

## Metabolismo dell'alcol e patologia alcol-correlata

VALENTINO PATUSSI, MARIA R. BIAGINI, SILVIA CARLOPPI

*Centro di Alcolologia e della Nutrizione*

*Sezione Aggregata Unità di Gastroenterologia*

*Università degli Studi di Firenze - Azienda Ospedaliera Careggi*

### Metabolismo dell'alcol

Il 90-95% della quantità di alcol assunta viene metabolizzata a livello epatico, la rimanente parte a livello del tratto digerente, ed in particolare nello stomaco, del rene, dei polmoni e dei muscoli. Per tutti il principale meccanismo metabolico è l'ossidazione ad opera di enzimi deidrogenasi (1-5).

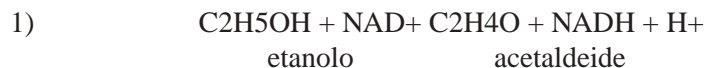
Una volta ingerito l'alcol arriva allo stomaco dove entra in azione un alcol deidrogenasi, simile a quella epatica. Questa essendo situata alla superficie della mucosa di tutto il tratto gastroenterico, ma con massima concentrazione gastrica, costituisce una prima barriera all'assorbimento di questa sostanza, infatti riduce la quantità di alcol che penetra nel circolo sistemico (6,7). Questo enzima risulta presente in una concentrazione significativamente diversa fra uomini e donne; per questo la donna non può assumere le stesse quantità di alcol dell'uomo, ma circa un 50% in meno, in quanto possiede una attività enzimatica pari a circa la metà rispetto a quella dell'uomo.

La quantità di alcol assorbita arriva al fegato dove viene metabolizzata da tre sistemi enzimatici diversi.

Il primo e più importante vede coinvolte due deidrogenasi:

- 1) alcol deidrogenasi
- 2) aldeide deidrogenasi

Questo sistema, localizzato nel citosol, metabolizza circa il 90% della dose di alcol che arriva al fegato. La prima reazione trasforma l'alcol in acetaldeide con liberazione di idrogeno e consumo di NAD<sup>+</sup>:

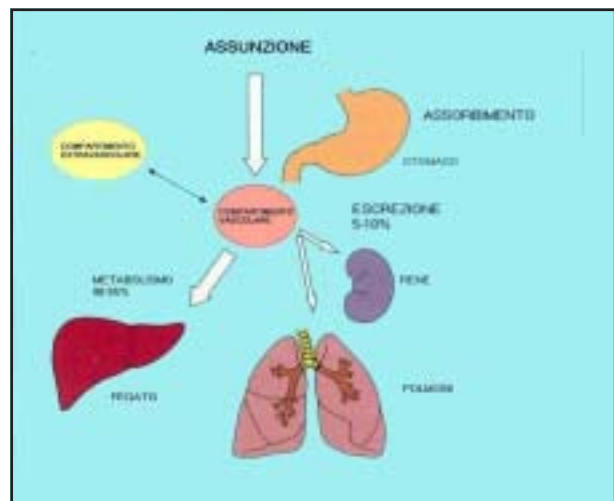


La seconda trasforma l'acetaldeide in acetato con liberazione di H<sup>+</sup> e consumo ancora di NAD<sup>+</sup>:



Queste due ossidazioni portano allo sbilanciamento del rapporto NAD<sup>+</sup>/NADH e all'eccesso di H<sup>+</sup> all'interno della cellula. In tal modo aumenta l'acidità dell'ambiente e la cellula adotta una serie di misure per rialzare il pH: la via metabolica che dal piruvato porta alla formazione di glucosio viene bloccata ed il piruvato è trasformato in lattato.

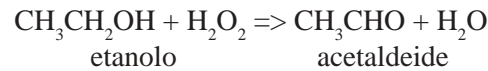
Questa inversione metabolica porta ad alcune importanti conseguenze, in particolare all'ipoglicemia che assume particolare importanza nell'intossicazione acuta. La malnutrizione che spesso si associa in



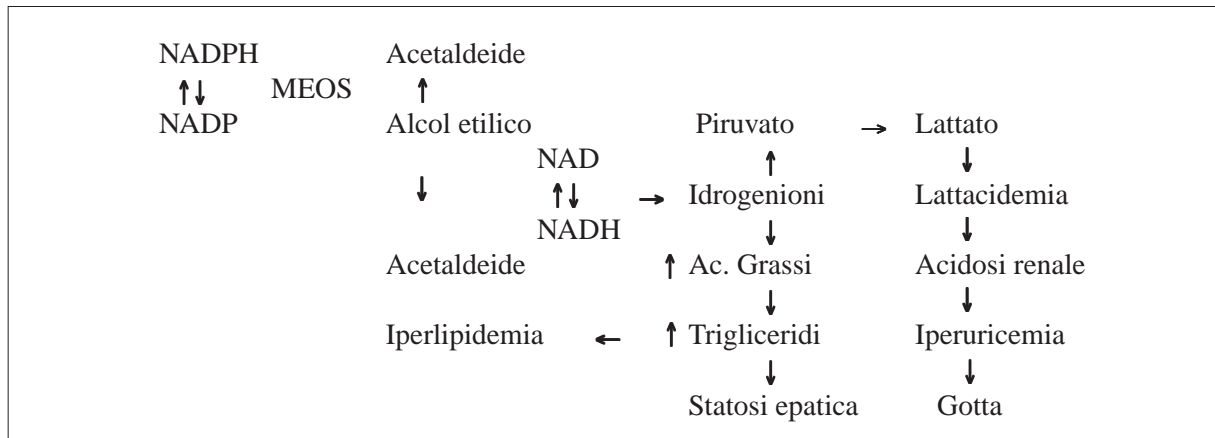


di idrogeno, sostanze capaci, a livello cellulare, di causare gravi alterazioni nella permeabilità di membrana, nei segnali intracellulari e nella sintesi proteica (10).

L'ultimo sistema metabolico dell'alcol, che però partecipa solo in minima parte è rappresentato da una catalasi che porta alla seguente reazione:



### Schema riassuntivo delle modificazioni metaboliche indotte dall'alcol:



L'escrezione dei prodotti derivanti dal metabolismo dell'alcol ( $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ ) avviene attraverso il filtro renale, il sudore e l'aria espirata secondo i fisiologici meccanismi ad esso deputati.

### Interazioni metaboliche dell'alcol

#### Zuccheri

È noto che l'interferenza dell'alcol sul metabolismo glucidico riveste notevole importanza. Il blocco della gluconeogenesi a livello dell'acido piruvico, dovuto ad un alterato potenziale ossido-riduttivo intracellulare, può causare un tale stato ipoglicemico da provocare la morte improvvisa del soggetto.

Questa interferenza peraltro in condizioni di nutrizione adeguata viene normalmente compensata, ma spesso la situazione nutrizionale di questi soggetti è assai compromessa, o comunque l'assunzione di alcol si associa spesso a periodi protratti di digiuno che rendono quindi impossibile qualsiasi tentativo di compenso. Esistono poi delle crisi ipoglicemiche, reattive all'assunzione alcolica. Queste sono secondarie all'effetto di potenziamento dell'alcol sulla secrezione delle cellule  $\beta$  pancreatiche e quindi sulla secrezione insulinica.

Sono comunque riportati problemi di iperglicemia nei pazienti abusatori cronici dovuti probabilmente sia alla distruzione progressiva del parenchima pancreatico, sia alla riduzione dell'utilizzazione periferica del glucosio.

#### Proteine

Esistono numerose interferenze anche a questo livello in parte non chiarite. Sicuramente sono chiari gli effetti che ne conseguono: aumento dei livelli plasmatici degli aminoacidi a catena ramificata, diminuzione della capacità epatica di captare gli aminoacidi ed intestinale di assorbirli. Inoltre è evidente l'azione inibitoria sul catabolismo proteico con alterazione del turnover proteico.

#### Grassi

Le interazioni a questo livello sono molto importanti e sono la causa della steatosi e più in generale dei danni epatici, ma non solo, da alcol. Il blocco della  $\beta$  ossidazione lipidica, dovuta all'eccesso di idrogenioni, derivanti dal metabolismo alcolico, e la riduzione della secrezione epatocitaria di lipoprote-

ine, determina l'accumulo di grassi all'interno degli epatociti. Il tentativo di compenso avviene con una eccessiva attivazione della lipolisi che, paradossalmente, porta ad una eccessiva concentrazione nel plasma di acidi grassi liberi. È inoltre da notare come l'assunzione di alcolici provoca un aumento della sintesi di lipoproteine del tipo VLDL, LDL, HDL.

In questo ambito vanno inserite le alterazioni delle proteine liposolubili che si riscontrano in questi pazienti. Infatti anche il loro metabolismo viene alterato ed inoltre le variazioni riscontrate nella flora batterica intestinale dei soggetti che assumono alcol non fa che peggiorare la situazione. Così sono frequenti le carenze di vitamina A, D, K ed in particolare:

- la steatorrea, l'alterato immagazzinamento, la diminuita attivazione da parte dell'ADH sono le cause della diminuita concentrazione di vit A;
- la malnutrizione, il diminuito assorbimento intestinale (imputabile anche a insufficienza pancreatica), la ridotta attivazione epatica (difetto di idrossilazione in posizione 25), l'aumentato catabolismo per iperattivazione del CitP450 quelle della vit D;
- il malassorbimento, la diminuita attivazione da parte della flora batterica intestinale e i danni epatici, quelle della vit K.

#### *Vitamine idrosolubili*

L'alcol determina anche alcune importanti modificazioni dell'attività di questi composti: per tutte c'è una diminuita assunzione, ma accanto a questo è evidente un diminuito assorbimento intestinale (soprattutto per la piridossina e l'acido folico), una alterata utilizzazione di varie vitamine (folati, tiamina, B6), aumentata eliminazione del piridossalfofosfato in corso di cirrosi epatica.

## Bibliografia

---

1. LUNDQUIST F. *The metabolism of ethanol*. In: Israel Y, Mardonec J, eds. *Biological Basis of Alcoholism*. NY, John Wiley and Sons, 1971:1
2. HAWKINS RD, KALANT H. *The metabolism of ethanol and its metabolic effects*. *Pharmacol Rev* 1972; 24:67.
3. ROACH MD, KHAN M, KNAPP M, et al. *Ethanol metabolism in vivo and the role of hepatic microsomal ethanol oxidation*. *Q J Stud Alcohol* 1972; 33:751.
4. LIEBER CS. *Metabolism of ethanol*. In: Lieber CS, ed. *Metabolic aspects of alcoholism*. Baltimore, University Park Press, 1977:1
5. KEIDING S, CHRISTIAN NJ, DAMGAARD SE, et al. *Ethanol metabolism in heavy drinkers after massive and moderate alcohol intake*. *Biochem Pharma* 1983; 32:3097.
6. GENTRY RT, BARAONA E, LIEBER CS. *Agonist: gastric first pass metabolism of alcohol*. *J of Lab and Clin Med* 1994; 123: 21-26.
7. SATO N, KITAMURA T. *First-pass metabolism of ethanol: an overview*. *Gastroenterology* 1996; 111: 1143-50.
8. NANJI AA, ZHAO S, HUSSEIN SADRZADHE SM et al. *Markedly enhanced Cit P450 2E1 induction and lipid peroxidation is associated with severe liver injury in fish oil- ethanol- fed rats*. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1994;18: 1280-1285
9. RUBIN E. *The chemical pathogenesis of alcohol- induced tissue injury*. *Alcohol Health and Research Word* 1993; 17: 272-278
10. MARMO E. *Alcolismo: aspetti biochimici, biologici e tossici*. Atti del V Congresso Nazionale di Alcolologia SIA, Bologna: Avellino 4-6 giugno. Monduzzi Editore, 1987