# Tariffa R.O.C.: "Poste Italiane S.p.a. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003, (corv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova" - nº 233 Luglio 2015 - Dir. resp.: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Comiene IP. - Stampa: Nuova AATA - Genova

# Caleidoscopio



Gianni Testino, Antonietta Florio, Patrizia Balbinot

Centro Alcologico Regionale – Regione Liguria



## Le patologie alcol correlate

Direttore Responsabile **Sergio Rassu** 



Dedica: ai nostri pazienti e alle loro famiglie

# Caleidoscopio



Gianni Testino, Antonietta Florio, Patrizia Balbinot

Centro Alcologico Regionale – Regione Liguria



Le patologie alcol correlate

Direttore Responsabile Sergio Rassu



il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SPA

### ISTRUZIONI PER GLI AUTORI



INFORMAZIONI GENERALI. Caleidoscopio pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'International Committee of Medical Journal Editors. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

Testo. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte ovvero 100-130.000 caratteri (spazi inclusi). Si invita a dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

Frontespizio. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i)-non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

- 1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.
- 2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

Presentazione della monografia. I files del testo in formato .doc oppure .rtf, delle fotografie, dei grafici e delle figure in formato .jpeg con una risoluzione di almeno 240 dpi devono essere spediti per posta elettronica al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista Caleidoscopio rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al seguente indirizzo e-mail: rahp80@yahoo.it

# Caleidoscopio

### **Editoriale**

Illustrare le patologie alcol correlate nel Paese che è il secondo maggior produttore di vino al mondo (dopo la Francia e prima della Spagna) potrebbe non essere né facile né agevole. Tuttavia il rigore scientifico, nella sua libertà, non può essere condizionato da aspetti economici che finiscono per essere motivo di lucro per pochi e di sofferenza e malattia, se non morte, per molti.

Gli Autori ben chiariscono sin dall'inizio, e senza equivoci, che l'alcol etilico è una sostanza non essenziale, ossia estranea all'organismo e al suo normale metabolismo: è pertanto una sostanza tossica per tutte le nostre cellule (soprattutto per quelle del fegato e del Sistema Nervoso Centrale) ed è un potente agente tumorale.



Pertanto, se si vuole veramente incidere sull'aspettativa di vita della nostra popolazione dovremo passare con determinazione dalle attuali politiche sanitarie tese a curare la malattia ad innovativi modelli che si prendano cura della salute della popolazione. L'impatto che l'alcol ha su questo aspetto è enorme e bene viene illustrato dagli Autori che passano in rassegna tutte le patologie alcol correlate e, tra le altre, sottolineano come sia direttamente che indirettamente (traumatologia stradale dei giovani legata all'assunzione di alcol o droghe) finisca per essere uno dei sicuri elementi che noi possiamo eliminare contribuendo in maniera enorme alla riduzione della morbilità e della mortalità correlata alla sua assunzione.

Questa monografia può essere considerata completa perché analizza tutti i più svariati effetti e soprattutto i danni sia fisici che psico-fisici legati all'assunzione dell'alcol. Le valutazioni dei danni abbracciano infatti tutte le numerose azioni dell'alcol a partire da quelle più note sul fegato sino a quelle meno note come quelle sull'apparato cardiovascolare, sul feto, sull'apparato riproduttivo, negli adolescenti ed altre ancora e non tralascia di illustrare anche la valutazione nel Laboratorio di Patologia clinica.

Come consueto, gli Autori di questa interessantissima monografia sono impegnati in prima personale sul fronte sia della ricerca che dell'innovazione nella gestione di questi pazienti ed hanno per questo una competenza specifica ed unica riconosciuta non solo a livello nazionale.

Il dottor Gianni Testino è già noto ai nostri lettori per aver collaborato in passato con dei contributi originali pubblicati sulla collana Pandora. Epatologo, Specialista in Medicina Interna, Specialista in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, ha diretto la struttura dipartimentale di Epato-Gastroenterologia presso l'Ospedale San Martino di Genova sino al 2006. Successivamente gli è stato affidato il coordinamento del Centro Alcologico Regionale - Regione Liguria e la direzione della struttura Alcologia e Patologie Correlate dell'IRCCS AOU San Martino-Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro (IST) di Genova. Professore a contratto di Medicina Interna e Gastroenterologia presso la Facoltà di Medicina dell'Università degli Studi di Genova, collabora con il Gruppo CSDA dell'Istituto Superiore di Sanità. E' referente presso il Centro Collaboratore per le problematiche alcol-correlate dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Infine è vice-Presidente Nazionale della Società Italiana di Alcologia. Autore di circa 500 pubblicazioni scientifiche di cui 133 con Impatto Scientifico Internazionale, si è interessato in particolare delle condizioni/lesioni preneoplastiche gastriche sino al 2000 e successivamente le problematiche epatologiche correlate o correlabili al trapianto di fegato e l'epatocarcinoma sino ad oggi. Relativamente alle problematiche alcol-correlate il settore di ricerca attuale riguarda il rapporto etanolo/ cancro.



La dott.ssa Antonietta Florio ha conseguito il Diploma di Laurea in Scienze Infermieristiche e quindi il Master sul management infermieristico. Ha conseguito il coordinamento infermieristico in alcuni settori topici dell'Ospedale San Martino di Genova. Attualmente è coordinatrice infermieristica del Centro Alcologico Regionale – Regione Liguria e della struttura Alcologia e Patologie Correlate presso l'IRCCS AOU San Martino-Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro (IST) di Genova. Ha sviluppato notevoli capacità organizzative dei gruppi infermieristici e didattiche nell'ambito della formazione infermieristica. Il settore di ricerca attuale è caratterizzato dall'applicazione dell'approccio ecologico sociale all'interno di un attività alcologica. Infine è Responsabile dell'attività anti-tabacco all'interno del Centro Alcologico Regionale

Patrizia Balbinot, Operatrice Socio-Sanitaria presso la struttura Alcologia e Patologie Correlate dell'IRCCS AOU San Martino-Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro (IST) di Genova. Dal 2006 svolge attività di accoglienza e di counseling motivazionale presso il reparto di Alcologia ed una intensa attività di prevenzione e di promozione della salute. E', inoltre, Referente del Centro Alcologico Regionale – Regione Liguria per i rapporti con l'associazionismo di auto-mutuo-aiuto e per il problema della violenza femminile.

### Prefazione

L'alcologia in questi ultimi dieci anni ha subito profondi cambiamenti scientifici e culturali che si sono declinati in una variazione della terminologia e hanno influenzato profondamente il percorso assistenziale. Inoltre, ha contribuito notevolmente a sviluppare i programmi di prevenzione e di promozione della salute.

La cultura del mondo occidentale e del nostro Paese ha confinato i problemi alcol correlati nella fascia dell'alcoldipendenza, difendendo tenacemente il consumo "moderato sociale" attraverso l'accettazione di politiche pubblicitarie anche ingannevoli.

Attualmente l'epidemiologia ci insegna come in realtà la gran parte delle patologie e dei problemi alcol correlati derivino dal consumo "moderatosociale" (circa il 70%) e addirittura il 20% di tali problemi rientrano nel cosiddetto "alcol passivo" (incidentalità stradale e sul lavoro e violenza). Il 10% delle problematiche coinvolge l'alcoldipendenza. Sono stimati in Italia settecentomila alcol dipendenti. Questi ultimi sono malati che hanno il diritto di essere curati. I danni da consumo "sociale-moderato", invece, sono evitabili attraverso politiche culturali intellettualmente oneste e svincolate da interessi economici.

La recente evidenza che l'etanolo non solo è genericamente un tossico, ma anche un potente cancerogeno ha indotto le più qualificate Istituzioni Scientifiche internazionali ad abolire la parola "abuso" e ad introdurre la parola "consumo". Il danno alcol correlato, infatti, è dose dipendente e quello che conta è il dosaggio cumulativo che si assume nel corso della vita.

Compito dei professionisti della salute è quello di essere onesti. Per onestà si intende la capacità di "informare correttamente" i cittadini sui danni da alcol senza se e senza ma! Il proibizionismo è un'altra cosa ed è un attività che non rientra nelle competenze di chi si occupa di tutelare la salute pubblica.

Gianni Testino Coordinatore Centro Alcologico Regionale – Regione Liguria Direzione Alcologia e Patologie Correlate IRCCS AOU San Martino-IST Vice-Presidente Nazionale Società Italiana di Alcologia



### Introduzione

L'alcol è oggi uno dei maggiori fattori di rischio evitabili.

È una delle prime tre aree prioritarie di salute pubblica a livello mondiale. I dati disponibili che indicano questa affermazione sono fondati su evidenze convincenti (1, 2).

Sebbene solo la metà della popolazione mondiale consumi bevande alcoliche, l'alcol è la terza causa di malattia e morte prematura, dopo il peso ridotto alla nascita e il sesso non sicuro, e prima del tabacco. L'alcol favorisce non solo le patologie non trasmissibili, ma anche quelle trasmissibili.

In Europa, il 40% delle scadenti condizioni di salute e di morte premature sono causate da tre fattori di rischio "evitabili": il fumo, l'alcol e gli incidenti stradali (che spesso sono a loro volta causati dal consumo di bevande alcoliche). Le lesioni alcol-correlate sono tra le cause principali delle diseguaglianze di salute tra gli Stati Membri.

I decessi sono 3.3 milioni e gli anni di vita persi 17 milioni. Il consumo di alcol favorisce circa 200 patologie differenti, fra cui 14 diversi tipi di cancro, ed, inoltre può creare alcoldipendenza (1, 2).

Come dichiara il Piano di Azione Europeo, la maggior parte dell'alcol viene consumato in occasioni in cui si beve molto, il che peggiora tutti i rischi.

Le occasioni in cui si bevono quantità elevate di alcol sono la causa di tutti i tipi di lesioni volontarie e involontarie, di cardiopatia ischemica e di morte improvvisa.

Esiste il fenomeno dell' "alcol passivo". Ciò accade attraverso la violenza (soprattutto domestica), gli incidenti stradali e gli incidenti nei luoghi di lavoro.

Inoltre, è opportuno ricordare il danno economico: in Europa 125 miliardi di euro per danni diretti e oltre 156 miliardi di euro per danni indiretti (stima più bassa) (3).

In Italia si conferma l'alcol come terzo fattore di morte e disabilità. Si trova al primo posto invece per rischio di morte al di sotto dei 24 anni (4, 5).

Nel 2010 i decessi in Italia sono stati 18.000 (si stima che vi sia una sottostima del 25%). 700.000 sono gli alcol dipendenti e 8.300.000 sono gli Italiani a rischio di sviluppare problematiche psico-fisiche.

Nonostante vi sia il divieto di somministrare e vendere bevande alcoliche al di sotto dei 18 anni, i dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e ISTAT nel 2015 indicano come siano a rischio il 12.4% e il 51.1% dei maschi rispettivamente fra 11-15 anni e 16-17 anni. Sono a rischio, invece, il 10% e il 34.8% delle femmine rispettivamente fra 11-15 anni e 16-17 anni (5).

In Italia si spendono ogni anno 22 miliardi di euro per i danni da alcol.



### Cosa è l'etanolo

L'etanolo secondo la quarta revisione delle indicazioni LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento dei Nutrienti) non è un nutriente, ma una sostanza di interesse nutrizionale in quanto è causa di incremento ponderale (1 g corrisponde a 7 Kcal) (6, 7).

Tale sostanza è presente in tutte le bevande alcoliche (vino, birra e superalcolici). Non solo non è un nutriente, ma una sostanza tossica, cancerogena, teratogena e che può dare dipendenza.

L'etanolo è un alcol a catena corta, la cui formula bruta è CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (Figura 1) (8).



Figura I – Formula chimica dell'etanolo.

A temperatura ambiente si presenta come un liquido incolore dall'odore caratteristico. È tendenzialmente volatile ed estremamente infiammabile e completamente solubile in solventi polari e apolari ed in acqua la cui molecola mostra una buona affinità per le strutture lipidiche; è in grado, infatti di attraversare le membrane cellulari, la placenta e la barriere ematoencefalica, qualità che gli conferisce la capacità di espletare effetti dannosi a livello dell'embrione-feto e del sistema nervoso centrale.

Per facilitare la comparazione dei dati in ambito scientifico, la quantità di alcol ingerito viene espressa in grammi di alcol puro.

Per Unità Alcolica (UA) (5) ci si riferisce a 12 grammi di etanolo che convenzionalmente corrispondono a:

- 125 ml di vino al 12% (12 gradi alcolici)
- 330 ml di birra al 4.5% (4.5 gradi alcolici)
- 80 ml di aperitivo o cocktail al 18% (18 gradi alcolici)
- 40 ml di liquore al 36% (36 gradi alcolici)

Quando noi assumiamo una UA, l'etanolo presente viene in parte metabolizzato dall'alcoldeidrogenasi (ADH) della flora presente nella cavità buccale, in parte nello stomaco (ADG gastrica), la rimanente parte (circa l'80%) viene convogliata nel fegato dove sono presenti quattro sistemi di metabolizzazione: l'ADH, i citocromi P450, la catalasi e i sistemi non ossidativi.

I citocromi nel fegato sono localizzati nel MEOS (Sistema Microsomiale di Ossidazione dell'Etanolo) in corrispondenza del reticolo endoplasmatico liscio.

Una piccola quota (3-10%) sarà eliminata tramite i polmoni e i reni. Ciò ci permette di fare delle valutazioni come l'etilometro o tramite l'esame delle urine.

Tracce di etanolo possiamo rilevarle anche nelle lacrime, nel sudore, nella bile e nella saliva.

Tabella I – Metabolizzazione dell'etanolo in sede epatica

I primi due sono certamente i principali (Tabella I): dall'attivazione del primo si libera energia che possiamo definire "afinalistica" e che favorisce il sovrappeso in sede addominale con incremento del rischio di patologie cardio-vascolari, dall'attivazione del secondo (prevalentemente attivo quando vengono consumate elevate quantità di alcol e, quindi, nell'alcoldipendente) si libera calore con progressiva malnutrizione e dimagramento. Ciò è da mettere in relazione all'elevato corrispettivo calorico di 1 grammo di etanolo (7 Kcal) che nel bevitore sociale induce un incremento ponderale, mentre per quantità molto elevate riduce l'appetito nell'alcoldipendente.

Ne deriva pertanto che l'etanolo non può essere considerato un nutriente. Dalla metabolizzazione dell'etanolo si forma l'acetaldeide, sostanza altrettanto tossica, cancerogena e teratogena. L'acetaldeide verrà trasformata dall'acetaldeide deidrogenasi (ALDH) in acetato.

Precisando che un fegato sano metabolizza 7-10 grammi di etanolo/ora, la capacità di metabolizzare l'etanolo varia in rapporto all'età e al sesso.

In relazione all'età, al di sotto dei 18 anni e al di sopra dei 65 l'attività dei sistemi enzimatici è ridotta. Inoltre, nel soggetto anziano la riduzione è anche in rapporto ad una diminuzione del peso del fegato.

In rapporto al sesso è noto come la donna sia maggiormente vulnerabile alle bevande alcoliche per diversi motivi elencati nella tabella II. Per quanto concerne il citocromo P450 epatico (MEOS) più che a una intrinseca attività ridotta, nella donna sarebbe presente un interferenza ormonale.



Per tale diversità metabolica, nella donna a parità di dosaggio e di condizioni si rilevano valori di alcolemia più elevati e che decrescono più lentamente rispetto al maschio.

Per tali ragioni a parità di quantità di alcol ingerito, dal punto di vista dei danni psico-fisici, la donna ha un rischio relativo di circa il doppio rispetto all'uomo (9, 10).

- Minore volume d'acqua di distribuzione (aumenta la massa grassa)
- Differente pattern ormonale
- Ridotto primo passaggio gastrico per una minore quantità di ADH (sia nel corpo che nel fondo gastrico)
- Incremento dell'assorbimento in sede gastrica
- Ridotta attività dell'ADH epatica
- Volume e peso epatico inferiore
- Pattern ormonale femminile che riduce l'attività del Citocromo P450 epatico ?
- Riduzione quantitativa del Citocromo P450 epatico (ipotesi)

### Tabella II – Ridotta metabolizzazione femminile dell'etanolo



La sequenza Etanolo → Acetaldeide → Acetato è condizionata dalle variazioni genetiche del soggetto che determinano alterazioni dell'attività (ipo o iperattività) degli enzimi sopracitati (Tabella III) (11).

Ne consegue che non tutti i soggetti risponderanno allo stesso modo nei confronti di quantità di bevande alcoliche sovrapponibili e, quindi, potranno sviluppare una patologia piuttosto che un'altra con dosaggi diversificati.

Per tale ragione l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha abolito il termine abuso, affermando che è opportuno parlare solo di consumo.

Non esiste, infatti, scientificamente un dosaggio soglia di sicurezza.

A ciò bisogna aggiungere l'associazione con altri fattori di rischio o presenza di patologie croniche, magari ancora misconosciute (12).

### Valutazione del rischio

Come già precisato, la parola abuso non deve più essere utilizzata, ma è opportuno introdurre il concetto di gradazione del rischio (alto e basso rischio) (Tabella IV) (12).

Enzima	Enzima Normale Enzima Mutato	Attività	Frequenza nella Popolazione dell'enzima mutato
ADH1B	ADH1B*1 <b>ADH1B*2</b> <b>ADH1B*3</b>	Normale <b>Iperattivo</b>	Europa: sino al 10% Africa: 75-90% Asia: 10-90%
ADH1C	ADH1C*2 <b>ADH1C*1</b>	Normale <b>Iperattivo</b>	Europa: 45-70% Africa: 75-90% Asia: 85-90%
ALDH2	ALDH2*1 <b>Aldh2*2</b>	Normale <b>Inattivo</b>	Europa: sino al 5% Asia: sino al 35%
Citocromo			
P4502E1	c1 <b>c2</b>	Normale <b>Iperattivo</b>	Europa: sino al 10% Asia: 20-25%



Tabella III – Polimorfismi genetici associati ad una diversa capacità di metabolizzare l'etanolo (11)

- Consumo a basso rischio: corrisponde a dosaggi che talvolta "erroneamente" vengono consigliati come non rischiosi o compatibili con la salute;
- consumo rischioso: livello di consumo o una modalità del bere che possono determinare un danno nel caso di persistenza di tali abitudini;
- Consumo dannoso: una modalità di consumo che arreca certamente un danno sia fisico che psichico,
- Consumo eccessivo episodico ("binge drinking"): può essere particolarmente dannoso in presenza di determinate condizioni patologiche.
   Il binge drinking è caratterizzato dal consumo di circa 4 UA in due ore;
- Intossicazione: stato di deficit funzionale a carico delle attività psicologiche e psicomotorie, dalla durata più o meno breve. Tale quadro può insorgere anche a dosaggi bassi: cio dipende dall'assetto genetico del soggetto, dalla modalità di consumo, dalla tolleranza acquisita, da altre patologie associate o dal concomitante uso di farmaci;
- alcoldipendenza (lieve, moderata, severa): insieme di fenomeni fisiologici, comportamentali e cognitivi in cui l'uso di alcol riveste per l'individuo una priorità crescente rispetto ad abitudini privilegiate precedentemente.

Tabella IV – Consumo di etanolo e definizione del rischio

Quindi, a nostro avviso è bene non parlare più di alcolismo, ma di patologie e problemi alcol correlati. Infatti, non solo l'alcoldipendente, ma anche il "bevitore sociale" o "moderato" può contrarre patologie psico-fisiche correlate all'alcol o andare incontro a incidenti alla guida o sul lavoro.

Relativamente all'alcoldipendenza è bene precisare come l'inizio è sempre sociale e poi attraverso un continuum, percorrendo i vari gradi di rischio, si può sprofondare nella dipendenza. Le motivazioni sono certamente infinite e ogni paziente è una storia a sé.

Alla luce di quanto è stato detto è opportuno affermare che molte definizioni del bere sino ad oggi utilizzate non sono pertinenti in quanto favoriscono di fatto un rischio più o meno elevato. Tali definizioni da abolire sono le seguenti: assunzione moderata, consumo sensibile, consumo responsabile, consumo sociale, consumo eccessivo, abuso o uso inappropriato di alcol. Sono definizioni ambigue che favoriscono il consumo di etanolo.

È indubitabile che l'alcol comporti una serie di effetti piacevoli e spesso viene assunto proprio per i suoi effetti tossici e soprattutto i giovani perseguono il modello dello "sballo" (binge drinking). Ciò comporta non solo danni fisici (Tabella V), ma anche importanti danni sociali: incidenti automobilistici con danno a terzi, incidenti sul lavoro, violenze famigliari e non, aggressioni, vita famigliare alterata, perdita del lavoro, perdita di amicizie, problemi con la giustizia (1).



Peraltro, questi problemi sociali, in soggetti non consumatori abituali, possono anche accadere ai livelli più bassi di consumo (13).

Il rischio assoluto reale di morire a causa di una patologia negativa alcolcorrelata aumenta con la quantità di alcol consumato nella vita. Per molte patologie, tra cui il cancro, il rischio è maggiore anche per bassi livelli di consumo.

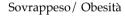
Quantità (gr/die)	Livello di Rischio
3-5 gr/die	rischio minimo
Donna < 10 gr/die Uomo < 20 gr/die	basso rischio
Donna 11-40 gr/die Uomo 21-60 gr/die >65 anni e fra i 18 e i 25 anni 12 gr	consumo rischioso
Donna: >40 gr/die Uomo: >60 gr/die Binge Drinking	consumo dannoso

Tabella V – Consumo di bevande alcoliche e gradazione del rischio in un soggetto sano.

# Consumo sociale-moderato: danni fisici da alcol

È stato stimato che circa il 20% dei ricoveri sia correlato al consumo di alcol con un numero di ricoveri ordinari superiori ai 120 ogni centomila abitanti. In alcune regioni come Friuli Venezia Giulia, Valle d'Aosta e Trentino Alto Adige è stato rilevato un numero ben superiore a 200 ogni centomila abitanti (5).

Le condizioni patologiche che possono insorgere nel bevitore socialemoderato soprattutto con un consumo rischioso-dannoso sono numerose (Tabella VI e VII) (14, 15).



### Patologie Odontoiatriche

### Patologie gastroenterologiche

- Alterazioni ghiandole salivari (parotidi in particolare)
- Malattia da reflusso gastro-esofageo
- Esofagite
- Alterazioni della motilità esofago-gastro-duodenale
- Dispepsia (cattiva digestione)
- Gastrite cronica
- Duodenite cronica
- Favorita l'ulcera peptica (?)
- Epatopatia cronica/ cirrosi epatica
- Alterazioni dell'assorbimento e dell'alvo
- Neoplasie benigne
- Neoplasie maligne

### Patologie neurologiche

- Cafelea
- Alterazioni ritmo sonno-veglia
- Vasculopatia
- Declino cognitivo
- Demenza
- Epilessia
- Neoplasie maligne

(segue)



Patologie apparato cardio-vascolare

- Ipertensione arteriosa
- Aritmie
- Ictus emorragico

Apparato endocrino-riproduttivo (ritardo pubertà, riduzione fertilità)

Patologie dermatologiche (psoriasi)

Problemi perinatali (aborto spontaneo, disturbi fetali da alcol, nascita prematura, ritardo crescita)

Tumori (cavità orale, faringe, laringe, esofago, colon, retto, fegato, mammella)

Tabella VI – Patologie Alcol Correlate che possono insorgere nel bevitore cronico "sociale-moderato" sano (soprattutto con consumo rischiosodannoso).



Disturbi del ritmo sonno veglia

Sovrappeso/ Obesità

Dispepsia ipo-iperstenica e reflusso gastro-esofageo

Gastrite cronica/ ulcera peptica

Malattie infiammatorie intestinali

Epatopatie croniche di qualsiasi natura

Pancreatite cronica di qualsiasi natura

Cardiopatia Ischemica, ipertensione, aritmie, pregresso ictus

Patologie renali

Patologie croniche polmonari

Arteriopatie

Dislipidemie

Cancro (pregresso, familiarità, condizioni/lesioni preneoplastiche)

Disfunzioni sessuali

Interferenza con altri farmaci

Tabella VII – Elenco delle patologie che sono peggiorate dal consumo moderato di bevande alcoliche o che possono insorgere se chi consuma ha una familiarità per qualche patologia.

### Epatopatia Cronica

Per ragioni fisiopatologiche evidenti il fegato è un organo bersaglio (10, 11). Attualmente la causa più frequente di epatopatia cronica è il virus dell'epatite C (HCV) seguita al secondo posto dal consumo di alcol. L'infezione da epatite B (HBV) attualmente è al terzo posto. Una forma di epatopatia in rapida crescita è quella correlata alla Sindrome Metabolica (SM) che comporta insorgenza di steatosi-steatoepatite non alcolica (NAFLD-NASH).

L'epatopatia da alcol è destinata a diventare la forma predominante per due ordini di fattori: il primo è caratterizzato da una progressiva riduzione dei casi di epatite virale per una migliore igiene-educazione e dalla introduzione in commercio di potenti farmaci antivirali e il secondo legato a stili di vita sempre peggiori, soprattutto fra i nostri giovani.

La cascata di eventi che conducono da un fegato normale alla cirrosi epatica sono evidenziati nella Figura I.

Il rischio relativo (RR) di insorgenza di cirrosi epatica si alza in modo significativo già a bassi dosaggi quotidiani. Il rischio aumenta al di sotto dei 20 grammi/ die (RR 1.3), fra i 20 e i 40 grammi/die aumenta di ben nove volte (RR 9.5). Oltre i 40 grammi/die il RR è pari a 13 (16, 17, 18, 19, 20, 2

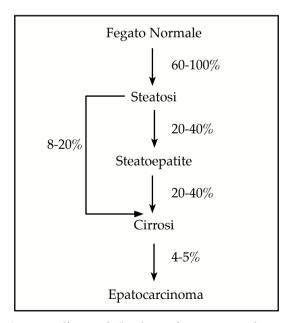


Figura II – Cascata di eventi che da un fegato normale conducono alla cirrosi epatica e all'epatocarcinoma (HCC). Il periodo necessario varia da 5 a 30 anni in relazione al pattern genetico e a fattori di rischio associati.



In una percentuale elevata di casi (sino all'80%) e soprattutto nella fascia dei soggetti che bevono in modo rischioso o dannoso si sviluppa steatosi epatica. Il grasso si accumula nel fegato in quanto si riducono i sistemi di consumo degli acidi grassi.

L'esame ecotomografico evidenzia un fegato particolarmente brillante (tale quadro è presente quando circa il 33% del parenchima epatico è occupato da grasso) (Figure III e IV).

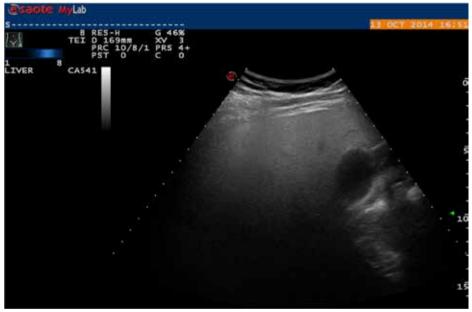




Figura III - Marcata steatosi epatica stadio 3 dello score di Hamaguchi. Il fascio ultrasonoro non arriva in profondità, il diaframma non si vede. Il fegato è brillante. I vasi sembrano ecogeni. Differenza di ecogenicità tra corticale renale e parenchima epatico, normalmente isoecogeni. Se è presente steatosi il fegato è brillante iperecogeno e la corticale renale è nera o ipoecogena. In questa scansione intercostale si vede una parte di parenchima epatico e parzialmente la colecisti.

Paolo Borro – Centro Alcologico Regionale – IRCCS AOU San Martino-IST, Genova





Figura IV - Marcata steatosi epatica stadio 3 dello score di Hamaguchi. Il fascio ultrasonoro non arriva in profondità, il diaframma non si vede. Il fegato è brillante. I vasi sembrano ecogeni. Differenza di ecogenicità tra corticale renale e parenchima epatico, normalmente isoecogeni. Se c'è steatosi il fegato è brillante iperecogeno e la corticale renale è nera o ipoecogena. In questa scansione sottocostale si vede il fegato e un ramo portale.

Paolo Borro – Centro Alcologico Regionale – IRCCS AOU San Martino-IST, Genova

In circa il 40% dei casi la steatosi evolve a steato-epatite: compare anche la presenza di un infiltrato infiammatorio (linfociti soprattutto) e fenomeni di necrosi (morte delle cellule epatiche). È possibile osservare i cosiddetti corpi acidofili e di Mallory.

La presenza di steatosi di per sé libera radicali liberi dell'ossigeno che conducono a morte gli epatociti attraverso lo stress ossidativo.

In questa fase vengono stimolate le cellule stellate che in qualche modo tentano di colmare gli spazi che si vengono a creare dalla necrosi delle cellule epatiche attraverso la produzione di collagene e la formazione di fibrosi. Se il processo di fibrogenesi progredisce, la fibrosi si impadronisce della componente nobile del fegato (epatociti) e il terminale anatomico sarà la cirrosi epatica caratterizzata dalla presenza di pseudonoduli (agglomerati di epatociti poco o niente funzionanti con rilevanti alterazioni vascolari) circondati da setti fibrosi.

È evidente che in questa fase le funzioni del fegato saranno ridotte.

Tale quadro è sostanzialmente irreversibile e nei casi di aggravamento con scompenso (Tabella VIII) la terapia in casi selezionati potrà essere il trapianto di fegato.

In circa il 20-25% dei casi l'HCC può formarsi anche in assenza di cirrosi.

In tutti i pazienti con malattia epatica da alcol (soprattutto in concomitanza di steatoepatite e cirrosi) è opportuno effettuare sempre la ricerca dell'epatite C, B e dell'HIV ed, inoltre, ETG ogni 6 mesi. In caso di nodulo sospetto risulta utile anche l' ETG con mezzo di contrasto (CEUS). Seguiranno eventualmente la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) (22, 23, 24, 25).

È bene sottolineare come la diagnosi precoce di HCC in un fegato ancora sufficientemente funzionante possa comportare trattamenti "non invasivi" con tecniche "ablative" percutanee senza il ricorso all'intervento chirurgico. Tutto ciò ovviamente in pazienti estremamente selezionati e dopo valutazione multidisciplinare (Figura V) (26).





Figura V – Nodulo di epatocarcinoma. Paolo Borro – Centro Alcologico Regionale – Regione Liguria

- Incremento dei livelli ematici di bilirubina per mancata eliminazione con subittero/ittero
- Ascite (versamento di liquido nella cavità addominale per carenza di albumina, ipertensione portale, carente drenaggio linfatico, alterazioni del sodio)
- Peritonite batterica spontanea
- Edemi agli arti inferiori
- Versamento liquido nello scroto
- Versamento pleurico (soprattutto destro) per filtrazione del liquido ascitico attraverso il diaframma
- Dispnea (compressione del liquido ascitico sul diaframma, versamento pleurico, alterazioni cardiologiche e alterazioni polmonari correlate alla cirrosi)
- Emorragia da varici esofago-gastriche: la rottura causa "ematemesi" e/o "melena"
- Sindrome epato-renale tipo I o II (comparsa di insufficienza renale più o meno rapida correlata ad una riduzione del volume ematico a causa dei versamenti e, quindi, riduzione di apporto ematico attraverso l'arteria renale; attivazione sistema renina-angiotensina),
- Sindrome epato-polmonare: liberazione eccessiva di sostanze come l'ossido nitrico che comportano dilatazione dei rami arteriosi polmonari: viene ridotto il passaggio di ossigeno nel sangue con difficoltà respiratoria
- Sindrome porto-polmonare
- Encefalopatia porto-sistemica (incapacità del fegato di detossificare e in particolare di metabolizzare le sostanze azotate, per alterazione del ciclo dell'urea)

### Tabella VIII – Segni e Complicanze della Cirrosi Epatica Avanzata

La gravità della cirrosi viene valutata attraverso la classificazione di Child-Pugh che si fonda sulla valutazione di 5 parametri (Tabelle IX e X)

	1 punto	2 punti	3 punti
Ascite	assente	lieve	moderata/ severa
Bilirubina mg/dl	< 2	2-3	> 3
Albumina mg/dl	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Tempo di Protrombina/ INR	1-3/ < 1.7	4-6/ 1.8-2.3	> 6/ > 2.3
Encefalopatia	assente	Grado 1-2	Grado 3-4

Tabella IX - Classificazione di Child-Pugh



Child A	punteggio sino a 5 (cirrosi compensata) (anni di sopravvivenza: 10-15)
Child B	punteggio da 6 a 10 (inizio valutazione per trapianto di fegato) (anni di sopravvivenza: 3-10)
Child C	punteggio da 11 a 15 (cirrosi scompensata, inserimento in lista trapianto) (anni di sopravvivenza: 1-3)

Tabella X - Stratificazione della classificazione Child-Pugh in rapporto alla stima degli anni di sopravvivenza

Per l'allocazione dei pazienti in lista di attesa di trapianto di fegato (OLT) si utilizza un altro indice: Model End Stage Liver Disease (MELD) che si calcola attraverso una formula matematica che utilizza il valore della bilirubina, della funzionalità renale (creatinina) e della coagulazione (INR). È un indice che predice la mortalità a tre mesi (quanto il MELD supera 14-15 inserimento in lista). Il posizionamento in lista è in relazione alla gravità (Tabella XI).



MELD score	Percentuale di mortalità a tre mesi in pazienti ospedalizzati
≥40	100%
30-39	83%
20-29	76%
10-19	27
<10	4%

Tabella XI – Model End Stage Liver Disease (MELD) e probabilità di mortalità a tre mesi.

### Epatopatia e valutazione laboratoristica

Steatosi e steatoepatite possono essere asintomatiche e con alterazioni laboratoristiche sfumate. Gli esami di laboratorio più frequentemente alterati sono indicati nella tabella XII.

### Enzimi Epatici

- AST superiori alle ALT (indice di necrosi)
- Gamma-GT (aumentata)
- Fosfatasi Alcalina (aumentata in una parte dei casi)

### Parametri di Funzione Epatica di Sintesi

- Bilirubina (aumentata in caso di cirrosi)
- Tempo di Protrombina (aumentato in caso di cirrosi)
- Incremento INR (International Normalized Ratio)
- Albumina (ridotta in caso di cirrosi)

### Alterazioni Ematologiche

- Anemia Macrocitica (aumento MCV)
- Leucocitosi
- Piastrinopenia (cioé riduzione piastrine in caso di cirrosi)

### Alterazioni Metaboliche

- Iperglicemia
- Ipoglicemia
- Ipertrigliceridemia
- iperuricemia

### Alfa-fetoproteina

### Tabella XII– Esami di laboratorio in corso di epatopatia cronica alcolcorrelata

L'alfa-fetoproteina è un marcatore per il tumore del fegato (HCC). Nelle fasi di controllo per la diagnosi precoce non sempre utilizzato in quanto può dare falsi positivi o falsi negativi.

Può aumentare per infiammazione cronica, ma in presenza di piccoli tumori può essere nella norma.

È significativo quando aumenta notevolmente: oltre i 400 è certamente presente un HCC.

Utilizzato invece nelle fasi post-trattamento per valutare nel tempo il risultato della terapia.



Come interpretare le alterazioni di laboratorio

Le varie alterazioni di laboratorio possono indicarci la stadiazione della epatopatia alcol-relata (Figura VI)

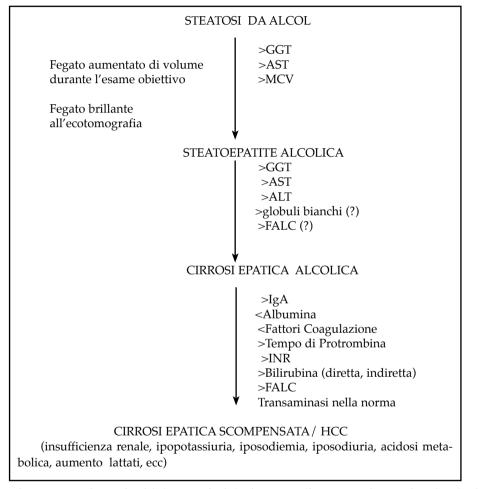


Figura VI – Alterazioni laboratoristiche in corso di epatopatia cronica da alcol

### Epatopatie croniche: associazione alcol con altri fattori di rischio

La velocità di progressione della epatopatia alcol relata dipende dalle caratteristiche genetiche del paziente o dalla presenza di altri fattori di rischio o patologie associate (epatite C, epatite B, HIV, diabete, alterazioni metaboliche).



In caso di patologie concomitanti il consumo anche di modestissime quantità di alcol può accelerare notevolmente la patologia di base (5, 8).

Un associazione molto frequente è quella con l'epatite C (nella nostra esperienza in circa il 30% dei casi, ma alcuni Autori ne dichiarano un associazione sino al 70% dei casi). Si può assistere ad un incremento della replicazione virale in maniera dose dipendente.

Anche in caso di fegato grasso correlato a problemi nutrizionali o da sindrome metabolica (iperglicemia, aumento colesterolo LDL, diminuzione colesterolo-HDL, incremento trigliceridi, aumento ferritina, ipertensione arteriosa, sovrappeso/ obesità) modeste quantità di alcol possono notevolmente peggiorare il quadro clinico-laboratoristico e favorire la progressione verso la cirrosi (27).

Sono state identificate numerose alterazioni genetiche, che se presenti favoriscono l'evoluzione verso la cirrosi anche con un consumo sociale di alcol:

- geni che controllano il metabolismo dell'etanolo e dell'acetaldeide,
- geni che controllano la formazione di radicali liberi dell'ossigeno,
- geni che controllano lo stress ossidativo
- geni che controllano l'attività delle cellule stellate a podurre collageno (fibrogenesi),
- geni che controllano l'attività degli enzimi che devono riparare il DNA.
- geni che controllano la liberazione dei fattori dell'infiammazione: in particolare la produzione di un fattore dell'infiammazione denominato Tumor Necrosis Factor alfa (TNF),
- geni che controllano i meccanismi di detossificazione

La steatosi può regredire completamente. La steatoepatite può regredire nella maggior parte dei casi (80-85% circa). In caso di cirrosi epatica generalmente si pensa che non ci possa essere regressione anatomica, sebbene sia presente un netto miglioramento clinico con riduzione o scomparsa di sintomi o complicanze.

Alcuni ricercatori sostengono che alcuni casi di cirrosi epatica compensata possano regredire.

L'unica certezza sta nel fatto che comunque steatosi e steatoepatite regrediscono e che la cirrosi epatica è maggiormente gestibile.

In concomitanza della rimozione dell'insulto attraverso l'astensione entrano in funzione particolari enzimi ("metalloproteinasi", in precedenza disattivati dall'etanolo) che possiedono un azione di fibrinolisi e consentono rigenerazione epatica. Ciò si traduce in un miglioramento clinico e della qualità di vita.



### Patologie Cardio-Vascolari

Alcune manifestazioni come l'ipertensione arteriosa, le aritmie e l'ictus emorragico sono dose dipendenti e, quindi, si possono sviluppare anche a bassi dosaggi.

Circa il 30% dei casi di fibrillazione atriale è correlato ad un consumo sociale-moderato di alcol.

Il rischio di contrarre infarto dei miocardio o ictus ischemico inizia da consumi superiori a 40 grammi al giorno per la donna e 60 grammi al giorno per l'uomo. Per consumi molto elevati che rientrano nella sindrome da alcol dipendenza è possibile l'insorgenza di cardiomiopatia dilatativa che prevede come ultimo atto terapeutico il trapianto di cuore (vedere sessione alcoldipendenza) (5).

### Diabete Mellito

L'attuale evidenza scientifica segnala che dosaggi moderati hanno nel soggetto sano un ruolo protettivo. Tale effetto protettivo per il diabete mellito tipo II, scompare superati i consumi definiti a basso rischio (CRA-NUT, 2015). Superati i 60 gr/die per l'uomo e i 30 gr/die per la donna il RR aumenta in modo altamente significativo. Il binge drinking favorisce l'insorgenza di diabete mellito tipo II.



In presenza di diabete qualsiasi consumo di alcol può essere peggiorativo. In particolare si segnalano le seguenti evidenze:

- in caso di diabete mellito tipo I il consumo moderato favorisce episodi di ipoglicemia;
- viene favorito il rischio di ipoglicemia anche nei casi di diabete tipo II trattati con sulfonylurea;
- il consumo cronico favorisce livelli di emoglobina glicata superiori;
- il consumo di alcol deve sempre essere sospettato in tutti i casi di scarso controllo farmacologico;
- nei pazienti diabetici che consumano alcol il RR di decesso è superiore a 4 volte;
- nei soggetti diabetici con epatopatia (steatosi/steatoepatite) il binge drinking una volta al mese o il consumo quotidiano di 20 gr di alcol favorisce/ accelera i meccanismi di fibrogenesi in modo significativo (evoluzione cirrotica più rapida e maggiore rischio di insorgenza di HCC) (28, 29).

### Apparato Riproduttivo

L'alcol può avere effetti negativi sulla capacità riproduttiva sia maschile che femminile. L'etanolo compromette le ghiandole endocrine e gli ormoni attivi nel sistema riproduttivo maschile e può ridurre la fertilità attraverso disfunzioni sessuali e diminuita produzione spermatica.

Il consumo di alcol durante la prima adolescenza può sopprimere la secrezione di specifici ormoni sessuali femminili, ritardando la pubertà e ostacolando la maturazione dell'apparato riproduttivo. È stato dimostrato come dopo la pubertà l'alcol alteri il normale ciclo mestruale e riduca la fertilità.

### Apparato Scheletrico

È stata evidenziata una chiara relazione fra consumo rischioso/ dannoso di alcol e osteoporosi e rischio di frattura sia negli uomini che nelle donne.



### Sistema Immunitario

L'etanolo interferisce con la normale funzione di varie componenti del sistema immunitario, portando, quindi, all'immunodeficienza e provocando un aumento della suscettibilità ad alcune infezioni: in particolare polmonite, tubercolosi e HIV.

Ricordiamo che vi è una elevata associazione fra consumo dannoso e alcol dipendenza con la infezione da virus C ed in minor misura da virus B. È probabile che il soggetto sia maggiormente esposto a questi virus per il suo stile di vita che lo porta con maggiore frequenza ad avere incidenti di varia natura o a rapporti sessuali non protetti.

### Aspetti Nutrizionali

Nell'alcoldipendente si può assistere ad una importante e globale malnutrizione per riduzione dell'appetito. L'appetito si riduce in quanto l'apporto calorico è completamente sostituito dall'etanolo.

La malnutrizione favorisce disturbi neurologici sia a carico del sistema nervoso centrale che periferico. È particolarmente frequente la polineuropatia periferica con dolori alle gambe anche particolarmente intensi e grave difficoltà alla deambulazione sino alla totale impossibilità di camminare per grave deficit di vitamina B1 (tiamina).

La carenza di vitamine e di alcune sostanze lipotrope come colina, betaina

e metionina può favorire i meccanismi di cancerogenesi. Queste molecole sono importanti, perché entrano in gioco nella cessione di "gruppi metili". Questi ultimi sono indispensabili per il mantenimento della salute del nostro materiale genetico. Il consumo di alcol può comportare una riduzione dell'apposizione di tali molecole determinando l'attivazione di "oncogeni" favorendo l'iniziazione dei meccanismi di cancerogenesi, in caso di eccessiva apposizione viene favorita la inattivazione di "anti-oncogeni" e cioé sequenze genetiche che producono proteine deputate al contenimento dei meccanismi di cancerogenesi. Questi meccanismi sono influenzati dalla concentrazione di alcune vitamine e dalla quantità di folati assunti con la dieta.

### Cefalea

Le bevande alcoliche possono scatenare episodi di emicrania in soggetti portatori della patologia.Il vino e in particolare il vino rosso, invece, può scatenare episodi cefalalgici anche in soggetti non sofferenti di tale patologia. Nel vino rosso, infatti, è maggiore la quantità di istamina, composti fenolici flavonoidi, altri composti non flavonoidi come l'acido benzoico. I flavonoidi, inoltre, possono inibire la fenosulfotransferasi.

Sono sufficienti una-due UA per scatenere gli attacchi.

Nell'alcoldipendente, invece, è caratteristico un dolore tardivo in concomitanza della riduzione dei livelli di alcolemia.

L'etanolo agirebbe attraverso un azione diretta sull'encefalo, attraverso metaboliti come l'acetato, interferendo il normale ritmo sonno-veglia o attraverso la teoria della depressione corticale (30, 31).

Le steatosi/ steatoepatite, inoltre, si associano a variazioni della produzione di adiponectina. Una sua riduzione seguita da livelli normali o aumentati si correla con la generazione di episodi di emicrania. Tale manifestazione è mediata dalla liberazione di citochine pro-infiammatorie (IL6, TNF-alfa, ecc).

### Cancro

Evidenze sperimentali ed epidemiologiche ormai confermano pienamente la significativa correlazione fra "bevande alcoliche" e cancro senza alcuna distinzione di tipo. Per tale ragione etanolo, acetaldeide e bevande alcoliche sono state inserite nel Gruppo 1 IARC-OMS (International Agency for Research on Cancer – Organizzazione Mondiale Sanità) (32, 33).

Il consumo di alcol favorisce l'insorgenza di tumori nelle seguenti sedi: testa, collo, cavità orale, faringe, laringe, esofago, stomaco (soprattutto in presenza di infezione da Helicobacter pylori) colon, retto, fegato, mammella. Nell'alcoldipendente, invece, ogni settore dell'organismo può essere coinvolto.

In considerazione della frequenza piuttosto elevata di alcuni tipi di tumore ed il persistente consumo cronico di bevande alcoliche nella nostra società, il collegamento alcol e cancro deve essere tenuto in grande considerazione nell'ambito sia dei programmi di prevenzione, sia di quelli per il raggiungimento di una diagnosi precoce.

Tutte le istituzioni scientifiche internazionali (Institute National du Cancer, Paris 2007; World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research 2010; Union for the International cancer control 2010; Association of European Cancer Leagues 2011; Cancer council Australia 2011; Organizzazione Mondiale della Sanità 2010-2012; Istituto Superiore di Sanità 2013; Società Italiana di Alcologia 2013). concordano che non esiste un "livello di sicurezza" e che quantità giornaliere a basso rischio sono caratterizzate da 10 grammi al giorno per la donna e 20 grammi al giorno per l'uomo.

Già a questi dosaggi aumenta il rischio di contrarre il cancro della cavità orale, faringe, laringe, esofago e mammella sia nel maschio, che nella femmina.

In particolare il consumo di una UA alla settimana aumenta il rischio di cancro del 24% a livello della cavità buccale, del faringe e della laringe e del 4% in sede esofagea; il consumo di 10 grammi/settimana aumenta il rischio del 10-15% dei carcinomi squamo-cellulari del tratto aereo-digestivo superiore, del 9% in sede colo-rettale. Per quanto concerne la mammella 10 grammi al giorno aumentano il rischio del 7% che supera il 20% in caso di determinati polimorfismi genetici. Con 3 UA/die il rischio è di circa il 40% (34, 35).

Naturalmente le possibilità aumentano in caso di familiarità o nei soggetti portatori di mutazioni genetiche.

La valutazione costo-beneficio evidenzia che nel soggetto normale il rischio minimo di mortalità è per gli uomini , pari a 0 grammi al giorno sotto i 35 anni di età, intorno ai 5 grammi al giorno per gli uomini di mezza età e meno di 10 grammi al giorno oltre i 65 anni. Per le donne, invece, è prossimo a 0 grammi al giorno per un età inferiore ai 65 anni, e meno di 5 grammi al giorno oltre i 65 anni (36).

La comunicazione del "rischio" su una probabilità di insorgenza di cancro derivante da un comportamento evitabile e prevenibile non può essere considerata irrilevante per l'impatto sanitario e sociale sull'individuo e sulla collettività (5, 8).

La maggior parte dei ricercatori esprime l'opinione che l'atteggiamento più responsabile degli operatori sanitari e di tutti quelli che si occupano di educazione sanitaria dovrebbe essere quello di non indicare dosaggi di consumo alcolico privi di rischio.



### Alcoldipendenza: aspetti generali

La definizione di alcoldipendenza usualmente è la seguente "insieme di fenomeni fisiologici, comportamentali e cognitivi in cui l'uso di alcol riveste per l'individuo una priorità crescente rispetto ad abitudini privilegiate precedentemente".

Secondo l'Osservatorio Alcol dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) la diagnosi definita di alcoldipendenza (AD) dovrebbe essere posta solo nel caso in cui negli ultimi 12 mesi si siano verificate contemporaneamente tre o più delle seguenti condizioni (5, 8):

- a) forte desiderio o spinta compulsiva ad assumere alcol,
- b) difficoltà a controllarsi riguardo ad inizio, termine o livello di assunzione alcolica.
- c) stato di astinenza fisica se si smette di bere o si riduce la quantità (tremore, sudore, aumento dei battiti cardiaci, ansietà, insonnia, o più raramente crisi comiziali, disorientamento o allucinazioni), oppure bere per stare meglio o per evitare sintomi di astinenza,
- d) aumentata tolleranza, tale che per ottenere effetti originariamente prodotti da dosi inferiori è necessario aumentare le dosi,
- e) abbandono progressivo di interessi o piaceri alternativi ed aumento del tempo dedicato a procurarsi o assumere alcol, oppure a riprendersi dai suoi effetti,
- f) persistere nell'utilizzo di alcol nonostante la consapevolezza delle conseguenze francamente dannose, come i danni al fegato, gli stati di umore depresso conseguenti a periodo di consumo elevato di alcolici, o il deterioramento delle funzioni cognitive alcol-correlate

In letteratura sono presenti diversi tentativi di caratterizzazione dell'AD. Certamente le classificazioni più utilizzate sono quelle di Cloninger, Babor e di Lesh et al (37). Inoltre, di particolare rilevanza è la classificazione in rapporto al tipo di craving (38).

La classificazione di Cloninger et al (39) prevede la suddivisione degli AD in due gruppi:

- Tipo I: l'esordio della dipendenza è tardivo (dopo i 30 anni) e raramente è accompagnato da comportamenti aggressivi o da complicazioni legali o sociali dovute al consumo di alcol. Solitamente la donna è maggiormente influenzata dall'ambiente e rientra più facilmente in questo tipo.
- Tipo II: più frequente nei maschi. Ha un esordio più precoce (prima dei 25 anni) ed è associato a problemi sociali e legali. Il contatto con i servizi sanitari è precoce. Alcune volte in questi soggetti si riconoscono disturbi



antisociali di personalità e casi di AD e/o depressione nei familiari di primo grado.

Emerge come un modello binario non possa essere sufficiente per inquadrare tutti i soggetti affetti da AD. Nel 1988 Otto Lesh ha descritto i fattori predittivi di sviluppo di AD. I risultati ottenuti derivano da un lungo periodo di osservazione (circa 18 anni) (40).

I risultati di tale studio sono stati successivamente validati da diversi punti di vista (biologici, psicologici, terapeutici):

- Lesch's type I (modello di allergia): i pazienti soffrono di una grave sindrome da astinenza (SA) e tendono a prevenire i sintomi attraverso il consumo di alcol
- Lesch's type II (modello di ansietà o conflitto): consumano alcol per l'effetto ansiolitico/ sedativo e manifestano importanti cambiamenti comportamentali sotto l'effetto dell'alcol
- Lesch's type III (modello di depressione): consumo di alcol come antidepressivo. Storia familiare positiva per AD e disordini affettivi. Tendenza all'auto distruzione e a manifestazioni aggressive
- Lesch's type IV (modello di adattamento): presenza prima dell'insorgenza dell'AD di disordini cerebrali, alterazioni comportamentali già prima dei 14 anni e comportamenti scorretti indipendentemente dalla SA

Classificazione in rapporto alle caratteristiche del craving:

- Reward Craving: alterazione dopaminergica/opioergica (deficit di opioi-di/ endorfine e ipersensibilità all'effetto di rinforzo dell'alcol).

Si assiste ad una spontanea ricerca dell'alcol senza poter rinunciare al binge drinking (BD). Precoce

sviluppo di AD e storia familiare positiva per AD.

- Relief Craving: alterazione GABAergica/ glutamatergica (alterata risposta al glutammato con ipereccitabilità e ipersensibilità all'effetto sedativo dell'alcol e particolare reattività allo stress.

Una caratteristica è "need of relief", spiccati sintomi da sindrome di astinenza e consumo reattivo.

 Obsessive Craving: perdita di controllo nei confronti degli intrusivi pensieri che riguardano l'assunzione di alcol. È presente una alterazione serotoninergica (carenza di serotonina)

Il craving è presente nei soggetti alcol dipendenti in una percentuale che varia dal 54% al 72%. Il suo sviluppo gioca un ruolo cruciale nel passaggio che va dal bere controllato a una vera e propria dipendenza da alcol e nei meccanismi che sono alla base delle ricadute.



La valutazione e la identificazione del tipo di craving può avere importanti implicazioni per sviluppare diverse tipologie di trattamento personalizzate.

In questi anni sono stati proposti diversi tipi di valutazione: Alcohol Craving Questionaire, Desires for Alcohol Questionnaire, Alcohol Craving Experience Questionnaire, Amsterdam Motives for Drinking Scale. Tuttavia di particolare interesse è quella che recentemente è stata suggerita da Martinotti et al. È un modello psicobiologico in grado di differenziare le tre componenti del craving: reward, relief and obsessive: il Craving Typology Questionnaire (CTQ) (40).

È bene precisare come in realtà questi tre tipi di craving possono essere presenti nel corso della stessa giornata, tuttavia può essere utile identificare quello preponderante.

Il CTQ è composto da 29 domande e riesce a caratterizzare il tipo di craving prevalente.

Alti livelli di craving sono associati con un aumento della probabilità di ricaduta soprattutto durante i primi periodi del post-trattamento.

Molte terapie farmacologiche sono risultate in grado di ridurre globalmente il consumo di alcol modulando la loro azione specificatamente sul craving.



### Alcoldipendenza: danni psico-fisici

### Patologia Psichiatrica

Rispetto alla popolazione normale negli alcoldipendenti si evidenziano con maggiore frequenza le seguenti caratteristiche (8):

- alterazioni dell'umore,
- maggiore tendenza alla distruttività e allo sviluppo paranoide,
- diminuita stima di sé,
- ridotto controllo del'emotività,
- diminuito senso di responsabilità

In realtà, la malattia psichiatrica può indurre al consumo dell'alcol, ma è anche vero che il consumo di alcol può fare apparire erroneamente "un malato di mente" il paziente (5, 8).

La diagnosi psichiatrica in soggetti che consumano alcol è sempre complessa e necessita di una osservazione temporale ampia e non puntiforme.

Patologie Psichiatriche

Disturbi dell'umore

Disturbi dello spettro schizofrenico

Disturbo antisociale di personalità

Disturbo borderline di personalità

Suicidio

Peggioramento di altre comorbilità

Patologie Neurologiche

Intossicazione acuta: ubriachezza, coma, amnesie

Sindrome da astinenza: epilessia (convulsioni), tremori, allucinazioni, delirium tremens

Malattie da carenze nutrizionali (soprattutto vitamina B1, B6, B12 e folati)

- -Sindrome di Wenicke-Korsakoff
- -Polineuropatia
- Neuropatia ottica (ambliopia alcolica o alcol-tabagica)
- -Pellagra

### Altre malattie:

- Degenerazione cerebellare
- Malattia di Marchifava-Bignami
- Demenza alcolica
- Idrocefalo normoteso
- Encefalopatia Porto-Sistemica
- Trauma cranico
- Tumori

Patologie Cardio-Vascolari

Ipertensione ateriosa

Aritmie

Cardipatia ischemica coronarica

Ictus (ischemico, emorragico)

Cardiomiopatia dilatativa

Patologie Epato-Gastroenterologiche

Patologie Dismetaboliche (dislipidemie, diabete mellito)

Problemi perinatali (aborto spontaneo, sindrome feto-alcolica)

Neoplasie

Tabella XIII – Patologie psico-fisiche correlate all'alcoldipendenza



Necessita, quindi, di un periodo di astensione da alcol sufficientemente prolungato. È evidente che se la problematica psichiatrica è alcol indotta l'unica terapia sarà l'astensione e non gli psicofarmaci, come spesso accade.

Ciò fa comprendere come l'alcoldipendenza non debba essere sempre affrontata come una problematica psichiatrica tout court.

Si possono proporre tre tipi di "doppia diagnosi" (alcoldipendenza + disturbo psichiatrico):

- 1) presenza di un disturbo psichiatrico primario con consumo di sostanza come automedicazione (problemi psicosociali e ambientali)
- 2) disturbo da consumo di sostanze primario con sintomi psichiatrici indotti dalla sostanza.
- presenza di un disturbo da uso di alcol e di un altro disturbo psichiatrico di lunga durata, che si verificano contemporaneamente o in tempi diversi

Le patologie psichiatriche più rappresentative insieme al disturbo da consumo di alcol sono le seguenti:



- Asse I (DSM IV)
- a) Disturbi dell'umore,
- b) Disturbi dello spettro schizofrenico
- Asse II (DSM IV)
- a) Disturbo antisociale di personalità
- b) Disturbo borderline di personalità

### Alcol e Depressione

Vari studi evidenziano percentuali differenti a seconda della popolazione esaminata, del metodo di indagine e del momento. Comunque le percentuali variano dal 33 al 71%.

Importante è stabilire se il disturbo affettivo precede il consumo di alcolici e ciò è spesso complicato:

- la depressione può essere un tratto della personalità,
- l'alcoldipendenza può essere un equivalente della depressione,
- l'alcol può essere autoterapico,
- la depressione può essere provocata dall'alcol,
- sintomi depressivi possono essere copresenti in altri disturbi psichiatrici

Quindi, alcoldipendenza e depressione possono essere due disturbi distinti. Generalmente il depresso vero quando è in crisi non beve a differenza del maniacale.

La maggior parte degli alcoldipendenti presenta periodi di depressione e ciò espone ad un elevato rischio suicidiario.

### Alcol e Schizofrenia

I pazienti schizofrenici hanno un rischio tre volte superiore rispetto a chi non soffre di un disturbo psichiatrico di sviluppare una dipendenza dall'alcol, associata ad ancora più scarsa cura di sé, scarsa compliance farmacologica, peggioramento dei sintomi positivi, alto tasso di recidive.

Non deve essere trascurata l'interazione fra alcol e farmaci.

### Alcol e Disturbo Anti-Sociale di Personalità

Le caratteristiche principali sono le seguenti:

- comportamento impulsivo,
- difficoltà ad imparare dagli errori,
- aggressività,
- abituale irresponsabilità,
- incapacità di conformarsi alle norme sociali,
- mancanza di rimorso

Questa associazione è più frequente fra i maschi con precoce inizio del bere rischioso. La prognosi è sfavorevole e l'anamnesi diventa fondamentale per differenziare lo psicopatico dall'alcoldipendente che solo episodicamente manifesta comportamenti antisociali.

### Alcol e Disturbo Borderline della Personalità

Le caratteristiche principali sono le seguenti:

- profondi sentimenti di abbandono,
- relazioni interpersonali instabili con alternanza fra iperidealizzazione e svalutazione,
- alterazione dell'identità,
- impulsività in aree dannose per il soggetto,
- minacce e comportamenti suicidari,
- instabilità affettiva,
- sentimenti cronici di vuoto.
- rabbia immotivata,
- ideazione a sfondo paranoide

In questi pazienti (soprattutto di sesso femminile) l'uso dell'alcol è intermittente ed in modo acuto.

Sono soggetti ad "acting-out" e con una aggressività sia auto che eterodiretta.

Il raggiungimento dell'astensione non è frequente.



### Alcol e Suicidio

Il rischio di suicidio nell'alcoldipendente è cinque volte superiore rispetto alla popolazione generale.

I fattori di rischio sono i seguenti:

- sesso maschile,
- vivere soli o con scarsi supporti sociali,
- stato di disoccupazione,
- storia di recente alcoldipendenza,
- storia familiare positiva per alcoldipendenza,
- storia di abusi fisici o sessuali nell'infanzia,
- un episodio depressivo maggiore in anamnesi,
- disturbi della personalità,
- uso di altre sostanze (soprattutto cocaina)

### Cardiomiopatia dilatativa

L'elevato consumo di alcol può associarsi a scompenso cardiaco congestizio, ipertensione arteriosa, aritmie e morte improvvisa. È la causa principale di cardiomiopatia dilatativa non ischemica secondaria nel mondo occidentale.



La sospensione dell'assunzione di alcol nelle prime fasi può arrestare la progressione o anche fare registrare un miglioramento della disfunzione contrattile del ventricolo sinistro.

Il consumo di alcol può essere cardiolesivo con tre meccanismi (42):

- 1) Effetto tossico diretto
- 2) Deficit nutrizionale ed i particolare di vitamina B1 (?)
- 3) Talvolta effetto tossico di alcuni additivi contenuti nelle bevande alcoliche

### Cardiomiopatia acuta:

effetto diretto sulla capacità contrattile del muscolo cardiaco con riduzione della pressione sistolica (massima) ed incremento della diastolica (minima) soprattutto nei casi di "binge drinking".

La correlazione è dose-dipendente. In soggetti senza alterazioni cardiologiche rilevanti già presenti, in alcune ore il quadro clinico può risolversi. In caso contrario e soprattutto se vi è coesistenza di disionia (alterazione degli ioni come potassio, calcio, magnesio, ecc) è possibile scompenso cardiaco acuto e decesso.

### Cardiomiopatia cronica:

La cardiomiopatia dilatativa insorge dopo almeno dieci anni di elevato consumo e alcune volte anche in soggetti ancora ben nutriti e senza quadri di grave epatopatia o polineuropatia periferica.

Questo dato conferma ulteriormente come l'impatto dell'alcol sull'organismo sia determinato almeno in parte dal pattern genetico del soggetto.

La cardiomiopatia da alcol può essere una indicazione per il trapianto di cuore.

Il primo requisito deve essere l'assenza di una malattia epatica severa e ovviamente non deve essere presente alcoldipendenza attiva. Attualmente la sopravvivenza a 5 anni supera l'80% dei casi.

L'alcoldipendenza è inserita nelle controindicazioni relative. È opportuno valutare complessivamente il paziente attraverso i criteri già espressi in relazione al trapianto di fegato.

Brevemente sono qui elencate alcune note informative sul trapianto di cuore abbreviate nelle Tabelle XIV, XV, XVI, XVII (43, 44).

- Insufficienza cardiaca terminale non responsiva a terapia medica e chirurgica con meno del 10% di possibilità di sopravvivenza a 6 mesi
- Pazienti in classe NYHA III e IV in terapia medica massimale
- Sopravvivenza ad un anno senza trapianto < 75%
- Reni e fegato normofunzionanti o con disfunzioni reversibili

### Tabella XIV – Quando il trapianto di cuore nella cardiomiopatia dilatativa da alcol

- Età inferiore ai 65 anni
- Assenza di patologie importanti di organi e apparati
- Compliance alla terapia medica
- Nell'alcoldipendente astensione per un periodo che deve essere valutato in rapporto alla presenza di altre condizioni come già indicato

### Tabella XV – Trapianto di cuore: criteri di eleggibilità in caso di cardiomiopatia dilatativa da alcol.

- patologia irreversibile di fegato o rene
- ipotensione severa acuta con anuria e coma
- insufficienza respiratoria organica
- patologie vascolari severe
- infezioni in atto
- infarto polmonare recente (< 8 settimane)
- stati cachettici
- diabete grave insulino-resistente
- ulcera peptica attiva
- incapacità a seguire le indicazioni assistenziali

Tabella XVI – Trapianto di cuore: controindicazioni assolute



- insufficienza polmonare cronica ostruttiva
- insufficienza vascolare periferica o cerebrovascolare
- ulcera peptica
- tumori
- infarto polmonare non risolto o recente
- diverticolite
- danni d'organo che possono limitare la sopravvivenza
- tossicodipendenza
- alcoldipendenza
- problematiche psichiatriche
- assenza di supporto psico-sociale

# Tabella XVII – Trapianto di cuore: controindicazioni relative

#### Morte Improvvisa

Sono possibili episodi di morte improvvisa per la comparsa di aritmia atriale e/o ventricolare etanolo indotta, soprattutto in soggetti con cardiomiopatia dilatativa o alterazioni coronariche clinicamente ancora silenti e dopo un episodio di assunzione acuta di alcol (42).



# Miopatia

L'insorgenza di miopatia scheletrica è piuttosto frequente.

Si assiste ad una alterazione dei miociti probabilmente da mettere in relazione ad una alterazione da parte dell'etanolo dei geni che codificano le proteine muscolari contrattili.

Ciò comporta una riduzione della lunghezza muscolare ed una riduzione di forza

Ad essere coinvolti all'inizio sono soprattutto i muscoli della parte superiore del corpo e successivamente quelli degli arti inferiori (ad iniziare dalle cosce).

In un terzo degli alcoldipendenti è quindi possibile avere dolori muscolari, parestesie, importante riduzione di forza. Questi sintomi in molti casi possono regredire dopo 3-12 mesi di astensione.

È bene precisare come vi possano essere episodi di miopatia acuta con eccessiva liberazione nel sangue da parte delle cellule muscolari della mioglobina (rabdomiolisi). Essendo la mioglobina eliminata per via renale è possibile che un accumulo possa comportare insufficienza renale acuta.

È stata evidenziata una correlazione fra miopatia alcolica e gravità della cardiopatia soprattutto in corrispondenza del ventricolo sinistro (42).

#### Patologie neurologiche

L'alcol agisce direttamente sulle membrane neuronali, in modo simile agli anestetici. Essendo liposolubile produce i suoi effetti dissovendosi nelle membrane neuronali. Si verifica un effetto depressivo sul sistema nervoso centrale (SNC) e non stimolante. Alcuni effetti precoci dell'alcol, quali la verbosità, l'attività eccessiva, l'aggressività, l'euforia con una aumentata eccitabilità elettrica della corteccia cerebrale, tutti suggestivi di una stimolazione, sono dovuti all'inibizione di alcune strutture sottocorticali nelle prime fasi.

#### Intossicazione acuta

Gli effetti acuti dipendono dal dosaggio, dalla tolleranza e dall'uso di altri farmaci.

Da una fase di ipereccitabilità si può passare ad una fase di alterazioni della deambulazione, di difficoltà alla stazione eretta, letargia sino al coma etilico.

Certamente ipoglicemie e ipotermia sono gli aspetti più caratteristici. Spesso il quadro è aggravato da un trauma.

Per quanto concerne l'insorgenza di coma si ricordano i seguenti problemi: effetto sedativo dell'etanolo sul sistema nervoso centrale (SNC), depressione respiratoria, perdita del tono muscolare, ostruzione delle vie aeree, perdita della protezione delle vie aeree, aspirazione, soffocamento, danni da ipossia.

L' intossicazione acuta da etanolo è la causa più frequente di ipotermia urbana. Si manifesta per vasodilatazione e per la perdita nelle forme più gravi della termoregolazione ipotalamica.

Le complicanze metaboliche sono rappresentate da ipopotassiemia, ipomagnesemia e acidosi lattica. Ciò comporta allungamento del QT, del PR, allargamento del QRS e possibili aritmie.

Sono da segnalare la torsione di punta e la "holiday heart syndrome" caratterizzata da tachiaritmie sopraventricolari. Tale sindrome si manifesta per un azione diretta dell'etanolo sul miocardio indipendentemente dalle alterazioni elettrolitiche. Si assiste ad un rilascio di catecolamine.

Questi pazienti vanno gestiti in area critica: isolamento accesso venoso, stick glicemico, monitor, supporto ABCDE: Airway (mantenere vie aeree pervie), Breathing (monitoraggio saturazione, emogas analisi, EndTindal, IOT, ossigeno), Circulation (accesso venoso, valutazione ematochimica, ECG, liquidi, PA, FC), Disability-DD (segni neurologici, encefalopatia di Wernicke, diagnosi differenziale su altre cause di coma), Exposure (TC, togliere vestiti bagnati, riscaldamento attivo e passivo), Esame testa-piedi alla ricerca di segni di trauma.



Per la gestione dell'ipoglicemia si può somministrare 25 gr di glucosio ogni 3-4 min (50 ml di soluzione glucosata al 50%) con frequenti valutazioni dello stick glicemico.

Fra gli esami ematochimici in area critica si ricordano: alcolemia (Tabella XVIII), emocromo, ionemia, coagulazione, funzionalità epatica e renale, dosaggio benzodiazepine e sostanze psico attive.

50-99 mg/dl	euforia, inibizione
100-200 mg/dl	inizio effetto depressivo SNC, rilascio sfinteriale
200-300 mg/dl	sopore, allucinazioni, aritmie
300-500 mg/dl	ipotermia, ipotensione, shock, coma

Tabella XVIII - Livelli plasmatici di alcolemia e stato clinico



Nel sospetto di trauma verranno effettuate l'rx rachide cervicale e la TAC cerebrale.

Verrà posta diagnosi differenziale: cause strutturali cerebrali (stroke ischemico/emorragico, ESA), tossicità da altri agenti con azione depressiva sul SNC (eroina, BDZ, barbiturati, valproato), acidosi metabolica (lattica), ipoglicemia, iposodiemia, ecc.

Sempre nell'area critica è opportuno valutare eventuali segni/sintomi della encefalopatia di Wernicke (EW) (danno reversibile a carico del talamo, ipotalamo, verme cerebellare: neuroni serotoninergici e acetilcolinergici) e della psicosi o demenza di Korsakoff (necrosi irreversibile delle aree cerebrali segnalate).

La triade che in corso di EW si manifesta è caratterizzata da atassia, nistagmo e confusione mentale con evoluzione verso il coma. La prevenzione/ trattamento di tale condizione è costituita da tiamina 100 mg i.v o i.m/ die. In caso di sintomi neurologici gravi già in atto: tiamina 500 mg/ 3 volte die per 3-4 giorni.

#### Intossicazione cronica

L'etanolo agisce bloccando la stimolazione dei recettori NMDA (N-Metil-Dimetil-Aspartato) da parte del glutammato. Il recettore NMDA stimolato

crea un segnale di attivazione neurale. Tale attivazione viene, quindi, bloccata dall'etanolo.

L'interazione con il recettore NMDA può anche comportare degenerazione neuronale.

I neuroni GABAergici liberano GABA (acido gamma-aminobutirrico) che riduce l'attività dei neuroni dopaminergici.

Si assiste da parte dell'alcol ad una stimolazione alla liberazione di oppioidi (endorfine, encefaline, dinorfine) che agiscono sui recettori mu: ciò disattiva l'azione GABAergica con conseguente attività dei neuroni dopaminerci, peraltro attivati dall'alcol stesso con liberazione di dopamina: sostanza gratificante ("sostanza del piacere").

In caso di consumo cronico di alcol (in particolare nell'alcoldipendenza) la eventuale sospensione improvvisa dell'alcol comporta una vivace stimolazione del glutammato sia sui recettori NMDA con comparsa di eccessiva stimolazione neuronale post-sinaptica (ipereccitazione, tremori, ansia), sia sulla componente GABA con riduzione dei livelli della sostanza gratificante dopamina: si assiste ad una sindrome di astinenza più o meno grave (Fig. VII) (45, 46).



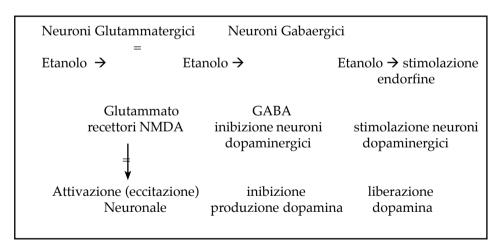


Figura VII – Interferenza dell'alcol a livello neurologico (= inibizione)

La sindrome da astinenza è caratterizzata da un complesso sintomatologico costituito da tremore, allucinazioni, convulsioni, confusione, iperattività vegetativa e psicomotoria, disturbi tattili e visivi, sudorazione e cefalea: ciò accade per un improvviso incremento della stimolazione NMDA da parte del glutamato (42).

Il tremore è la manifestazione più comune associato a irritabilità generale e sintomi gastrointestinali, in particolare nausea e vomito. Questi sintomi compaiono al mattino dopo la notte in astinenza: se il paziente consuma alcol i sintomi raggiungono la loro massima intensità generalmente dopo 24-36 ore. Il viso è arrossato, le congiuntive sono congeste e compaiono tachiacardia, nausea e ripetuti episodi di vomito.

Generalmente la crisi di astinenza si risolve entro sei giorni senza bisogno di un intervento o comunque di un intervento minimo.

I sintomi della crisi di astinenza si possono verificare anche senza che l'alcolemia raggiunga lo zero.

Le sindromi maggiori comprendono la febbre, l'aumentata sudorazione, il disorientamento, le allucinazioni, le convulsioni e il delirium tremens.

Il delirium tremens è la manifestazione più severa e mette in pericolo la vita del paziente. Si verifica fra le 48 e le 96 ore dall'ultimo bicchiere e necessita di ricovero in un ambiente protetto e talvolta in terapia intensiva con stretto monitoraggio dei parametri vitali, della funzionalità epatica, renale e terapia di sostegno con reintegrazione e supporto nutrizionale.

La gravità del delirium tremens viene valutata attraverso la scala CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assesment for Alcohol). Tale scala prende in considerazione i seguenti parametri: nausea e vomito, ansia, agitazione, disturbi tattili, disturbi uditivi, disturbi visivi (soprattutto piccoli animali), cefalea, orientamento, obnubilamento del sensorio.

Il valore del punteggio è correlato ad un aumento del rischio:

- 1)sindrome d'astinenza lieve: punteggio uguale o inferiore a 15
- 2)sindrome d'astinenza moderata: punteggio compreso fra sedici e venti
- 3)sindrome di astinenza grave: punteggio superiore a venti

Quando la severità supera il punteggio di dieci va intrapresa una terapia farmacologica. È opportuno ridurre il punteggio sino ad essere inferiore a otto per due registrazioni consecutive. La valutazione deve essere fatta ogni ora sino ad un punteggio inferiore di dieci e successivamente ogni quattro ore (5).



# Alterazioni neurologiche e adolescenti

Il cervello subisce importanti trasformazioni sino all'adolescenza e successivamente sino ai 25 anni (47, 48).

Benché il numero dei neuroni sia già definitivamente stabilito sin dalla prima infanzia, il sistema nervoso continua a presentare un fenomeno definito come plasticità neuronale (produzione o eliminazione di sinapsi e mielinogenesi).

Questo processo è influenzato dall'incremento ormonale (estrogeni, progesterone e testosterone). In particolare le zone più coinvolte sono il Lobo Frontale (funzioni cognitive con controllo degli impulsi, movimento, memoria, risoluzione dei problemi, evoluzione del linguaggio, del giudizio, del comportamento sociale e sessuale) e il Sistema Limbico (self-control, emozioni, decisioni operative, consapevolezza dei comportamenti a rischio).

La Corteccia Frontale costituisce un terzo dell'intera superficie cerebrale. La regione più anteriore è chiamata Corteccia Prefrontale ed è la struttura dove hanno sede le funzioni più complesse come la pianificazione dei comportamenti sociali e i meccanismi di gratificazione e punizione.

Il Lobo Frontale ed in particolare la Corteccia Prefrontale opera un controllo sul Sistema Limbico: si assiste in pratica ad un controllo razionale sulle emozioni (8).

A sua volta la corteccia prefrontale è composta da diverse aree, tra cui la Corteccia Orbitofrontale. Tale componente è coinvolta nei processi decisionali, emozionali e motivazionali che permettono l'adattamento alle nuove situazioni.

La regione dell'apprendimento e della memoria è l'Ippocampo. In tale sede si formano i ricordi.

La Corteccia Prefrontale è particolarmente sensibile alle sostanze (alcol, nicotina, cannabis, cocaina, ecc).

Nella maturazione sono coinvolti in modo particolare anche il lobo occipitale, parietale, temporale e il cervelletto.

È evidente che nell'adolescenza tale controllo possiamo definirlo parziale sino alla completa maturazione (24-25 anni).

La maturazione cerebrale è influenzata da diversi fattori. Fra questi i più importanti sono: la predisposizione genetica, gli esempi, lo stato nutrizionale, il sonno e il consumo di sostanze come l'alcol.

È bene precisare come i processi di neuroplasticità come l'incremento delle ramificazioni sinaptiche (miglioramento del passaggio di informazioni fra i vari distretti cerebrali) e la mielinizzazione (l'apposizione di mielina sulle fibre nervose induce una velocizzazione degli impulsi fra le aree cerebrali, ottimizza la trasmissione delle informazioni e aumenta la velocità del



processo informazionale) comporta una sempre maggiore efficienza neurocibernetica del cervello dell'adolescente.

Il consumo di etanolo o altre sostanze altera negativamente questi processi.

Il consumo routinario di etanolo ha, quindi, effetti tossici diretti con perdita di neuroni.

Una modalità di consumo particolarmente utilizzata dagli adolescenti è il "binge drinking". Tale modalità è caratterizzata da un elevato consumo di alcol in poco tempo (circa 4-5 UA in meno di due ore).

Ogni episodio di binge drinking è accompagnato da un infiammazione del cervello che può durare sino a dieci mesi (dosaggio del TNF nel liquor).

In condizioni di normalità le fibre della sostanza bianca, come abbiamo già detto, progressivamente si rivestono di mielina per essere più efficenti per la comunicazione fra le varie regioni cerebrali: in caso di consumo di alcol questo processo non si esplicita in modo adeguato.

Considerando che la componente cognitivo-funzionale raggiunge la maturità più tardivamente rispetto alle regioni sensoriali-motorie, anche modeste alterazioni della traiettoria maturativa possono comportare importanti alterazioni di sviluppo con conseguenze di rilievo neurocomportamentali e sociali.

Alterazioni dello sviluppo cerebrale da alcol durante l'adolescenza possono determinare alterazioni cognitive nell'età adulta e di conseguenza riduzione della qualità di vita.

Complessivamente, quindi, la riduzione di volume di alcune regioni come la corteccia prefrontale, l'ippocampo, l'amigdala, la riduzione di spessore della sostanza grigia e le alterazioni in corrispondenza della sostanza bianca ci consegnano adolescenti meno performanti (soprattutto di sesso femminile): meno abili in attività manuali, meno capaci nell'apprendimento con una riduzione significativa della memoria, dell' attenzione, delle prestazioni scolastiche e una predisposizione a consumare bevande alcoliche in modo maggiore negli anni successivi.

Quest'ultimo aspetto e cioé il passaggio da un uso sociale alla dipendenza può trovare una spiegazione nella neuroplasticità.

La liberazione di dopamina soprattutto in corrispondenza del nucleo accumbens e nella corteccia prefrontale rinforza le proprietà dell'alcol o di altre sostanze. Inoltre, la dopamina rilasciata nel sistema mesolimbico promuove un alterazione della neuroplasticità attraverso segnali che alterano l'espressione genica. Tale fenomeno è stato associato alla transizione consumo sociale/ alcoldipendenza.



#### Demenza Alcolica

La demenza alcolica viene definita come "una graduale disintegrazione della struttura della personalità, con instabilità emotiva, perdita di controllo e demenza" (42, 45).

Per alcuni ricercatori lo stato di deterioramento denota "la reazione finale comune di tutti gli alcolisti cronici che non guariscono dall'alcoldipendenza e che non muoiono, in virtù del loro assetto genetico, di una malattia internistica o di un incidente.

Talvolta il quadro clinico si manifesta improvvisamente con una rapida caduta della memoria (psicosi di Korsakoff). In realtà tale psicosi può insorgere anche gradualmente con progressiva perdita della memoria e importanti disturbi delle funzioni cognitive.

Si assiste ad una progressiva atrofia (riduzione) della corteccia cerebrale a livello dei lobi frontali associata ad opacità ed inspessimento delle meningi sovrastanti. Vi sono anche alterazioni strutturali delle cellule nervose (neuroni).

Il peso medio del cervello è ridotto e lo spazio pericerebrale è aumentato. Questo dato conferma l'atrofia cerebrale che può essere messa in evidenza dalla TAC o dalla RMN.

Talvolta è possibile un miglioramento dopo astensione prolungata.

#### Convulsioni

Durante la sospensione dell'assunzione di alcol si verificano comunemente crisi epilettiche. Più del 90% degli attacchi convulsivi da astensione si manifesta tra le 7 e le 48 ore successive all'interruzione del consumo, con incidenza massima tra le 13 e le 24 ore. Durante il periodo degli attacchi l'elettroencefalogramma è solitamente patologico e ritorna nella norma dopo alcuni giorni.

Durante questo periodo i pazienti sono particolarmente sensibili alla stimolazione luminosa intermittente e quasi la metà risponde con mioclonie generalizzate oppure con attacchi convulsivi (fotoconvulsioni). Questo tipo di risposta alla stimolazione luminosa si osserva solo raramente negli epilettici non alcolisti.

Si può manifestare solo un attacco singolo, ma nella maggioranza dei casi gli attacchi avvengono in serie (da due a sei). Nella nostra casistica circa il 3% dei pazienti ha sviluppato uno stato di male epilettico nella fase di Sindrome di Astinenza. Gli attacchi sono del tipo "grande male", cioé convulsioni "tonico-cloniche" generalizzate con perdita di coscienza.



Le convulsioni focali dovrebbero suggerire sempre la presenza di lesioni parimenti focali (frequentemente traumatiche) che si aggiungono agli effetti dell'alcol.

Circa il 32% dei nostri pazienti dopo un episodio di epilessia ha sviluppato il "delirium tremens".

Vi possono essere forme di epilessia legate non all'astinenza, ma al consumo di alcol di per sé. Si verificano soprattutto la mattina successiva ad un episodio di binge drinking. (42, 45)

# Anemia Megaloblastica

Presenza di anemizzazione (più o meno marcata) caratterizzata dalla presenza di globuli rossi con un incremento del volume globulare (49).

Per deficit di vitamina B12 (cobalamina) e acido folico si assiste ad una alterazione della sintesi del DNA nei precursori dei globuli rossi. Ciò comporta una crescita cellulare squilibrata con alterazioni della divisione cellulare.

Possono essere presenti astenia (profonda stanchezza), tremori, depressione, irritabilità, vertigini, tachicardia, alterazioni gastrointestinali e neurologiche periferiche (vedere polineuropatia periferica), alterazioni linguali con dolenzia e malassorbimento intestinale.



#### Polineuropatia periferica

Per carenza vitaminica (in particolare vitamina B1, B6, B12 e acido folico) si assiste ad una demielinizzazione dei cordoni posteriori e laterali a livello midollare e alterazione dei nervi periferici.

Compaiono torpore, parestesie alle estremità, debolezza e atassia.

La visita neurologica evidenzia un incremento dei riflessi tendinei (esaltati o assenti). I segni di Romberg e Babinsky possono essere positivi e la sensibilità propriocettiva e vibratoria sono in genere ridotte. Possono essere presenti disturbi sfinterici (8).

# Ambliopia da carenza nutrizionale (neuropatia ottica)

Compare compromissione visiva dovuta a carenza nutrizionale. Il difetto visivo non è dovuto ad anomalie corneali o di altre parti dell'apparato di rifrazione, ma a una lesione del nervo ottico più o meno limitata alla regione del fascio papillo-maculare (42).

Il paziente lamenta tipicamente annebbiamento e oscuramento della vista quando guarda oggetti vicini e distanti, che evolve gradualmente per diversi giorni o settimane.

Un attento esame evidenzia una riduzione dell'acutezza visiva dovuta alla presenza di scotomi centrali che risultano più ampi nei test con oggetti colorati piuttosto che in quelli con oggetti bianchi. In alcuni casi si osserva un pallore della metà temporale della papilla ottica. Queste anomalie risultano praticamente sempre bilaterali e grossolanamente simmetriche. Se non si provvede con la reitegrazione vi può essere un evoluzione verso l'atrofia ottica irreversibile e cecità.

Con l'impiego di una nutrizione equilibrata e di integrazione vitaminica (soprattutto vitamina B1 e B12) si ottiene un miglioramento in tutti i casi, fatta eccezione per quelli più cronici, dove il grado di miglioramento dipende dalla gravità dell'ambliopia e in modo particolare dal tempo trascorso tra l'inizio del trattamento e l'esordio della malattia.



#### Cirrosi Epatica, trapianto di fegato e discriminazione

In caso di scompenso (versamento ascitico, emorragie, ecc) o di insorgenza di un tumore del fegato in fase precoce (un nodulo inferiore a cinque cm o tre noduli tumorali al di diametro inferiore a tre cm) è indicato il trapianto di fegato (8).

È stato stimato che molto spesso (in circa il 95% dei casi) la possibilità di trapianto in un alcol dipendente non viene nemmeno presa in considerazione. Inoltre, circa il 50% dei decessi per cirrosi epatica è da alcol. L'European Liver Transplant Registry ha dichiarato come l'alcol rappresenti la seconda causa di trapianto dopo i virus dell'epatite C e B.

Nella Regione Europea si è assistito ad un incremento dei trapianti alcol correlati fra il periodo 1988-1995 e il periodo 1996-2005: incremento per alcol dal 35.8% al 41.6%, per alcol piu epatite virale dal 4.2 al 6.6%, mentre si è assistito a un calo per i trapianti virus correlati: dal 45.7% al 43.8% (50).

Nonostante l'alcol rappresenti una causa importante di trapianto e nonostante i dati di sopravvivenza a 5 anni dimostrino come siano sovrapponibili o in alcuni casi addirittura superiori ad altre cause, vi sono ancora perplessità nella popolazione generale e nella classe medica.

Alcune considerazioni hanno sollevato alcuni problemi di ordine etico. In particolare è diffusa l'opinione che l'epatopatia alcol correlata è una patologia "auto-inflitta" e, quindi, la donazione di un organo dovrebbe essere effettuata solo in presenza di garanzie assolute. In tale ragionamento dobbiamo anche considerare la carenza dei donatori d'organo.

In uno studio effettuato a Hong Kong il 75% di intervistati sulla utilità del trapianto di fegato ha dichiarato che tale intervento doveva essere effettuato

solo per soggetti affetti da una patologia naturale, ma non per chi presenta una patologia autoinflitta. Il 17% di persone intervistate tra la popolazione generale, il 40% dei medici di medicina generale ed il 33% dei gastroenterologi ha sostenuto che in paziente con malattia epatica alcol correlata è il candidato meno meritevole per il trapianto di fegato.

In realtà la possibilità di ricaduta post-trapianto è decisamente inferiore rispetto alla possibilità di recidiva da epatite da virus C o di altre patologie (51).

Attualmente la maggior parte dei centri trapianto, sia europei che statunitensi, richiede un periodo minimo di astensione di circa sei mesi: l'attesa di questo periodo può comportare il decesso di numerosi pazienti.

Molti Autori sostengono non solo che almeno un periodo di sei mesi è indispensabile per verificare le buone intenzioni del paziente che dovrebbe dimostrare di meritarsi un "nuovo fegato", ma anche per valutare l'eventuale recupero della funzionalità del fegato dopo astensione dall'alcol. Recenti studi hanno dimostrato come in realtà il recupero se avviene, avviene entro i tre mesi.

Suggeriamo pertanto che un astensione di tre mesi possa essere sufficiente. Vi sono casi, infatti, con un progressivo peggioramento o casi di epatite acuta che difficilmente possono sopravvivere per un periodo superiore ai tre mesi.

50 anni e al soggetto

In particolare spesso ci si trova di fronte a pazienti fra i 40 ed i 50 anni e dal punto di vista etico risulta particolarmente difficile non offrire al soggetto la possibilità del trapianto.

I sei mesi di astensione non devono assolutamente più essere considerati il parametro più importante da utilizzare per l'inserimento in lista, ma ne devono essere presi altri, peraltro ben più importanti (52, 53) (Tabella XIX) (7).

- Severità dell'alcoldipendenza
- Presenza di altre dipendenze
- Accettazione del problema da parte del candidato e dei familiari
- Aderenza al percorso assistenziale
- Assenza di disordini psichiatrici concomitanti
- Stabilità e supporto sociale (famiglia, amici, lavoro)
- Presenza di figli
- Frequenza ai gruppi di auto-mutuo-aiuto
- HBAR test (high risk alcoholism relapse), SCL 90 score

Tabella XIX – Parametri per valutazione di astensione post-trapianto da inserire in varie combinazioni in un possibile "indice di rischio":

L'alcoldipendente è un malato e come tale ha diritto alle cure come prevede la Costituzione. Non possiamo permetterci di fare decedere nessuno e soprattutto soggetti giovani. Per quale ragione allora trapiantiamo le epatiti fulminanti per consumo di funghi, per cocaina, per ecstasi o per epatite B contratta per rapporti sessuali a rischio e non protetti oppure sottoponiamo a trattamento cardiochirurgico pazienti che hanno fumato e condotto un pessimo stile di vita?

È opportuno un nuovo modo di lavorare per gestire l'alcoldipendente (vedere paragrafi successivi) (51). Il paziente nel post-trapianto dovrà essere avvolto in una rete di protezione dove gli operatori sanitari, sociali e le famiglie cooperano strettamente con l'indispensabile azione delle associazioni di auto-mutuo-aiuto che ci consentono in una percentuale elevata di casi di evitare la ricaduta alcolica e, quindi, indirettamente ci garantiscono la preservazione del fegato impiantato (8, 51, 54).

# Patologie Pancreatiche

Il RR di insorgenza di pancreatite acuta e cronica si eleva già a dosaggi sociali-moderati come rappresentato nella Tabella XX (8).

	< 20 grammi/ die	20-39 grammi/ die	40 grammi/ die
Donne	1.3	2.0	3.2
Uomo	1.3	1.8	2.0

Tabella XX- Rischio relativo di pancreatite in relazione alla quantità di consumo

Relativamente all'insorgenza di pancreatite cronica è bene precisare come sia il fumo di sigaretta il fattore di rischio maggiore ed, inoltre, la presenza di una predisposizione genetica. L'alcol favorisce la pancreatite cronica con assunzioni di 60-80 grammi/die per circa 12 anni.

Anche in questo caso il meccanismo etanolo-indotto è da mettere in relazione alla stimolazione delle cellule stellate pancreatiche che producono collegene (fibrosi) che progressivamente sostituisce le cellule che producono gli enzimi pancreatici indispensabili per la digestione degli alimenti (55).

Con il progredire della malattia la fibrosi può anche compromettere zone del pancreas chiamate "isole di Langherans" dove sono presenti le cellule beta che producono insulina. Ne consegue che nelle fasi più avanzate di pancreatite cronica sia possibile la insorgenza di diabete mellito. Il percorso è caratterizzato dall'insorgenza periodica di episodi acutisubacuti e nelle fasi terminali si assiste a grave malnutrizione, riduzione di peso, diarrea e dolori poco gestibili con i comuni antidolorifici. È necessario talvolta l'utilizzo di morfina o di interventi chirurgici.

#### Altre manifestazioni a carico dell'apparato gastroenterico

Ipertrofia delle ghiandole parotidi, glossite, stomatite, ritardato svuotamento gastrico, ulcera peptica gastrica o duodenale, malassorbimento con diarrea, tempo di transito intestinale ridotto (14).

# Alterazioni della sfera sessuale

L'etanolo interagisce con l'apparato sia femminile che maschile e si ripercuote inevitabilmente sui meccanismi di fertilità (8).

Nella donna l'alcol interagisce con il funzionamento dell'asse ipotalamicoipofisario-gonadico con una riduzione della produzione degli ormoni femminili.

Si possono verificare, pertanto, i seguenti fenomeni:

- irregolarità mestruali sino all'amenorrea,
- insufficienza dell'attività ovarica,
- presenza di cicli senza ovulazione,
- infertilità.
- riduzione dei caratteri sessuali secondari (soprattutto riduzione del grasso mammario)

Nell'uomo il consumo di alcol provoca:

- atrofia testicolare,
- ginecomastia (aumento delle mammelle nell'uomo),
- riduzione del numero degli spermatozoi,
- alterazione della funzionalità degli spermatozoi (alterata morfologia e ridotta motilità),
- riduzione del volume del seme,
- ridotta crescita della barba,
- eritema palmare,
- distribuzione pilifera di tipo femminile,
- atrofia prostatica,
- disturbi dell'eiaculazione,
- impotenza

Anche nell'uomo si verifica una alterazione dell'asse ipotalamico-ipofisario-gonadico. L'azione su quest'asse comporta una inibizione della sintesi degli ormoni testicolari e creando uno scompenso sulla funzione dell'ormone LH (luteinizzante) che stimola il testosterone, e sulla funzione dell'FSH (follicolo stimolante) che stimola la spermatogenesi.

- L'alcol esercita effetti tossici con minore produzione di testosterone. Si assiste progressivamente ad una riduzione del volume testicolare sino al 50%, secondaria ad una diminuzione del numero di cellule e ad un minor calibro dei tubuli seminiferi;
- l' accumulo di acetaldeide comporta alterazioni della sintesi di testosterone
- la competizione dell'alcol per l'ADH ed il carente assorbimento di zinco provocano un alterazione dei processi di spermatogenesi;
- la compromissione epatica determina un incremento di concentrazione della proteina legante gli ormoni sessuali con secondaria riduzione di testosterone libero;
- la ridotta inattivazione degli estrogeni circolanti da parte del parenchima epatico danneggiato dall'alcol, aumentata la conversione periferica di androgeni in estrogeni.

Questa maggiore conversione si verifica in quanto l'alcol aumenta l'enzima "aromatasi" che ha la capacità di favorire il passaggio androgeni → estrogeni.

La marcata riduzione di testosterone in associazione alla marcata riduzione della forma attiva della vitamina A, concorre a determinare la depressione della spermatogenesi con conseguente infertilità.

#### Sindrome Feto-Alcolica

L'etanolo ha la capacità di superare la barriera placentare.

Nel primo trimestre, ma soprattutto nelle primissime settimane consumare anche solo una UA (12 grammi) può essere particolarmente dannoso, soprattutto in considerazioni delle piccole dimensioni iniziali dell'embrione (Tabella XXI)

1-4 settimane	0.12 mm
5-8 settimane	circa 2 cm – 10 grammi
9-12 settimane	circa 7 cm – 250 grammi
13-16 settimane	circa 16 cm – 300 grammi
17-20 settimane	circa 25 cm – 400 grammi

Tabella XXI – Sviluppo Embrione-Feto



Anche nelle fasi successive l'etanolo mantiene la sua importante azione teratogena (8, 56).

Nel primo trimestre, ma soprattutto nelle primissime settimane consumare anche solo una UA (12 grammi)

Anche nelle fasi successive l'etanolo mantiene la sua importante azione teratogena.

Le cause di danno sono molteplici:

- ridotta sintesi di ormoni come le prostaglandine importanti per l'accrescimento.
- ridotto trasporto transplancentare di sostanze nutritizie come glucosio o aminoacidi,
- ridotta sintesi di fattori di crescita come una molecola simile all'insulina.
- alterata trasmissione cellulare,
- induzione della morte delle cellule nervose in formazione attraverso il meccanismo dell'apoptosi,
- aumento dello stress ossidativo.

Il meccanismo più importante è certamente l'incremento della produzione di radicali liberi (incremento stress ossidativo) con un danno tossico diretto sulle strutture nervose in formazione o attraverso un alterazione dei geni che controllano lo sviluppo dei neuroni.

Si possono evidenziare alterazioni in importanti settori del cervello:

- verme cerebellare (cervelletto): alterazione processi di apprendimento e di attenzione,
- corpo calloso: struttura fondamentale in quanto connette i due emisferi cerebrali: la riduzione determina la comparsa di deficit cognitivi e di problemi di coordinazione motoria e bimanuale,
- corteccia perisilviana frontale e temporale: deficit neuro cognitivi,
- nucleo caudato: alterazione di processi cognitivi quali il "problem solving" e "la working memory".

Anche durante l'allattamento il consumo di alcol appare estremamente rischioso. Infatti, l'alcol consumato dalla madre entra nella circolazione sanguigna e successivamente nel latte materno. I livelli di alcol nel latte materno sono simili a quelli presenti nel sangue della madre nel momento dell'allattamento. Gli effetti sul bambino possono essere: sedazione, irritabilità e poca suzione. Naturalmente saranno possibili danni neurologici e alterazioni dell'accrescimento.

È stato dimostrato come il punteggio dell'indice di sviluppo psico-motorio è inferiore nei neonati esposti ad alcol durante l'allattamento rispetto a quelli



non esposti a tale sostanza ed è stata anche evidenziata una correlazione positiva tra dose di etanolo assunta dalla madre e risposta (riduzione dell'indice psico-motorio) nel neonato.

Alcuni studi hanno dimostrato, inoltre, come l'assunzione di una qualsiasi bevanda alcolica da parte della madre un ora prima di allattare comporti una riduzione di oltre il 40% di sonno attivo in circa il 30% dei neonati.

L'ingestione di una quantità di etanolo maggiore di un grammo/kg un ora prima di allattare riduce significativamente il riflesso di escrezione del latte. Il consumo per es. di una birra (0.3 grammi/kg) riduce l'apporto di latte nel neonato di circa il 20%.

È importante anche sottolineare che il metabolismo dell'alcol segue un cinetica di ordine zero e sono pertanto necessarie due-tre ore perché un singolo drink venga eliminato. Quindi, se proprio la madre non riesce a raggiungere l'astensione totale, viene consigliato di osservare un intervallo di circa tre ore fra le poppate e di non consumare più di un drink per intervallo.

L' identificazione di consumo di bevande alcoliche in gravidanza è possibile tramite il Tweak e il questionario T-ACE (Tabella XXII) (5).



Tolerance: di quanti drink necessiti per soddisfare le tue esigenze?

*Annoyance*: quante persone hanno criticato la tua modalità di consumare bevande alcoliche?

Cut down: hai mai pensato di smettere di consumare alcol?

Eye-opener: hai mai avuto bisogno di bere alcol al mattino per rimanere tranquilla?

Se alla prima risposta si dichiarano almento 6 drinks il punteggio è 2, per le altre risposte, se positive punteggio 1.

In caso di punteggio globale uguale o superiore a due nel 90% dei casi è presente un rischio.

Tabella XXII – T-ACE: screening per la identificazione di donne a rischio in gravidanza.

Lo spettro di disordini fetali alcol correlati (Fetal Alcohol Spectrun Disorder: FASD) è un termine generico utilizzato per indicare l'insieme degli effetti che possono manifestarsi nel feto la cui madre abbia consumato alcol durante la gravidanza. Vi sono quadri completi caratterizzati da malformazioni cranio-facciali e ritardo mentale che è possibile diagnosticare alla nascita, ma la maggior parte dei casi si evidenziano in età più avanzata nel periodo scolare.

Le alterazioni mentali, comportamentali e i deficit di apprendimento sono

generalmente a carattere permanente (57, 58).

Le manifestazioni che possono manifestarsi nei bambini spesso non vengono ricondotte ad una possibile diagnosi di FASD:

- ritardo nello sviluppo
- peso ridotto
- alterazioni dell'udito
- alterazioni visive
- deficit della memoria
- difficoltà nel linguaggio
- povertà di giudizio
- problemi comportamentali
- alterazioni del ritmo sonno-veglia
- iperattività
- problemi con il pensiero astratto
- difficoltà relazionale

#### All'interno della FASD vi sono diverse condizioni diagnostiche:



- FAS: Sindrome Feto-Alcolica (caratterizzata da alterazioni somatiche, ritardo di crescita e anomalie a carico del SNC),
- PFAS: Sindro Feto-Alcolica Parziale
- ARND: Disordini correlati ad alterazioni dello sviluppo neurologico. Sono presenti deficit del sistema nervoso centrale che si traducono in deficit di apprendimento,
- ARBD: malformazioni congenite a carico di diversi distretti: cuore, reni, alterazioni della vista, dell'udito, ecc.

Ricordiamo che la diagnosi è multidisciplinare (neurologo, pediatra, neuropsichiatra, psicologo, genetista e alcologo).

La diagnosi, però, non è semplice per diverse ragioni: scarsa conoscenza del problema, difficoltà nell'identificare i soggetti con manifestazioni più sfumate e presenza di criteri diagnostici riconosciuti universalmente introdotti solo recentemente.

Condizione indispensabile è l'accertamento del consumo di bevande alcoliche in gravidanza. Anche questo dato talvolta è difficile da raccogliere in quanto spesso viene negato dalla madre o dai parenti per vergogna ed allora la raccolta anamnestica deve essere maggiormente raffinata.

Ad oggi i criteri diagnostici maggiormente accreditati sono quelli indicati da Mauro Ceccanti e sono soprattutto di ordine dismorfologico (59).

# Identificazione Precoce e Trattamento dell'Alcoldipendenza

Gli operatori dell'assistenza sanitaria hanno l'opportunità di utilizzare meccanismi semplici e riproducibili per identificare almeno i soggetti che praticano un consumo rischioso, dannoso o che stanno scivolando verso la dipendenza (Tabella XXIII, XXIV, XXV, XXVI) (5).

- 1) Con quale frequenza beve una bevanda che contiene alcol?
  - a) Mai (0)
  - b) Mensilmente o meno (1)
  - c) Da 2 a 4 volte al mese (2)
  - d) Da 2 a 3 volte la settimana (3)
  - e) 4 o più volte alla settimana (4)
- 2) Quante bevande che contengono alcol consuma in una giornata tipica quando beve?
  - a) 1 o 2 (0)
  - b) 3 o 4 (1)
  - c) 506(2)
  - d) 7 o 9 (3)
  - e) 10 o più (4)
- 3) Con quale frequenza consuma 6 o più bevande alcoliche in un'unica occasione?
  - a) Mai (0)
  - b) Meno di una volta al mese (1)
  - c) 1 volta al mese (2)
  - d) 1 volta alla settimana (3)
  - e) Ogni giorno o quasi (4)
- 4) Con quale frequenza durante l'ultimo anno si è accorto di non riuscire a smettere di bere una volta che aveva iniziato?
  - a) Mai (0)
  - b) Meno di una volta al mese (1)
  - c) 1 volta al mese (2)
  - d) 1 volta la settimana (3)
  - e) Ogni giorno o quasi (4)
- 5) Con quale frequenza durante l'ultimo anno non è riuscito a fare ciò che normalmente ci si aspetta da lei a causa del bere?



- a) Mai (0)
- b) Meno di una volta al mese (1)
- c) 1 volta al mese (2)
- d) 1 volta alla settimana (3)
- e) Ogni giorno o quasi (4)
- 1) Con quale frequenza durante l'ultimo anno ha avuto bisogno di bere di prima mattina per tirarsi su dopo una bevuta pesante?
  - a) Mai (0)
  - b) Meno di una volta al mese (1)
  - c) 1 volta al mese (2)
  - d) 1 volta alla settimana (3)
  - e) Ogni giorno o quasi (4)
- 2) Con quale frequenza durante l'ultimo anno ha avuto sensi di colpa o rimorso a causa del suo bere?
  - a) Mai (0)
  - b) Meno di una volta al mese (1)
  - c) 1 volta al mese (2)
  - d) 1 volta alla settimana (3)
  - e) Ogni giorno o quasi (4)
- 3) Con quale frequenza durante l'ultimo anno non è riuscito a ricordare quello che era successo la sera precedente perché aveva bevuto ?
  - a) Mai (0)
  - b) Meno di una volta al mese (1)
  - c) 1 volta al mese (2)
  - d) 1 volta alla settimana (3)
  - e) Ogni giorno o quasi (4)
- 4) Si è fatto male o ha fatto male a qualcuno come risultato del bere?
  - a) No (0)
  - b) Si, ma non nell'ultimo anno (2)
  - c) Si, nell'ultimo anno (4)
- 5) Un parente, un amico, un medico o un altro operatore sanitario si sono preoccupati del suo bere o le hanno suggerito di smettere?
  - a) No (0)
  - b) Si, ma non nell'ultimo anno (2)
  - c) Si, nell'ultimo anno (4)

Tabella XXIII - A.U.D.I.T (Alcohol Use Disorders Identification Test) Completo. Ogni domanda prevede una modalità di risposta su una scala a 5 punti: ad ogni risposta corrisponde un valore da 0 a 4. Per bevanda alcolica si intende una UA (10-12 grammi di etanolo).



Punteggio minore o uguale a 7	consumo a basso rischio
Punteggio 8-15	consumo rischioso
Punteggio 16-19	consumo dannoso
Punteggio maggiore o uguale a 20	alcoldipendenza

Tabella XXIV -Livello di rischio in relazione al punteggio AUDIT completo

### A.U.D.I.T - C

Comprende le prime tre domande dell'AUDIT completo e discrimina tra consumo a basso rischio e consumo rischioso.



Punteggio minore o uguale a 5 (uomini) e 4 (donne) consumo a basso rischio

Punteggio maggiore di 5 (uomini) e 4 (donne) consumo rischioso

#### Tabella XXV - Valutazione AUDIT abbreviato

1) ha mai pensato di dover dare un taglio al bere ?		No
2) si è mai irritato perché qualcuno le ha detto di bere meno ?	Si	No
3) si è mai sentito in colpa perché beveva troppo ?	Si	No
4) si è mai svegliato di mattina con la voglia di bere qualcosa di alcolico ?	Si	No
Una o due risposte positive: rischio di patologia alcol correlata Tre o più risposte positive: alcoldipendenza		

Tabella XXVI – Valutazione CAGE (Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener)

In caso di consumo a basso rischio è sufficiente un azione di prevenzione primaria che prevede l'informazione.

In caso di alcoldipendenza il percorso dovrà essere, invece, specialistico in centri idonei e con determinate caratteristiche

In caso di consumo rischioso e dannoso è possibile utilizzare l'intervento breve.

Tale intervento ad oggi utilizzato solo dagli operatori sanitari potrebbe essere esteso anche ad altre figure come per esempio i referenti sanità degli istituti scolastici.

Con l'intervento breve si tende a comunicare empatia, indurre l'autodeterminazione e mettere in rilevo la responsabilità del paziente. Verranno forniti consigli, verrà valutata la disponibilità e lo stadio di cambiamento, verranno concordati gli obiettivi e le strategie ed, infine, verranno monitorati i progressi.

Per il raggiungimento del cambiamento di fondamentale importanza è il colloquio motivazionale. È una procedura introdotta nel 1991 da Miller e Rollnick definita in questo modo: "un metodo direttivo incentrato sul paziente e orientato a rafforzare la motivazione intrinseca al cambiamento, esplorando e risolvendo l'ambivalenza". Il paziente deve essere guidato verso la motivazione al cambiamento, sollecitando le ragioni del cambiamento dallo stesso paziente.

Il colloquio motivazionale è incentrato sul paziente, evidenzia il fatto che il cambiamento comportamentale è volontario e che la responsabilità delle decisioni e dei risultati di tale evoluzione spettano al paziente.

L'operatore deve offrire un supporto per indurre alla responsabilità: il cambiamento è facilitato dall'operatore ma non imposto.

Il colloquio motivazionale aiuta le persone a riconoscere i loro problemi attuali o potenziali legati alla persistenza di un comportamento disadattivo e a mettere in atto le strategie necessarie per modificare questo comportamento. Come già detto da Miller, esso si rivela particolarmente utile con le persone che sono riluttanti a modificarsi o che assumono una posizione ambigua a questo riguardo. Il colloquio di motivazione vuole aiutare a superare queste ambivalenze e a indirizzare le persone sulla via del cambiamento. Per alcune persone, questa è la sola cosa di cui hanno bisogno (5, 8).

Le cinque abilità da utilizzare sono: fare domande aperte, praticare l'ascolto riflesso, stimolare la discussione sul comportamento da sostenere, suscitare affermazioni automotivanti e riassumere.

Il colloquio può iniziare con una domanda aperta in modo da evocare aspetti relativi alle conseguenze del consumo di alcol e consentire all'operatore di stimolare una riflessione empatica. È opportuno mostrare comprensione verso il paziente, incoraggiandolo ad esprimere il suo punto di vista facendo emergere le difficoltà e l'ambivalenza dei suoi comportamenti, rinforzando ciascun commento che lui fa sulle variazioni del suo stile di vita.



L'ascolto riflessivo può essere utilizzato per restituire e rielaborare con il paziente le informazioni che essa ha fornito riguardo alla sua situazione e alle proprie emozioni. Esso dimostra comprensione e incoraggia il paziente a continuare a parlare.

Gli operatori sanitari possono effettivamente promuovere il cambiamento di stile di vita, evidenziandone i vantaggi e incoraggiando i pazienti a riconoscere gli svantaggi di alcuni comportamenti finora attuati, in modo da stimolare un atteggiamento ottimista rispetto alle nuove abitudini (5).

Gli elementi essenziali dell'intervento breve sono tre:

- fornire un intervento minimo.
- fornire suggerimenti sullo stadio del cambiamento,
- follow-up: monitorizzazione dell'astensione, identificare eventuali fattori scatenanti le ricadute e le situazioni che potrebbero mettere a rischio la continuità dei progressi.

Dal momento che i pazienti trattati con intervento breve hanno già danni da alcol, dopo le sedute, e per un certo periodo di tempo è essenziale un monitoraggio periodico commisurato al grado di rischio.

È bene sottolineare, però, che se l'alcoldipendente non desidera recuperarsi, l'operatore non ha facoltà taumaturgiche e, quindi, è impotente (5).

#### Proposta di percorso

Il DSM V ha modificato definitivamente la visione dell'alcoldipendenza (AD). L'evoluzione verso l'AD e' un continuum che attraversa diverse fasi di consumo sino ad approdare ad un consumo rischioso/ dannoso. Anche queste condizioni devono essere affrontate con forza per evitare di approdare all'AD e di sviluppare problemi e patologie alcol correlate (PPAC).

Il trattamento delle PPAC e' rappresentato da un percorso difficile, tuttavia un "nuovo modo di lavorare" e' necessario per raggiungere maggiori percentuali di successo.

A nostro avviso l'alcologia non deve essere piegata alla psichiatria. Le competenze psichiatriche sono certamente indispensabili, ma non piu' di altre discipline che rientrano in un azione multidisciplinare.

Anche i farmaci avversivanti o anticraving non vanno demonizzati, tuttavia devono essere utilizzati da operatori esperti solo in caso di "importanti resistenze" da parte del paziente/ soggetto sofferente, soprattutto nei casi in cui la condizione clinica e/o sociale sta precipitando.

Il nucleo del trattamento e' rappresentato da un "approccio ecologico sociale" dove operatori della sanita', famiglia e associazioni di auto-mutuo-aiuto (AMA) sono uniti da legami di senso. Il paziente viene completamente



coinvolto e da "problema diventa risorsa".

Le associazioni di AMA (Alcolisti Anonimi, tutto il mondo dei 12 passi, Club Alcologici Territoriali – Club degli Alcolisti in Trattamento, Al-Anon, Genitori Insieme e altre) sono la vera risorsa vincente: un farmaco gratuito, non tossico e facilmente disponibile.

#### Ambiente assistenziale

L'ambiente nella nostra realtà è stato modificato, ovviamente compatibilmente con le regole che devono essere rispettate in Ospedale, con una azione di deospedalizzazione.

I muri e gli arredi sono stati colorati (color pastello), sono stati appesi quadri, sono state inserite piante.

I pazienti sono sottoposti ad una calda accoglienza, pur nel rispetto dei ruoli. Viene offerto al mattino un piccolo spuntino. Per i pazienti che utilizzano le ore di pausa per poter accedere al nostro ambulatorio viene offerto un pranzo.

È bene precisare che durante il percorso vengono date alcune indicazioni dalla dietista per educare il paziente ad una migliore nutrizione (8).



# Ruolo dell'accoglienza

L'accoglienza in generale, ma soprattutto in alcologia svolge un ruolo strategico che nella nostra attività viene svolto da un operatore socio-sanitario (OSS).

È un processo complesso che inizia sin dal primo incontro con l'utente ed è caratterizzata dalle informazioni relative alle prestazioni da seguire, dall'ambiente in cui si trova, dall'organizzazione del lavoro, dal rapporto che si instaura con gli operatori (8, 61).

Per questa ragione quando il paziente si presenta in alcologia, viene accolto dalla figura professionale preposta all'accoglienza con il compito di prendersi carico della persona, illustrandole in modo semplice, ma completo, il percorso che dovrà seguire.

Il rapporto che si instaura è determinante per creare una complicità fra l'utente e tutta l'equipe.

Un adeguata accoglienza può essere strategicamente un primo passo verso il cambiamento, con un pieno coinvolgimento anche della famiglia.

L'accoglienza deve riuscire a creare un ambiente sereno trasmettendo un messaggio fondamentale: "esserci" è la prima cosa. Esserci quando l'utente pone domande, quando ci trasmette sofferenza e quando chiede speranza senza essere giudicato.

Nell'ascolto, tanto più si cercherà di comprendere i suoi sentimenti, mag-

giore sarà l'aiuto che verrà fornito.

Cosa è la relazione d'ascolto?

Può essere questa:

- ascoltare veramente senza pensare a quello che vorremmo dire;
- incoraggiare il paziente ad aprirsi;
- prestare attenzione al silenzio;
- non cambiare argomento;
- accertarsi di non avere frainteso;
- essere sempre pronti alla battuta.

Un buon ascolto non viene sempre naturale, ma richiede un certo sforzo e disponibilità nel dimostrare di avere a cuore qualcuno, mettendo da parte il proprio interesse.

Con l'ascolto attivo l'operatore si adopera come "facilitatore del cambiamento" con la modalità del counselling, aiutando il paziente a risolvere le criticità, a capire dove vuole andare nel pieno rispetto delle sue scelte e dei suoi valori, capire a fondo il suo problema, conoscere se stesso e potenziare le sue risorse al fine di un inserimento adeguato conferendo successo al percorso.

Nel percorso assistenziale il paziente è l'assoluto protagonista e la famiglia (quando presente) deve essere complice del percorso diagnostico-terapeutico-riabilitativo.

La famiglia in particolare, spesso provata dal dolore, dall'impoverimento economico e soprattutto dalla perdita della speranza deve essere attivata, incentivata, orientata, sostenuta e completamente coinvolta nel percorso del paziente.

Sempre durante l'accoglienza verranno fornite informazioni sulle associazioni di auto-mutuo-aiuto (62).

I Club Alcologici Territoriali (Club degli Alcolisti in Trattamento, CAT) (63) coinvolgono il soggetto sofferente con la famiglia; Alcolisti Anonimi (AA) (64) si occupano dell'Alcoldipendente, AlAnon è costituita dai familiari dei pazienti che frequentano AA e Genitori Insieme è costituita da genitori di adolescenti con problematiche di diversa natura.

Queste associazioni sono costituite da uomini e donne che mettono in comune la loro esperienza, forza e speranza al fine di risolvere il loro problema comune e di aiutare altri a recuperarsi sia dall'alcol che dalle altre dipendenze.

Il soggetto che accoglie sarà il "care giver" del paziente e punto di riferimento anche per eventuali critiche che verranno affrontare nelle riunioni di staff.



# Coinvolgimento Paziente e Famiglia:

Il paziente al primo colloquio stringe un' intesa terapeutica che prevede tutta una serie di passaggi caratterizzati da: valutazione clinica (obiettiva, laboratoristica e strumentale), valutazione da parte di diversi specialisti, coinvolgimento di almeno un familiare (se possibile la famiglia) o comunque una persona che si fa carico del problema e l'incontro con le associazioni di auto-mutuo-aiuto, sia con AA, che con i CAT.

Come vedremo la frequenza ai gruppi di auto-aiuto può rappresentare la vera carta vincente per il raggiungimento dell'astensione e della successiva sobrietà (15).

La scelta dell'associazione è quasi totalmente a carico del paziente in accordo con la famiglia.

In caso venga scelto il Gruppo AA, alla famiglia viene chiesto di avere un incontro con AlaNon (gruppi costituiti dai familiari degli alcolisti).

Il paziente deve essere complice, protagonista del percorso assistenziale. Durante la terapia infusionale disintossicante verrà sempre stabilita una relazione con il personale sia medico che non medico.

Ogni operatore farà councelling secondo le modalità precedentemente descritte.

Verranno aggiornati i progressi, le difficoltà e verranno affrontate le eventuali ricadute.

La ricaduta non deve essere considerata solo come una frequente evenienza dell'alcoldipendenza, ma come una possibile parte naturale del processo di cambiamento.

Come è già stato segnalato il coinvolgimento della famiglia è un passaggio obbligato: quando c'è un alcoldipendente, tutta la famiglia è affetta da patologia alcol correlata e, quindi, la motivazione al cambiamento riguarda tutti. Non è solo un problema dell'alcolista, ma di tutti!

Il cambiamento permette ai componenti della famiglia di diventare una risorsa non solo per la persona a loro cara, ma anche per il reparto. In fondo sono degli esperti nel settore (8): un esperienza guadagnata sul campo e che deriva da anni di convivenza con un alcoldipendente. Questa esperienza può essere messa al servizio dei nuovi venuti. La sinergia fra l'esperienza degli operatori sanitari con quella dei familiari potenzia notevolmente l'azione sui pazienti e migliora complessivamente sia l'atmosfera che la qualità del servizio erogato.

Particolarmente utile si dimostra l'attività psicologica cognitivo-comportamentale prima individuale e poi di gruppo. Questo termine si riferisce ad un approccio che copre una serie di strategie e di tecniche basate sui principi dell'apprendimento, in base all'idea che la capacità di modificare o di apprendere un nuovo comportamento è influenzato da come le persone vedono se stesse e gli altri.



Sulla base delle evidenze di efficacia, nonché per l'accettazione, gli interventi cognitivo-comportamentali offrono una base efficace e pratica per il trattamento dell'alcoldipendenza. Viene rafforzato il rapporto di fiducia fra psicologo e paziente in un'atmosfera empatica.

L'approccio cognitivo-comportamentale non esclude il colloquio motivazionale.

In ogni occasione possibile, infatti, il paziente deve essere avvolto dalla relazione: l'infusione endovenosa per terapia disintossicante non deve solo servire a scopo farmacologico, ma nel tempo necessario per l'infusione l'infermiera e/o l'OSS di riferimento, dovranno dedicare del tempo alla attività di counselling.

La terapia di disintossicazione e quella specifica per la presenza di patologie alcol correlate (per es. cirrosi epatica) deve essere affiancata alla terapia fondamentale che è il raggiungimento dell'astensione. In molti casi l'ambiente, la relazione del personale è già sufficiente a fare entrare il paziente in astensione. In casi selezionati può essere sottoposto a farmaci anticraving. Come già accennato in precedenza la scelta del nostro gruppo non prevede l'uso di farmaci che possano in qualche modo creare un'altra dipendenza e comunque viene utilizzata solo nei soggetti che hanno elevate difficoltà a smettere di consumare alcol o che le condizioni cliniche ci indicano che non possiamo più aspettare un periodo più o meno lungo per raggiungere l'astensione (aggravamento clinico, necessità di una adeguata diagnosi psichiatrica, sofferenza della famiglia, ecc) (66).



#### Valutazione laboratoristica dell'astensione

La massima concentrazione plasmatica di etanolo viene raggiunta dopo circa 20 minuti dall'assunzione. Saliva ed espirato seguono da vicino le variazioni dell'alcolemia. Il valore urinario raggiunge un massimo con circa due ore di ritardo. Urine ed aria espirata rappresentano anche le principali vie di eliminazione dell'alcol e ei suoi prodotti di ossidazione.

Il campione di elezione per accertare uno stato di ebbrezza è il sangue, che tuttavia da risultati significativi per assunzioni avvenute entro sei ore precedenti il prelievo (8).

Indicatori di danno

Gamma-Glutamil-Transpeptidasi (GGT):

può essere utile per seguire l'astinenza di un alcoldipendente in terapia di disintossicazione perché la sua attività sierica si riduce in modo significativo o torna nell'intervallo di normalità dopo 5-6 settimane di non assunzione di alcol;

Aspartato Amino-Transferasi (AST):

in assenza di danno al fegato permanente si riduce significativamente o nella norma dopo 1-4 settimane;

Glutamato Deidrogenasi (GLDH):

può abbassarsi bruscamente dopo l'inizio dell'astinenza. A 24 ore di distanza dall'ultima bevuta l'abbassamento medio di attività è del 36%.

Indicatori di consumo

Alcolemia:

è la concentrazione di alcol presente nel sangue conseguentemente alla sua assunzione. Si misura in grammi/ litro.

È l'unico test diagnostico atto a stabilire se una persona, al momento del prelievo è sobria o meno;

# E MA

#### Alcoluria:

nel periodo di disintossicazione da dosare frequentemente l'etanolo urinario non è un buon indicatore per valutare lo stato di ebrezza, data l'estrema variabilità della concentrazione, a parità di assunzione. L'etanolo persiste in circolo per circa 6 ore e si ritrova nelle urine fino a 12 ore dopo l'assunzione.

La maggiore permanenza dell'etanolo nelle urine, rispetto al segue, lo rende utile per monitorare l'astinenza;

Esteri Etilici degli Acidi Grassi (FAEEs):

la concentrazione resta elevata anche dopo 24 ore. Per tale ragione può essere considerata un buon marcatore di consumo alcolico recente. Tuttavia vi sono delle difficoltà metodologiche routinarie essendoci la necessità di un metodo cromatografico;

Transferrina Desialata o carboidrato carente (CDT):

i livelli sierici sono aumentati in caso di elevato consumo di alcol.

Corrisponde alle forme a basso grado di sialilazione della transferrina. La Transferrina è una proteina di trasporto del ferro sintetizzata nel fegato (Fig. VIII e IX).

I metodi di valutazione attualmente in uso sono: determinazione immunochimica dopo cromatografia a scambio anionico, elettroforesi capillare con uno strumento monocapillare, HPCL ed elettroforesi capillare.

Diverse esperienze hanno rilevato come consumi superiori a 50-80 grammi di etanolo al giorno per una settimana inducono un innalzamento dei livelli della CDT in una percentuale significativa di pazienti. Durante l'astinenza la CDT mostra un t1/2 di circa 15 giorni. Mediamente dopo una settimana dall'ultima bevuta i livelli sono molto significativi.

In caso di cirrosi epatica i livelli sono falsamente alterati. Vi sono altre condizioni che possono causare un aumento indipendentemente dal consumo di alcol: disordini ereditari del metabolismo glicoproteico e trapianti combinati di rene/ pancreas.

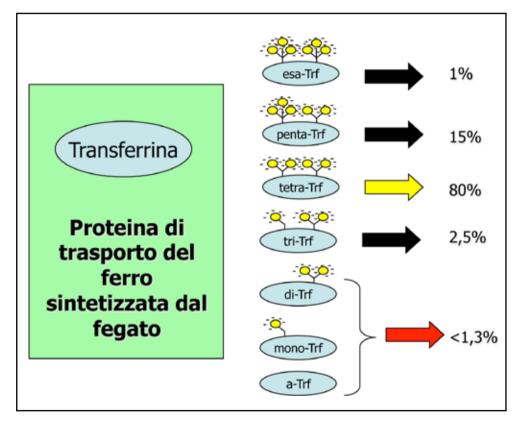


Figura VIII - Rappresentazione delle diverse forme di transferrina (Luigi Bottaro, ASL3 Genovese – Regione Liguria)



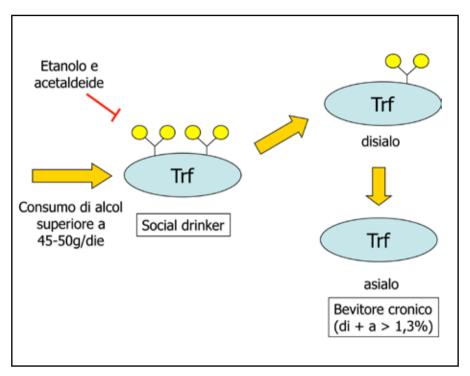




Figura IX - Trasformazione delle glicoforme dopo assunzione prolungata di etanolo

(Luigi Bottaro, ASL3 Genovese, Regione Liguria)

#### Beta Esosaminidasi

Nei soggetti con consumo alcolico l'aumento è legato sia al danno delle cellule epaiche anche lieve che ad alterazioni del fluso biliare.

#### Malonildialdeide

Deriva dai danni dello stress ossidativo. Nell'alcoldipendente può essere più elevata indipendentemente dalla condizione del fegato.

#### Dolicolo Urinario

Un aumento di tale parametro è stato osservato sia in soggetti alcoldipendenti che in neonati di madri alcoldipendenti.

#### Addotti dell'Acetaldeide

Sia l'alcol che l'acetaldeide possono formare legami con diverse molecole cellulari. Al momento attuale, però, non vi sono evidenze significative che il dosggio di tali addotti nei liquidi biologici apporti ulteriori elementi di specificità e sensibilità nella diagnosi alcolica acuta o cronica.

Etilglucuronide Urinario (EtG):

è un metabolita minore dell'etanolo nell'uomo (Fig. X).

Si forma per coniugazione dell'etanolo con l'acido glucuronico attivato ad opera della uridin-difosfato-glucuroniltransferasi.

Si possono riscontrare significative quantità nel siero e nelle urine fino a 14 e a 80 ore rispettivamente dall'ultima assunzione di alcol.

È possibile valutare l'EtG nel capello. Lo si ritrova per mesi. Nel capello ha dimostrato di avere, rispetto al conumo cronico di alcol, la stessa specificità e doppia sensibilità rispetto alla CDT nel siero. Nel capello la determinazione quantitativa dell'ETG è correlabile con l'EDI (ethanol daily intake). Quest'ultimo è un fattore di notevole rilievo in considerazione del fatto che, nella maggior parte dei Paesi, l'alcol non è illegale per se, e la determinazione di uno o più cutoff, è estremamente importante e complessa.



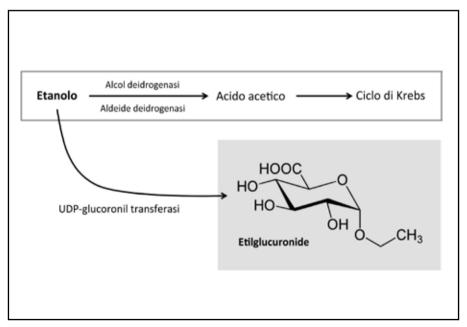


Figura X - Formazione-dosaggio della Etilglucuronide.

# Sintesi del percorso proposto

In conclusione il trattamento dell'alcoldipendenza è rappresentato da un percorso complicato che in un ottica "basaliana" prevede il trattamento psichiatrico solo in caso di co-morbilità.

Il percorso da noi proposto è sintetizzato nella Figura XI.

#### Accoglienza

(paziente/ soggetto sofferente e famiglia) Paziente e Famiglia diventano soggetti attivi (da problema a risorsa)

Terapia disintossicante e trattamento della/e patologie psico-fisiche associate
Valutazione multispecialistica
Indagini laboratoristiche/ strumentali
Ogni seduta è arricchita da un azione di counselling da parte del personale
infermieristico e socio-sanitario: raggiungimento del cambiamento

e follow-up della motivazione

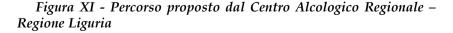
Trattamento psicologico cognitivo-comportamentale
Incontro con le Associazioni di Auto Mutuo Aiuto

Trattamento farmacologico di disassuefazione solo se necessario e per periodi brevi (generalmente non oltre 6 mesi)

> Attività accessorie Educazione Alimentare Trattamento di altre dipendenze (fumo soprattutto) Miglioramento globale dello stile di vita Eventuale incontro Assistente Sanitaria

Dopo un periodo significativo di astensione (evoluzione verso la sobrietà) Incontri clinici periodici multidisciplinari (follow-up problematiche psicofisiche)

Frequentazione gruppi auto-mutuo-aiuto "long life" (soggetti sofferenti e famiglie) (follow-up dell'astensione)



Quanto descritto nella Fig. XI è un percorso difficile che richiede pazienza, dedizione ed un costante aggiornamento scientifico da parte di tutto il gruppo (67, 68).



Le ricadute non devono essere considerate un fallimento, ma un occasione per riprendere il percorso con maggiore forza con la prospettiva di raggiungere risultati migliori.

Naturalmente il paziente che ricade deve essere consapevole che il Centro che lo segue lo riaccoglie senza giudizi e pregiudizi, ma totalmente disponibile a fornirgli tutti gli strumenti possibili per addivenire ad un "finale migliore".

A tutto ciò, però, dobbiamo aggiungere amicizia, solidarietà e amore che solo le Associazioni di auto-mutuo-aiuto possono gratuitamente fornirci.

Tali realtà garantiscono un elevata possibilità di mantenere la sobrietà a lungo termine. Le associazioni sono luoghi di incontro che trasformano le speranze di pazienti e famiglie in miglioramenti concreti e duraturi nel tempo.

Inoltre, costituiscono un importante strumento di prevenzione e di promozione della salute (63, 69).

# Bibliografia

- Piano di Azione Europeo. Per ridurre il consumo dannoso di alcol 2012-2020. WHO Collaborating Centre – Istituto Superiore di Sanità 2015
- 2) Strategia globale per ridurre il consumo dannoso di alcol. WHO Collaborating Centre Istituto Superiore di Sanità 2012
- 3) Anderson P, Blaumberg B. Alcohol in Europe A public health perspective. A report for the European Commission. Institute of alcohol studies, UK, June 2006
- 4) Scafato E, Gandin C, Patussi V. L'alcol e l'assistenza sanitaria primaria. Linee guyida cliniche per l'identificazione e l'intervento breve. Istituto Superiore di Sanità, Roma 2010
- 5) Scafato E, Gandin C, Galluzzo L et al. Alcohol Prevention Day. Rapporti ISTISAN 15/1, Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni. Valutazione dell'osservatorio nazionale alcol-CNEPS sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del piano nazionale alcol e salute. Rapporto 2015. Istituto Superiore di Sanità, Roma 2015
- 6) Ghiselli A. Il capitolo sull'etanolo dei nuovi LARN. Alcologia 2015; 22: 8-9
- Ghiselli A. Appendice: Etanolo. Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti e energia per la popolazione Italiana (LARN). IV Revisione, CRA-NUT Roma 2015
- 8) Testino G. Alcol: bugie e verità. Tutti i rischi del bere. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2013
- 9) Wakabayashi I. Influence of age on the relationship between alcohol consumption and metabolic syndrome. Gerontology 2012; 58: 24-31
- Phielix E, Szendroedi J, Roden M. Mitochondrial function and insulin. Resistance during aging – A mini review. Gerontology 2011; 57: 387-396
- 11) Institute National du Cancer, www.e-cancer.fr, 2007
- 12) Testino G, Borro P, Scafato E. La malattia alcol-correlata in epatogastroenterologia. In: Bazzoli F, Buscarini E, Cannizzaro R et al. Libro bianco della gastroenterologia Italiana. Federazione Italiana delle Società Scientifiche di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, 2012
- 13) Testino G, Ancarani O, Scafato E. Alcohol consumption and cancer risk. Recenti Prog Med 2011; 102: 399-406
- 14) Testino G. Alcoholic diseases in hepato-gastroenterology. Hepatogastroenterology 2008; 55: 371-7

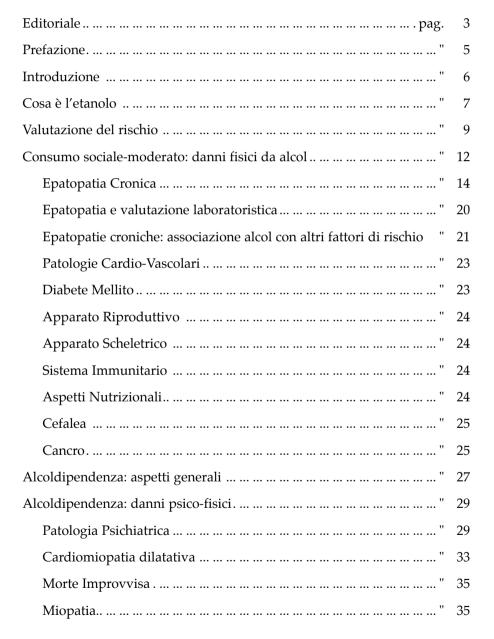
- 15) Testino G, Borro P, Ancarani O, Sumberaz A. Human carcinogenesis and alcohol in hepato-gastroenterology. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012; 16: 512-518
- 16) Shiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Schiff's diseases of the liver. Lippincott-Raven, New York 2011
- 17) Testino G. Management of HCV cirrhosis in patients awaiting liver transplantation and prevention of hepatocellular carcinoma. Recenti Prog Med 2007; 98: 252-258
- 18) Testino G, Sumberaz A, Ravetti G et al. Pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for recurrent hepatitis C (genotype 1) after liver transplantation: relationship with steatosis. Dig Liver Dis 2006; 38: 864-865
- 19) Testino G. Alcoholic hepatitis. J Med Life 2013; 6: 161-167
- 20) Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest 2005: 115: 209-218
- 21) Testino G, Borro P. Hepatitis C recurrence: influence of serum cholesterl levels and liver steatosis on antiviral therapy. Hepatology 2011; 53: 1409-1410
- 22) Peck-Radosavljevic M, Angeli P, Cordoba J et al. Managing complications in cirrhotic patients. United European Gastroenterology Journal 2015; 3: 80-94
- 23) Testino G, Ferro C, Sumberaz A et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. Hepatogastroenterology 2003; 50: 1753-1755
- 24) Borro P, Testino G. Contrast-enhanced ultrasound for focal liver lesions. Is it necessary an hepatologist expert in ultrasound techniques in the third millennium. Liver Int 2013; 33: 1609-1610
- 25) Friedrich-Rust M, Klopffleisch T, Nierhoff J et al. Contrast-enhanced ultrasound for the differentiation of benign and malignant focal liver lesions: a meta-analysis. Liver Int 2013; 33: 739-755
- 26) Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: a review and a point of view. World J Gastroenterol 2014; 20: 15943-15954
- 27) Szabo G, Saha B, Bukong TN. Alcohol and HCV: implications for liver cancer. Advances in Experimental Medicine and Biology 2015; DOI 10.1007/978-3-319-09614-8 12
- 28) Carlsson S, Hammar N, Grill V, Kaprio J. Alcohol consumption and the incidence of type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 2785-2790
- 29) Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the liver disease of our age? World J Gastroenterol 2014; 20: 9072-9089

- 30) Krymchantowski AV, da Cunha Jevoux C. Wine and headache. Headache 2014: 54: 967-975
- 31) Zlotmik Y, Plakht Y, Engel Y et al. Alcohol consumption and hangover patterns among migraine sufferers. Journal of Neurosciences in Rural Practice 2014; 5: 128-134
- 32) IARC (WHO). A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012; 100: 377-503
- 33) Alcohol and cancer: an overview with special emphasis on the role of acetaldehyde and cytochrome P450 2E1. Seitz H, Mueller S. Advances in Experimental Medicine and Biology 2015; DOI: 10.1007/978-3-319-09614-8 4
- 34) Gonzales JF, Barnard ND, Jenkins DJA et al. Applying the precautionary principle to nutrition and cancer. Journal of American College of Nutrition 2014; 33: 239-246
- 35) Testino G. The burden of cancer attributable to alcohol consumption. Maedica 2011; 6: 313-320
- 36) Harvie M, Howell A, Evans GE. Can diet and lifestyle prevent breast cancer: what is the evidence? ASCO Educational Book 2015; asco.org/edbook 2015
- 37) Testino G, Leone S, Borro P. Treatment of alcohol addiction: recent progress and reduction of consumption. Minerva Med 2014; 105: 1-20
- 38) Addolorato G, Mirijello A. Management of alcohol dependence in patients with liver disease. CNS Drugs 2013; 27: 287-299
- 39) Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. Arch Gen Psych 1981; 38: 861-868
- 40) Lesh OM, Dietezel M, Musalek et al. The course of alcoholism. Long term prognosis in different subtypes. Forensic Scint 1988; 36: 121-138
- 41) Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D et al. Craving typology questionnaire: a scale for alcohol craving in normal controls and alcoholics. Comprehensive Psichiatry 2013; 54: 925-932
- 42) Nizzoli U, Pissacroia M. Trattato complete degli abusi e delle dipendenze. Piccin Editore, Padova 2003
- 43) Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R et al. Listing criteria for hearth transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates. J Hearth Lund Transplant 2006; 25: 1024-1042
- 44) De Jonge N, Kirkels JH, Klopping C et al. Guidelines for hearth transplantation. Netherlands Heart Journal 2008; 16: 79-87
- 45) Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principi di neurologia. McGraw-Hill Libri Italia 1998

- 46) Clapp P, Bhave SV, Hoffman PL. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective. Alcohol Res Health 2008: 31: 310-339
- 47) Msci SS, Groma V, Smane L. Alcoholism and cellular vulnerability in different brain region. Ultrastructural Pathology 2012; 36: 40-47
- 48) Jacobus J, Tarpet SF. Neurotoxic effects of alcohol in adolescence. Ann Rev Clin Psychol 2013; 9: 1111-1120
- 49) Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD et al. Harrison. Principi di Medicina Interna. McGraw-Hill Libri Italia, Milano 1995
- 50) Burra P, Senzolo M, Adam R et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from ELTR (EuropeanLiver Transplant Registry). Am J Transplant 2010; 10: 138-148
- 51) Testino G, Burra P, Bonino F et al. Acute alcoholic hepatitis, end stage alcoholic liver disease and liver transplantation: an Italian position statement. World J Gastroenterol 2014; 20: 14642-14651
- 52) Testino G, Borro P. Alcoholic hepatitis and liver transplantation: is an abstinence of six months necessary? Hepatogastroenterology 2012; 59: 307
- 53) Testino G, Sumberaz A, Borro P. Comment to "liver transplantation for patients with alcoholic liver disease: an open question". Dig Liver Dis 2013; 45: 80-81
- 54) Testino G, Borro P. Liver transplantation and severe acute alcoholic hepatitis: an ethical consideration. J Hepatol 2014; 61: 706-707
- 55) Hammer HF. An update on pancreatic pathophysiology (do we have to rewrite pancreatic pathophysiology?). Wien Med Wochenschr 2014; 164: 57-62
- 56) Testino G. Sindrome feto-alcolica. Alcologia 2014; 18: 26-31
- 57) Ceccanti M, Spagnolo PA, Tarani L et al. Clinical delineation of fetal alcohol spectrum disorders (FASD) in Italian children: comparison and contrast with other racial/ethnic groups and implications for diagnosis and prevention. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2007; 31: 270-277
- 58) Mezzani L, Patussi V. Alcol e gravidanza. Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze 2011
- 59) Ceccanti M, Spagnolo PA, Balducci G. Linee guida per una corretta diagnosi della fetopatia alcolica. Società Editrice Universo, Roma 2007
- 60) Scafato E. <u>www.epicentro.ist.it</u>, Alcohol Prevention Day, Istituto Superiore di Sanità 2015
- 61) Associazione Italiana Malati di Cancro. Non so cosa dire. La Collana del Girasole, N. 1, 2010
- 62) Mensitieri M, Paleari P. I gruppi di auto-mutuo-aiuto. IPASVI Genova, Genova 2012

- 63) Schiappacasse G. L'approccio ecologico-sociale. In: Peccennini R, Randazzo G, Russo M, Vacatello MT. Bullismo a scuola tra immagine e realtà. Cambiare il linguaggio per superare il pregiudizio. Erga Edizioni, Genova 2009
- 64) Alcolisti Anonimi. Alcolisti Anonimi Servizi Generali, Roma 2006
- 65) Curzio O, Tilli A, Mezzasalma L et al. Characteristics of alcoholics attending "clubs of alcoholics in treatment' in Italy: a national survey. Alcohol Alcohol 2012; 47: 317-321
- 66) Borro P, Leone S, Testino G. Liver diasease and hepatocellular carcinoma in alcoholics: the role of anticraving therapy. Curr Drug Targets 2015; PMID: 25981404
- 67) Sumberaz A, Testino G, Ancarani O, Schiaffino S. Modello terapeutico innovativo di cooperazione ospedale-territorio per il paziente affetto da patologia alcol correlata. In: Testino G, Sumberaz A. Innovazioni diagnostico-terapeutiche in epato-gastroenterologia. GGallery, Genova 2006
- 68) Testino G. Il ruolo dell'Ospedale in Alcologia. <u>www.epicentro.ist.it</u>, Alcohol Prevention Day, Istituto Superiore di Sanità 2015
- 69) Testino G, Patussi V, Scafato E et al. Alcohol, cardiovascular disease and cancer. Alcohol Alcohol 2013; 48: 627-628

#### **Indice**





Patologie neurologiche	36
Intossicazione acuta"	36
Intossicazione cronica"	37
Alterazioni neurologiche e adolescenti "	40
Demenza Alcolica	42
Convulsioni"	42
Anemia Megaloblastica"	43
Polineuropatia periferica "	43
Ambliopia da carenza nutrizionale (neuropatia ottica) "	<b>4</b> 3
Cirrosi Epatica, trapianto di fegato e discriminazione "	44
Patologie Pancreatiche " "	46
Altre manifestazioni a carico dell'apparato gastroenterico "	47
Alterazione della sfera sessuale"	47
Sindrome Feto-Alcolica"	48
Identificazione Precoce e Trattamento dell'Alcoldipendenza "	52
Proposta di percorso "	56
Ambiente assistenziale"	57
Ruolo dell'accoglienza	57
Coinvolgimento Paziente e Famiglia"	59
Valutazione laboratoristica dell'astensione"	60
Sintesi del percorso proposto"	65
Bibliografia"	67
Indica "	72

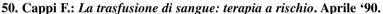


## Caleidos copio

## ... il futuro ba il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

- 1. Rassu S.: Principi generali di endocrinologia. Gennaio '83
- 2. Rassu S.: L'ipotalamo endocrino. Giugno '83
- 3. Rassu S.: L'ipofisi. Dicembre '83
- 4. Alagna., Masala A.: La prolattina. Aprile '84
- 5. Rassu S.: Il pancreas endocrino. Giugno '84
- 6. Fiorini I., Nardini A.: Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza). Luglio '84.
- 7. Rassu S.: L'obesità. Settembre '84
- 8. Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.: Aspetti morfofunzionali dell'ovaio. Novembre '84.
- 9. Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (1). Dicembre '84.
- 10. Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima. Gennaiò85.
- 11. Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda. Febbraio '85.
- 12.Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima. Aprile '85.
- 13. Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: Il TSH. Giugno '85.
- 14. Facchinetti F. e Petraglia F.: La β-endorfina plasmatica e liquorale. Agosto '85.
- 15. Baccini C.: Le droghe d'abuso (1). Ottobre '85.
- 16. Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda. Dicembre '85.
- 17. Nuti R.: Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. Febbraio '86
- 18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
- 19. Fanetti G.: AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti. Maggio '86.
- 20. Fiorini I., Nardini A.: Toxoplasmosi, immunologia e clinica. Luglio '86.
- 21. Limone P.: Il feocromocitoma. Settembre '86.
- 22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici. Novembre '86.
- 23. Bolcato A.: Allergia. Gennaio '87.
- 24. Kubasik N.P.: Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico. Febbraio '87.
- 25. Carani C.: Patologie sessuali endocrino-metaboliche. Marzo '87.
- 26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: Le banche dati in medicina. Maggio '87.
- 27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: L'amenorrea. Giugno '87.
- 28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: Il paziente terminale. Luglio '87.
- 29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
- 30. Cingolani M.: Manuale di ematologia e citologia ematologica. Novembre '87.

- 32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: Diagnostica del carcinoma mammario. Febbraio '88.
- 33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: Neuroendocrinologia dello stress. Marzo '88.
- 34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: La fecondazione in vitro. Maggio '88.
- 35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: Il gozzo nodulare. Giugno '88.
- 36. Baccini C.: Le droghe d'abuso (2). Luglio '88.
- 37. Piantino P., Pecchio F.: Markers tumorali in gastroenterologia. Novembre '88.
- 38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: Le leucemie acute infantili. Gennaio '89.
- 39. Sommariva D., Branchi A.: Le dislipidemie. Febbraio '89.
- 40. Butturini U., Butturini A.: Aspetti medici delle radiazioni. Marzo '89.
- 41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: Diagnostica delle neoplasie colo-rettali. Aprile '89.
- 42. Palleschi G.: Biosensori in Medicina. Maggio '89.
- 43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: HTLV-I. Giugno '89.
- 44. Fanetti G.: Emostasi: fisiopatologia e diagnostica. Luglio '89.
- 45. Contu L., Arras M.: Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie. Settembre '89.
- 46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: Immunologia dell'occhio. Ottobre '89.
- 47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
- 48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: La coriogonadotropina umana. Febbraio '90.
- 49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: L'immunologia del diabete mellito Marzo '90.



- 51. Tortoli E., Simonetti M.T.: I micobatteri. Maggio '90.
- 52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: Anticorpi antinucleo. Giugno '90.
- 53. Manni C., Magalini S.I. e Projetti R.: Le macchine in terapia intensiva, Luglio '90.
- 54. Goracci E., Goracci G.: Gli allergo-acari. Agosto '90.
- 55. Rizzetto M.: L'epatite non A non B (tipo C). Settembre '90.
- 56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali. Ottobre '90.
- 57. La Vecchia C. Epidemiologia e prevenzione del cancro (I). Gennaio '91.
- 58. La Vecchia C. Epidemiologia e prevenzione del cancro (II). Febbraio '91.
- 59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti. Marzo '91.
- 60. Bedarida G., Lizioli A.: La neopterina nella pratica clinica. Aprile '91.
- 61. Romano L.: Valutazione dei kit immunochimici. Maggio '91.
- 62. Dondero F. e Lenzi A.: L'infertilità immunologica. Giugno '91.
- 63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: Gli Oncogèni. Luglio '91.
- 64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
- 65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni. Settembre '91.
- 66. Gentilomi G.A.: Sonde genetiche in microbiologia. Ottobre '91.
- 67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: Le sonde di DNA e la virulenza batterica. Gennaio '92.
- 68. Zilli A., Biondi T.: Il piede diabetico. Febbraio '92.



- 69. Rizzetto M.: L'epatite Delta. Marzo '92.
- 70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: Gli screening neonatali. Aprile '92.
- 71. Tavani A., La Vecchia C.: Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari. Luglio '92.
- 72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: L'ormone della crescita. Agosto '92.
- 73. Contu L., Arras M.: Molecole di membrana e funzione immunologica (I). Settembre '92.
- 74. Ferrara S.: Manuale di laboratorio I. Ottobre '92.
- 75. Gori S.: Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti. Novembre '92.
- 76. Ferrara S.: Manuale di laboratorio II. Gennaio '93.
- 77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: Ipertensione Arteriosa. Febbraio '93.
- 78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: I linfomi non Hodgkin. Marzo '93.
- 79. Arras M., Contu L.: Molecole di membrana e funzione immunologica (II). Aprile '93.
- 80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: Terapia antiretrovirale. Maggio '93.
- 81. Rizzetto M.: L'epatite C. Settembre '93.
- 82. Andreoni S.: Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti. Ottobre '93.
- 83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow. Novembre '93.
- 84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: Chemiluminescenza. Dicembre '93.
- 85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: Applicazioni degli esami immunologici. Gennaio 94.
- 86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti* B. Febbraio '94.
- 87. Rossetti R.: Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB). Marzo '94.
- 88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: Marcatori biochimici del rimodellamento osseo. Aprile '94.
- 89. Fanetti G.: Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare. Settembre '94.
- 90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario. Ottobre '94.
- 91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: Helicobacter pylori. Novembre '94.
- 92. Parazzini F.: L'epidemiologia della patologia ostetrica. Febbraio '95.
- 93. Proietti A., Lanzafame P.: Il virus di Epstein-Barr. Marzo '95.
- 94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
- 95. Manduchi I.: Steroidi. Giugno '95.
- 96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale. Luglio '95.
- 97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani. Ottobre '95.
- 98.La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
- 99.Zilli A., Biondi T., Conte M.: Diabete mellito e disfunzioni conoscitive. Gennaio '96.
- 100.Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma. Marzo '96.
- 101.Cogato I. Montanari E.: La Sclerosi Multipla. Aprile '96.
- 102.Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale*. Maggio '96.

- 103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.
- 104.Marcante R., Dalla Via L.: Il virus respiratorio sinciziale. Luglio '96.
- 105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative. Ottobre '96.
- 106.Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale. Novembre '96.
- 107. Morganti R.: Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali. Dicembre '96.
- 108. Andreoni S.: Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti. Gennaio '97.
- 109. Salemi A., Zoni R.: Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi. Febbraio '97.
- 110.Meisner M.: Procalcitonina. Marzo '97.
- 111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: Malattie a trasmissione sessuale (2). Aprile '97.
- 112.Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.: Biosensori elettrochimici in Biomedicina. Maggio '97.
- 113. Valtriani C., Hurle C.: Citofluorimetria a flusso. Giugno '97.
- 114.Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: Alcol e problemi correlati. Settembre '97.
- 115. Piccinelli M.: Depressione Maggiore Unipolare. Ottobre '97.
- 116.Pepe M., Di Gregorio A.: Le Tiroiditi. Novembre '97.
- 117. Cairo G.: La Ferritina. Dicembre '97.
- 118.Bartoli E.: Le glomerulonefriti acute. Gennaio '98.
- 119.Bufi C., Tracanna M.: Computerizzazione della gara di Laboratorio. Febbraio '98.
- 120. National Academy of Clinical Biochemistry: Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide. Marzo '98.
- 121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: L'ansia. Aprile '98.
- 122.Cinco M.: La Borreliosi di Lyme. Maggio '98.
- 123. Giudice G.C.: Agopuntura Cinese. Giugno '98.
- 124.Baccini C.: Allucinogeni e nuove droghe (1). Luglio '98.
- 125.Rossi R.E., Monasterolo G.: Basofili. Settembre '98.
- 126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1. Novembre '98.
- 127.Baccini C.: Allucinogeni e nuove droghe (11). Dicembre '98.
- 128.Muzi P., Bologna M.: Tecniche di immunoistochimica. Gennaio '99.
- 129.Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: *Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*. Febbraio '99.
- 130.Castello G., Silvestri I.: Il linfocita quale dosimetro biologico. Marzo '99.
- 131.AielloV., Caselli M., Chiamenti C.M.: Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori correlata. Aprile '99.
- 132.Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: *Medicina Termale e Malattie Reumatiche*. Maggio '99.
- 133.Rossi R.E., Monasterolo G.: Eosinofili. Giugno '99.
- 134.Fusco A., Somma M.C.: NSE (Enolasi Neurono-Specifica). Luglio '99.
- 135. Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.: La menopausa. Settembre '99.
- 136.Giglio G., Aprea E., Romano A.: Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi. Ottobre '99.

- 137.Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati. Novembre '99.
- 138. Giovanella L.: Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica. Dicembre '99.
- 139. Paladino M., Cerizza Tosoni T.: *Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management*. Gennaio 2000.
- 140.La Vecchia C.: Come evitare la malattia. Febbraio 2000.
- 141.Rossi R.E., Monasterolo G.: Cellule dendritiche. Marzo 2000.
- 142.Dammacco F.: Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I). Aprile 2000.
- 143.Dammacco F.: Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II). Maggio 2000.
- 144. Croce E., Olmi S.: Videolaparoscopia. Giugno 2000.
- 145.Martelli M., Ferraguti M.: AllergoGest. Settembre 2000.
- 146. Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici. Gennaio 2001.
- 147.Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.: L'umanizzazione dei servizi sanitari. Febbraio 2001.
- 148. Giovanella L.: I tumori della tiroide. Marzo 2001.
- 149.Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.: L'ipertensione arteriosa. Aprile 2001.
- 150. The National Academy of Clinical Biochemistry: Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico. Settembre 2001.
- 151.Dominici R.: Riflessioni su Scienza ed Etica. Ottobre 2001.
- 152.Lenziardi M., Fiorini I.: Linee guida per le malattie della tiroide. Novembre 2001.
- 153. Fazii P.: Dermatofiti e dermatofitosi. Gennaio 2002.
- 154.Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.: Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Eziopatogenesi e Diagnostica Sierologica. Febbraio 2002.
- 155. Trombetta C.: Il Varicocele. Marzo 2002.
- 156.Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.: Ambiente e polmone. Aprile 2002.
- 157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: I Markers tumorali. Maggio 2002.
- 158. Loviselli A., Mariotti S.: La Sindrome da bassa T3. Giugno 2002.
- 159. Suriani R., Mazzucco D., Venturini I., Mazzarello G., Zanella D., Orso Giacone G.: *Helicobacter Pylori: stato dell'arte*. Ottobre 2002.
- 160. Canini S.: Gli screening prenatali: marcatori biochimici, screening nel 1° e 2° trimestre di gravidanza e test integrato. Novembre 2002.
- 161. Atzeni M.M., Masala A.: La β-talassemia omozigote. Dicembre 2002.
- 162. Di Serio F.: Sindromi coronariche acute. Gennaio 2003.
- 163. Muzi P., Bologna M.: Il rischio di contaminazione biologica nel laboratorio biosanitario. Febbraio 2003.
- 164. Magni P., Ruscica M., Verna R., Corsi M.M.: Obesità: fisiopatologia e nuove prospettive diagnostiche. Marzo 2003.
- 165. Magrì G.: Aspetti biochimici e legali nell'abuso alcolico. Aprile 2003.
- 166. Rapporto dello Hastings Center: Gli scopi della medicina: nuove priorità. Maggio 2003.
- 167. Beelke M., Canovaro P., Ferrillo F.: Il sonno e le sue alterazioni. Giugno 2003.
- 168. Macchia V., Mariano A.: Marcatori tumorali nel cancro della vescica. Luglio 2003.
- 169. Miragliotta G., Barra Parisi G., De Sanctis A., Vinci E.: *La Turbercolosi Polmonare: Diagnostica di Laboratorio*. Agosto 2003.

- 170. Aebischer T.: Il Comitato Internazionale della Croce Rossa ed il Diritto Internazionale Umanitario. Settembre 2003.
- 171. Martino R., Frallicciardi A., Tortoriello R.: Il manuale della sicurezza. Ottobre 2003.
- 172. Canigiani S. e Volpini M.: Infarto acuto del miocardio: biochimica del danno cellulare e marcatori di lesione. Novembre 2003.
- 173. La Brocca A. Orso Giacone G. Zanella D. Ceretta M.: Laboratorio e clinica delle principali affezioni tiroidee. Dicembre 2003.
- 174. Savron G.: Le Fobie. Gennaio 2004.
- 175. Paganetto G.: Evoluzione storica del rischio di patologie umane per contaminazione chimica ambientale. Febbraio 2004.
- 176. Giovanella L.: Iperparatiroidismo e tumori paratiroidei. Marzo 2004.
- 177. Severino G., Del Zompo M.: Farmacogenomica: realtà e prospettive per una "Medicina Personalizzata". Aprile 2004.
- 178 Arigliano P.L.: Strategie di prevenzione dell'allergia al lattice nelle strutture sanitarie. Maggio 2004.
- 179. Bruni A.: Malattia di Alzheimer e Demenza Frototemporale. Giugno 2004.
- 180. Perdelli F., Mazzarello G., Bassi A.M., Perfumo M., Dallera M.: Eziopatogenesi e diagnostica allergologica. Luglio 2004.
- 181. Franzoni E., Gualandi P. Pellegrini G.: *I disturbi del comportamento alimentare*. Agosto 2004.
- 182. Grandi G., Peyron F.: La toxoplasmosi congenita. Settembre 2004.
- 183. Rocca D.L., Repetto B., Marchese A., Debbia E.A: *Patogeni emergenti e resistenze batteriche*. Ottobre 2004.
- 184. Tosello F., Marsano H.: Scientific English Handout. Novembre 2004.
- 185. La Brocca A., Orso Giacone G., Zanella D.: Ipertensione arteriosa secondaria: clinica e laboratorio. Dicembre 2004.
- 186. Paganetto G.: Malattie Neoplastiche: dalla Paleopatologia alle Fonti Storiche. Gennaio 2005.
- 187. Savron G.: La sindrome dai mille tic: il disturbo di Gilles de la Tourette. Febbraio 2005.
- 188. Magrì G., Baghino E., Floridia M., Ghiara F.: Leishmania. Marzo 2005.
- 189. Lucca U., Forloni G., Tiraboschi P., Quadri P., Tettamanti M., PasinaL.: *Invecchiamento*, deterioramento cognitivo e malattia di Alzheimer. Aprile 2005.
- 190. Volpe G., Delibato E., Orefice L., Palleschi G.: Tossinfezioni alimentari e metodiche recenti ed innovative per la ricerca dei batteri patogeni responsabili. Maggio 2005.
- 191. Mazzarello M.G., Albalustri G., Audisio M., Perfumo M., L. Cremonte G.: *Aerobiologia ed allergopatie*. Giugno 2005.
- 192. Scalabrino G., Veber D., Mutti E.: Nuovi orizzonti biologici per la vitamina B12. Luglio 2005.
- 193. Zepponi E.: Guida pratica per gli utenti del laboratorio analisi. Settembre 2005.
- 194. Faricelli R., Esposito S., Martinotti S.: La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi. Ottobre 2005.
- 195. Baccini C., Bezzi F., Conti M., Tazzari V.: Doping e antidoping nello sport. Novembre 2005.
- 196. Lozzi M.: La Mediazione pacifica dei conflitti. Una risorsa socio-relazionale in ambito medico-sanitario. Dicembre 2005.
- 197. Bracco G.: Progettare un Laboratorio di Analisi. Gennaio 2006.

- 198. Angelucci A.: Apoptosi e sistema immunitario: regolazione e patologie associate. Febbraio 2006.
- 199. Commissione Tecnica sul Rischio Clinico: Risk management in Sanità. Il problema degli errori. Marzo 2006
- 200. Casati G., Marchese E., Roberti V., Vichi M.C.: La gestione dei processi clinico assistenziali per il miglioramento delle prassi. Aprile 2006.
- 201. Zanella D., Ceretta M., Orso Giacone G.: *Peptidi natriuretici: nuove frontiere in cardiologia?* Maggio 2006.
- 202. Cicala M., Dal Lago U., Vinci P., Maggiorotti M.: L'accusa di malpractice in ambito medico. Giugno 2006.
- 203. Martino R.: Manuale Qualità UNI EN ISO 9001. Luglio 2006.
- 204. Mazzarello M.G., Arata M., Perfumo M., Marchese A., Debbia E.A.: *Tubercolosi e micobatteri*. Settembre 2006.
- 205. Matrullo R.: Anoressia: la negazione della sessualità come difesa narcisistica. Ottobre 2006.
- 206. Crotti D.: Le parassitosi intestinali ed uro-genitali. Novembre 2006.
- 207. Orso Giacone G., Zanella D., Ceretta M.: *Il referto interpretativo in infettivologia*. Dicembre 2006.
- 208. Baghino E., Magrì G., Nicoletti L., Novaro G., Vignale C., Mazzei C.: Stato dell'arte delle aneuploidie fetali, dall'indagine clinica prenatale alla diagnosi anatomopatologica. Gennaio 2007.
- 209. Mazzarello M.G., Brunetti R., Perfumo M., Torriglia A.M., Montresor G.: Principali Tecniche Analitiche in uso nei Laboratori di Analisi Chimico Cliniche e Microbiologiche, Febbraio 2007.
- 210. Orso Giacone G., Zanella D., Ceretta M.: Celiachia dalla A alla Z. Marzo 2007.
- 211. Cingolani M., Sparviero E.: Decidere ora per allora: il testamento biologico (dichiarazioni anticipate di trattamento). Aprile 2007.
- 212. Barletta G., Pastacaldi V., Peracino A.P.: La misura dei processi nella medicina di laboratorio. Maggio 2007.
- 213. Rassu S., Masia L., Delussu P., Chessa P., Demartis M.G., Moroso G.: *Manuale per il supporto vitale di base e la defibrillazione precoce (BLS-D)*. Giugno 2007.
- 214. Anchisi R., M. Gambotto Dessy: Il Burnout del personale sanitario. Marzo 2008.
- 215. Gulletta E., Orrico F., Foti D.P.: Clinical Governance nel Laboratorio Biomedico. Aprile 2008.
- 216. Rochira V., Scaltriti S., Zirilli L., Carani C.: Il ruolo degli estrogeni nel maschio. Maggio 2008.
- 217. Gulletta E., Foti D.P., Corsi M.M., Galliera E.: Citochine e Chemochine. Giugno 2008.
- 218. Zambotto F.M.: La biotecnologia transgenica utilizzata nella produzione degli alimenti di origine vegetale. Settembre 2008
- 220. Morra A., Odetto L., Bozza C., Bozzetto P., Agostinis S., Bariona M.: Compendio di Medicina delle Grandi Emergenze. Novembre 2008
- 221. Di Lonardo A., Fagnani C., Pulciani S.: I Microarray. Dicembre 2008



- 222. Di Lonardo A., Fagnani C., Pulciani S.: Applicazioni dei microarray (1). Marzo 2009
- 223. Di Lonardo A., Fagnani C., Pulciani S.: Applicazioni dei microarray (2). Giugno 2009
- **224. Di Carlo A., Mariano A., Macchia V.:** Struttura e Funzioni delle Matrix Metallo-Proteinasi (MMPs). **Settembre 2009**
- **225. Torricelli F. Giuliani C.:** Farmacogenetica: aspetti diagnostici, applicazioni cliniche e prospettive future. **Febbraio 2010.**
- **226.** Montagnana M., Lippi G., Salvagno G.L, Guidi G.C.: Vecchi e nuovi marcatori di Sindrome Coronarica Acuta. "Ischemia Modified Albumin": Storia di un marcatore "cardiaco". Marzo 2010.
- 227. Coghe F., Coni P., Orrù G., Gavino G.: Determinazione molecolare del KRas. Giugno 2013.
- 228. Tozzoli R., D'Aurizio F.: L'Immunochemiluminescenza nella Diagnostica di Laboratorio. Gennaio 2014.
- 229 Giavarina D.: Evidence Based Medicine: impiego dei test di laboratorio. Luglio 2014.
- 230 Fiore E., Latrofa F., Provenzale M. A., Vitti P.: Tiroidite Cronica Autoimmune. Settembre 2014.
- 231. Crapanzano C.: Vitamina D. Ottobre 2014.
- 232. Pulcinelli F. M., Maltese T., Temperilli F.: Piastrine, farmaci antiaggreganti e metodiche di laboratorio. Aprile 2015.
- 233. Testino G., Florio A., Balbinot P.: Le patologie alcol correlate. Settembre 2015.



#### Caleidoscopio

Rivista mensile di Medicina anno 33, numero 233

Direttore Responsabile

Sergio Rassu

Tel. mobile 338 2202502

E-mail: sergiorassu@yahoo.it

Responsabile Ufficio Acquisti

Giusi Cunietti

Restless Architect of Human Possibilities s.a.s.

Servizio Abbonamenti Laura Cecchi Progettazione e Realizzazione

Consulenti di Redazione Giancarlo Mazzocchi ed Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione** Maria Speranza Giola

#### **EDITORE**

## ... il futuro ba il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Via Rio Torbido, 40 16165 Genova (Italy) Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso); Telefax 010/8340310- 809070. Internet URL: http://www.medicalsystems.it

#### Stampa

Tipolitografia Nuova ATA Via Gelasio Adamoli, 281 - Genova Tel. 010 513120 - Fax 010 503320 - info@nuovaata.it - www.nuovaata.it

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996 Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa nº 2661 del 2 Settembre 1989 Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n° 1188

> Finito di stampare: Luglio 2015 Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

## Sistemi di Chimica Clinica per Dosaggi Droghe e Farmaci

#### **BS200**

- 200/h test fotometrici, 330/h incluso ISE
- Sistema ottico a 8 lunghezze d'onda: 340-670nm
- Probe Cleaning automatico, sensore di livello e protezione anti-urto
- Fino a 40 posizioni per reagenti e campioni
- Comunicazione BiDirezionale con LIS



#### BS800M1



- Elevata Capacità: 1200 test / Ora, 68 Reagenti, 440 Campioni
- Basso Volume di Reagente
- Caricamento in continuo per Campioni e Reagenti
- Elevata Precisione di Campionamento
- Innovativo : Disco Reagenti Coassiale
- Refrigerazione Reagenti a circolo d'acqua
- Unità miscelatore a tre teste
- Sistema intelligente di rilevamento di coaguli
- Rilevamento Bolle nei reagenti
- Monitoraggio della Qualità dell' acqua

#### **ANALITI DOA**

Amphetamine
Barbiturate
Benzodiazepines
Buprenorphine
Cannabinoid
Cocaine
Ecstasy
Methadone
Opiates
Ethanol
EDDP
Cotinina
ETG

#### ANALITI FARMACI

Acetaminophen
Salicylate
Phenobarbital
Phenytoin
Gentamicin
Valporic Acid
Carbamazepine
Digoxin
Theophylline
Salicylate
Phenobarbital
Phenytoin
Gentamicin





#### **BC-6800**

#### Auto Analizzatore per Ematologia

#### **Specifiche Tecniche**

#### Principi

Tecnologia di analisi cellulare SF Cube per WBC, 5-Part Diff, NRBC, RET e Metodo PLT-O Focusing Flow-DC per la misurazione di RBC e PLT. Reagente per la determinazione dell'emoglobina privo di cianuro

#### Parametri

33 parametri per il report: WBC, Lym%, Mon%, Neu%, BAS%, EOS%, Bas#, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW-CV, RDW-SD, RET%, RET#, IRF, LFR, MFR, HFR, NRBC#, NRBC%, PLT, MPV, PDW, PCT, P-LCR, P-LCC

14 parametri di ricerca: HFC#, HFC%, IMG#, IMG€, WBC-R, WBC-D, WBC-B, WBC-N, RBC-O, PLT-O, PLT-I, PDW-SD, InR#, InR% 2 istogrammi per RBC e PLT

3 scattergram (3D) per DIFF, NRBC e RET

6 scattergram (2D) per DIFF, BASO, NRBC, RET, RET-EXT, PLT-O

#### Prestazioni

Par.	Range Linearità	Precisione	Carryover
WBC	0-500x109/L	≤2.5% (≥ 4x10 <sup>9</sup> /L)	≤1.0%
RBC	0-8x109/L	≤1.5% (≥ 3.5x10 <sup>12</sup> /L)	≤1.0%
HGB	0-250g/L	≤1.0% (110-180g/L)	≤1.0%
HCT	0-75%	≤1.5% (30%-50%)	≤1.0%
PLT	0-5000x109/L	≤4.0% (≥ 100x10 <sup>9</sup> /L)	≤1.0%
RET	0-0.8x1012/L	≤15% (RBC ≥3x10 <sup>12</sup> /L)	/
		1%≤ RET%≤4%)	

#### Volume del Campione

Mod. Prediluiz. (sangue Capillare), provetta aperta 40  $\mu$ L Mod. Manuale (sangue intero), provetta aperta 150  $\mu$ L Mod. Automatica (sangue intero), provetta chiusa 200  $\mu$ L

#### Cadenza Analitica

fino a 100 provette campione

#### Modalità

CBC, CBC+DIFF, CBC+RET, CBC+NRBC, CBC+DIFF+RET, CBC+DIFF+NRBC, BC+DIFF+RET+NRBC, RET

#### Capacità di Archivio dei Dati

Fino a 100.000 risultati dei pazienti comprese tutte le informazioni numeriche e grafiche

#### Stampa

Disponibili diversi formati stampa e formati definibili dall'utilizzatore

#### **Ambiente Operativo**

Temperatura: 15°C – 32°C Umidità: 30%-85%





Peso (kg) ≤125



## **Automazione in Ematologia**



- Capacità campioni nell'area di caricamento: 200 tubi contemporaneamente
- > Capacità campioni nell'area di scarico: 200 tubi
- Punto di caricamento per STAT (elevato TAT)
- Cassetti dedicati per alloggiamento reagenti
- > Touch screen per monitorare, controllare e operare sull'intero sistema
- Unico pulsante per inizializzazione dell'intero sistema
- Manutenzione automatica
- Design modulabile, con possibilità di collegamento di 4 unità BC 6800 e due unità di SC-120 in un'unica linea
- > Possibilità di integrare in linea i BC 6800 stand alone

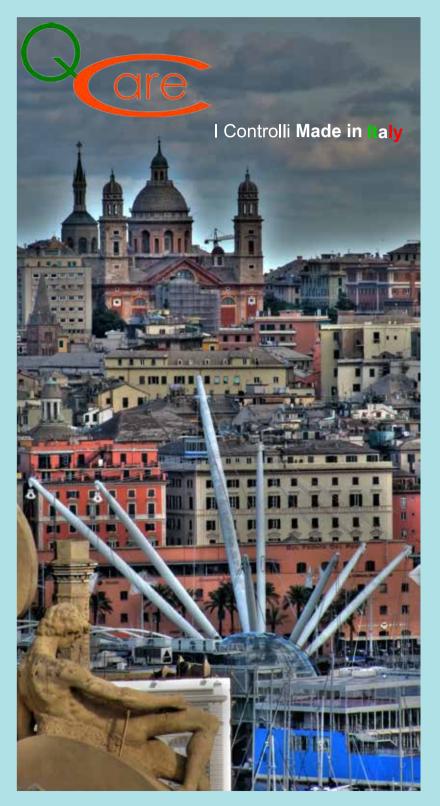
#### Dimensioni

Configurazione	Larghezza (mm)	Altezza (mm)	Profondità (mm)	Peso (Kg)
Stand-alone	845	610	910	200
In linea	845	610	815	185

#### Cadenza Analitica

Configurazione	Cadenza Analitica (massima)
1+1	125 test/ora
2 + 0	250 test/ora
2 + 1	250 test/ora
3+1	375 test/ora
4 + 2	500 Test/ora







Controllo di Qualità in Medicina di Laboratorio

> CQI VEQ

### CARE S.r.1.

Via G. Adamoli, 441 16165 Genova

www.dicocare.org veq@dicocare.org tel. 010 802055

AZIENDA CON
SISTEMA DI GESTIONE
QUALITÀ
UNI EN ISO 9001:2008
UNI EN ISO 13485:2004
CERTIFICATO DA
CERTIQUALITY

#### Linea Controlli QC CARE (CQI)





- Controlli di Terza Parte (Third Party Quality Control)
- Prodotti da matrice di siero umano
- Possono essere usati per il CQI con qualsiasi strumento secondo le Linee Guida Nazionali e Internazionali per il Controllo di Qualità



NOVITA'

MOVITA'

QC CARE IMMUNO

CA-CQIMM: Controllo Multiparametrico liofilo per 45 Analiti di Immunometria

OC CARE TUMOR

CA-CQITUM: Controllo Multiparametrico liofilo per 26 Marcatori Tumorali

**QC CARE CHEM** 

CA-QCCHEM: Controllo Multiparametrico liofilo per 34 Analiti di Chimica Clinica



Tra gli strumenti con i Valori Attesi: Abbott Architect, Beckman AU-DXI-RIA, BioMeriux Vidas, DiaSorin Liaison e RIA, Thermo Konelab, Mindray BS. Phadia IMMUNOCAP. Roche Cobas 6000. Siemens Advia Chemistry System, Siemens Advia Centaur XP, Siemens Dimension Vista, Siemens Immulite/2000, Biotecnica BT, Tosoh AIA

#### Altri Controlli CARE

CA-CQIONS: Controllo Multiparametrico per 34 Analiti di Immunometria. Valori Attesi per Siemens IMMULITE/2000, Snibe Maglumi



Per il monitoraggio delle prestazione quotidiane dei kit sui sistemi Immulite. Forma liofila.

CA-MONYAC: Controllo MonoCARE ACTH 2 livelli x 2 mL Controllo MonoCARE Calcitonina CA-MONYCA: 2 livelli x 3 mL Controllo MonoCARE Anti-TG/TPO 2 livelli x 5 mL CA-MONYTA: CA-MONYHC: Controllo MonoCARE Free β-HCG 3 livelli x 1 mL CA-MONYTG: Controllo MonoCARE Tireoglobulina 3 livelli x 2 mL



CA-CQIMET: CA-CQIFOB: Sangue Occulto nelle Feci Metabolismo CA-CQIPRS: Rischio Prenatale 1° Trimestre CA-COICAR: Cardiaci Rischio Prenatale 2° Trimestre CA-CQIALL: CA-CQIPRI: Allergia

CA-QCCFOL: Sangue Occulto nelle Feci (LIQUIDO) NOVITA'

(2 livelli x 5 mL) in FLACONE CONTAGOCCE)



#### Valutazione Esterna di Qualità (VEQ)



SETTORE IMMUNOMETRIA E BIOCHIMICA 13 Schemi 143 Parametri 4-6 SETTORE SCREENING (FOB e HPV DNA HR) 2 Schemi 35 Parametri Esercizi SETTORE CLASSICO (Emocromo e Coagulazione) 2 Schemi 2 Parametri per Ciclo SETTORE BIOLOGIA MOLECOLARE 5 Schemi 49 Parametri Annuale

Offerta PACCHETTO PROMOZIONALE Uni-VEQ 4 Profili di base: Immunometria, Biochimica Clinica,

Emocromo e Coagulazione - 3 Esercizi/Ciclo





## Chemiluminescenza a Flash con Marcatura ABEI e Separazione con Microsferette Nanomagnetiche





# Caleidoscopio



Fabio M. Pulcinelli, Teresa Maltese, Flavia Temperilli



Piastrine, farmaci antiaggreganti e metodiche di laboratorio

Direttore Responsabile Sergio Rassu

il futuro ba il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SPA

