy to reduce the harmful use of alcohol* (OMS, 2010)
- 152.Gnagnarella P, Salvini S, Parpinel M. Banca Dati di Composizione degli Alimenti per Studi Epidemiologici in Italia. Istituto Europeo di Oncologia, 2008.
- 153.Goddings AL, Mills KL, Clasen LS, et al. The influence of puberty on subcortical brain development. *NeuroImage* 2013 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.073>, accessed 15 February 2014).
- 154.Goldberg RJ, Burchfiel CM, Reed DM, et al. A prospective study of the health effects of alcohol consumption in middle-aged and elderly men. The Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1994 Feb;89(2):651-9.
- 155.Gonzalez FJ. Role of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress: studies with CYP2E1. *Mutat Res* 2005; 69(1-2): 101-10.
- 156.Gordon T, Kannel WB. Drinking and mortality. The Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1984 Jul;120(1):97-107.
- 157.Gorelik S, Ligumski M, Kohen R, et al. The stomach as a "bioreactor": when red meat meets red wine. *J. Agric. Food Chem*. 2008; 56: 5002-5007
- 158.Goulden R. Moderate Alcohol Consumption Is Not Associated with Reduced All-cause

- Mortality. *Am J Med.* 2016 Feb;129(2):180-186.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.013. Epub 2015 Oct 30.
159. Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, et al. Review article: alcoholic liver disease – pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol & Therap* 2006; 24: 1151-1161
 160. Gruchow HW, Sobocinski KA, Barboriak JJ, et al. Alcohol consumption, nutrient intake and relative body weight among US adults. *Am J Clin Nutr* 1985; 42(2): 289-95.
 161. Grujic-Milanovic J, Miloradovic Z, Jovovic D, et al. The red wine polyphenol, resveratrol improves hemodynamics, oxidative defence and aortal structure in essential and malignant hypertension. *Journal of Functional Foods* 2017; 34, pp. 266-276.
 162. Gu JW, Bailey AP, Sartin A, et al. Ethanol stimulates tumor progression and expression of vascular endothelial growth factor in chick embryos. *Cancer* 2005; 103: 422-31.
 163. Gupta AM, Baraona E, Lieber CS. Significant increase of blood alcohol by cimetidine after repetitive drinking of small alcohol doses. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19(4): 1083-7.
 164. Gupta S, Warner J. Alcohol-related dementia: a 21st-century silent epidemic? *Br J Psychiatry* 2008; 193: 351-3.
 165. Haber PS, Gentry RT, Mak KM, et al. Metabolism of alcohol by human gastric cells: relation to first-pass metabolism. *Gastroenterology*, 1996. 111(4): p. 863-70.
 166. Hagan KA, Munger KL, Ascherio A, Grodstein, F. Epidemiology of major neurodegenerative diseases in women: Contribution of the nurses' health study. *American Journal of Public Health* 2016; 106 (9), pp. 1650-1655.
 167. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87: 1234-45.
 168. Hart CL, Smith GD. Alcohol consumption and mortality and hospital admissions in men from the Midspan collaborative cohort study. *Addiction*. 2008 Dec;103(12):1979-86.
 169. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, et al. Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 696-703.
 170. Heikkinen N, Niskanen E, Könönen M, et al. Alcohol consumption during adolescence is associated with reduced grey matter volumes. *Addiction* 2017; 112 (4), pp. 604-613
 171. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 381-6.
 172. Hibell B, Guttormsson U, Ahlström S, et al. The 2011 ESPAD report substance use among students in 36 European countries; 2012. http://www.espad.org/Uploads/ESPAD_reports/
 173. Hill TP, Taketo MN, Birchmeier W, et al. Canonical Wnt/ β -catenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes. *Dev Cell* 2005; 8: 727-738.
 174. Himes R, Wezeman FH, Callaci JJ. Identification of novel bone-specific molecular targets of binge alcohol and ibandronate by transcriptome analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 1167-1180.
 175. Hodge AM, English DR, O'Dea K, et al. Alcohol intake, consumption pattern and beverage type, and the risk of Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 690-697.
 176. Hoek JB, Cahill A, Pastorino JG. Alcohol and mitochondria: a dysfunctional relationship *Gastroenterology* 2002; 122: 2049-63.

- 177.Hogenkamp PS, Benedict C, Sjogren P, et al. Late-life alcohol consumption and cognitive function in elderly men. *Age (Dordr)* 2014; 36: 243-9.
- 178.Hoidrup S, Gronbaek M, Gottschau A, et al. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. *Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. Am J Epidemiol* 1999; 149: 993-1001.
- 179.Holahan CJ, Schutte KK, Brennan PL, et al. Episodic Heavy Drinking and 20-year total mortality among late-life moderate drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38(5):1432-8.
- 180.Holahan CJ, Schutte KK, Brennan PL, et al. Late-life alcohol consumption and 20-year mortality. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010 Nov;34(11):1961-71.
- 181.Holt S. Observations on the relation between alcohol absorption and the rate of gastric emptying. *Can Med Assoc J* 1981; 124(3): 267-77, 297.
- 182.Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 211-219.
- 183.Hunt JN, Cash R, Newland P. Energy density of food, gastric emptying, and obesity. *Lancet* 1975; 2(7941): 905-6.
- 184.Hunt JN, JL Smith, Jiang CL. Effect of meal volume and energy density on the gastric emptying of carbohydrates. *Gastroenterology* 1985; 89(6): 1326-30.
- 185.Hvidtfeldt UA, Tolstrup JS, Jakobsen MU, et al. Alcohol intake and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Circulation* 2010; 121: 1589-1597.
- 186.IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 44: Alcohol drinking. IARC, Lyon, France 1988
- 187.IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 96: Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. IARC, Lyon, France 2010
- 188.Iber FL. The effect of fructose on alcohol metabolism. *Arch Intern Med* 1977; 137(9): 1121.
- 189.ICSI - Institute for Clinical Systems Improvement. Hypertension diagnosis and treatment. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2008.
- 190.Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, et al. To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and past smoking related to bone mineral density in elderly women? *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 536-544.
- 191.Imhof A, Froehlich M, Brenner H, et al. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001; 357: 763-767.
- 192.Imhof A, Woodward M, Doering A, et al. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J* 2004; 25: 2092-2100.
- 193.Islami F, Fedirko V, Tramacere I, et al. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2011; 129: 2473-84.
- 194.ISTAT. Indagine Multiscopo- Aspetti della vita quotidiana (2012)
- 195.Istituto Nazionale per gli Alimenti e la Nutrizione. Linee guida per una sana alimentazione italiana. Roma: Ministero delle Politiche Agricole e Forestali, INRAN; 2003. http://www.inran.it/files/download/linee_guida/lineeguida_intro.pdf; ultima consultazione 19/02/2014.
- 196.Jackson VA, Sesso HD, Buring JE, et al. Alcohol consumption and mortality in men with preexisting cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1189-1193.

197. Jayasekara H, English DR, Room R, et al. Alcohol consumption over time and risk of death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2014 May 1;179(9):1049-59.
198. Jequier E. Alcohol intake and body weight: a paradox. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(2): 173-4.
199. Jimenez M, Chiuve SE, Glynn RJ, et al. Alcohol consumption and risk of stroke in women. *Stroke* 2012; 43: 939-945.
200. Johnson RD, Horowitz M, Maddox AF, et al. Cigarette smoking and rate of gastric emptying: effect on alcohol absorption. *BMJ* 1991; 302(6767): 20-3.
201. Jones AW, Jonsson KA, Kechagias S. Effect of high-fat, high-protein, and high-carbohydrate meals on the pharmacokinetics of a small dose of ethanol. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(6): 521-6.
202. Jones AW, Neri A. Age-related differences in blood ethanol parameters and subjective feelings of intoxication in healthy men. *Alcohol Alcohol* 1985; 20(1): 45-52.
203. Jones AW. Evidence-based survey of the elimination rates of ethanol from blood with applications in forensic casework. *Forensic Science International* 2010; 200 (1-3), pp. 1-20.
204. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; 302(7836): 999-1001.
205. Joosten MM, Beulens JW, Kersten S, et al. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. *Diabetologia* 2008; 51: 1375-1381.
206. Jung MK, Callaci JJ, Lauing KL, et al. Alcohol exposure and mechanisms of tissue injury and repair. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 392-399.
207. Kalant H. Effects of food and body composition on blood alcohol curves. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24(4): 413-4.
208. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 867-879.
209. Karatzi K, Karatzis E, Papamichael C, et al. Effects of red wine on endothelial function: post-prandial studies vs clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 744-750.
210. Karatzi K, Papamichael C, Aznaouridis K, et al. Constituents of red wine other than alcohol improve endothelial function in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2004; 15: 485-490.
211. Kechagias S, Jönsson KA, Norlander B, et al. Low-dose aspirin decreases blood alcohol concentrations by delaying gastric emptying. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997. 53(3-4): p. 241-6.
212. Kelly SJ, Day N, Streissguth AP. Effects of prenatal alcohol exposure on social behavior in humans and other species. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22(2): 143-9.
213. Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Jeandel C, et al. Alcohol consumption in midlife and cognitive performance assessed 13 years later in the SU.VI.MAX 2 cohort. *PLoS One* 2012; 7: e52311.
214. Kiechl S, Willeit J, Poewe W, et al. Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study). *BMJ* 1996; 313: 1040-1044.
215. Kim JW, Lee DY, Lee BC, et al. Alcohol and cognition in the elderly: a review. *Psychiatry Investig* 2012; 9: 8-16.
216. Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, et al. Effect of moderate alcoholic beverage consump-

- tion on insulin sensitivity in insulin-resistant, nondiabetic individuals. *Metabolism* 2009; 58: 387-392.
217. Klatsky AL, Friedman CD, Siegel AB: Alcohol consumption before myocardial infarction: results from the Kaiser-Permanente epidemiologic study of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1974 81 (3): 294-301
 218. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA. The relationship between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente study. *Circulation* 1986; 73: 628-636.
 219. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies. *Diabetes Care* 2015; 38: 1804-12
 220. Kondo Y, Torii K, Itoh Z et al. Erythromycin and its derivatives with motilin-like biological activities inhibit the specific binding of ¹²⁵I-motilin to duodenal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 150(2): 877-82.
 221. Koop DR. Oxidative and reductive metabolism by cytochrome P450 2E1. *FASEB J* 1992; 6(2): 724-30.
 222. Koppes LJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, et al. Moderate Alcohol Consumption Lowers the Risk of Type 2 Diabetes A meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005; 28: 719-725.
 223. Korte JE, Brennan P, Henley SJ, et al. Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 496-506.
 224. Kouda K, Iki M, Fujita Y, et al. Alcohol intake and bone status in elderly Japanese men: baseline data from the Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study. *Bone* 2011; 49: 275-280.
 225. Kozararevic D, McGee D, Vojvodic N, et al. Frequency of alcohol consumption and morbidity and mortality: The Yugoslavia Cardiovascular Disease Study. *Lancet*. 1980 Mar 22;1(8169):613-6
 226. Kwo PY, Ramchandani VA, O'Connor S, et al., Gender differences in alcohol metabolism: relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. *Gastroenterology* 1998; 115(6): 1552-7.
 227. Lachenmeier DW, Przybylski MC, Rehm J. Comparative risk assessment of carcinogens in alcoholic beverages using the margin of exposure approach. *Int J Cancer* 2012; 131: E995-1003.
 228. Lachenmeier DW, Salaspuro M. ALDH2-deficiency as genetic epidemiologic and biochemical model for the carcinogenicity of acetaldehyde. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2017; 86, pp. 128-136.
 229. Lachenmeier DW. Safety evaluation of topical applications of ethanol on the skin and inside the oral cavity. *J Occup Med Toxicol* 2008; 3: 26.
 230. Lamminpää A, Vilska J, Korri UM, et al. Alcohol intoxication in hospitalized young teenagers. *Acta Paediatr*. 1993; 82(9):783-8.
 231. Lands WE, Zakhari S. The case of the missing calories. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(1): 47-8.
 232. Lands WE. A review of alcohol clearance in humans. *Alcohol* 1998; 15(2): 147-60.

233. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Alcohol intake and insulin levels. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 909-916.
234. Leclercq C, Molinaro MG, Piccinelli R, et al. Dietary intake exposure to sulphites in Italy- analytical determination of sulphite-containing foods and their combination into standard meals for adults and children. *Food Addit Contam* 2000; 17: 979-89.
235. Lee SL, Chau GY, Yao CT, et al. Functional assessment of human alcohol dehydrogenase family in ethanol metabolism: significance of first-pass metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30(7): 1132-42.
236. Legge 08.11.2012, n.189. DL sanità: la legge di conversione del decreto Balduzzi. Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. *Gazzetta Ufficiale* n. 263, del 10 novembre 2012.
237. Legge 29 luglio 2010, n. 120. Disposizioni in materia di sicurezza stradale. *Gazzetta Ufficiale* n. 175, del 29 luglio 2010.
238. Leong DP, Smyth A, Teo KK, et al. Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: observations from 52 countries in the INTERHEART case-control study. *Circulation*, 2014; Jun 130(5): 390-8
239. Lester MR. Sulfite sensitivity: significance in human health. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 229-32.
240. Levis S, Lagari VS. The role of diet in osteoporosis prevention and management. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10: 296-302.
241. Levitt MD, Furne J, DeMaster E. First-pass metabolism of ethanol is negligible in rat gastric mucosa. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997; Apr;21(2):293-7.
242. Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997b; 77(2): 517-44.
243. Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med*. 1995 Oct 19;333(16):1058-65.
244. Lieber CS. Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): the first 30 years (1968-1998)- a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23(6): 991-1007.
245. Lieber CS. Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and nonalcoholic liver diseases. *Adv Pharmacol* 1997a; 601-28
246. Lieber CS. The influence of alcohol on nutritional status. *Nutr Rev* 1988; 46(7): 241-54.
247. Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, et al. Inhibition of gastric emptying by acids depends on pH, titratable acidity, and length of intestine exposed to acid. *Am J Physiol* 1990; 259(6 Pt 1): G1025-30.
248. Lindblad P, Chow WH, Chan J, et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 1999; 42: 107-12.
249. Lindeman RD, Wayne SJ, Baumgartner RN, et al. Cognitive function in drinkers compared to abstainers in the New Mexico elder health survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1065-70.
250. Linderborg K, Salaspuro M, Vakevainen S A single sip of a strong alcoholic beverage causes exposure to carcinogenic concentrations of acetaldehyde in the oral cavity. *Food Chem Toxicol* 2011; 49: 2103-6.
251. Liu C, Russell RM, Seitz HK, et al. Ethanol enhances retinoic acid metabolism into polar metabolites in rat liver via induction of cytochrome P4502E1. *Gastroenterology* 2001; 120: 179-89.

- 252.Lobo E, Dufouil C, Marcos G, et al. Is there an association between low-to-moderate alcohol consumption and risk of cognitive decline? *Am J Epidemiol* 2010; 172: 708-16.
- 253.Lu Y, Cederbaum AI. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radic Biol Med* 2008; 44(5): 723-38.
- 254.Lucas DL, Brown RA, Wassef M, et al. Alcohol and the cardiovascular system. Research challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1916-1924.
- 255.Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, et al. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 540-6.
- 256.Luscombe-Marsh, ND, Seimon RV, Bollmeyer E, et al. Acute effects of oral preloads with increasing energy density on gastric emptying, gut hormone release, thermogenesis and energy intake, in overweight and obese men. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2013. 22(3): p. 380-90.
- 257.Maeda M, Nagawa H, Maeda T, et al. Alcohol consumption enhances liver metastasis in colorectal carcinoma patients. *Cancer* 1998; 83: 1483-8.
- 258.Malik P, Gasser RW, Kemmler G, et al. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 375-381.
- 259.Malinski MK, Sesso HD, Lopez-Jimenez F, et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease mortality in hypertensive men. *Arch Intern Med* 2004; 164: 623-628.
- 260.Mangili A. Alcol e lavoro. *G Ital Med Lav Erg* 2004; 26(3): 1-27.
- 261.Manzo-Avalos S, Saavedra-Molina A, Cellular and mitochondrial effects of alcohol consumption. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7(12): 4281-304.
- 262.Marinelli N, Fabbrizzi S, Alampi Sottini V, et al. Wine and alcohol. A semantic differential approach to consumption analysis in Tuscany, *Appetite* 2014; 75: 117-127
- 263.Marinelli N. Il consumo responsabile di alcol dei giovani in Toscana. Analisi delle caratteristiche del consumatore e studio sull'fattibilità di una strategia di marketing sociale. In: *Alcol e giovani. Disagio sociale, salute e competitività*. Franco Angeli, Milano 2011; 105-170.
- 264.Marmot M, Brunner E. Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U shaped curve. *BMJ* 1991; 303: 565-8.
- 265.Marmot MG, Rose G, Shipley MJ. Alcohol and mortality. *Lancet*. 1981 May 23;1(8230):1159.
- 266.Mascord D, Smith J, Starmer GA, et al., The effect of fructose on alcohol metabolism and on the [lactate]/[pyruvate] ratio in man. *Alcohol Alcohol* 1991; 26(1): 53-9.
- 267.Maudens KE, Patteet L, van Nuijs AL, et al. The influence of the body mass index (BMI) on the volume of distribution of ethanol. *Forensic Sci Int* 2014; 243C: 74-78.
- 268.Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, et al. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1-16.
- 269.Maurel DB, Jaffre C, Rochefort GY, et al. Low bone accrual is associated with osteocyte apoptosis in alcohol-induced osteopenia. *Bone* 2011; 49: 543-552.
- 270.McCarthy DM, Pedersen SL, Lobos EA, et al. ADH1B*3 and response to alcohol in African-Americans. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010; 34(7):1274-81.
- 271.McCaul KA, Almeida OP, Hankey GJ, et al. Alcohol use and mortality in older men and women. *Addiction*. 2010 Aug;105(8):1391-400.
- 272.McClain CJ, Van Thiel DH, Parker S, et al. Alterations in zinc, vitamin A, and retinol-binding protein in chronic alcoholics: a possible mechanism for night blindness and hypogonadism.

- Alcohol Clin Exp Res 1979; 3(2): 135-41.
273. McLernon DJ, Powell JJ, Jugdaohsingh R, et al. Do lifestyle choices explain the effect of alcohol on bone mineral density in women around menopause? *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1261-1269.
274. Meilgaard MC, Dalgliesh CE, Clapperton JF. Beer flavor terminology, *J Am Soc Brew Chem* 1979; 37: 47-52.
275. Mello T, Ceni E, Surrenti C, et al. Alcohol induced hepatic fibrosis: role of acetaldehyde. *Mol Aspects Med* 2007; 29: 17-21.
276. Mennella JA. Regulation of milk intake after exposure to alcohol in mothers' milk. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(4): 590-3.
277. Mian SR, McFadden KL, Valenstein PN, et al. Self-administered alcohol (vodka) enema causing severe colitis: case report and review. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(7): 922-6.
278. Mishima Y, Amano Y, Takahashi Y et al. Gastric emptying of liquid and solid meals at various temperatures: effect of meal temperature for gastric emptying. *J Gastroenterol* 2009; 44(5): 412-8.
279. Mizoi Y, Yamamoto K, Ueno Y, et al. Involvement of genetic polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenases in individual variation of alcohol metabolism. *Alcohol Alcohol* 1994; 29(6): 707-10.
280. Morton LM, Zheng T, Holford TR, et al. Alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis. *Lancet Oncol* 2005; 6: 469-76.
281. Mostofsky E, Burger MR, Schlaug G, et al. Alcohol and Acute Ischemic Stroke Onset: The Stroke Onset Study. *Stroke* 2010; 41: 1845-1849.
282. Mostofsky E, Mukamal KJ, Giovannucci EL, et al., Key findings on alcohol consumption and a variety of health outcomes from the nurses' health study. 2016 *American Journal of Public Health* 2016; 106 (9), pp. 1586-1591.
283. Mottaran E, Stewart SF, Rolla R, et al. Lipid peroxidation contributes to immune reactions associated with alcoholic liver disease. *Free Radic Biol Med*. 2002; 32: 38-45.
284. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003; 348: 109-118
285. Mukamal KJ, Girotra S, Mittleman MA. Alcohol consumption, atherosclerotic progression, and prognosis among patients with coronary artery bypass grafts. *Am Heart J* 2006; 151: 368-372.
286. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003; 289: 1405-13.
287. Mukamal KJ. Alcohol use and prognosis in patients with coronary heart disease. *Prev Cardiol* 2003; 6: 93-98.
288. Murgatroyd PR, Van De Ven ML, Goldberg GR, et al., Alcohol and the regulation of energy balance: overnight effects on diet-induced thermogenesis and fuel storage. *Br J Nutr* 1996; 75(1): 33-45.
289. Mushambi MC, Bailey SM, Trotter TN, et al. Effect of alcohol on gastric emptying in volunteers. *Br J Anaesth* 1993; 71(5): 674-6.
290. Napoli R, Cozzolino D, Guardasole V, et al. Red wine consumption improves insulin resistance but not endothelial function in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2005; 54: 306-313.

291. Natella F, Ghiselli A, Guidi A, et al. Red wine mitigates the postprandial increase of LDL susceptibility to oxidation. *Free Radic Biol Med* 2001; 30-9: 1036-1044.
292. Neafsey EJ, Collins MA. Moderate alcohol consumption and cognitive risk. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 465-84.
293. Neuhouwer ML. Dietary flavonoids and cancer risk: evidence from human population studies. *Nutr Cancer* 2004; 50: 1-7.
294. Niroomand F, Hauer O, Tiefenbacher CP, et al. Influence of alcohol consumption on restenosis rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty and stent implantation. *Heart* 2004; 90: 1189-1193.
295. Nischalke HD, Lutz P, Krämer B, et al. A common polymorphism in the NCAN gene is associated with hepatocellular carcinoma in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 [Epub ahead of print].
296. Noble AC, Arnold RA., Buechsenstein J et al. Modification of a Standardized System of Wine Aroma Terminology *Am. J. Enol. Vitic* 1987; 38: 143-146.
297. Nooyens, AC, Bueno-de-Mesquita HB, van Gelder BM. et al., Consumption of alcoholic beverages and cognitive decline at middle age: the Doetinchem Cohort Study. *Br J Nutr* 2014; 111: 715-23.
298. Notivol R, Carrio I, Cano L, et al. Gastric emptying of solid and liquid meals in healthy young subjects. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19(8): 1107-13.
299. Nova E, Baccan GC, Veses A, et al. Potential health benefits of moderate alcohol consumption: current perspectives in research. *Proc Nutr Soc.* 2012; 71: 307-315.
300. Nutt D, King LA, Saulsbury W, et al. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007; 369: 1047-53.
301. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376 : 112-123.
302. Oesterheld JR. A review of developmental aspects of cytochrome P450. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1998; 8(3):161-74.
303. Ogge LE, Gerhard Brohall MD, Carl JB, et al. Alcohol consumption in relation to metabolic regulation, inflammation, and adiponectin in 64-year-old caucasian women: a population-based study with a focus on impaired glucose regulation. *Diabetes Care* 2006; 29: 908-913.
304. Okaru AO, Abuga KO, Kibwage et al., Aflatoxin contamination in unrecorded beers from Kenya – A health risk beyond ethanol. *Food Control* 2017; 79, pp. 344-348.
305. O'Neill B, Williams AF, Dubowski KM. Variability in blood alcohol concentrations. Implications for estimating individual results. *J Stud Alcohol* 1983; 44(2): 222-30.
306. Orman ES, Odena G, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; Aug; 28 Suppl 1:77-84.
307. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 14-32.
308. Otaka M, Konishi N, Odashima M, et al. Effect of alcohol consumption on leptin level in serum, adipose tissue, and gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3066-3069.
309. Pai JK, Hankinson SE, Thadhani R, et al. Moderate alcohol consumption and lower levels of inflammatory markers in US men and women. *Atherosclerosis* 2006; 186: 113-120.

310. Paintner A, Williams AD, Burd L. Fetal alcohol spectrum disorders- implications for child neurology, part 1: prenatal exposure and dosimetry. *J Child Neurol* 2012; 27(2): 258-63.
311. Panza F, Frisardi V, Seripa D, et al. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or neuroprotective? *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27: 1218-38.
312. Parker MO, Evans AM, Brock AJ, et al. Moderate alcohol exposure during early brain development increases stimulus-response habits in adulthood. *Addict Biol* 2014; Aug 19. doi: 10.1111/adb.12176. [Epub ahead of print]
313. Paton A. Alcohol in the body. *BMJ* 2005; 330(7482): 85-7.
314. Patussi V, Biagini MR, Carloppi S. Metabolismo dell'alcol e patologia alcolcorrelata, in *Manuale di alcologia*: 48-51; Ed. Le Balze, 2000.
315. Pedrera-Zamorano JD, Lavado-Garcia JM, Roncero-Martin R, et al. Effect of beer drinking on ultrasound bone mass in women. *Nutrition* 2009; 25: 1057-1063.
316. Pelletier S, Vaucher E, Aider R, et al. Wine consumption is not associated with a decreased risk of alcoholic cirrhosis in heavy drinkers. *Alcohol & Alcoholism* 2002; 37: 618-621.
317. Pelucchi C, Galeone C, Tramacere I, et al. Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2012; 23: 1586-93.
318. Peters R, Beckett N, Geneva, M, et al. Sociodemographic and lifestyle risk factors for incident dementia and cognitive decline in the HYVET. *Age Ageing* 2009; 38: 521-7.
319. Peters R, Peters J, Warner J, et al. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing* 2008; 37: 505-12.
320. Peters R. The prevention of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 452-8.
321. Pflaum T, Hausler T, Baumung C, et al. Carcinogenic compounds in alcoholic beverages: an update. *Archives of Toxicology* 2016; 90 (10), pp. 2349-2367.
322. Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K. Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 366-375.
323. Pikkarainen PH, Räihä NC. Development of alcohol dehydrogenase activity in the human liver. *Pediatr Res*. 1967 May;1(3):165-8
324. Poli A, Marangoni F, Avogaro A, et al. Moderate alcohol use and health: a consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:487-504.
325. Potter JF, Beevers DG. Factors determining the acute pressor response to alcohol. *Clin Exp Hypertens* 1991; 13: 13-34.
326. Praud D, Rota M, Rehm J, et al. Cancer incidence and mortality attributable to alcohol consumption. *International Journal of Cancer* 2016; 138 (6), pp. 1380-1387.
327. Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control: results from the health survey for England 1998. *Hypertension* 2001; 38: 827-832.
328. Ramchandani VA, Kwo PY, Li TK. Effect of food and food composition on alcohol elimination rates in healthy men and women. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(12): 1345-50.
329. Ramchandani VA, O'Connor S. Studying alcohol elimination using the alcohol clamp method. *Alcohol Res Health* 2006; 29(4): 286-90.
330. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, et al. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1206-1213.
331. Raynard B, Balian A, Fallik D, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology*. 2002; 35: 635-8.

- 332.Rehm J, Baliunas D, Borges GL, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction* 2010; 10: 817-43.
- 333.Rehm J, Colin M, Svetlana P, et al. Global Burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol use disorders. *Lancet* 2009a; 373(9682): 2223-33.
- 334.Rehm J, Gmel G, Rehm MX, et al. What alcohol can do to European societies. In: Anderson P, Braddick F, Reynolds J & Gual A, editors. *Alcohol Policy in Europe: Evidence from AMPHORA*. 2nd ed. The AMPHORA project. 2013.
- 335.Rehm J, Kanteres F, Lachenmeier DW. Unrecorded consumption, quality of alcohol and health consequences. *Drug Alcohol Rev* 2010; 29: 426-36.
- 336.Rehm J, Mathers C, Popova S, et al., Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009b; 373: 2223-33.
- 337.Rehm J, Room R, Monteiro M, et al. Alcohol use. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL (Ed.). *Comparative quantification of health risks: Global and regional burden of disease due to selected major risks factors*. Geneve: World Health Organization; 2004; 995-1108.
- 338.Rehm J, Shield KD, Rehm MX, et al. Alcohol consumption, alcohol dependence and attributable burden of disease in Europe: Potential gains from effective interventions for alcohol dependence. Canada: Centre for Addiction and Mental Health; 2012.
- 339.Renaud S, Criqui MH, Farchi G, Veenstra J. Alcohol drinking and coronary heart disease. In: Verschuren PM, ed. *Health issues related to alcohol consumption*. Brussels: ILSI Europe, 1993:81-123.
- 340.Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 579-588.
- 341.Ridderinkhof KR, de Vlugt Y, Bramlage A, et al. Alcohol consumption impairs detection of performance errors in mediofrontal cortex. *Science* 2002; 298: 2209-11.
- 342.Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523-1528.
- 343.Risérus U, Ingelsson E. Alcohol intake, insulin resistance, and abdominal obesity in elderly men. *Obesity* 2007; 15: 1766-1773.
- 344.Roberts C, Robinson SP. Alcohol concentration and carbonation of drinks: the effect on blood alcohol levels. *J Forensic Leg Med* 2007; 14(7): 398-405.
- 345.Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 633-644
- 346.Romelsjö A, Allebeck P, Andréasson S, et al. Alcohol, mortality and cardiovascular events in a 35 year follow-up of a nationwide representative cohort of 50,000 Swedish conscripts up to age 55. *Alcohol Alcohol*. 2012 May-Jun;47(3):322-7.
- 347.Romm E, Collins AC. Body temperature influences on ethanol elimination rate. *Alcohol* 1987; 4: 189-98.
- 348.Ronis MJ, Mercer K, Chen JR. Effects of nutrition and alcohol consumption on bone loss. *Curr Osteoporos Rep* 2011; 9: 53-59.
- 349.Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d671.

350. Rossheim ME, Thombs DL. Artificial sweeteners, caffeine, and alcohol intoxication in bar patrons. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35(10): 1891-6.
351. Rota M, Scotti L, Turati F, et al. Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21: 350-9.
352. Roux S, Orcel P. Bone loss: factors that regulate osteoclast differentiation. *Arthritis Res Ther* 2000; 2: 451-456.
353. Ruidavets JB, Ducimetière P, Evans A, et al. Patterns of alcohol consumption and ischaemic heart disease in culturally divergent countries: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *BMJ* 2010; 341: c6077.
354. Salaspuro V, Salaspuro M. Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde concentration in saliva. *Int J Cancer* 2004; 111: 480-3.
355. Saunders JB, Paton A. ABC of alcohol. Alcohol in the body. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283(6303): 1380-1.
356. Sayon-Orea C, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Alcohol consumption and body weight: a systematic review. *Nutr Rev* 2011; 69(8): 419-31.
357. Scafato E, Gandin C, Galluzzo L, et al. Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Rapporto 2017. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017 (Rapporti ISTISAN 17/1).
358. Scafato E, Gandin C, Galluzzo L, et al. Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol – CNESPS sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Rapporto 2013. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013 (Rapporti ISTISAN 13/3).
359. Scafato E, Ghirini S, Gandin C, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2011; 53:86-95.
360. Scalbert A e Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr.* 2000 Aug;130(8S Suppl):2073S-85S.
361. Schinka JA, Vanderploeg RD, Rogish M. et al., Effects of the use of alcohol and cigarettes on cognition in elderly adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 811-8.
362. Schoenborn CA, Stommel M, Ward BW. Mortality risks associated with average drinking level and episodic heavy drinking. *Subst Use Misuse.* 2014 Aug;49(10):1250-8.
363. Schröder H, Morales-Molina JA, Bermejo S, et al. Relationship of abdominal obesity with alcohol consumption at population scale. *Eur J Nutr* 2007; 46(7): 369-76.
364. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-851.
365. Schutze M, Boeing H, Pischon T, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d1584.
366. Sedman AJ, Wilkinson PK, Sakmar E, et al. Food effects on absorption and metabolism of alcohol. *J Stud Alcohol* 1976; 37(9): 1197-214.
367. Seitz HK, Becker P. Alcohol metabolism and cancer risk. *Alcohol Res Health* 2007; 30: 38-41, 4-7.
368. Seth D, Haber PS, Syn WK, et al. Pathogenesis of alcohol-induced liver disease: classical concepts and recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1089-105.

369. Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Alcohol and mortality in British men: explaining the U-shaped curve. *Lancet*. 1988 Dec 3;2(8623):1267-73.
370. Sher KJ, Martin ED, Wood PK, et al. Alcohol use disorders and neuropsychological functioning in first-year undergraduates. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1997; 5(3):304-15.
371. Shield KD, Kehoe T, Gmel G, et al. Societal burden of alcohol. In: Anderson P, Møller L, Galea G, editors. *Alcohol in the European Union Consumption, harm and policy approaches*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012.
372. Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol Res* 2013; 35: 155-73.
373. Sierksma A, Patel H, Ouchi N, et al. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor- α , and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004; 27: 184-189.
374. Sierksma A, van der Gaag MS, Kluft C, et al. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 1130-1136.
375. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286: 2143-51.
376. Slater MD, Long M, Ford VL. Alcohol, illegal drugs, violent crime, and traffic-related and other unintended injuries in U.S. local and national news. *J Stud Alcohol* 2006; 67(6): 904-10.
377. Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Alcohol consumption, mild cognitive impairment, and progression to dementia. *Neurology* 2007; 68: 1790-9.
378. Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Lifestyle-related factors, alcohol consumption, and mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1679-81.
379. Solomon CG, Hu FB, Stampfer MJ, et al. Moderate alcohol consumption and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102: 494-499.
380. Song DY, Song S, Song Y, et al. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2012; 106: 1881-90.
381. Sood B, Delaney-Black V, Covington C, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect. *Pediatrics* 2001; 108(2): E34.
382. Sozio M, Crabb DW. Alcohol and lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E10-6.
383. Sozio MS, Liangpunsakul S, Crabb D. The role of lipid metabolism in the pathogenesis of alcoholic and nonalcoholic hepatic steatosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 378-90.
384. Spear LP. Adolescent neurodevelopment. *Journal of Adolescent Health*, 2013, 52(suppl 2): S7–S13 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2012.05.006>, accessed 15 February 2014).
385. Spiegel TA, Fried H, Hubert CD, et al. Effects of posture on gastric emptying and satiety ratings after a nutritive liquid and solid meal. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279(2): R684-94.
386. Squeglia LM, Rinker DA, Bartsch H, et al. Brain volume reductions in adolescent heavy drinkers. *Dev Cogn Neurosci*. 2014; 9:117-25.
387. Sripanyakorn S, Jugdaohsingh R, Mander A, et al. Moderate ingestion of alcohol is associated with acute ethanol-induced suppression of circulating CTX in a PTH-independent fashion. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1380-1388.

- 388.Stafford LD , Agobiani E, Fernandes M. Perception of alcohol strength impaired by low and high volume distraction, *Food Qual Prefer* 2013; 28: 470–474.
- 389.Stampfer MJ, Kang JH, Chen J, et al. Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 245-53.
- 390.Steen B. Body water in the elderly--a review. *J Nutr Health Aging* 1997; 1(3): 142-5.
- 391.Stickel F, Buch S, Lau K, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2011; 53 (1):86-95.
- 392.Stogner JM, Eassey JM, Baldwin JM, et al., Innovative alcohol use: Assessing the prevalence of alcohol without liquid and other non-oral routes of alcohol administration. *Drug Alcohol Depend*, 2014; 142: 74-8.
- 393.Stranges S, Tiejian W, Dorn JM, et al. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population- based study. *Hypertension* 2004; 44: 813-819.
- 394.Suess PE, Newlin DB, Porges SW. Motivation, sustained attention, and autonomic regulation in school-age boys exposed in utero to opiates and alcohol. *Exp Clin Psychopharmacol* 1997; 5(4): 375-87.
- 395.Sun WM, Houghton LA, Read NW, et al. Effect of meal temperature on gastric emptying of liquids in man. *Gut* 1988; 29(3): 302-5.
- 396.Sundell L, Salomaa V, Vartiainen E, et al. Increased stroke risk is related to a binge-drinking habit. *Stroke* 2008; 39: 3179-3184.
- 397.Suter PM, Jequier E, Schutz Y. Effect of ethanol on energy expenditure. *Am J Physiol* 1994; 266(4 Pt 2): R1204-12.
- 398.Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504-1508.
- 399.Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K, et al. Effect of alcohol consumption on endothelial function in men with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2002; 165: 145-152.
- 400.Thamer C, Haap M, Fritsche A, et al. Relationship between moderate alcohol consumption and adiponectin and insulin sensitivity in a large heterogeneous population. *Diabetes Care* 2004; 27: 1240.
- 401.Thomasson HR, Beard JD, Li TK. ADH2 gene polymorphisms are determinants of alcohol pharmacokinetics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19(6): 1494-9.
- 402.Thomson CA, Wertheim BC, Hingle M, et al. Alcohol consumption and body weight change in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36(9): 1158-64.
- 403.Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2012a; 23: 28-36.
- 404.Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol* 2012b; 23: 287-97.
- 405.Tramacere I, Pelucchi C, Bonifazi M, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and the risk of Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer Prev* 2012c; 21: 268-73.
- 406.Tramacere I, Pelucchi C, Bonifazi M, et al. Alcohol drinking and non-Hodgkin lymphoma risk: a systematic review and a meta-analysis. *Ann Oncol* 2012d; 23: 2791-8.
- 407.Tran MN, Wu AH, Hill DW. Alcohol dehydrogenase and catalase content in perinatal infant and adult livers: potential influence on neonatal alcohol metabolism. *Toxicol Lett.* 2007; Mar 30;169(3):245-52.

408. Trevisan M, Dorn J, Chiodini P, et al. Patterns of wine drinking in the USA and Europe: implications for health. *Journal of Wine Research* 2011; 22, 2: 109-112.
409. Trevisan M, Dorn J, Falkner K, et al. Drinking pattern and risk of non-fatal myocardial infarction: a population-based case-control study. *Addiction* 2004; 99: 313-322.
410. Trevisan M, Krogh V, Farinaro E, et al. Alcohol consumption, drinking pattern and blood pressure: analysis of data from the Italian National Research Council Study. *Int J Epidemiol* 1987; 16:520-527.
411. Trevisan M, Schisterman E, Mennotti A, et al. Drinking pattern and mortality: the Italian Risk Factor and Life Expectancy pooling project. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 312-319.
412. Tucker KL, Jugdaohsingh R, Powell JJ, et al. Effects of beer, wine, and liquor intakes on bone mineral density in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1188-1196.
413. Turati F, Garavello W, Tramacere I, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: results by subsites. *Oral Oncol* 2010; 46: 720-6.
414. Turner RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 1693-1701.
415. Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing-capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001; 25: 261-8.
416. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, et al. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *JAMA* 1999; 282: 239-246.
417. Venkat KK, Arora MM, Singh P, et al. Effect of alcohol consumption on bone mineral density and hormonal parameters in physically active male soldiers. *Bone* 2009; 45:449-454.
418. Vestal RE, McGuire EA, Tobin JD, et al., Aging and ethanol metabolism. *Clin Pharmacol Ther*, 1977; 21(3): 343-54.
419. Vieira I, Sonnier M, Cresteil T. Developmental expression of CYP2E1 in the human liver. Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period. *Eur J Biochem*. 1996; Jun 1 238(2):476-83.
420. Virtaa JJ, Jarvenpaa T, Heikkila K, et al. Midlife alcohol consumption and later risk of cognitive impairment: a twin follow-up study. *J Alzheimers Dis* 2010; 22: 939-48.
421. Vliegenthart R, Geleijnse JM, Hofman A, et al. Alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 332-338.
422. Wagner M, Zollner G, Trauner M. Nuclear receptors in liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 1023-34.
423. Wall TL, Garcia-Andrade C, Thomasson HR, et al. Alcohol elimination in Native American Mission Indians: an investigation of interindividual variation. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20(7): 1159-64.
424. Wall TL, Peterson CM, Peterson KP, et al. Alcohol metabolism in Asian-American men with genetic polymorphisms of aldehyde dehydrogenase. *Ann Intern Med* 1997; 127(5): 376-9.
425. Wang L, Lee IM, Manson JE, et al., Alcohol consumption, weight gain, and risk of becoming overweight in middle-aged and older women. *Arch Intern Med* 2010; 170(5): 453-61.
426. Wang XD. Retinoids and alcohol-related carcinogenesis. *J Nutr* 2003; 133: 287S-90S.
427. Wang Y, Duan H, Yang H, Lin J. A pooled analysis of alcohol intake and colorectal cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2015; 8 (5), pp. 6878-6889.
428. Wang Y, Li Y, Mao K, et al. Alcohol induced adipogenesis in bone and marrow: a possible

- mechanism for osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 410: 213-224.
429. Wannamethee SG, Camargo CA Jr, Manson JE, et al. Alcohol drinking patterns and risk of type 2 diabetes mellitus among younger women. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1329-1336.
430. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper G, et al. The effects of different alcoholic drinks on lipids, insulin and haemostatic and inflammatory markers in older men. *Thromb Haemost* 2003; 90(6):1080-7.
431. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Alcohol and adiposity: effects of quantity and type of drink and time relation with meals. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(12): 1436-44.
432. Wasielewski JA, Holloway FA. Alcohol's interactions with circadian rhythms. A focus on body temperature. *Alcohol Res Health* 2001; 25(2): 94-100.
433. Weissenborn R, Duka T. Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: their relationship to drinking habits. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 165: 306-12.
434. Weyerer S, Schaufele M, Wiese B, et al. Current alcohol consumption and its relationship to incident dementia: results from a 3-year follow-up study among primary care attenders aged 75 years and older. *Age Ageing* 2011; 40: 456-63.
435. Whiteman MC, Deary IJ, Fowkes FG. Personality and social predictors of atherosclerotic progression: Edinburgh Artery Study. *Psychosom Med* 2000; 62: 703-714.
436. *WHO European Alcohol Action Plan to reduce the harmful use of alcohol 2012-2020* (Organizzazione Mondiale della Sanità-OMS, Ufficio Regionale per l'Europa, 2011).
437. Wilkinson PK, Sedman AJ, Sakmar E, et al. Pharmacokinetics of ethanol after oral administration in the fasting state. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977; 5(3): 207-24.
438. Williams FM, Cherkas LF, Spector TD, et al. The effect of moderate alcohol consumption on bone mineral density: a study of female twins. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 309-310.
439. Williamson DF, Forman MR, Binkin NJ, et al. Alcohol and body weight in United States adults. *Am J Public Health* 1987; 77(10): 1324-30.
440. Woodard GA, Downey J, Hernandez-Boussard T, et al. Impaired alcohol metabolism after gastric bypass surgery: a case-crossover trial. *J Am Coll Surg* 2011; 212(2): 209-14.
441. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Kidney Cancer. 2015. Available at: wcrf.org/kidney-cancer-2015.
442. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Liver Cancer. 2015. Available at: wcrf.org/sites/default/files/Liver-Cancer-2015-Report.pdf
443. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Oesophageal Cancer. 2016. Available at: wcrf.org/oesophageal-cancer-2016.
444. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer. 2016. Available at: wcrf.org/stomach-cancer-2016.
445. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer. 2017. Available at: wcrf.org/breast-cancer-2017.
446. World Cancer Research Fund, A. I. f. c. R., Food, nutrition, physical activity, and the preven-

- tion of cancer: a global perspective AICR, Washinton DC 2007.
447. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. WHO, Geneva; 2009. Available at http://www.who.int/health-info/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf; ultima consultazione 19/02/2014.
 448. Wu KL, Chaikomin R, Doran S, et al. Artificially sweetened versus regular mixers increase gastric emptying and alcohol absorption. *Am J Med* 2006; 119(9): 802-4.
 449. Yeomans MR. Alcohol, appetite and energy balance: is alcohol intake a risk factor for obesity? *Physiol Behav* 2010; 100(1): 82-9.
 450. Yeomans MR. Effects of alcohol on food and energy intake in human subjects: evidence for passive and active over-consumption of energy. *Br J Nutr* 2004; 92 Suppl 1: S31-4.
 451. Yokoyama H. Beneficial effects of ethanol consumption on insulin resistance are only applicable to subjects without obesity or insulin resistance; drinking is not necessarily a remedy for metabolic syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 3019-3031.
 452. Yokoyama T, Yokoyama A, Kato H, et al. Alcohol flushing, alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes, and risk for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1227-33.
 453. You M, Fischer M, Deeg MA, et al. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP). *J Biol Chem* 2002; 277:29342-7.
 454. Zakhari S. Bermuda Triangle for the liver: alcohol, obesity, and viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 18-25.
 455. Zakhari S. Overview: how alcohol is metabolized by the body? *Alcohol Res Health* 2006; 29: 245-54.
 456. Zamroziewicz M, Raskin SA, Tennen H, et al. Effects of drinking patterns on prospective memory performance in college students. *Neuropsychology* 2017; 31 (2), pp. 191-199.
 457. Zatoński WA, Sulkowska U, Mańczuk M, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res.* 2010; 16:193-201.
 458. Zelner I, Matlow JN, Natekar A, et al. Synthesis of fatty acid ethyl esters in mammalian tissues after ethanol exposure: a systematic review of the literature. *Drug Metab Rev* 2013;45: 277-99.
 459. Zhou H, Deng J, Li J, et al. Study of the relationship between cigarette smoking, alcohol drinking and cognitive impairment among elderly people in China. *Age Ageing* 2003; 32: 205-10.
 460. Zhu Y, Hsu WS, Hollis JH. The impact of food viscosity on eating rate, subjective appetite, glycemic response and gastric emptying rate. *PLoS One* 2013; 8(6): p. e67482.
 461. Zilkens RR, Burke V, Hodgson JM, et al. Red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 2005; 45: 874-879.
 462. 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; 43:352-61.