

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Siamo proprio sicuri che limitate quantità di alcool diminuiscano il rischio cardio-vascolare?

Premessa

La maggior quantità di alcool nel sangue viene degradata da una alcool-deidrogenasi (ADH, principalmente ADH1), che lo ossida ad acetaldeide, la quale però provoca malessere e segni di intossicazione acuta. Successivamente un'aldeide-deidrogenasi (ALDH, principalmente ALDH2) ossida l'acetaldeide in acetato, che non provoca malessere. Una rapida *clearance* dell'alcool o una lenta degradazione dell'acetaldeide possono costituire risposte individuali all'assunzione di alcool. L'assunzione di alcool è influenzata maggiormente dalla riduzione del tasso di degradazione dell'acetaldeide rispetto all'aumento del tasso di *clearance* dell'alcool.

Nelle popolazioni africane ed europee, l'acetaldeide viene degradata abbastanza rapidamente, così da mantenere concentrazioni tollerabilmente basse nei medi bevitori. Una variante genetica del gene *ADH1B* sul cromosoma 4 (rs1229984), comune nell'Asia orientale, aumenta i tassi di eliminazione dell'alcool. Nelle popolazioni dell'Estremo Oriente è molto frequente una variante comune di perdita di funzione del gene *ALDH2* sul cromosoma 12 (rs671), per cui è molto minore l'ossidazione e la degradazione dell'acetaldeide, che può continuare a provocare malessere e disagio. Questa variante rs671 è un fattore determinante della sindrome da rossore asiatico, condizione in cui la persona sviluppa vampate o macchie eritematose su viso, collo, spalle e, in alcuni casi, su tutto il corpo, dopo aver consumato bevande alcoliche. Questa sindrome è stata associata all'aumentato rischio di cancro esofageo dei bevitori e a tassi di alcolismo inferiori alla media, probabilmente a causa del malessere immediatamente provocato dall'assunzione di alcolici. Insieme, questi due polimorfismi a singolo nucleotide (rs1229984 e rs671) influiscono fortemente sull'esposizione all'alcool e ciascuno ha dimostrato di diminuire sostanzialmente la prevalenza dell'alcolismo.

Sebbene studi epidemiologici convenzionali associno una moderata assunzione di alcool con un ridotto rischio di *ictus* e coronaropatia, questi effetti apparentemente protettivi potrebbero essere in gran parte casuali. Il limite degli studi epidemiologici convenzionali, svolti in genere su popolazioni caucasiche, è la scarsa rilevanza in queste popolazioni delle variazioni genetiche sul metabolismo dell'alcool, che impedisce un confronto diretto degli effetti dell'assunzione moderata di alcool rispetto alla non assunzione.

Lo studio

Un'indagine epidemiologica genetica nelle popolazioni dell'Estremo Oriente ha arruolato 512.715 adulti tra il 25 giugno 2004 e il 15 luglio 2008, da dieci aree della Cina, registrando l'uso di alcool e altre caratteristiche. I partecipanti sono stati seguiti per circa 10 anni (fino al 1° gennaio 2017), monitorando le malattie cardio-vascolari (*ictus* ischemico, emorragia intra-cerebrale e infarto miocardico) mediante collegamento con registri di morbilità e mortalità e registri ospedalieri elettronici.

161.498 partecipanti sono stati genotipizzati per due varianti che alterano il metabolismo dell'alcool: ALDH2 rs671 e ADH1B rs1229984.

La regressione di Cox aggiustata è stata utilizzata per ottenere i rischi relativi (RR) associati all'incidenza della malattia con i modelli di consumo auto-segnalati (epidemiologia convenzionale) o l'assunzione media di alcool nel maschio in base al genotipo (epidemiologia genetica, ovvero randomizzazione mendeliana), con stratificazione per area di studio per controllare le variazioni tra le aree nei tassi di malattia e nell'assunzione prevista dal genotipo.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Il 33% degli uomini ha riferito di bere alcoolici rispetto al 2% delle donne.

Negli uomini, l'epidemiologia convenzionale ha dimostrato che l'assunzione auto-riportata di alcool ha avuto un'associazione a U con l'incidenza di *ictus* ischemico, emorragia intra-cerebrale e infarto miocardico acuto. Gli uomini che hanno riferito di bere circa 100 g/settimana di alcool (1-2 *drink* al giorno) presentavano rischi inferiori di tutte e tre le condizioni rispetto ai non bevitori o ai forti bevitori.

Al contrario, sebbene l'assunzione media di alcool prevista in base al genotipo negli uomini variasse ampiamente (da 4 a 256 g/settimana, cioè da zero a circa 4 *drink*/die) non si verificava la curva U in rapporto al rischio cardiovascolare. In particolare:

- *ictus*: l'assunzione media di alcool prevista dal genotipo aveva un'associazione log-lineare col rischio sempre positiva, che era maggiore per l'emorragia intra-cerebrale (280 g/settimana RR 1.58, IC 95% 1.36-1.84, $p < 0.0001$) rispetto all'*ictus* ischemico (RR 1.27, IC 95% 1.13-1.43, $p = 0.0001$);
- infarto miocardico: l'assunzione media di alcool prevista dal genotipo non era significativamente associata al rischio (280 g/settimana RR 0.96, IC 95% 0.78-1.18, $p = 0.69$);
- le associazioni erano altrettanto forti con la pressione sistolica ($p < 0.0001$).

Nelle donne, poche bevevano e i genotipi studiati non prevedevano un'alta assunzione media di alcool e non erano associati a ipertensione arteriosa, *ictus* o infarto del miocardio.

Cosa significa?

L'evidenza genetica mostra che gli effetti apparentemente protettivi di una moderata assunzione di alcoolici contro l'*ictus* non sono causati dall'alcool in sé, ma sono in gran parte artefatti. In tutta la gamma dell'assunzione di alcool studiata secondo una randomizzazione mendeliana (quindi popolazione con varianti genetiche), ogni aumento di assunzione di alcool provocava un aumento corrispondente della pressione arteriosa e dell'incidenza di *ictus*. Negli uomini di questa popolazione, l'alcool era responsabile di circa l'8% degli *ictus* ischemici e del 16% delle emorragie intra-cerebrali. Gli effetti dell'alcool sull'infarto del miocardio sono risultati meno sicuri.

Bibliografia

1. Millwood IY, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. Lancet [2019, 393: 1831–42](#).