

Consumo moderato di alcool e salute

Francesco Visioli

Université Pierre et Marie Curie, Parigi e Nutrition Foundation of Italy, Milano

L'alcool svolge un ruolo complesso nelle società umane, e sulla salute dell'uomo. È consumato da millenni (sotto varie forme), e gioca tuttora un ruolo importante nei rituali di molte culture, tradizioni e religioni. In passato ha rappresentato una fonte importante di calorie quotidiane: la razione di vino che entrava comunemente nella dieta del contadino italiano fin oltre la metà del secolo scorso (da 1,5 a 2 litri), forniva circa 180-240 ml di alcool anidro, pari a 150-200 grammi, e quindi a 1000-1400 kcal; bevande a base alcolica sono tuttora parte integrante (sotto varie forme) di vari modelli alimentari, tra cui quello mediterraneo. È interessante osservare, sul piano biologico, che parecchie specie animali mostrano una naturale preferenza per l'alcool, forse per un suo possibile ruolo d'indicatore del grado di maturità della frutta, o per il suo contenuto calorico.

L'effetto dell'alcool sulla salute è complesso e articolato. Mentre è fuori di dubbio che l'eccessivo consumo di alcool sia responsabile di gravi danni, a livello sia fisico sia sociale (si stima che l'abuso di bevande alcoliche sia la terza causa di morte evitabile negli Stati Uniti e in altri paesi occidentali), sono ormai molte, e ben consolidate, le evidenze di natura epidemiologica, corredate dal supporto di dati di natura biochimica e meccanicistica, che correlano consumi moderati di alcool a effetti favorevoli sul rischio di alcune patologie molto diffuse, e specificamente (anche se non esclusivamente) nei riguardi del rischio delle malattie su base aterosclerotica.

Data questa correlazione ambivalente tra consumo di alcool ed effetti sulla salute, non sorprende che i pazienti, e spesso anche i medici, siano confusi a proposito degli effetti complessivi dell'alcool sull'organismo umano, e in particolare del punto di equilibrio tra effetti benefici ed effetti sfavorevoli del consumo dell'alcool stesso.

In questo articolo si cercherà di ricapitolare e analizzare criticamente i dati disponibili relativi alle più importanti conseguenze del consumo di alcool sulla salute, con un'enfasi sulle malattie cardiovascolari, che rappresentano com'è noto la principale causa di morte nelle nazioni sviluppate. Si esamineranno, in particolare, gli effetti dei livelli di consumo definiti come "moderati" dalla comunità scientifica (non più di uno-due drink al giorno per le donne e due-tre drink al giorno per gli uomini), ricordando peraltro che il concetto stesso di "bere moderato" suscita ancora un vivace dibattito.

È importante rilevare preliminarmente, sul piano metodologico, come gli effetti benefici del consumo moderato di alcool siano stati generati essenzialmente da studi epidemiologici, di coorte o caso-controllo. È quindi necessario interpretarne con cautela i risultati, perché questo tipo di studi non permette mai di raggiungere la certezza che tutte le possibili variabili interferenti (*confounding factors*) siano state considerate ed eliminate. Alcuni autori, infatti, suggeriscono che gli effetti benefici riportati in molti studi epidemiologici sulle dosi moderate di alcool siano, almeno in parte, da attribuire in realtà a fattori socio-economici e medici non ancora ben noti, che distinguono i bevitori moderati (in cui essi sarebbero presenti) dagli astemi e dagli alcolisti (in cui essi sarebbero invece assenti). Il consumo moderato di alcool, secondo questo punto di vista, sarebbe quindi più un "indicatore" di comportamenti virtuosi, associati a una protezione da specifiche malattie degenerative, che un comportamento dotato di reali effetti protettivi.

I bevitori di vino (specie in paesi dove il consumo di vino non è abituale, preferendosi altre bevande alcoliche) appartengono, in effetti, in genere a strati sociali più elevati, sono più attenti alla loro salute e presentano una minore esposizione a fattori di rischio cardiovascolari: nonostante nella cosiddetta "analisi multivariata" tutte le variabili note che possono influenzare l'oggetto dello studio siano considerate (e quindi il loro effetto sia stimato, ed eventualmente escluso) è possibile che alcune di esse non siano correttamente identificate, e il loro contributo venga quindi erroneamente attribuito all'alcool stesso.

Questi problemi metodologici hanno per esempio implicazioni dirette per quanto riguarda l'ipotizzata superiorità del vino – in termini di protezione cardiovascolare – rispetto alle altre bevande alcoliche. Il vino apporta, infatti, micronutrienti in quantità così poco rilevanti, dal punto di vista salutistico, da non giustificare la sua preferenza rispetto ad altre bevande. Ricordiamo inoltre che il consumo di vino in genere avviene ai pasti: le interazioni tra alcool, componenti minori del vino e degli altri alimenti, sono ancora oggetto di studio, e potrebbero spiegare dal punto di vista biochimico e molecolare la miglior prognosi cardiovascolare spesso osservata nei bevitori di vino. Altre bevande, soprattutto i superalcolici, sono invece spesso consumate fuori pasto e potrebbero avere effetti diversi, tuttora da esplorare.

Non va tuttavia trascurato (mentre non viene, di fatto, mai sottolineato) che anche gli effetti sfavorevoli del consumo di alcool

derivano da studi che hanno le stesse caratteristiche (e quindi le stesse limitazioni) degli studi che descrivono gli effetti favorevoli dell'alcool. Tutte le informazioni che si riferiscono agli effetti sulla salute di dosi moderate di alcool si basano sui risultati degli studi di carattere osservazionale: non esistono, infatti, studi controllati d'intervento (che eliminerebbero le fonti di errore, prima ricordate) né a supporto degli effetti favorevoli, e nemmeno degli effetti sfavorevoli, dell'uso di bevande alcoliche.

Studi epidemiologici

Gli studi di maggiori dimensioni sono quelli di epidemiologia osservazionale, nei quali coorti di migliaia di soggetti sono seguite nel tempo. Quasi tutti questi studi si basano su questionari in cui i soggetti allo studio riferiscono sulle loro abitudini alimentari, compreso il consumo di bevande alcoliche. Tali questionari sono poi messi a confronto con lo stato di salute degli stessi soggetti, valutato in genere anni, e talora decenni, dopo il rilievo dei comportamenti di consumo. Il consumo di alcool è in genere stimato in "drink". La Tabella I definisce il valore del drink per le più comuni bevande a base alcolica.

TABELLA I. Dosi standard e contenuto medio di etanolo (in grammi ed in ml) delle bevande alcoliche di uso più frequente).	
1 Birra (330 ml)	~10 g (13 ml) di etanolo
1 Bicchiere di vino (150 ml)	~13 g (16 ml) di etanolo
1 Bicchierino di superalcolico (40 ml)	~13 g (16 ml) di etanolo
N.B.: il peso specifico dell'alcool è 0,789.	

In generale, gli studi epidemiologici dimostrano una correlazione consistente tra consumo di alcool e salute cardiovascolare, senza distinzioni significative tra le varie popolazioni e (nella maggior parte dei casi) tra le varie fonti di alcool. Le curve di correlazione tra uso di alcool e salute cardiovascolare hanno una forma denominata a "U" o a "J" (Fig. 1). Nel complesso si osserva che chi consuma 1-2 drink al giorno (tra le donne) e 2-3 drink (tra gli uomini) ha una morbilità e una mortalità per malattie cardiovascolari significativamente ridotta rispetto al gruppo di controllo degli astemi. La mortalità per tutte le cause è minima in chi consuma 1 drink al giorno (tra le donne) e 2 drink al giorno (tra gli uomini), mentre tende ad aumentare in chi consuma più di 3 drink/die. La situazione non si modifica se si eliminano dalla valutazione i cosiddetti "astemi di ritorno" (le persone che hanno smesso di bere per motivi di salute, ma che hanno in passato consumato quantità elevate di bevande alcoliche): dimostrando che l'eccesso di morbilità e mortalità osservato negli astemi stessi è reale, e non un artefatto epidemiologico.

Lo studio "Physician's Health Study" ha per esempio analizzato i dati di consumo di alcool di oltre 21.000 soggetti, seguiti per 11 anni. I risultati mostrano che chi consuma 2 o più drink/die ha un rischio di angina e d'infarto miocardico circa dimezzato rispetto a chi consuma 1 drink/die o meno. In un altro studio di coorte costituito da 34.014 uomini di mezza età residenti nell'est della Francia, il cui reclutamento è iniziato nel 1978 e terminato nel 1983, si è osservato che il 77% dei francesi consuma alcool

(prevalentemente vino), con poche differenze tra gli strati sociali. Dopo 15 anni di follow-up, i bevitori moderati (definiti come consumatori ≥ 2 drink al giorno) hanno mostrato una mortalità per tutte le cause ridotta (rischio relativo = 0,76), dovuta a minor mortalità cardiovascolare. Riguardo al vino, un consumo di 2-5 bicchieri il giorno è associato a una riduzione di mortalità totale del 24-31%, in tutti gli strati sociali. Anche tra i soggetti ipertesi si è notata una minor incidenza d'infarto miocardico, senza però che vi fossero differenze significative nella mortalità cardiovascolare e in quella totale.

Recentemente, l'effetto protettivo dell'alcool sul rischio d'infarto è stato confermato dall'ampissimo studio caso-controllo denominato Interheart. In questo studio, l'effetto era ampio soprattutto tra le donne (*odds ratio* – OR 0,46 rispetto alle donne astemie).

Studi più recenti hanno documentato un effetto favorevole del consumo di dosi moderate di alcool anche sul rischio di eventi cerebrovascolari di natura ischemica. La relazione, anche in questo caso, assume una conformazione a "J": tra gli astemi, in altre parole, il rischio di eventi di questa natura è superiore rispetto a quello dei bevitori moderati, il cui rischio è inferiore anche a quello dei consumatori eccessivi, che è il massimo osservato.

La riduzione del rischio di incorrere in eventi cardiovascolari associata al consumo di dosi moderate di alcool, considerando che questi eventi rappresentano la principale causa di morte nelle società occidentali evolute, non può che tradursi in un effetto favorevole anche sulla mortalità per tutte le cause.

In uno studio dell'*American Cancer Society*, condotto su circa 500.000 soggetti con un'età da 30 a oltre 100 anni, si è, in effetti, documentato come anche la mortalità totale sia ridotta tra i soggetti che consumano uno-due drink al giorno di alcool rispetto ai soggetti astemi. L'associazione era particolarmente evidente nei soggetti di sesso maschile, nei quali tale riduzione è del 25% circa, ma era significativa anche nella popolazione femminile. Tra le donne il

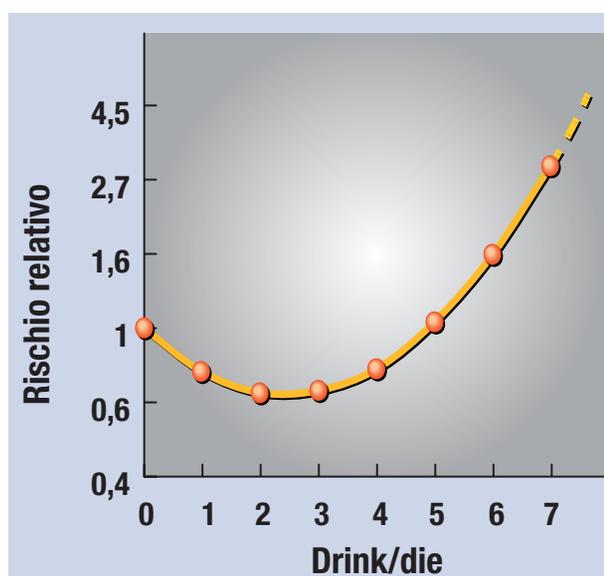


Figura 1

La correlazione tra consumo di alcool e salute cardiovascolare segue un profilo detto a J: consumi moderati si associano a minor incidenza di patologie cardiovascolari mentre consumi eccessivi sono deleteri (da Sacco et al., 1999, mod.).

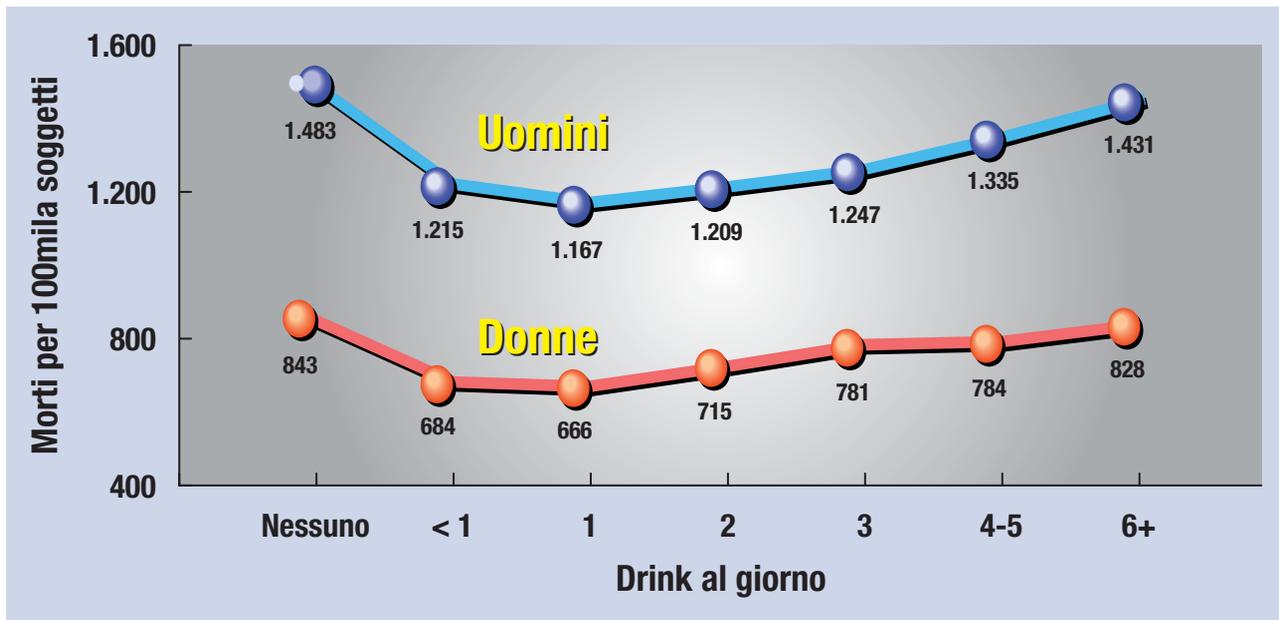


Figura 2

Correlazione tra consumo di alcool e mortalità per tutte le cause. Questo studio ha coinvolto circa 500.000 soggetti e conferma un'associazione che segue una forma a J (da Thun et al., 1997, mod.).

minimo di mortalità si osserva per le bevtrici di un drink al giorno, e la riduzione, rispetto alle astemie, era del 20% circa (Fig. 2). In questo studio gli autori hanno anche analizzato separatamente la mortalità cardiovascolare e la cosiddetta mortalità "alcool-associata"; i loro dati mostrano che mentre gli eventi cardiovascolari diminuiscono con continuità al crescere dei consumi, la mortalità alcool-associata inizia ad aumentare in maniera percettibile solo a partire da 3 drink al giorno, specie nella popolazione maschile. Il consumo di dosi di alcool comprese tra 1 o 2 drink al giorno permetterebbe pertanto di ridurre gli eventi cardiovascolari senza influenzare negativamente la mortalità alcool-associata.

Meccanismi d'azione

Tutti gli studi condotti dimostrano che il consumo di alcool è tra i fattori maggiormente responsabili dell'aumento dei livelli del colesterolo HDL (*high density lipoprotein*), a effetto antiaterogeno. L'effetto sembra essere dose-dipendente. Nonostante i meccanismi alla base di questi effetti non siano ancora stati chiariti, essi sono stati notati per ogni tipo di bevanda alcolica. Sembra quindi che l'effetto d'innalzamento delle HDL sia dovuto all'alcool, e non ad altri fattori associati al suo consumo. Infine, l'alcool stimola l'efflusso di colesterolo in vari modelli *in vitro* ed *ex vivo*.

Per quanto riguarda le lipoproteine LDL (*low density lipoprotein*), gli effetti dell'alcool sembrano essere molto modesti per quanto riguarda i livelli totali. Alcuni ricercatori propongono una curva a U che correla consumo di alcool e dimensioni delle LDL stesse, che sarebbero di maggiori dimensioni (e quindi meno aterogene), nei bevitori moderati.

L'alcool, infine, stimola la secrezione di trigliceridi da parte delle cellule epatiche. Anche in questo caso i meccanismi non sono chiari, ma ai pazienti ipertrigliceridici dovrebbe essere limitato al massimo il consumo di bevande alcoliche. Nei soggetti normo-

trigliceridici, al contrario, l'effetto non si osserva: la trigliceridemia spesso si riduce, forse per l'effetto dell'alcool sulla sensibilità all'insulina.

Con meccanismi non noti, l'alcool riduce, infatti, la resistenza all'insulina tipica della sindrome metabolica e della malattia diabetica. Consumi moderati di alcool si associano a una riduzione della prevalenza della Sindrome Metabolica stessa, e a una riduzione del rischio di sviluppare, nel tempo, la malattia diabetica di tipo 2.

Gli studi più recenti si sono occupati anche delle correlazioni tra alcool e marker d'infiammazione, il cui ruolo nell'aterogenesi è sempre meglio definito. Gli effetti del consumo di alcool potrebbero essere non specifici, ma è stato dimostrato che l'alcool riduce le concentrazioni circolanti di vari marker d'infiammazione, come la proteina C reattiva e l'interleuchina-6 (IL-6). Anche in questo caso, le correlazioni tra livelli di consumo e le concentrazioni dei marker infiammatori seguono un andamento a J: esiste una soglia oltre la quale l'alcool ha quindi un probabile effetto pro-infiammatorio. Anche l'adiponectina, una citochina ad azione antinfiammatoria prodotta dal tessuto adiposo bianco, e dotata di effetti favorevoli sulla sensibilità all'insulina, presenta livelli ematici più elevati tra i bevitori moderati rispetto agli astemi.

Il consumo eccessivo di alcool si associa notoriamente a un aumento dei valori pressori, che iniziano a innalzarsi al di sopra dei 3 drink/die. Tuttavia, gli effetti acuti del consumo di alcool sulla pressione arteriosa sono complessi, e fluttuano secondo i tempi e i modi d'ingestione. Gli studi epidemiologici su larga scala non hanno in particolare riscontrato variazioni significative di pressione nei bevitori moderati che, al contrario, spesso mostrano parametri pressori migliori degli astemi. Da notare anche che l'alcool stimola direttamente la produzione di nitrossido da parte delle cellule endoteliali.

Infine, il consumo di alcool tende ad associarsi a un'attività anti-trombotica, che si manifesta attraverso varie vie metaboliche e

biochimiche. L'alcool prolunga il tempo di sanguinamento, essendo un antagonista dell'attività piastrinica. Il consumo moderato si associa anche a minori livelli circolanti di fattori protrombotici, come il fibrinogeno, e a maggiori concentrazioni di plasminogeno. L'effetto netto dell'alcool sembra quindi andare in direzione anti-trombotica.

In sintesi, il consumo di alcool si associa a un innalzamento dose-dipendente della colesterolemia HDL, e ad attività antitrombotiche, antiinfiammatorie e di miglioramento della sensibilità all'insulina. Il consumo eccessivo si associa ad aumentato grado d'infiammazione e a un maggior rischio d'ipertensione e fibrillazione atriale.

Genetica e consumo di alcool

È importante rilevare che il consumo di alcool, a qualunque livello, non ha gli stessi effetti su tutta la popolazione. Le differenze genetiche nel metabolismo dell'alcool e nelle vie di segnale che mediano i suoi effetti modificano, a livello individuale, la risposta all'alcool e, quindi, il rischio cardiovascolare. L'influenza dei geni sul metabolismo dell'alcool è ormai ben nota quando si parla di alcool deidrogenasi (ADH), i cui geni più importanti sono quelli di Classe 1 (ADH1A, ADH1B e ADH1C). Esistono varianti comuni in popolazioni quali gli asiatici, gli africani e gli ebrei, che presentano con maggiore frequenza la variante ADH1B. Le popolazioni caucasiche presentano spesso la variante ADH1C. In almeno due studi, gli individui con la variante ADH1C (che metabolizzano l'alcool più lentamente), hanno avuto la maggiore riduzione del rischio cardiovascolare associata al consumo di bevande alcoliche. Questi dati suggeriscono che sia l'alcool in se, e non altri componenti presenti nelle bevande, a conferire protezione cardiovascolare. I metabolizzatori "rapidi" mostrano invece un aumentato rischio di sviluppare tumore al seno, suggerendo che l'agente responsabile di questi effetti sia l'acetaldeide. Oltre ai geni ADH, che regolano il metabolismo dell'alcool, altri geni che regolano gli effettori dell'alcool potrebbero svolgere un ruolo importante nella riduzione del rischio cardiovascolare. Ad esempio, i geni correlati al metabolismo delle HDL, come CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) e APOE (*apolipoprotein E*), influenzano gli effetti dell'alcool sulla colesterolemia HDL, descritti sopra.

Pazienti a rischio: gli anziani

Il consumo di alcool implica problematiche particolari per gli anziani, com'è ben noto a ogni medico di medicina generale. I bevitori più anziani sono di solito affetti da un maggior numero di patologie (compresi i disturbi psichiatrici) e assumono un gran numero di farmaci, ognuno delle quali può influire sul metabolismo dell'alcool o può esserne influenzato. Nonostante uno studio con un follow-up di 9 anni, effettuato su 4.410 pazienti di età maggiore di 65 anni, abbia mostrato una minor mortalità cardiovascolare nei forti bevitori (RR = 0,58), i dati del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) contrastano con questi risultati. I primi partecipanti al NHANES sono stati valutati 20 anni dopo l'arruolamento nello studio (1971-1974), al tempo del quale avevano, in media, 66 anni. I soggetti di sesso maschile definiti come forti bevitori (più di 2-3 drink al giorno) con concomitante presenza di disturbi psichiatrici o altre patologie che avrebbero sconsigliato

il consumo di bevande alcoliche, hanno mostrato un'aumentata mortalità globale (RR = 1,20 rispetto ai non bevitori). I pazienti di sesso femminile costituivano un segmento molto ridotto di tale coorte. In breve, i pazienti anziani affetti da disturbi psichiatrici o che hanno bisogno di terapie multi farmacologiche dovrebbero limitare al minimo il consumo di bevande alcoliche.

È tuttavia interessante rilevare che alcuni recenti studi osservazionali attribuirebbero a consumi moderati di alcool un effetto protettivo anche nei riguardi di due patologie degenerative molto diffuse nella popolazione anziana, specie femminile: l'osteoporosi e le demenze, sia su base vascolare sia di Alzheimer. Queste aree di ricerca, tuttavia, hanno bisogno di ulteriori conferme.

Differenze tra i diversi tipi di bevande alcoliche

Il vino rosso, al contrario di altre bevande alcoliche, contiene una rilevante quantità di composti aromatici, di tipo polifenolico (più di 1 grammo per litro). Tra questi vi è il *trans*-resveratrolo, una fitoalexina prodotta dall'uva come risposta agli attacchi fungini. I livelli di resveratrolo nel vino rosso sono in realtà spesso molto bassi, e comunque variabili, riflettendo sia la cultivar sia le specifiche tecniche di produzione. Ciò nonostante, numerosi studi *in vitro* ed *ex vivo* hanno suggerito attività salutistiche del resveratrolo, dando origine a una serie d'ipotesi secondo le quali il vino rosso – in quantità moderata – avrebbe effetti benefici sulla salute superiori a quelli di altre bevande alcoliche. In realtà la ricerca in questo campo è ancora in fase iniziale. Vi sono almeno cinque studi di assorbimento e metabolismo che dimostrano che il resveratrolo come tale non entra in circolo dopo ingestione, essendo rapidamente metabolizzato a livello epatico. Di conseguenza, tutti gli studi *in vitro* che impiegano alte concentrazioni di resveratrolo dovrebbero essere rianalizzati. A tutt'oggi, infine, non esistono studi umani controllati con questa sostanza.

Si deve anche far presente che il consumo di vino si associa ad altre variabili alimentari e di stile di vita che rendono difficile, negli studi epidemiologici, identificare con certezza il contributo dei componenti minori del vino dal resto della dieta. Numerosi studi (condotti principalmente in Europa settentrionale) dimostrano, infatti, che gli effetti salutari del consumo moderato di alcool non dipendono dal tipo di bevanda e si notano indistintamente per vino, birra e liquori.

Tuttavia, gli effetti della componente polifenolica del vino rosso sono ancora in fase di studio. È effettivamente possibile che tali composti possano conferire al vino rosso una "superiorità" in termini di effetti sulla salute, ad esempio interferendo con i processi ossidativi che si svolgono durante la digestione nell'apparato digerente, grazie all'effetto degli antiossidanti prima ricordati.

Conclusioni

La stragrande maggioranza degli studi epidemiologici e di base dimostra che l'alcool ha svariati effetti salutistici, e che questi effetti dipendono dalla dose di alcool utilizzata. Anche se, per ragioni etiche, non sarà forse possibile compiere studi clinici controllati, si può con ragionevole certezza affermare che il consumo moderato e spazionato nel tempo di alcool (non oltre 2-3

drink/die per gli uomini ed 1-2 drink/die per donne ed anziani) si associa a minor mortalità cardiovascolare, senza conseguenze apprezzabili su altre patologie. È ancora da sottolineare, peraltro, come l'abuso di alcool sia da evitare in tutte le sue forme, poiché chiaramente associato ad aumentata mortalità e disagio sociale. Attualmente si ritiene che i pazienti astemi non dovrebbero essere incoraggiati a bere alcol per ottenere benefici sulla salute: chi beve in quantità moderata, ed è esente da patologie che ne sconsigliano l'uso, può comunque essere rassicurato, e continuare il suo stile di consumo beneficiando, presumibilmente, di effetti protettivi di ampiezza non trascurabile su varie patologie tipiche della nostra società.

Bibliografia essenziale

- Collins MA, Neafsey EJ, Mukamal KJ, Gray MO, Parks DA, Das DK, et al. *Alcohol in moderation, cardioprotection, and neuroprotection: epidemiological considerations and mechanistic studies*. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:206-19.
- Gronbaek M. *The positive and negative health effects of alcohol- and the public health implications*. *J Intern Med* 2009;265:407-20.
- Lindberg ML, Amsterdam EA. *Alcohol, wine, and cardiovascular health*. *Clin Cardiol* 2008;31:347-51.
- Liu L, Wang Y, Lam KS, Xu A. *Moderate wine consumption in the prevention of metabolic syndrome and its related medical complications*. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2008;8:89-98.
- Mukamal KJ, Rimm EB. *Alcohol consumption: risks and benefits*. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:536-43.
- Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, et al. *The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke*. *JAMA* 1999;281:53-60.
- Thun MJ, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW Jr, et al. *Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults*. *N Engl J Med* 1997;337:1705-14.
- van de WA, de Lange DW. *Cardiovascular risk is more related to drinking pattern than to the type of alcoholic drinks*. *Neth J Med* 2008;66:467-73.
- Venkov CD, Myers PR, Tanner MA, Su M, Vaughan DE. *Ethanol increases endothelial nitric oxide production through modulation of nitric oxide synthase expression*. *Thromb Haemost* 1999;81:638-42.
- Walzem RL. *Wine and health: state of proofs and research needs*. *Inflammopharmacology* 2008;16:265-71.

