

## Patologie cardiache alcool-correlate

Michele Correale<sup>1</sup>, Irma Laonigro<sup>2</sup>, Emanuele Altomare<sup>2</sup>, Matteo Di Biase<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Cardiologia, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Foggia

**Key words:**

Alcoholic cardiomyopathy;  
Diastolic dysfunction;  
Systolic dysfunction.

Excessive and chronic ethanol consumption exerts deleterious and diffused effects on the myocardium, independent of coronary atherosclerosis, arterial hypertension, valvular disease or congenital heart disease. Although the effects of chronic alcoholism on systolic cardiac function are well known, diastolic involvement has been evaluated only partially. This short review summarizes the experimental and clinical evidence for alcohol-induced cardiac disease.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (1): 18-27)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 14 gennaio 2008; nuova stesura il 14 marzo 2008; accettato il 17 marzo 2008.

**Per la corrispondenza:**

Dr. Michele Correale

Dipartimento  
di Cardiologia  
Università degli Studi  
Ospedali Riuniti OO. RR.  
71100 Foggia  
E-mail: opsfc@tin.it

### Introduzione

Da diversi anni i rapporti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità circa i danni del bere denunciano una situazione di grave allarme in tutto il mondo. I dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità confermano che al consumo di alcolici è da attribuire circa il 10% del totale delle malattie nell'Unione Europea<sup>1</sup>. In Italia, secondo alcune stime del Gruppo Epidemiologico della Società Italiana di Algologia, su 33 milioni di bevitori ci sono 4 milioni di persone che presentano problemi alcool-correlati e 1.6 milioni di alcolisti. Il numero dei decessi direttamente collegati all'alcool è stimato intorno ai 40 000 l'anno.

L'assunzione di alcool ha un impatto su differenti sistemi dell'organismo, come il sistema nervoso centrale, il tratto gastrointestinale, organi ematopoietici e il sistema cardiovascolare. L'eccessivo e cronico consumo di etanolo può associarsi infatti a insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione arteriosa, accidenti cerebrovascolari, aritmie, morte improvvisa; rappresenta la prima causa di cardiomiopatia dilatativa (CMD) secondaria non ischemica nei paesi occidentali ed è responsabile di circa un terzo dei casi di CMD<sup>2</sup>. Poiché si stima che circa il 10% della popolazione adulta assumi alcool in quantità superiore al bere moderato, i danni sul miocardio rappresentano un importante problema sanitario. Il problema può risultare sottostimato, ma come già dimostrato da Rubin<sup>3</sup>, le cardiomiopatie si riscontrano comunemente nei soggetti asintomatici dediti cronicamente all'alcool. È stato inoltre dimostrato che senza una completa astinenza nei pazienti che hanno già sviluppato una cardiomiopatia, la mortalità a 4 anni può arrivare al 50% dei casi.

La sospensione del consumo di alcool negli stadi precoci della cardiomiopatia alcolica,

diversamente rispetto a quanto accade nelle cardiomiopatie di altra eziologia, può arrestare la progressione o perfino far regredire la disfunzione contrattile ventricolare. L'ecocardiografia rappresenta una metodica importante nello studio di tale condizione, per la possibilità di valutare la progressione e la regressione della cardiopatia attraverso la variazione di parametri ecocardiografici prevalentemente riguardanti la funzionalità cardiaca.

### Alcolismo

L'alcolismo è la più antica e diffusa dipendenza nel mondo occidentale. Si tratta della dipendenza da sostanze psicoattive da maggior tempo studiata con spirito scientifico. La definizione di alcolismo venne coniata per la prima volta nel 1852 da Magnus Huss<sup>4</sup>. Da allora, si è tentato di giungere ad una definizione generale universalmente accettata, in campo scientifico, dei termini alcolismo e alcolista, necessaria per pianificare programmi idonei alla diagnosi e alla valutazione dei problemi alcool-correlati. Ancora oggi, tuttavia, si discute se l'alcolismo sia una devianza sociale, un disagio psichico, una malattia o un comportamento.

Più recentemente un gruppo di esperti italiani di algologia, nel corso della prima Consensus Conference sull'Alcool (1994)<sup>5</sup>, hanno stabilito che l'alcolismo "è un disturbo a genesi multifattoriale (bio-psico-sociale) associato all'assunzione protratta (episodica o cronica) di bevande alcoliche, con presenza o meno di dipendenza, capace di produrre una sofferenza multidimensionale che si manifesta in modo diverso nei vari individui". La definizione si ispira sia a criteri internazionali, in particolare al DSM-IV<sup>6</sup> e all'ICD-10<sup>6</sup>, sia alle peculiarità

### Chiave di Lettura

**Ragionevoli certezze.** L'eccessivo e cronico consumo di etanolo può associarsi a insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione arteriosa, accidenti cerebrovascolari, aritmie, morte improvvisa; rappresenta la prima causa di cardiomiopatia dilatativa secondaria, non ischemica nei paesi occidentali ed è responsabile di circa un terzo dei casi di cardiomiopatia dilatativa. L'ecocardiografia rappresenta una metodica importante nello studio di tale condizione, per la possibilità di valutare la progressione e la regressione della cardiopatia attraverso la variazione di parametri ecocardiografici prevalentemente riguardanti la funzionalità cardiaca.

**Questioni aperte.** La patogenesi della cardiomiopatia dilatativa alcolica non è completamente chiarita nei suoi molteplici aspetti; in modo particolare, il meccanismo con cui le specie reattive dell'ossigeno, derivate dal metabolismo dell'alcool, contribuiscono e come contribuiscano a recare il danno a livello miocardico, non è stato ancora ben dimostrato e rappresenterà una scoperta importante nel futuro, soprattutto per le possibili implicazioni terapeutiche.

**Le ipotesi.** È auspicabile che per poter evidenziare negli alcolisti cronici asintomatici, sempre più precocemente, il danno dell'alcool a livello cardiaco, vengano condotte nuove ricerche sulla funzionalità cardiaca anche con l'ausilio di nuove metodiche ecocardiografiche come il Doppler tissutale.

rità dell'esperienza italiana, per molti aspetti non assimilabile a quelle estere.

Molti parlano ancora di alcolismo acuto ed alcolismo cronico. Non esistendo una concordanza su cosa possa essere considerato alcolismo acuto, è preferibile che ad alcolismo acuto si sostituisca una delle seguenti espressioni: intossicazione acuta da alcool, avvelenamento acuto da alcool. È quindi opportuno che, invece di alcolismo cronico, si parli di alcolismo (DSM-IV)<sup>6</sup>, anche se questo termine è troppo generico e mal si adatta alla prassi diagnostica medica per il polimorfismo delle sue manifestazioni. Al termine alcolismo, quindi, si preferisce oggi la dizione "problemi e patologie alcool-correlati", facendo riferimento a tutte le situazioni di disturbo riconducibili all'uso episodico e/o protratto di bevande alcoliche.

Per definire un paziente alcolista si possono utilizzare vari questionari<sup>7</sup>, tra cui il più semplice e diffuso è il CAGE (la cui sigla è l'acrostico formato dalle iniziali delle seguenti domande: "Cut down?" ossia "avete pensato recentemente alla necessità di diminuire il vostro bere?", "Annoyed" cioè "vi sentite infastiditi dalle osservazioni che vi sono state fatte nel vostro ambiente quotidiano riguardo al bere, dai consigli di diminuire o di smettere di bere?", "Guilty" ovvero "vi sentite in colpa per quanto riguarda il vostro bere?" e infine "Eye opener" ossia "avete bevuto bevande alcoliche di mattino presto per farvi coraggio ed iniziare il lavoro quotidiano?"), se una persona di mezza età risponde affermativamente ad almeno due domande è probabile che si tratti di un bevitore problematico o di un alcolista; nel caso dei giovani è sufficiente anche una sola risposta positiva. In ambito clinico è noto anche il cosiddetto MAST costituito da 25 item riferiti alle complicità provocate dall'alcool. Pertanto il MAST non si dimostra utile nella diagnostica precoce. Attualmente vengono sempre più usati gli esami di laboratorio ai fini diagnostici, fra cui

un posto particolare spetta alla determinazione delle gamma glutamiltranspeptidasi e del volume corpuscolare medio degli eritrociti. Un forte aumento di questi due parametri è indice significativo di alcolismo, anche se valori normali di gamma glutamiltranspeptidasi non escludono di essere di fronte ad un caso di alcolismo. Inoltre può essere utile avvalersi della determinazione delle transaminasi, del colesterolo totale ed HDL, dell'acido urico e della transferrina desialata. Spesso gli esami biochimici sopracitati vengono usati per valutare il risultato del trattamento anziché per la diagnosi di alcolismo.

### Patologia alcool-correlata dell'apparato cardiovascolare

Si suole far riferimento a Wood<sup>8</sup> come al primo studioso ad aver attribuito all'alcool un ruolo patogenetico nell'insorgenza di alcune cardiomiopatie. Successivamente Bollinger<sup>9</sup> e Steel<sup>10</sup> aggiunsero ulteriori osservazioni circa il rapporto tra uso di bevande alcoliche e alterazioni dell'apparato cardiocircolatorio.

Soltanto in un'epoca relativamente recente, tuttavia, si è avuto un concreto sviluppo degli studi intesi a stabilire il ruolo svolto dall'uso di alcool nell'induzione del danno miocardico.

Aalsmeer e Wenckenbach<sup>11</sup> nel 1929 fecero la prima descrizione della cardiopatia da beri-beri; Weiss e Wilkins<sup>12</sup> nel 1936 e Blankenhorn<sup>13</sup> nel 1945 segnarono la correlazione tra forme di cosiddetto beri-beri occidentale ed alcolismo cronico, da cui la frequente assimilazione della cardiomiopatia alcolica con la cardiopatia da beri-beri.

Numerose evidenze cliniche e sperimentali hanno documentato che l'assunzione prolungata di elevate quantità di alcool (più di 5 unità al giorno)\* è in grado di indurre lesioni del muscolo cardiaco<sup>14</sup>, mentre l'assunzione giornaliera moderata di alcool, approssimativamente 1-2 bicchieri al giorno, può ridurre i rischi di sviluppare un quadro di scompenso cardiaco o un infarto miocardico<sup>15-17</sup>.

Altri fattori chiamati in causa per il determinismo delle alterazioni cardiocircolatorie alcool-indotte sono la durata del potus, il tipo di bevanda alcolica, i deficit nutritivi, la predisposizione genetica<sup>18</sup>.

L'alcolismo è uno dei fattori eziologici più comuni identificati nella patologia cardiaca. In una indagine autoptica, eseguita su di un gruppo di soggetti in una determinata area urbana, è stata riscontrata un'assunzione cronica di alcool nel 40% dei casi<sup>19</sup>. Nonostante spesso venga sottovalutato il potenziale danno cardiaco alcool-correlato e si tenda a focalizzare l'attenzione su altri organi bersaglio, primo fra tutti il fegato, uno studio prospettico, condotto su maschi svedesi alcolisti, ha dimostrato la comparsa di manifestazioni cliniche cardiache con una frequenza doppia rispetto alla cirrosi epatica<sup>20</sup>.

L'assunzione di bevande alcoliche è in grado di determinare un'alterazione diffusa del miocardio non seconda-

\*Per drink o unità alcolica si intende un quantitativo di etanolo puro pari a 12 g, che può essere contenuto nelle seguenti tipologie di bevande: un bicchiere da 125 ml di vino a 12°, un boccale di birra da 330 ml, un bicchierino di superalcolico da 40 ml.

ria ad aterosclerosi coronarica, ipertensione arteriosa sistemica, valvulopatie o cardiopatie congenite. La progressione della disfunzione ventricolare verso l'insufficienza cardiaca a bassa gittata, con conseguente congestione polmonare può portare a manifestare una sintomatologia dispnoica, e dal momento che tali pazienti spesso attendono settimane o mesi prima di consultare il medico, non è inusuale il riscontro di insufficienza anche delle sezioni destre; lo scompenso cardiaco può rappresentare spesso la manifestazione d'esordio, anche se presente in meno della metà dei pazienti che giunge all'osservazione clinica.

Non è rara la presenza di dolore toracico e talora si osservano episodi anginosi pur in presenza di reperti coronarografici nella norma. In una buona percentuale di casi si rilevano aritmie non associate a scompenso.

In alcuni casi il quadro d'esordio della cardiomiopatia alcolica può essere caratterizzato da aritmie anche in assenza di evidenze cliniche di cardiomiopatia. Gli alcolisti possono presentare parestesie o episodi sincopali facilmente confondibili con uno stato di ebbrezza, mentre l'ECG rileva la presenza di disordini del ritmo, durante o dopo un'intossicazione acuta. La fibrillazione atriale è l'aritmia più frequentemente diagnosticata<sup>21</sup>. Dopo alcuni giorni dal ripristino del ritmo sinusale è stato descritto in alcuni soggetti un modesto ritardo della conduzione; in un ampio studio comparativo è stato evidenziato un rischio relativo di fibrillazione atriale, flutter atriale, tachicardia sopraventricolare, battiti prematuri atriali circa doppio in un gruppo di persone che riferiva l'assunzione di 6 o più bicchieri di vino al giorno rispetto ai soggetti che ne assumevano meno di uno<sup>22</sup>; le manifestazioni aritmiche acute si verificano in associazione ad una forte ingestione di etanolo in alcolisti cronici, ma possono essere indotte anche in altre circostanze come per esempio dopo periodi prolungati di insonnia. Valutando dei soggetti durante l'intossicazione acuta da alcool si è evidenziata la presenza di catecolamine plasmatiche nei soggetti con aritmie complesse e tali aritmie risultarono sensibili alla terapia con propranololo, confermando che il sistema simpatico gioca un ruolo importante nella genesi delle aritmie.

La morte improvvisa è stata descritta negli etilisti cronici in assenza di segni di coronaropatia o altri fattori di tossicità. È stata attribuita ad arresto cardiaco verosimilmente da fibrillazione ventricolare, che sembrerebbe in qualche modo correlata alla riduzione della concentrazione ematica di etanolo nel periodo di massima intossicazione; in alcuni etilisti con morte improvvisa è stato descritto un maggior grado di ipertrofia ventricolare, con focolai di necrosi, fibrosi e infiltrati di cellule mononucleate<sup>23</sup>. Nello stesso studio sulla morte improvvisa<sup>23</sup> è stato evidenziato che ben il 17% di tutti i casi di arresto cardiaco testimoniati era in relazione con un'assunzione cronica di alcool etilico.

*In vivo* l'assunzione cronica di etanolo induce una riduzione della soglia di fibrillazione ventricolare (dimostrata anche in un modello animale<sup>24</sup>) in condizioni basali, rendendo il miocardio più suscettibile a spontanee aritmie ventricolari, che sembrano contribuire in maniera determinante all'incidenza di morte improvvisa anche in assenza di cardiopatia clinicamente evidente.

L'alcolismo rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di ipertensione arteriosa sistemica. Nel caso di una cardiomiopatia alcolica la diagnosi può essere complicata

dalla presenza di ipertensione arteriosa, attribuita alla vasocostrizione periferica compensatoria. Negli etilisti cronici è frequente il riscontro di episodi ipertensivi, soprattutto a breve distanza dall'ingestione di alcool o nel periodo immediatamente successivo alla sospensione dell'alcool, di solito senza che si verifichi lo sviluppo contemporaneo di una classica sindrome di astinenza; l'incremento pressorio può persistere per alcuni giorni, generalmente associato a tachicardia sinusale moderata, per poi scomparire. Dopo un breve periodo di astinenza la normalizzazione spontanea dei valori di pressione arteriosa si realizza nell'arco di circa 1 settimana<sup>25</sup>. Dopo un prolungato periodo di astinenza si osserva la permanenza dello stato normotensivo nel 90% degli alcolisti senza problemi cardiaci<sup>25</sup>.

Nell'analisi della patologia miocardica alcool-correlata è opportuno operare una distinzione tra le conseguenze dell'assunzione acuta e cronica di alcool. Rimane da chiarire quale meccanismo sia alla base della transizione dagli effetti acuti reversibili al danno miocardico permanente.

## Danno miocardico da alcool acuto e cronico

L'intossicazione alcolica acuta in soggetti non cardiopatici determina una significativa riduzione della capacità contrattile del ventricolo sinistro<sup>26</sup>, che ha come substrato morfologico un rigonfiamento mitocondriale ed una dilatazione del reticolo sarcoplasmatico. Tali effetti regrediscono con la sospensione dell'alcool e sono bilanciati dall'increzione riflessa di catecolamine surrenaliche<sup>27</sup>. Il deficit contrattile miocardico si manifesta nei cardiopatici per dosi singole di alcool inferiori<sup>28</sup> e, negli alcolisti, invece, per dosi singole superiori<sup>29</sup>.

Dal punto di vista elettrofisiologico, l'assunzione abbondante di alcolici durante il fine settimana determina tachiaritmie parossistiche note con il nome di "holiday heart syndrome"<sup>30</sup> per la frequente comparsa in concomitanza di festività o nei fine settimana.

La cardiopatia alcolica connessa, invece, all'assunzione cronica di alcool si esprime in due diverse forme:

- forma ipercinetica tipo beri-beri;
- forma ipocinetica o cardiomiopatia alcolica propriamente detta.

### **Forma ipercinetica**

L'eziologia<sup>30</sup> è da ricondursi ad un deficit di tiamina (vitamina B<sub>1</sub>) che può realizzarsi per insufficiente apporto alimentare (malnutrizione) o per deficit di assorbimento (malassorbimento). La carenza di tale cofattore ostacola il metabolismo aerobico dei glucidi con conseguente aumento di piruvato e di lattato, sostanze ad effetto vasodilatatore che, in più, determinano l'apertura di shunt artero-venosi e quindi incrementano il ritorno venoso, la gittata sistolica e il lavoro cardiaco. La ridotta formazione di ATP a livello mitocondriale causa una riduzione della capacità energetica della fibrocellula miocardica e della contrattilità ventricolare fino all'insufficienza cardiaca. Vasodilatazione periferica ed insufficienza ventricolare determinano, per risposta riflessa, increzione di catecolamine con conseguente aumento della frequenza e gittata cardiaca. L'effetto finale è l'incremento della velocità di circolo (cardiopatia ipercinetica).

Clinicamente i sintomi soggettivi sono rappresentati da palpitazioni e dispnea da sforzo con parossismi notturni ed i segni obiettivi sono la tachicardia e l'iperpulsatilità arteriosa (danza delle carotidi); frequente è il rilievo di soffi sistolici puntali o mesocardici, galoppi di sommazione, toni "a colpo di pistola" udibili sulle arterie. La somministrazione di tiamina, utile anche nella terapia della polineuropatia tossico-carenziale che spesso accompagna tale forma di cardiopatia, in associazione all'astensione dall'alcool, determina regressione del deficit funzionale e della sintomatologia.

### Forma ipocinetica

È la forma più frequente e tipica di cardiopatia alcolica. Si inquadra tra le CMD secondarie<sup>31-33</sup>.

### Epidemiologia

Negli Stati Uniti è la principale causa di CMD non conseguente ad ischemia miocardica<sup>34</sup>. L'incidenza della malattia è rimasta costante negli ultimi decenni, malgrado la tendenza ad una graduale riduzione del consumo di alcool pro capite riscontrata negli Stati Uniti<sup>35</sup>.

Insorge più frequentemente nei soggetti di sesso maschile, tra i 30 ed i 55 anni. La prevalenza è maggiore negli individui di razza nera, indipendentemente dal sesso<sup>34</sup>.

La malattia è rara nel sesso femminile prima della menopausa, suggerendo un probabile ruolo protettivo rappresentato dagli estrogeni. È stata tuttavia dimostrata nelle donne una maggiore sensibilità agli effetti tossici dell'alcool<sup>35,36</sup>, legata a differenti caratteristiche quanto a metabolismo dell'alcool e meccanismi fisiopatologici di danno cardiaco. Si è riscontrata, infatti, la comparsa di alterazioni precliniche della funzionalità cardiaca correlate con un'assunzione giornaliera di alcool e una durata dell'alcolismo

inferiori ai valori riportati nei maschi di pari età<sup>37,38</sup>. È interessante sottolineare, invece, che nelle donne con scompenso cardiaco conseguente a CMD alcolica, è presente più frequentemente insufficienza cardiaca di classe II secondo la classificazione NYHA, rispetto ai soggetti di sesso maschile, appartenenti più spesso alla classe NYHA III o IV<sup>38</sup>, contrariamente a quanto si verifica in caso di CMD idiopatica, in cui si osserva una più marcata dilatazione ventricolare sinistra e una maggior gravità del quadro clinico<sup>39,40</sup>.

### Patogenesi

La patogenesi della CMD alcolica è, ad oggi, non completamente chiarita nei suoi molteplici aspetti. Inizialmente si riteneva che il danno da parte dell'etanolo a carico del miocardio fosse indiretto, attraverso cioè le carenze alimentari frequentemente associate a tale condizione. È stata invece più volte segnalata la possibilità di sviluppo di cardiomiopatia alcolica anche in assenza di deficit nutrizionali. Una malnutrizione clinicamente evidente, talora anche in associazione con cirrosi alcolica soprattutto nello stadio subclinico, è raramente presente nel paziente cardiopatico<sup>41</sup>. Nel corso degli ultimi decenni sono state avanzate differenti ipotesi circa il reale meccanismo con cui l'etanolo e il suo principale metabolita, l'acetaldeide, sarebbero in grado di determinare il danno cardiaco.

Riassumendo le più accreditate teorie, è stato attribuito un ruolo patogenetico ai meccanismi elencati nella Tabella 1<sup>42-77</sup>.

### Anatomia patologica

Se le alterazioni biochimiche e funzionali sono tipiche della cardiomiopatia alcolica, gli aspetti istologici macroscopici sono invece aspecifici e simili a quelli osservati nelle CMD idiopatiche, per cui macroscopicamente, nella maggior

**Tabella 1.** Meccanismi patogenetici nella cardiomiopatia alcolica.

Meccanismo	Autori
Origine virale	Constant <sup>42</sup>
Apoptosi cellulare alcool-indotta	Haunstetter e Izumo <sup>43</sup> , Cartwright e Smith <sup>44</sup> , Chen et al. <sup>45</sup> , Bristow <sup>46</sup> , Fernández-Solá et al. <sup>47</sup>
Alterazioni della funzione mitocondriale e del reticolo sarcoplasmatico	Segel et al. <sup>48,49</sup> , Sarma et al. <sup>50</sup> , Alexander <sup>51</sup> , Tsipenkova et al. <sup>52</sup> , Bing et al. <sup>53</sup> , Pachinger et al. <sup>54</sup> , Lange e Sobel <sup>55</sup>
Alterazione della fosforilazione ossidativa mitocondriale	Segel et al. <sup>48,49</sup> , Sarma et al. <sup>50</sup> , Bing et al. <sup>53</sup> , Pachinger et al. <sup>54</sup>
Rigonfiamento mitocondriale e degenerazione delle creste mitocondriali	Alexander <sup>51</sup> , Tsipenkova et al. <sup>52</sup>
Alterazioni della sintesi proteica miofibrillare	Preedy et al. <sup>56,57</sup> , Swynghedauw <sup>58</sup> , Meehan et al. <sup>59</sup>
Ridotta sensibilità al calcio dei miofilamenti cardiaci	Figueredo et al. <sup>60</sup> , Piano et al. <sup>61</sup>
Inibizione enzimatica dell'ATPasi miosinica e miofibrillare attivata dal calcio	Figueredo et al. <sup>60</sup>
Alterazione del trasporto degli ioni calcio attraverso il reticolo sarcoplasmatico	Noren et al. <sup>62</sup>
Upregulation dei canali del calcio	Fatjó et al. <sup>63</sup>
RAS e peptide natriuretico	Kim et al. <sup>64</sup> , Maeda et al. <sup>65</sup> , Ogawa et al. <sup>66</sup> , Vikstrom et al. <sup>67</sup> , Cheng et al. <sup>68</sup>
Alterata concentrazione del glutatone e delle proteine sulfidriche	Vendemiale et al. <sup>69</sup>
Stress ossidativo	Kannan et al. <sup>70</sup>
Attività superossido dismutasi	Kannan et al. <sup>70</sup> , Fatjó et al. <sup>71</sup>
Alcool deidrogenasi	Duan et al. <sup>72</sup> , Oba et al. <sup>73</sup>
Alterazioni genetiche (gene P53, DNA mitocondriale, gene ACE)	Jänkälä et al. <sup>74</sup> , Teragaki et al. <sup>75</sup> , Fernández-Solá et al. <sup>76</sup>
Alterazioni di meccanismi molecolari	Lang et al. <sup>77</sup>

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; RAS = sistema renina-angiotensina.

parte dei casi, si apprezza una dilatazione generalizzata di tutte le cavità cardiache<sup>78</sup>.

È possibile distinguere almeno due fasi:

- la prima, in cui le lesioni sono sparse ed a zone di ipertrofia compensatoria si alternano zone di allungamento delle fibrocellule e di grossolana fibrosi;
- la seconda, in cui la dilatazione cardiaca è marcata e le aree fibrotiche si presentano vaste e tendenti alla confluenza.

Il colorito del cuore è pallido, appare flaccido per una riduzione di consistenza con considerevole fibrosi. Frequente la trombosi endomiocardica parietale con possibilità di embolia sistemica. Nella maggior parte dei casi il ventricolo sinistro è quello particolarmente e più precocemente aumentato di volume, ma si ritrova anche ipertrofia del setto interventricolare e del ventricolo destro, dilatazione biventricolare e biatriale. Microscopicamente, i segni istopatologici della cardiomiopatia alcolica sono variabili ed aspecifici.

Le lesioni più frequenti sono costituite da ipertrofia delle fibrocellule miocardiche e fibrosi subendocardica ed interstiziale. Non mancano, tuttavia, vacuolizzazione lipidica o glicogenica, atrofia delle fibrocellule, perdita della striatura miofibrillare e picnosi nucleare, necrosi focale con infiltrati infiammatori<sup>79</sup>, accumulo interstiziale di materiale mucopolisaccaridico Alcian-blu positivo<sup>80</sup>, alterazione del microcircolo (edema, fibrosi, sclerosi intimali, depositi subendoteliali e infiltrati infiammatori).

A livello ultrastrutturale, studi istochimici hanno dimostrato:

- depositi di materiale lipidico tra le fibrocellule, costituiti per la massima parte da trigliceridi<sup>81</sup>;
- aumento dei granuli di lipofusina di derivazione lisomiale<sup>82</sup>;
- alterazioni sarcoplasmatiche e mitocondriali<sup>82</sup> con riduzione dell'attività di citocromo ossidasi, succinico deidrogenasi e malico deidrogenasi<sup>81</sup>.

#### Quadro clinico

È praticamente indistinguibile dalla forma idiopatica e dalle altre forme secondarie a malattie cardiovascolari (ipertensione arteriosa, coronaropatie, valvulopatie, cardiopatie congenite).

La CMD alcolica insorge subdolamente, decorrendo a lungo misconosciuta fino a determinare i classici segni della cardiopatia congestizia. Nella storia clinica è quindi possibile distinguere schematicamente tre fasi.

**I FASE - PERIODO SILENTE.** È caratterizzato sintomatologicamente da una vaga sensazione di astenia e documentabile solo sulla base di alterazioni ecocardiografiche, come l'aumento degli spessori parietali del ventricolo sinistro (soprattutto della parete posteriore), l'ipertrofia del setto interventricolare e l'incremento del volume telediastolico e telesistolico ventricolare sinistro.

**II FASE - SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO.** Decorre con dispnea da sforzo e/o notturna, astenia ingravescente, cardiopalmo, dolori precordiali aspecifici. I segni obiettivi vanno dal turgore delle giugulari agli edemi periferici, dalle turbe del ritmo alla riduzione della pressione differenziale legata all'aumento della pressione arteriosa diastolica, dalla

cardiomegalia all'epatomegalia. I riscontri strumentali, in questa fase, sono evidenti.

All'ECG si possono documentare:

- aritmie ipercinetiche (fibrillazione atriale, extrasistolie) e/o ipocinetiche (blocchi atrioventricolari e blocchi di branca);
- anomalie del tratto ST e dell'onda T;
- quadri di ipertrofia ventricolare sinistra;
- onde Q patologiche da fibrosi miocardica.

All'Rx torace si possono apprezzare:

- cardiomegalia;
- configurazione a farfalla o ad ali di pipistrello dell'ilo;
- strie di Kerley;
- accentuazione della trama polmonare sino all'opacamento diffuso per edema interstiziale.

I segni ecocardiografici in questa fase sono:

- dilatazione delle cavità ventricolari ed atriali;
- ipertrofia ventricolare sinistra;
- riduzione della frazione di eiezione.

**III FASE - FASE TERMINALE.** I sintomi sono quelli dello scompenso cardiaco grave: dispnea a riposo, ortopnea, tosse, edemi declivi e versamenti nelle sierose. All'ascoltazione, si aggiungono soffi sistolici da insufficienza delle valvole atrioventricolari. Conducono fatalmente all'exitus lo scompenso cardiocircolatorio, embolie polmonari e sistemiche, aritmie.

Con terapia medica ottimale si osserva il 50% di mortalità a 4 anni dalla diagnosi; il livello medio di sopravvivenza non supera i 2 anni dopo il primo episodio di scompenso e scende addirittura a 3 mesi se il rapporto cardiotoracico è tra 0.66 e 0.70. È riportato da molti autori, nella letteratura scientifica internazionale, la stretta correlazione tra evoluzione della CMD e comportamento alcolico del soggetto. La prognosi è infausta se persiste l'assunzione di alcool, mentre la completa astensione dall'alcool riduce tale mortalità quanto più precocemente viene instaurata, facendo riscontrare miglioramenti dei parametri emodinamici<sup>83-87</sup>.

#### Eco-color Doppler cardiaco ed alcool

La possibilità di rilevare precocemente alterazioni a livello cardiaco mediante la diagnostica ecocardiografica<sup>88</sup> è clinicamente e prognosticamente importante, poiché l'astensione dall'alcool può migliorare i parametri preclinici di disfunzione ventricolare sinistra<sup>89</sup>, bloccare l'evoluzione verso lo scompenso cardiaco conclamato e determinare una riduzione della mortalità<sup>90</sup>. Al contrario, nei soggetti che continuano ad assumere bevande alcoliche è stato riscontrato un incremento della mortalità<sup>91</sup>.

Alcuni autori hanno riportato, come prime modificazioni evidenziate all'eco-Doppler cardiaco, anche in soggetti asintomatici l'alterato rilasciamento diastolico del ventricolo sinistro<sup>92</sup> e la riduzione della compliance ventricolare (si registrava un più lungo tempo di rilasciamento isovolumetrico, una velocità di picco più bassa e un'accelerazione più lenta dell'onda E) e, ad uno stadio successivo, l'ipertrofia ventricolare sinistra, inizialmente associata solo ad aumentato ispessimento parietale con diametri interni invariati, ma che possono successivamente progredire verso una dilatazione ventricolare con deficit della contrattilità<sup>93</sup>. Tali alterazioni sembrano indipendenti dal tipo di bevanda alcolica, essendo state riscontrate in sog-



getti che ingerivano prevalentemente vino, birra o super-alcolici.

Più recenti osservazioni, invece, hanno evidenziato che le più precoci alterazioni cardiache associate all'alcolismo sono rappresentate da un aumento del volume del ventricolo sinistro, cui fanno seguito l'incremento della massa del ventricolo sinistro e le alterazioni della funzione diastolica (gli alcolisti hanno prolungato tempo di rilasciamento isovolumetrico, più lungo tempo di decelerazione, più piccolo intervallo E/A, più larghi volumi ventricolari sinistri, più grossa massa ventricolare sinistra indicizzata)<sup>94</sup>. Considerando quindi la funzione diastolica, negli alcolisti si osserva spesso la riduzione del rapporto E/A, ascrivibile principalmente alla riduzione di Vmax E e all'aumento di Vmax A, il che probabilmente è dovuto al fatto che in presenza di alterato rilasciamento ventricolare sinistro, il meccanismo di compenso messo in atto per garantire un ottimale e adeguato riempimento diastolico ventricolare sinistro è rappresentato dall'aumento del "contributo atriale", soppendo al deficit della fase di riempimento protodiastolico.

Confrontando i parametri di funzionalità diastolica in gruppi di alcolisti, distinti in base alla durata dell'alcolismo, si era evidenziato che il tempo di decelerazione dell'onda E era più prolungato e il picco dell'onda A era più alto nei pazienti che da più tempo erano alcolisti, identificando così la durata del bere come la variabile più importante che influenza il tempo di decelerazione e il picco dell'onda A. Inoltre, appariva così che la progressione delle anomalie del riempimento diastolico del ventricolo sinistro erano relative alla durata dell'alcolismo.

L'alterazione del rapporto E/A, espressione di un alterato rilasciamento ventricolare sinistro, compare in almeno un terzo degli alcolisti con normale funzione sistolica, risultando, tuttavia, ancor più frequente se invece coesiste un'alterata funzionalità sistolica; pattern di riempimento transmitralico di tipo pseudonormale erano presenti più frequentemente nei pazienti con frazione di eiezione più compromessa (<30%); il peggioramento della funzione diastolica correlava con la quantità di etanolo assunto, pertanto sembrava esserci un effetto dose-dipendente dell'etanolo sulla funzione diastolica<sup>95</sup>. Successivamente è stato dimostrato che il peggioramento della funzione sistolica è correlato con i livelli di consumo e la durata dell'abuso di alcool<sup>96</sup>.

È stato dimostrato che l'assunzione cronica di alcool è in grado di alterare il trasporto di ioni calcio attraverso il reticolo sarcoplasmatico<sup>62</sup>. Questa alterazione può condurre ad un ritardo dell'inattivazione dell'interazione actomiosinica e potrebbe esser responsabile di un alterato rilasciamento miocardico<sup>92</sup> determinato anche dalla dilatazione ventricolare o dall'ipertrofia miocardica<sup>97</sup>.

Anche per questi pazienti vale il concetto per cui un pattern restrittivo rappresenta uno stadio di disfunzione difficilmente reversibile e quindi prognosticamente più infausto. Viceversa un pattern da alterato rilasciamento rappresenta un indice di disfunzione comunque prognosticamente meno infausto.

Negli alcolisti, inoltre, rispetto agli astemi/astinenti, sembra sia presente ed evidenziabile ecocardiograficamente un più marcato incremento della massa ventricolare sinistra rispetto all'aumento dello spessore parietale relativo. È questo un elemento che consente di stabilire la tendenza,

nei pazienti esaminati, verso un pattern geometrico ventricolare sinistro del tipo ipertrofia eccentrica. Si tratta di un meccanismo di compenso del ventricolo sinistro ad un sovraccarico di volume, diversamente da quanto si verifica in situazioni di sovraccarico pressorio come tipicamente in corso di ipertensione arteriosa sistemica, laddove si riscontra un'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro. Nell'ipertrofia eccentrica prevale la dilatazione della cavità ventricolare sinistra sull'incremento degli spessori parietali.

I diversi pattern geometrici del ventricolo sinistro correlano con una differente probabilità di complicanze cardiovascolari<sup>98</sup> e si associano a diverse manifestazioni emodinamiche. I pazienti con rimodellamento concentrico ed ipertrofia concentrica, infatti, presentano elevate resistenze periferiche e ridotta portata cardiaca, mentre i pazienti con ipertrofia eccentrica hanno resistenze periferiche normali e un aumento della portata cardiaca.

Se nella fase preclinica della cardiopatia alcolica gli autori non hanno documentato alterazioni degli indici di funzione sistolica, è facilmente intuibile come nella fase avanzata della cardiopatia alcolica subentri lo scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione e conseguente volume telesistolico ventricolare sinistro marcatamente incrementato. Di recente, infine, è stato proposto, grazie all'ecocardiografia, un valido schema patogenetico per la cardiopatia alcolica, che sintetizza vari meccanismi sostenuti in passato: la dilatazione ventricolare sinistra sarebbe conseguenza dell'aumento del volume telediastolico ventricolare sinistro, il quale si incrementerebbe come risposta compensatoria alla riduzione della portata cardiaca da danno miocitario<sup>1</sup>.

Sono stati evidenziati come fattori predittivi sfavorevoli di recupero della funzione ventricolare sinistra e quindi di sopravvivenza<sup>99</sup> lo spessore parietale relativo alle dimensioni interne del ventricolo sinistro e la pressione telediastolica. Perciò l'assenza di un'adeguata ipertrofia e la presenza di alte pressioni di riempimento ventricolare sinistro possono predire una prognosi sfavorevole nei pazienti con cardiopatia alcool-correlata. Altri autori<sup>100</sup> hanno invece riscontrato dopo l'astinenza dal bere un miglioramento della frazione di eiezione e della classe NYHA nel sottogruppo di pazienti scompensati e cronicamente dediti all'alcool che presentavano più bassi valori iniziali di pressione arteriosa polmonare e pressione di incuneamento dei capillari polmonari. Fauchier et al.<sup>101</sup>, confrontando il follow-up di pazienti con CMD idiopatica con quelli su base alcolica, notarono che andavano incontro a morte i pazienti con valori di diametro telediastolico del ventricolo sinistro  $69 \pm 9$  mm e valori di diametro telesistolico del ventricolo sinistro  $59 \pm 9$  mm.

A nostra conoscenza, in letteratura, non ci sono esperienze per la valutazione della funzionalità cardiaca negli alcolisti con nuove metodiche ecocardiografiche, come il Doppler tissutale (metodica Doppler che misura le basse velocità miocardiche).

## Trattamento

Il cardine del trattamento a lungo termine è la riduzione e meglio ancora l'astensione dal bere alcolici. È stato dimostrato che l'astensione dalle bevande alcoliche è in grado di

determinare negli alcolisti con cardiopatia conclamata un miglioramento della funzione ventricolare sinistra<sup>83-88,102-104</sup>. I pazienti con cardiomiopatia alcolica che si astengono dal bere o riducono l'apporto giornaliero a 60 g di etanolo dopo 1 anno possono presentare un aumento medio del 13% della frazione di eiezione. Nei pazienti che continuano ad assumere oltre 100 g/die di etanolo la prognosi resta estremamente sfavorevole. Il recupero della funzione ventricolare con l'astinenza è condizionato però dallo sviluppo di anomalie ultrastrutturali<sup>91</sup>.

Se precedentemente si riteneva che la prognosi a lungo termine dei pazienti con CMD alcolica fosse migliore rispetto ai pazienti affetti da CMD idiopatica con la stessa classe NYHA, con l'introduzione degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei betabloccanti nella terapia delle CMD si sono osservati dei risultati differenti<sup>104</sup>. Il trattamento dello scompenso cardiaco acuto è sostanzialmente simile a quello praticato nei pazienti con CMD idiopatica. Alcuni autori hanno sperimentato con discreto successo la somministrazione di tiamina in questa fase della malattia<sup>105</sup>. Per quanto concerne la terapia a lungo termine con anticoagulanti orali, a meno di evidenti ed inequivocabili indicazioni, sarebbe meglio osservare prudenza per i possibili deficit della funzionalità epatica o per la possibilità di sanguinamenti da traumi in questi soggetti.

Meno noti sono gli effetti dell'astinenza sugli alcolisti che presentano unicamente alterazioni precliniche della funzionalità ventricolare sinistra. È stato osservato, dopo un periodo di astinenza di 1 anno, da alcuni una riduzione dello spessore del setto interventricolare, dello spessore della parete posteriore e della massa ventricolare sinistra<sup>106</sup>, da altri una riduzione del diametro ventricolare sinistro<sup>107</sup>. Per nostra conoscenza non sembra codificato un tempo lecito di attesa di eventuali miglioramenti dei principali indici di funzione ventricolare sinistra, prima di intraprendere un programma terapeutico invasivo ed aggressivo, comprensivo di impianto di dispositivi come defibrillatori automatici impiantabili o di stimolazione biventricolare, ma sono riportati in letteratura<sup>104</sup> miglioramenti di quadri con severa disfunzione cardiaca in pazienti con cardiomiopatia alcolica dopo 6 mesi di astinenza; è stato anche documentato che rispetto al miglioramento del quadro sintomatologico e radiologico nello scompenso acuto, il quadro ecocardiografico è più tardivo nel migliorarsi<sup>108</sup>.

Inoltre va ricordato che i pazienti che assumono cronicamente alcool, quando giungono in una fase conclamata di scompenso cardiaco, presentano genericamente altre comorbidità, come diabete mellito, oppure broncopneumopatia cronica ostruttiva da abitudine tabagica, insufficienza renale, anemia e spesso carenze vitaminiche, quindi la loro sopravvivenza dipende anche dall'integrazione del lavoro di diversi specialisti, dal trattamento corretto di queste comorbidità, da un cambiamento dello stile di vita e dalla necessità di seguire una giusta dieta.

## Conclusioni

L'assunzione cronica di alcool rappresenta la prima causa di CMD secondaria, non ischemica nei paesi occidentali ed è responsabile di circa un terzo dei casi di CMD. La CMD al-

colica insorge subdolamente, decorrendo a lungo misconosciuta fino a determinare i classici segni della cardiopatia congestizia. Nella prima fase è documentabile solo sulla base di alterazioni ecocardiografiche.

Una diagnosi precoce delle suddette alterazioni è importante in virtù di una loro possibile reversibilità, la quale appare strettamente dipendente dalla continua astinenza dalle bevande alcoliche. È auspicabile che per poter evidenziare negli alcolisti cronici asintomatici, sempre più precocemente, il danno dell'alcool a livello cardiaco vengano condotte nuove ricerche sulla funzionalità cardiaca anche con l'ausilio di nuove metodiche ecocardiografiche come il Doppler tissutale.

## Riassunto

L'eccessiva e cronica assunzione di bevande alcoliche è in grado di determinare un'alterazione diffusa del miocardio, non secondaria ad aterosclerosi coronarica, ipertensione arteriosa sistemica, valvulopatie o cardiopatie congenite. Sebbene gli effetti dell'assunzione cronica di alcool sulla funzionalità sistolica del cuore siano ben conosciuti, è stato solo parzialmente valutato il danno sulla funzione diastolica. In questa breve rassegna sono riassunti i risultati più importanti delle ricerche sulle patologie cardiache alcool-correlate.

*Parole chiave:* Cardiomiopatia alcolica; Disfunzione diastolica; Disfunzione sistolica.

## Bibliografia

1. Baumberg B. The global economic burden of alcohol: a review and some suggestions. *Drug Alcohol Rev* 2006; 25: 537-51.
2. Piano MR. **Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology.** *Chest* 2002; 121: 1638-50. **Importante rassegna sull'incidenza, le caratteristiche cliniche e la fisiopatologia della cardiomiopatia alcolica. È sottolineata l'importanza dell'astensione dal bere per il recupero della funzione ventricolare.**
3. Rubin E. Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscle. *N Engl J Med* 1979; 301: 28-33.
4. Huss M. Chronische Alkoholskrankheit oder Alkoholismus chronicus, Ein Beitrag zur Kenntnis der Vergiftungskrankheiten. Prevedeno sa svedskoga, 1852
5. Bazzani O, Bertazzoni G, Salerno MT, et al. Documento unico del gruppo di lavoro trattamento e riabilitazione. In: Ceccanti M, Patussi V, eds. Atti della I Consensus Conference sull'Alcool. Firenze: Scientific Press, 1995: 161-82.
6. Pierri G. Classificazione in psichiatria. In: Pierri G, ed. Compendio di psichiatria. Diagnosi e terapia dei disturbi mentali e del comportamento. Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 1993: 229-45.
7. Hudolin V. La diagnostica nell'alcolismo e nei problemi alcol-correlati. In: Hudolin V, ed. Manuale di algologia. Trento: Edizione Centro Studi Erickson, 1991: 81.
8. Wood GB. A treatise on the practice of medicine. Philadelphia, PA: Lippincott, 1855.
9. Bollinger O. Über die Hanfigkeit und ursachen der idiopathischen herzypertrophie. *Munchen Dtsch Med Wochenschr*, 1884.
10. Steel G. Alcoholic cardiomyopathy. *Med Chron* 1893; 18: 100.
11. Aalsmeer WC, Wenckenbach KF. Herz und kreislauf bei der beri-beri krankheit. *Wien Arch Ann Med* 1929; 16: 193.

12. Weiss S, Wilkins RW. The nature of the cardiovascular disturbances in vitamin deficiency states. *Trans Assoc Am Phys* 1936; 51: 341.
13. Blankenhorn MA. Diagnosis of beri-beri heart disease. *Ann Intern Med* 1945; 23: 398.
14. Hudolin V. Vincere l'alcolismo, Alessandria: Piemme, 1993: 34.
15. Lee WK, Regan TJ. Alcoholic cardiomyopathy: is it dose-dependent? *Congest Heart Fail* 2002; 8: 303-6.
16. Cooper HA, Exner DV, Domanski MJ. Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1753-9.
17. Djoussé L, Gaziano JM. **Alcohol consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study I. Circulation 2007; 115: 34-9.**  
**Analisi di un'ampia popolazione (oltre 21 000 pazienti) con un lungo follow-up (follow-up medio 18.4 anni) per valutare la relazione tra bere moderato e rischio di sviluppare insufficienza cardiaca.**
18. Ceccanti M. *Alcol e dintorni*. Roma: Momento Medico, 1989.
19. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1340-55.
20. Rosengren A, Wilhelmsen L, Pennert K, Berglund G, Elmfeldt D. Alcoholic intemperance, coronary heart disease and mortality in middle-aged Swedish men. *Acta Med Scand* 1987; 222: 201-13.
21. Ettinger Po, Wu CF, De La Cruz CL Jr, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978; 95: 555-62.
22. Cohen EJ, Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol use and supraventricular arrhythmia. *Am J Cardiol* 1988; 62: 971-3.
23. Vikhert AM, Tsipenkova VG, Cherpachenko NM. Alcoholic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8 (1 Suppl A): 3A-11A.
24. Patel R, McArdle JJ, Regan TJ. Increased ventricular vulnerability in a chronic ethanol model despite reduced electrophysiologic responses to catecholamines. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 785-9.
25. Regan TJ, Pathan A, Weiss AB, Eaddy C, Torres R. The contribution of arterial pressure to the cardiac dysfunction of chronic alcoholism. *Acta Med Scand Suppl* 1985; 703: 273-80.
26. Ahmed SS, Levinson GE, Regan TJ. Depression of myocardial contractility with low doses of ethanol in normal man. *Circulation* 1973; 48: 378-85.
27. Child JS, Kovich RB, Levisman JA, Pearce ML. Cardiac effects of acute ethanol ingestion unmasked by autonomic blockade. *Circulation* 1979; 59: 120-5.
28. Conway N. Haemodynamic effects of ethyl alcohol in patients with coronary heart disease. *Br Heart J* 1968; 30: 638-44.
29. Gould L, Umali F, Gomprecht RF, Zahir M, Jaynal F. Cardiac effects of alcohol in alcoholics. *Q J Stud Alcohol* 1972; 33: 966-78.
30. Maguire R. Acute dilatation of the heart produced by alcoholism. *Br Med J* 1887; 1: 1215.
31. Burch GE, Giles TD. Alcoholic cardiomyopathy: concept of the disease and its treatment. *Am J Med* 1971; 50: 141-5.
32. Report of the World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44: 672-3.
33. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
34. Fernández-Solá J, Estruch R, Grau JM, Pare JC, Rubin E, Urbano-Marquez A. The relation of alcoholic myopathy to cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1994; 120: 529-36.
35. Preedy VR, Atkinson LM, Richardson PJ, Peters TJ. Mechanisms of ethanol-induced cardiac damage. *Br Heart J* 1993; 69: 197-200.
36. Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernández-Solá J, Nicolás JM, Paré JC, Rubin E. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA* 1995; 274: 149-54.
37. Fernández-Solá J, Estruch R, Urbano-Márquez A. Alcohol and heart muscle diseases. *Addict Biol* 1997; 2: 9-17.
38. Fernández-Solá J, Estruch R, Nicolás JM, et al. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol* 1997; 80: 481-5.
39. Kimmelstiel CD, Konstam MA. Heart failure in women. *Cardiology* 1995; 86: 304-9.
40. De Maria R, Gavazzi A, Recalcatti F, Baroldi G, De Vita C, Camerini F. Comparison of clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy in women versus men. The Italian Multicenter Cardiomyopathy Study Group (SPIC). *Am J Cardiol* 1993; 72: 580-5.
41. Urbano-Márquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med* 1989; 320: 409-15.
42. Constant J. The alcoholic cardiomyopathies - genuine and pseudo. *Cardiology* 1999; 91: 92-5.
43. Haunstetter A, Izumo S. Apoptosis: basic mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Circ Res* 1998; 82: 1111-29.
44. Cartwright MM, Smith SM. Increased cell death and reduced neural crest cell numbers in ethanol-exposed embryos: partial basis for the fetal alcohol syndrome phenotype. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 378-86.
45. Chen DB, Wang L, Wang PH. Insulin-like growth factor I retards apoptotic signaling induced by ethanol in cardiomyocytes. *Life Sci* 2000; 67: 1683-93.
46. Bristow MR. Beat-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558-69.
47. **Fernández-Solá J, Fatjó F, Sacanella E, et al. Evidence of apoptosis in alcoholic cardiomyopathy. Hum Pathol 2006; 37: 1100-10.**  
**Studio sperimentale dimostrante che meccanismi proapoptotici sono attivati in pazienti dediti all'alcol senza ancora evidenza di danno miocardico.**
48. Segel LD, Rendig SV, Mason DT. Alcohol-induced hemodynamic and Ca<sup>2+</sup> flux dysfunctions are reversible. *J Mol Cell Cardiol* 1981; 13: 443-55.
49. Segel LD, Rendig SV, Choquet Y, Chacko K, Amsterdam EA, Mason DT. Effects of chronic graded ethanol consumption on the metabolism, ultrastructure, and mechanical function of the rat heart. *Cardiovasc Res* 1975; 9: 649-63.
50. Sarma JS, Ikeda S, Fischer R, Maruyama Y, Weishaar R, Bing RJ. Biochemical and contractile properties of heart muscle after prolonged alcohol administration. *J Mol Cell Cardiol* 1976; 8: 951-72.
51. Alexander CS. Electron microscopic observations in alcoholic heart disease. *Br Heart J* 1967; 29: 200-6.
52. Tsipenkova VG, Vikhert AM, Cherpachenko NM. Ultrastructural and histochemical observations in human and experimental alcoholic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8 (1 Suppl A): 22A-32A.
53. Bing RJ, Tillmanns H, Fauvel JM, Seeler K, Mao JC. Effect of prolonged alcohol administration on calcium transport in heart muscle of the dog. *Circ Res* 1974; 35: 33-8.
54. Pachinger OM, Tillmanns H, Mao JC, Fauvel JM, Bing RJ. The effect of prolonged administration of ethanol on cardiac metabolism and performance in the dog. *J Clin Invest* 1973; 52: 2690-6.
55. Lange LG, Sobel BE. Mitochondrial dysfunction induced by fatty acid ethyl esters, myocardial metabolites of ethanol. *J Clin Invest* 1983; 72: 724-31.
56. Preedy VR, Peters TJ. The acute and chronic effects of ethanol on cardiac muscle protein synthesis in the rat in vivo. *Alcohol* 1990; 7: 97-102.



57. Preedy VR, Patel VB, Why HJ, Corbett JM, Dunn MJ, Richardson PJ. Alcohol and the heart: biochemical alterations. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 139-47.
58. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999; 79: 215-62.
59. Meehan J, Piano MR, Solaro RJ, Kennedy JM. Heavy long-term ethanol consumption induces an alpha- to beta-myosin heavy chain isoform transition in rat. *Basic Res Cardiol* 1999; 94: 481-8.
60. Figueredo VM, Chang KC, Baker AJ, Camacho SA. Chronic alcohol-induced changes in cardiac contractility in the cytosolic Ca<sup>2+</sup> transient. *Am J Physiol* 1998; 275 (1 Pt 2): H122-H130.
61. Piano MR, Rosenblum C, Solaro RJ, Schwertz D. Calcium sensitivity and the effect of the calcium sensitizing drug pimobendan in the alcoholic isolated rat atrium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 237-42.
62. Noren GR, Staley NA, Einzig S, Mikell FL, Asinger RW. Alcohol-induced congestive cardiomyopathy: an animal model. *Cardiovasc Res* 1983; 17: 81-7.
63. **Fatjó F, Sancho-Bru P, Fernández-Solá J, et al. Up-regulation of myocardial L-type Ca<sup>2+</sup> channel in chronic alcoholic subjects without cardiomyopathy. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 1099-105.**  
**Studio sperimentale su una piccola popolazione dimostrante che la cronica assunzione di alcool causa una "up-regulation" a livello miocardico di canali recettoriali del calcio tipo L.**
64. Kim SD, Beck J, Bieniarz T, Schumacher A, Piano MR. A rodent model of alcoholic heart muscle disease and its evaluation by echocardiography. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 457-63.
65. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135 (5 Pt 1): 825-32.
66. Ogawa T, Linz W, Stevenson M, et al. Evidence for load-dependent and load-independent determinants of cardiac natriuretic peptide production. *Circulation* 1996; 93: 2059-67.
67. Vikstrom KL, Bohlmeier T, Factor SM, Leinwand LA. Hypertrophy, pathology, and molecular markers of cardiac pathogenesis. *Circ Res* 1998; 82: 773-8.
68. Cheng CP, Cheng HJ, Cunningham C, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade prevents alcoholic cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 114: 226-36.
69. Vendemiale G, Grattagliano I, Altomare E, et al. Mitochondrial oxidative damage and myocardial fibrosis in rats chronically intoxicated with moderate doses of ethanol. *Toxicol Lett* 2001; 123: 209-16.
70. Kannan M, Wang L, Kang YJ. Myocardial oxidative stress and toxicity induced by acute ethanol exposure in mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229: 553-9.
71. Fatjó F, Fernández-Solá J, Lluís M, et al. Myocardial antioxidant status in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 864-70.
72. Duan J, McFadden GE, Borgerding AJ, et al. Overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates ethanol-induced contractile defect in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H1216-H1222.
73. **Oba T, Maeno Y, Nagao M, Sakuma N, Murayama T. Cellular redox state protects acetaldehyde-induced alteration in cardiomyocyte function by modifying Ca<sup>2+</sup> release from sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H121-H133.**  
**Lo studio suggerisce che l'acetaldeide agisce attraverso l'attivazione del recettore tipo 2 rianodinico per alterare la funzione miocardica.**
74. Jänkälä H, Eriksson PC, Eklund K, Sarviharju M, Härkönen M, Mäki T. Effect of chronic ethanol ingestion and gender on heart left ventricular p53 gene expression. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 1368-73.
75. Teragaki M, Takeuchi K, Toda I, et al. Point mutations in mitochondrial DNA of patients with alcoholic cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2000; 15: 172-5.
76. Fernández-Solá J, Nicolás JM, Oriola J, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002; 137 (5 Pt 1): 321-6.
77. Lang CH, Frost RA, Summer AD, Vary TC. Molecular mechanisms responsible for alcohol-induced myopathy in skeletal muscle and heart. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 2180-95.
78. Olsen EG. The pathology of cardiomyopathies. A critical analysis. *Am Heart J* 1979; 98: 385-92.
79. Brigden W, Robinson J. Alcoholic heart disease. *Br Med J* 1964; 2: 1283-9.
80. Regan TJ. Cuore, alcolismo e malattie nutrizionali. In: Hurst JW, ed. *Il Cuore*. New York, NY: McGrawHill, 1986: 1565.
81. Ferrans VJ, Hibbs RG, Weilbaecher DG, Black WC, Walsh JJ, Burch GE. Alcoholic cardiomyopathy; a histochemical study. *Am Heart J* 1965; 69: 748-65.
82. Alexander CS. Idiopathic heart disease. I. Analysis of 100 cases, with special reference to chronic alcoholism. *Am J Med* 1966; 41: 213-28.
83. Sachs RN, Vuong P, Beaudet B, Fischbein L, Nitenberg A, Lanfranchi J. Identification of prognostic criteria of dilated cardiomyopathies associated with chronic alcoholism. 22 cases. *Presse Med* 1988; 17: 1251-4.
84. Haissaguerre M, Fleury B, Gueguen A, et al. Mortality of dilated myocardiopathies as a function of continuation of alcohol drinking. Multivariate analysis concerning 236 patients. *Presse Med* 1989; 18: 711-4.
85. Estruch R, Fernández-Solá J, Mont L et al. Reversibility of alcoholic cardiomyopathy with abstinence: presentation of 2 cases. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 69-71.
86. Molgaard H, Kristensen BO, Baandrup U. Importance of abstinence from alcohol in alcoholic heart disease. *Int J Cardiol* 1990; 26: 373-5.
87. Kosinski RM. Alcoholic cardiomyopathy. *N J Med* 1989; 86: 773-5.
88. Spodick DH, Pigott VM, Chirife R. Preclinical cardiac malfunction in chronic alcoholism. Comparison with matched normal controls and with alcoholic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1972; 287: 677-80.
89. Arroyo LH, Regan TJ. Ethanol and the heart. In: Topol EJ, ed. *Textbook of cardiovascular medicine*. 1st edition. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998: 219-29.
90. Demakis JG, Proskey A, Rahimtoola SH, et al. The natural course of alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1974; 80: 293-7.
91. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1114-8.
92. Kupari M, Koskinen P, Suokas A, Ventilä M. Left ventricular filling impairment in asymptomatic chronic alcoholics. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1473-7.
93. Mathews EC Jr, Gardin JM, Henry WL, et al. Echocardiographic abnormalities in chronic alcoholics with and without overt congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47: 570-8.
94. Lazarevic AM, Nakatani S, Neskovic AN, et al. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1599-606.
95. Fernández-Solá J, Nicolás JM, Paré JC, et al. Diastolic function impairment in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 1830-5.
96. Rajzer M, Mertyna P, Betkowska-Korpala B, Kawecka-Jaszcz K. The effect of chronic alcohol consumption on systolic and diastolic left ventricular function. *Przegl Lek* 2004; 61: 895-901.
97. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 318-25.

98. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 197-202.
99. Kino M, Nakayama Y, Hara M, et al. Factors discriminating survivors and nonsurvivors in alcoholic heart disease. *Heart Vessels Suppl* 1985; 1: 301-5.
100. La Vecchia LL, Bedogni F, Bozzola L, Bevilacqua P, Ometto R, Vincenzi M. Prediction of recovery after abstinence in alcoholic cardiomyopathy: role of hemodynamic and morphometric parameters. *Clin Cardiol* 1996; 19: 45-50.
101. Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21: 306-14.
102. Nicolás JM, Fernández-Solá J, Estruch R, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002; 136: 192-200.
103. Agatston AS, Snow ME, Samet P. Regression of severe alcoholic cardiomyopathy after abstinence of 10 weeks. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10: 386-7.
104. Guillo P, Mansourati J, Maheu B, et al. Long-term prognosis in patients with alcoholic cardiomyopathy and severe heart failure after total abstinence. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1276-8.
105. Djoenaidi W, Notermans SL, Dunda G. Beriberi cardiomyopathy. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: 227-34.
106. Milani L, Bagolin E, Sanson A. Improvement of left ventricular function in chronic alcoholics following abstinence from ethanol. *Cardiology* 1989; 76: 299-304.
107. Albanesi Filho FM, Castier MB, Boghossian SH, da Silva TT. Significance of alcohol abstinence in alcoholic cardiomyopathy with moderate left ventricular dysfunction. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71: 781-5.
108. Kupari M. Reversibility of alcoholic cardiomyopathy. *Postgrad Med J* 1984; 60: 151-4.