

DETERMINANTI DI GENERE NELLE PROBLEMATICHE ALCOL-CORRELATE

Rosanna Mancinelli

Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

Introduzione

L'uso di alcol è forse uno degli esempi più significativi di come l'azione/interazione di una serie di determinanti di tipo sociale, ambientale, economico e genetico possa sinergicamente produrre una serie di effetti sulla salute a breve e lungo termine. Oggi ciò che più largamente si conosce dell'alcol sono gli effetti immediati come l'incidente stradale, il comportamento morboso o il cambiamento di carattere ma questo rappresenta solo la punta dell'iceberg. In realtà, gli effetti dell'alcol sono molto più complessi e la diffusione delle problematiche alcol-correlate è oggi uno dei più pressanti problemi di salute pubblica nei Paesi occidentali. Facile disponibilità, diffusa accettazione sociale e profondi cambiamenti degli stili di vita favoriscono oggi il diffondersi dell'abitudine al consumo alcolico con conseguenze individuali e sociali difficilmente valutabili ma sicuramente significative. Nel 2010 è stato pubblicato su *The Lancet* un lavoro in cui, per la prima volta, viene misurato e confrontato l'impatto globale sulla società delle 20 sostanze d'abuso più consumate in Gran Bretagna (1). Il modello utilizzato è il *Multicriteria Decision Analysis* (MCDA), e attribuisce a ciascuna sostanza un punteggio da 1 a 100 valutato sulla base di 16 indicatori di danno individuale, sociale e ambientale. I dati dimostrano che, globalmente, il *burden of disease* dell'alcol è superiore alle altre sostanze d'abuso e che l'alcol è quella più dannosa per la società con un punteggio di 72, seguita da eroina (55) e crack/cocaina (54). Al di là di opinioni e soggettive quindi, i risultati *evidence based* quantificano la pericolosità dell'uso di alcol e dimostrano la necessità di una particolare attenzione verso questo tema in ambito di politica sanitaria.

Nel rilevamento delle abitudini alcoliche, due aspetti emergono oggi come fonte di particolare allarme: l'abbassamento dell'età di primo uso e l'aumento del numero di donne bevitrici. In Italia, i dati epidemiologici registrano una diminuzione della quantità totale di alcol consumato, ma una percentuale crescente di giovani e donne che bevono (2). Aumentano i cosiddetti comportamenti a rischio, cioè l'uso giornaliero non moderato (più di 3 Unità Alcoliche/die per gli uomini e 2 per le donne), il bere fuori pasto e il cosiddetto *binge drinking*, cioè l'ubriacatura. I comportamenti a rischio sono dichiarati dal 18,9% della popolazione totale e, nella fascia d'età 11-17 anni, il 23,3% dei ragazzi e il 14,2% delle ragazze italiane dichiara almeno uno dei comportamenti a rischio nell'ultimo anno. In particolare, i consumi fuori pasto nella fascia d'età 18-24 sono aumentati dal 33,7% al 41,9%, nella fascia di 14-17 anni, dal 14,5% al 16,9% con la percentuale di ragazze che bevono fuori pasto quasi triplicata dal 1995 (6%) al 2010 (14,6%). Il *binge drinking* nel 2010 ha coinvolto il 13,4% degli uomini e il 3,5% delle donne e, a partire dal 2003, risulta in costante aumento tra uomini e donne nella classe di età 11-25 anni. Sotto i 16 anni la frequenza di consumi a rischio delle ragazze è ormai analoga a quella maschile. A questo proposito ricordiamo la relazione già pubblicata nel 2005 dallo *European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA), per presentare i risultati comparati dello *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs* (ESPAD) *school surveys* sugli adolescenti di 15-16 anni negli anni 1995, 1999 e 2003 (3). La relazione evidenziava il *narrowing of the gap*, cioè la riduzione del divario tra ragazzi e ragazze

europee sia nell'uso di sostanze che nell'età di primo uso, confermando tendenze già segnalate da studi statunitensi degli anni '90 del secolo scorso. Tale tendenza, a distanza di un decennio, è pienamente confermata. Oggi in Italia le donne che consumano alcol sono circa il 70% a fronte del 43% negli anni '80 del XX secolo. Nella fascia d'età 35-45 anni troviamo il maggior numero di consumatrici e tra di loro è comune il *binge drinking* in compagnia, ma anche in solitudine. Il titolo di studio non sembra un fattore protettivo, anzi: tra le bevitrici prevalgono le donne con titolo di studio superiore (73,7%), rispetto a chi ha titolo di scuola primaria (43%). Ciò suggerisce che nelle donne più colte c'è una maggiore tendenza verso stili di consumo tipicamente maschili con conseguenze fisiche, psichiche e comportamentali (4, 5). Studi recenti stanno incrementando significativamente le conoscenze sulle differenze di genere e questo lavoro fornisce un succinto *excursus* sui determinanti fisici e neuro-psicologici che caratterizzano gli effetti dell'alcol nella donna.

Determinanti fisici

Le donne, a parità di alcol ingerito, hanno una concentrazione ematica di alcol (*Blood Alcohol Concentration*, BAC) fino a 3-4 volte superiore a quella maschile. Inoltre, a parità di BAC le donne mostrano maggiori alterazioni della performance, per esempio nei test di guida, e quindi sono esposte a un rischio relativo più elevato. Clinicamente, nelle bevitrici si osserva il cosiddetto "effetto telescopio", cioè insorgono patologie più gravi in tempi più brevi rispetto agli uomini e con consumi alcolici inferiori a quelli maschili. Infine, le donne che abusano di alcol sono più esposte a rischi personali e sono più facilmente vittime di violenza.

La vulnerabilità femminile agli effetti dell'alcol è fisiologica ed è legata a differenze del contenuto di acqua corporea, dell'attività enzimatica dell'alcol deidrogenasi e degli ormoni sessuali (6). Il corpo femminile è composto di una maggiore percentuale di tessuto grasso e una minore percentuale di acqua rispetto all'uomo perciò l'alcol, che si diffonde solo nella parte acquosa, si concentra maggiormente nel sangue della donna (7).

L'alcol è metabolizzato principalmente dall'enzima alcol deidrogenasi (*Alcohol DeHydrogenases*, ADH), che presenta differenti isoforme e ha attività diversa in relazione alla razza, al genere e anche all'età, poiché varia nel corso della vita. Nel 1990 Frezza *et al.* dimostrarono che nella donna l'attività dell'ADH gastrica responsabile della prima fase del metabolismo (il cosiddetto *First Pass Metabolism*) è significativamente inferiore a quella maschile (8). Durante la gravidanza, l'alcol ingerito dalla madre arriva anche al feto che non è in grado di metabolizzarlo perché l'ADH non è ancora attiva. L'alcol produce nel feto danni permanenti di varia entità globalmente denominati FASD (*Fetal Alcohol Spectrum Disorders*), e in alcuni casi si sviluppa la vera e propria la sindrome feto-alcolica (*Fetal Alcohol Syndrome*, FAS). Dalla nascita in poi l'attività dell'ADH aumenta, ma negli adolescenti (sia uomini che donne) è ancora scarsa. A 20-40 anni l'attività dell'ADH raggiunge il massimo nell'uomo, ma è ancora bassa per la donna che, in questa fascia d'età, ha la maggiore probabilità di avere una gravidanza e quindi di esporre il feto a danno alcolico. A 41-60 anni la situazione s'inverte e nella donna l'attività dell'ADH è massima, mentre nell'uomo tende a diminuire. Dopo i 60 anni l'attività dell'enzima diminuisce drasticamente in entrambi i sessi (9).

Rispetto agli ormoni, la correlazione tra estrogeno/progesterone e alcol sta divenendo oggetto di sempre maggiore interesse in ambito di ricerca clinica e preclinica (10). Gli estrogeni influiscono sull'attività enzimatica dell'ADH, peggiorano la risposta infiammatoria all'etanolo e così aumentano il rischio di epatopatia alcolica (steatosi, infiammazione e necrosi). L'uso di contraccettivi progestinici rallenta l'eliminazione dell'alcol, aumenta la permeabilità intestinale alle endotossine con sensibilizzazione delle cellule di Kupffer e aumento dei processi

infiammatori (11). Anche i cambiamenti ormonali del ciclo mestruale sembrano influire sul metabolismo dell'etanolo e modulano sia il desiderio di bere che gli effetti stessi dell'alcol (12). Alcuni degli effetti dell'alcol sono mediati dai neurotrasmettitori, come la dopamina, che interagiscono con estrogeni e progesterone; in particolare l'ormone allopregnanolone, metabolita del progesterone coinvolto nel metabolismo dell'etanolo, aumenta gli effetti gratificanti dell'alcol (13). Le differenze ormonali sembrano inoltre responsabili della minore soglia di tossicità dell'alcol nelle donne e degli esiti peggiori soprattutto a livello cerebrale. Di contro, l'alcol influenza gli ormoni: l'uso precoce di alcol può causare ritardo del menarca e alterazioni mestruali la cui frequenza è dose-correlata con l'uso di alcol. A lungo termine, il consumo di alcol può indurre menopausa precoce e ridurre significativamente la fertilità sia maschile che femminile (14).

Generalmente, medici e specialisti tengono poco conto di quanto l'alcol possa agire sulla salute riproduttiva, anche se valutare i possibili rischi di infertilità connessi al consumo di alcol potrebbe aumentare significativamente le possibilità di prevenzione e recupero della fertilità stessa. In ambito oncologico, tutti gli studi ormai confermano che nelle bevitrici aumenta significativamente il rischio di cancro del seno (15) e di abbassamento dell'età di insorgenza al di sotto dei 50 anni. Addirittura, nel 2010 furono pubblicati su *Pediatrics* i risultati di una ricerca della *Washington University School of Medicine* di St. Luis e della *Harvard University*, che aveva preso in esame i dati di circa 7.000 ragazze (9-15 anni d'età), residenti negli USA e seguite dal 1996 al 2007. Le ragazze che dichiaravano di bere alcol tutti i giorni mostravano una frequenza di lesioni benigne al seno 5,5 volte più alta di quelle astemie o che bevevano solo una volta alla settimana, dimostrando che l'alcol può essere un fattore di rischio anche a questa età (16).

A livello cerebrale, il danno alcol-correlato si manifesta diversamente nel corso della vita, a partire dall'esposizione alcolica prenatale, che causa molteplici danni cerebrali sia morfologici che funzionali/comportamentali (FADS) (17). Di sicuro l'alcol è particolarmente nocivo per la salute femminile e, già dal 2004, l'*American Medical Association* segnalava che al crescere dei consumi alcolici corrispondeva un aumento tra le ragazze del numero dei ricoveri per intossicazione alcolica acuta, delle malattie sessualmente trasmesse, dei disordini ormonali nonché del numero di gravidanze indesiderate al di sotto dei vent'anni.

Determinanti neuro-psicologici

È noto che l'alcol interferisce con la sfera neuro-psicologica e comportamentale anche se con meccanismi diversi modulati anche dall'età. Negli adolescenti, l'alcol interferisce con il normale processo di maturazione cerebrale, compromettendo memoria e apprendimento e influenzando anche il futuro comportamento dell'adulto (18); nell'età matura, l'alcol favorisce e accelera i processi neuro-degenerativi (19). Anche per il danno cerebrale lo sviluppo degli studi di neuroscienze ha permesso di evidenziare che il genere è un fattore che influenza significativamente gli effetti dell'alcol (20). È stato dimostrato che negli alcolisti diminuisce il volume cerebrale di materia grigia e bianca, ma tale diminuzione è significativamente più marcata nelle donne rispetto agli uomini (21); le donne sono maggiormente a rischio di blackout e perdite di memoria rispetto agli uomini anche se bevono quantità di alcol comparabili (22).

Il rischio di sviluppare dipendenza da alcol cresce con la quantità di alcol consumato, ma tale rischio nelle donne aumenta significativamente già per consumi moderati di 1-7 drink/settimana, mentre per gli uomini aumenta per consumi superiori a 22 drink/settimana (23). In occasione della *Alzheimer's Association International Conference*, tenutasi a Vancouver il 14-19 luglio 2012, sono stati presentati i risultati di uno studio basato sull'osservazione dello

stato di salute per 20 anni di 1300 donne over 65 anni, che dimostrano che bere anche moderate quantità di alcol aumenta significativamente il rischio di demenza. Da notare che i dati epidemiologici stanno registrando tra le donne, non solo un consumo alcolico crescente, ma anche aumento di patologie, quali depressione e disordini alimentari ormai sempre più frequenti e diversificati, globalmente definiti EDNOS (*Eating Disorders Not Otherwise Specified*). Queste evidenze suggeriscono la domanda se abuso di alcol, depressione, disordini alimentari siano connessi tra di loro (4). Alcune evidenze supportano questa ipotesi, basti pensare al diffondersi della “drunkorexia”, un neologismo derivato da *drunk* (ubriaco) e *anorexia* (anoressia) coniato per indicare la pratica di assumere sempre meno cibo e bere sempre più alcol senza acquistare peso (5). Quest’abitudine, diffusa soprattutto tra le giovani donne, è estremamente dannosa poiché sostituisce le calorie derivate dal cibo con le calorie “vuote” dell’alcol. Lo stato di carenza nutrizionale che ne deriva rende l’organismo ancor più vulnerabile agli effetti devastanti dell’alcol. Studi molto recenti (24) di sperimentazione animale, focalizzati alle differenze di genere, dimostrano che l’etanolo causa neuro-infiammazione e danno cerebrale attraverso l’attivazione del sistema neuro-immune e dei recettori Toll-like 4 (TLR4). A parità di esposizione ad alcol, le femmine risultano più vulnerabili dei maschi agli effetti neurotossici e neuro-infiammatori dell’alcol e ciò supporta ulteriormente l’ipotesi che le donne siano più suscettibili dell’uomo alle conseguenze dell’abuso di alcol.

Conclusioni

Gli studi clinici dimostrano che il consumo eccessivo di alcol è un fattore di rischio per la salute e che i determinanti di genere sono significativi nello sviluppo di problematiche alcol-correlate. Le donne sono fisiologicamente più vulnerabili agli effetti dell’alcol e inoltre assumere alcol in gravidanza significa esporre il nascituro a un tossico verso il quale il feto non ha tolleranza e che può provocare danni fisici e psichici irreversibili. Tali danni sono totalmente prevenibili evitando di bere alcol durante la gestazione.

Se, come sembra, la tendenza all’aumento di donne che consumano alcol verrà confermata nei prossimi anni, è verosimile che i danni da alcol diventeranno ancor più pesanti per la società. Per evitare che ciò accada bisogna partire da idonee strategie di prevenzione supportate dalle evidenze scientifiche, sviluppare la ricerca biomedica e perseguire i seguenti obiettivi prioritari: informazione e aggiornamento scientifico degli operatori sanitari e sociali, sensibilizzazione delle donne particolarmente in età fertile per evitare l’uso di alcol in gravidanza, miglioramento della capacità diagnostica per individuare il bere a rischio prima che diventi patologia.

In quest’ambito, temi di ricerca traslazionale come lo studio dei bioindicatori diagnostici, dovrebbero essere sviluppati in un’ottica di genere e per tutte le fasce d’età perché l’aumento dei consumi a rischio è in aumento tra gli adolescenti ma anche tra gli over 60. Per questo è importante puntare alla sensibilizzazione non solo del medico di famiglia e del ginecologo, ma anche del pediatra e del geriatra. Purtroppo, i problemi di salute dovuti all’alcol sono più comuni di quanto venga normalmente accertato nella pratica clinica e spesso è difficile individuare una eziologia alcolica perché chi beve troppo, soprattutto se donna, tende a nasconderselo molto bene per vergogna e per timore di disapprovazione familiare e sociale. Una politica socio-sanitaria *gender-oriented* potrà validamente supportare l’azione di promozione della salute sul territorio.

Bibliografia

1. Nutt D, et al. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 2010;376(9752):1558-65.
2. *Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della legge 30/3/2001 n.125 "Legge quadro in materia di alcol e problemi alcol correlati"*. Roma. Ministero della Salute; 2011.
3. European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction. *Annual Report*. Lisbona; EMCDDA; 2005.
4. Flensburg-Madsen T. Alcohol use disorders and depression – the chicken or the egg? *Addiction* 2011;106(5):916-8.
5. Di Matteo J, Reed SC, Evans SM. Alcohol consumption as a function of dietary restraint and the menstrual cycle in moderate/heavy ("at-risk") female drinkers. *Eat Behav* 2012;13(3):285-8.
6. Mancinelli R, Guiducci MS. La donna e l'alcol: vulnerabilità biologica? *Ann Ist Super Sanità* 2004;40(1):19-23
7. Ely M, Hardy R, Longford NT, Wadsworth ME. Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely accounted for by body water. *Alcohol Alcohol* 1999;34(6):894-902.
8. Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95-9.
9. Parlesak A, Billinger MH, Bode C, Bode JC. () Gastric alcohol dehydrogenase activity in man: influence of gender, age, alcohol consumption and smoking in a caucasian population. *Alcohol Alcohol* 2002;37(4):388-93.
10. Lenz B, Müller CP, Stoessel C, Sperling W, Biermann T, Hillemacher T, Bleich S, Kornhuber J. Sex hormone activity in alcohol addiction: integrating organizational and activational effects. *Prog Neurobiol* 2012;96(1):136-63.
11. Konno A, Enomoto N, Takei Y, Hirose M, Ikejima K, Sato N. Oral contraceptives worsen endotoxin-induced liver injury in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(8 Suppl):70S-74S.
12. Evans SM, Levin FR. Response to alcohol in women: role of the menstrual cycle and a family history of alcoholism. *Drug Alcohol Depend* 2011;114(1):18-30.
13. Kiesner J. Affective response to the menstrual cycle as a predictor of self-reported affective response to alcohol and alcohol use. *Arch Womens Ment Health* 2012;15(6):423-32.
14. US Department of Health and Human Services, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health. *Alcohol: a women's health issue*. NIAAA- NIH; 2008 (NIH publication no 03-4956. Revised 2008).
15. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: update 2012. *Alcohol Alcohol* 2012;47(3):204-12.
16. Berkey CS, Willett WC, Frazier AL, Rosner B, Tamimi RM, Rockett HR, Colditz GA. Prospective study of adolescent alcohol consumption and risk of benign breast disease in young women. *Pediatrics* 2010;125(5):e1081-7.
17. Mancinelli R. Salute del bambino ed esposizione alcolica. *Medico e bambino* 2011;9:565-70.
18. Mancinelli R. Alcol, giovani e differenze di genere. In: Barbaro MC, Salinetti S (Ed.). *Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere*. Roma, 14 maggio 2010. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Dispense per la scuola 11/2). p. 21-31.

19. Gupta S and Warner J. Alcohol-related dementia: a 21st-century silent epidemic? *The British Journal of Psychiatry* 2008;193: 351-353.
20. Mancinelli R, Vitali M, Ceccanti M. Woman, alcohol and environment: update and perspectives in neuroscience. *Functional Neurology* 2009;24(2):77-81.
21. Hommer D, Momenan R, Kaiser E, Rawlings R. Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes. *Am J Psychiatry* 2001;158(2):198-204.
22. Hommer DW. Male and female sensitivity to alcohol induced brain damage. *Alcohol Res Health* 2003;27(2):181-5.
23. Flensborg-Madsen T, Knop J, Mortensen EL, Becker U, Grønbaek M. Amount of alcohol consumption and risk of developing alcoholism in men and women. *Alcohol Alcohol* 2007;42(5):442-7.
24. Alfonso-Loeches S, Pascual M, Guerri C. Gender differences in alcohol-induced neurotoxicity and brain damage. *Toxicology* 2013;311(1-2):27-34.