

Alcol e tubo gastroenterico

PAOLO CECCATELLI, STEFANO GOZZI

U.O. Gastroenterologia, Azienda USL 8 - Arezzo

Dopo il cavo orale, l'esofago rappresenta il primo organo che viene a contatto con le bevande alcoliche senza che abbiano subito alcuna diluizione; non è comunque del tutto chiaro se l'effetto lesivo degli alcolici sia dovuto ad un'irritazione diretta della mucosa dell'esofago o non sia invece riconducibile ad un effetto sistemico, correlato alle concentrazioni ematiche dell'etanolo (1-3).

Le patologie dell'esofago che possono essere favorite dall'alcol sono numerose e variano da condizioni benigne, quali i disordini motori e la malattia da reflusso gastroesofageo, a gravi lesioni quali la sindrome di Mallory-Weiss ed il carcinoma esofageo.

Per la valutazione di un danno mucoso esofageo indotto dall'alcol, dall'esofagite al carcinoma, l'esame diagnostico di primo livello è rappresentato dall'endoscopia digestiva superiore con eventuale completamento biptico; per lo studio delle alterazioni motorie esofagee e la ricerca del reflusso gastroesofageo, le indagini più appropriate sono costituite, rispettivamente, dalla manometria esofagea e dalla pH-metria esofagea (1, 4).

Alterazioni della motilità esofagea

Fin dagli anni '60 sono state segnalate alterazioni motorie esofagee negli alcolisti cronici, soprattutto nel sottogruppo di soggetti con neuropatia alcol-correlata (5, 6).

Per meglio valutare gli effetti dell'alcol sulla funzione motoria esofagea, sono stati effettuati studi manometrici in volontari sani, prima e dopo somministrazione di etanolo attraverso varie vie: orale, endovenosa, o diretta instillazione nel tubo digerente. Castell ed Harris hanno documentato un aumento della pressione dello sfintere esofageo inferiore dopo instillazione di etanolo nel lume gastrico (7). Un ipertono dello sfintere esofageo inferiore è stato evidenziato anche in un gruppo di alcolisti cronici, con successivo ripristino dei normali valori pressori dello sfintere dopo disassuefazione dalle bevande alcoliche (8). Gli Autori, in maniera piuttosto arbitraria, suggeriscono che l'aumentata pressione dello sfintere esofageo inferiore possa essere una risposta adattativa a ripetute esposizioni all'alcol, in pratica una specie di meccanismo di difesa contro il reflusso gastroesofageo (8).

Gli effetti dell'alcol sulla motilità esofagea non sono comunque del tutto chiariti. Hogan e coll. hanno, infatti, evidenziato non un aumento, ma al contrario una riduzione della pressione di entrambi gli sfinteri esofagei, sia inferiore che superiore, dopo ingestione di bevande alcoliche per os (whisky), o dopo infusione endovenosa di etanolo (9). Gli stessi Autori hanno documentato anche alterazioni della peristalsi esofagea, con comparsa di frequenti contrazioni di tipo simultaneo, cioè non peristaltiche, in risposta alla deglutizione.

Due successivi studi hanno ulteriormente complicato la questione sugli effetti dell'alcol sul tono dello sfintere esofageo inferiore, poiché non è stata osservata alcuna modificazione, né aumento né diminuzione, della pressione sfinteriale dopo instillazione di alcol (vodka) direttamente nell'esofago (3, 10). Gli Autori hanno dimostrato che l'alcol era però in grado di alterare la funzionalità dello sfintere, modificando la sua risposta al pasto proteico ed alla pentagastrina (3, 10).

I risultati contrastanti riportati in questi vecchi studi sono, almeno in parte, giustificabili per l'uso di diverse bevande alcoliche e diverse vie di somministrazione, ma anche, e soprattutto, per l'impiego di strumentazioni manometriche antiquate e poco attendibili.

Studi più recenti, con apparecchi manometrici a bassa compliance, hanno in gran parte chiarito gli effetti dell'alcol sulla motilità dell'esofago. L'alterazione manometrica più caratteristica è rappresentata dall'aumentata ampiezza delle onde di contrazione del corpo esofageo che, sebbene non patognomica, può essere considerata un marker manometrico di alcolismo (11, 12). Le contrazioni del corpo esofageo sono in alcuni casi di ampiezza così elevata da consentire la diagnosi manometrica di esofago "a schiac-

cianoci”, il cosiddetto “nutcracker esophagus” degli Autori anglosassoni (11). Frequenti sono anche l’ipertono dello sfintere esofageo inferiore ed alterazioni aspecifiche della motilità esofagea, rappresentate soprattutto da onde di contrazione simultanee, cioè non peristaltiche (11, 12). Uno studio molto recente ha confermato che l’ingestione di alcol (360 ml di vino rosso) determina un aumento del numero di contrazioni esofagee di ampiezza elevata (13).

Nella nostra esperienza, in un gruppo di alcolisti studiati manometricamente, non sono risultate evidenti alterazioni motorie esofagee; i valori pressori, sia dello sfintere esofageo inferiore che del corpo esofageo, dei soggetti alcolisti non erano complessivamente differenti da quelli di un gruppo di volontari sani di controllo (14). L’analisi dei singoli tracciati manometrici ha però evidenziato, in alcuni alcolisti cronici, la presenza di onde di contrazione giganti nel corpo esofageo, con caratteristiche manometriche di esofago a schiaccianoci (figura 1).

Secondo alcuni Autori, l’elevata frequenza con cui si riscontrano contrazioni di ampiezza esagerata nel corpo esofageo suggerisce di sospettare un abuso di bevande alcoliche in tutti i pazienti con diagnosi manometrica di esofago a schiaccianoci (11).

I disordini della motilità dell’esofago indotti dall’alcol possono contribuire alla patogenesi della malattia da reflusso gastroesofageo negli alcolisti: da un lato le possibili alterazioni dello sfintere esofageo inferiore e soprattutto, dall’altro, le alterazioni della peristalsi esofagea, con conseguente deficit di clearance dell’acido refluito, favoriscono il danno della mucosa esofagea (15, 16).

Se è oggi ormai dimostrata la capacità delle bevande alcoliche di determinare un danno motorio esofageo, i meccanismi attraverso i quali l’etanolo è in grado di alterare la motilità dell’esofago non sono noti. Certamente, i disordini della motilità esofagea non sono, a differenza di quanto creduto fino a pochi anni fa (6, 17), in rapporto con la neuropatia alcolica poiché sono presenti anche in alcolisti cronici senza segni di danno neurologico (11, 12). La reversibilità delle alterazioni motorie con l’astinenza dagli alcolici (anche dopo un solo mese di astinenza) conferma l’ipotesi patogenetica di un effetto diretto dell’alcol e non di un’azione indiretta correlata alla neuropatia.

Malattia da reflusso gastroesofageo

L’alcol è considerato un possibile fattore patogenetico della malattia da reflusso, sia per il danno diretto che può provocare sulla mucosa dell’esofago, che per la sua capacità di favorire il reflusso alterando alcuni dei meccanismi della barriera antireflusso (18-20). Pertanto, viene affermato che “un’assunzione cronica di alcol può determinare o contribuire in maniera importante allo sviluppo di una malattia da reflusso gastroesofageo” (21).

L’alcol potrebbe favorire il reflusso gastroesofageo per un effetto sui meccanismi di difesa dell’esofago, cioè riducendo la pressione dello sfintere esofageo inferiore, oppure interferendo con la capacità di clearance esofagea per alterazioni della peristalsi (18). L’alcol non è invece risultato in grado di modificare le concentrazioni, sieriche e salivari, dell’epidermal growth factor (EGF), un fattore protettivo della mucosa esofagea che non sembra quindi coinvolto nella patogenesi dell’esofagite da reflusso degli alcolisti (22).

Qualunque sia il meccanismo attraverso il quale agisce, l’alcol è comunque in grado di favorire il reflusso gastroesofageo come da tempo dimostrato da un vecchio studio, eseguito con pH-metria esofagea, in cui veniva osservato un aumento dei parametri di reflusso in 11 su 12 volontari sani quando il pasto era accompagnato da alcol (180 ml di vodka), in confronto al pasto di controllo (con 180 ml di acqua) (23). Questi risultati sono stati successivamente confermati da altre esperienze in cui l’alcol è stato somministrato sotto forma di vino rosso (360ml al pasto) (13) o di whisky (120ml dopo cena) (15): in entrambi gli studi il tempo di reflusso nel periodo postprandiale era significativamente aumentato dopo il pasto con alcol in confronto al pasto con acqua (figura 2) (13, 15).

Le capacità del vino (bianco) e della birra di favorire il reflusso gastroesofageo sono state ulteriormente confermate da un altro studio, anche questo eseguito mediante pH-metria esofagea (24). In questo caso però l’effetto del vino e della birra non è risultato correlato al loro contenuto di alcol, perché i parametri di reflusso, aumentati significativamente da entrambe le bevande alcoliche, non erano invece modificati dall’ingestione di una soluzione di solo etanolo (24).

Le bevande alcoliche possono non soltanto facilitare il reflusso gastroesofageo, ma anche determinare un danno diretto sulla mucosa esofagea per effetto irritante dell’etanolo o di altre sostanze. La diminu-

zione sia del pH che della differenza di potenziale dell'esofago, osservate in volontari sani dopo ingestione di alcolici (vino, whisky), ha infatti permesso di dimostrare la capacità di tali bevande di favorire il reflusso e, contemporaneamente, di danneggiare la mucosa esofagea (26). A conferma del ruolo patogenetico dell'alcol, un recente studio ha dimostrato un'elevata prevalenza della malattia da reflusso gastroesofageo negli alcolisti cronici: molti pazienti sono sintomatici per reflusso (pirosi/rigurgiti), oppure hanno segni endoscopici di esofagite erosiva oppure, infine, hanno risultati patologici alla pH-metria esofagea (12).

Anche uno studio italiano, con registrazione prolungata del pH esofageo, ha confermato l'elevata frequenza di reflusso gastroesofageo acido patologico in etilisti cronici, rispetto ad un gruppo di controllo (25). Lo stesso studio ha dimostrato una correlazione statisticamente significativa tra entità del reflusso e consumo di alcol valutati, rispettivamente, con il tempo di reflusso e la dose vitale di etanolo.

In due recenti screening endoscopici, eseguiti per lo studio del sanguinamento occulto (27) o per la ricerca dell'infezione da *Helicobacter pylori* (28), sono stati evidenziati segni di esofagite in circa un quarto dei pazienti alcolisti cronici.

Esistono comunque anche studi che mettono in discussione il ruolo dell'alcol nella malattia da reflusso: da un'analisi dei fattori di rischio per l'esofagite da reflusso è infatti emerso un ruolo per il fumo di sigaretta, ma non per l'alcol poiché il consumo di alcolici non è risultato correlato ad un aumentato rischio di esofagite (29).

Nonostante questi dati discordanti (29), rimane sempre valido il suggerimento per i soggetti con malattia da reflusso gastroesofageo di abbandonare "abitudini voluttuarie come fumo e consumo di alcolici" (30): l'alcol può forse essere benefico per il cuore, ma certamente dannoso per l'esofago (13).

Sindrome di Mallory-Weiss e sindrome di Boerhaave

La sindrome di Mallory-Weiss è costituita da una lacerazione longitudinale della mucosa esofagea, localizzata a livello cardiale, che si manifesta in occasione di ripetuti conati di vomito o, più raramente, di attacchi di tosse. Dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico, l'eccessivo consumo di bevande alcoliche

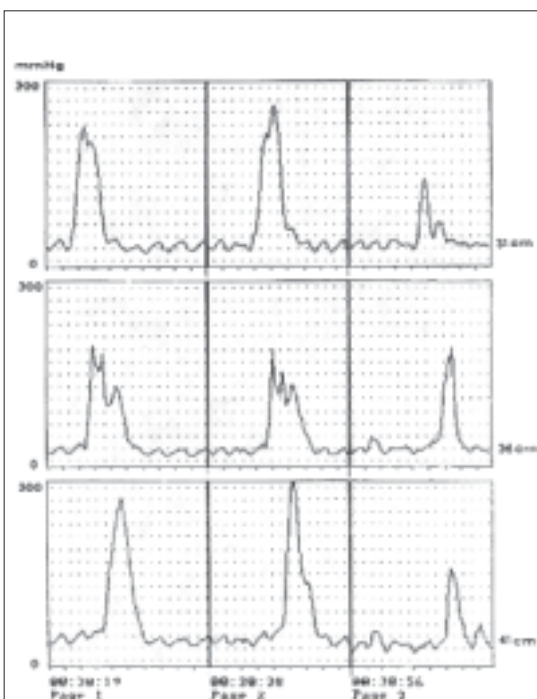


Fig. 1. Manometria esofagea: contrazioni esofagee peristaltiche, ma di ampiezza elevata (fino a 300mmHg) nel corpo esofageo (a 31, 36 e 41 cm dalle narici), in un alcolista cronico: esofago "a schiaccianoci".

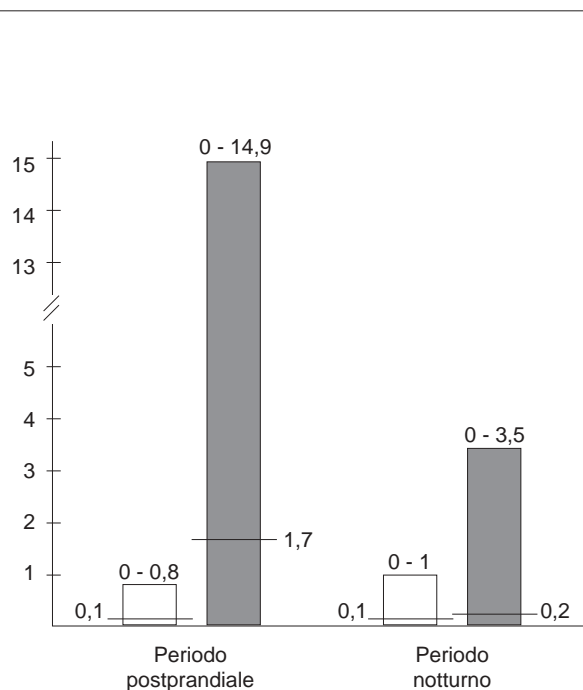


Fig. 2. Aumento significativo (* = p<0.05) della percentuale di reflusso gastroesofageo nel periodo postprandiale dopo pasto con vino, rispetto al pasto con acqua. Da Grande L, 1997, modificata (13).

rappresenta il più importante fattore etiologico della sindrome di Mallory-Weiss: circa il 40% dei casi riguarda infatti alcolisti (31, 32).

La tipica sequenza di eventi è rappresentata da abuso alcolico, nausea, vomito e successiva ematemesi provocata dalla lacerazione mucosa a livello della giunzione gastroesofagea (1). La patogenesi è verosimilmente rappresentata dall'instaurarsi di un elevato gradiente pressorio, causato dalla capacità dell'alcol di provocare incordinazione motoria e mancato rilasciamento del tratto gastroesofageo (4).

Lo stesso meccanismo patogenetico, cioè un'elevata pressione intraesofagea, è molto probabilmente la causa anche del drammatico quadro di rottura dell'esofago, la cosiddetta sindrome di Boerhaave, forse favorita dalla presenza di un danno cronico della mucosa dell'esofago (2, 4). L'alcol sembra quindi essere coinvolto anche nella rottura spontanea dell'esofago, patologia per fortuna non frequente, che coinvolge pazienti con una lunga storia di abuso di bevande alcoliche in circa il 40% dei casi (33).

La sindrome di Boerhaave è una gravissima condizione clinica, forse meno rara di quanto si ritiene comunemente a causa di errori di diagnosi differenziale con l'addome acuto, la pancreatite o l'arresto cardiaco, tuttora gravata da un'elevata mortalità (circa il 30% dei casi) nonostante il rapido ricorso alla chirurgia riparativa ed una valida assistenza rianimatologica postoperatoria (33).

Carcinoma esofageo

Insieme al fumo di sigaretta l'alcol rappresenta il più importante fattore di rischio per il carcinoma esofageo (34). Numerosi studi epidemiologici eseguiti in vari paesi del mondo, anche in anni recenti, hanno ormai dimostrato in maniera inconfutabile una stretta correlazione tra consumo di alcolici e carcinoma dell'esofago (figura 3) (35-42). Il rischio neoplastico appare particolarmente elevato per il tipo istologico squamocellulare, ma è comunque alto anche per l'adenocarcinoma dell'esofago e del cardias, un tumore la cui incidenza appare in aumento nei paesi occidentali (tabella I) (43-46). Per quanto concerne il carcinoma cardiaco sono stati comunque riportati risultati contrastanti in letteratura, perché il consumo di alcol è stato associato con questa neoplasia in alcuni studi (44, 46-49), ma non in altri (50-53). Secondo dati recenti, l'alcol non sembra in grado di determinare un'augmentata incidenza di metaplasia intestinale cardiaca, un possibile precursore dell'adenocarcinoma cardiaco (54).

L'alcol di per sé non è probabilmente un carcinogeno, ma può aumentare la suscettibilità di alcuni organi, tra i quali l'esofago, all'azione di cancerogeni chimici (55, 56). Uno dei possibili meccanismi dell'azione cancerogena dell'alcol è verosimilmente rappresentato dall'aumentato turnover cellulare della mucosa esofagea, che è stato recentemente dimostrato in un modello animale (57). Un alterato metabolismo lipidico è forse responsabile dell'eccessiva proliferazione cellulare che è alla base dell'effetto carcinogenetico dell'etanolo (58). Un'importante azione cancerogena potrebbe anche essere svolta da una delle tante sostanze chimiche che si ritrovano nelle bevande alcoliche a seguito dei vari processi di distillazione e preparazione (4).

In molti studi l'azione carcinogenetica dell'alcol è stata associata a quella del fumo di sigaretta (tabella II): etanolo e tabacco sembrano infatti avere un effetto sinergico nel promuovere lo sviluppo del carcinoma esofageo (59, 60), come ben dimostrato anche in Italia (61). Anche singolarmente, i due fattori di rischio, sono comunque associati ad un'augmentata incidenza di cancro (62). Complessivamente, viene stimato che oltre l'80% di tutti i casi di carcinoma di cavo orale, faringe, laringe ed esofago siano imputabili all'alcol ed al tabacco (44, 45, 63). In Italia, l'elevato consumo di alcolici potrebbe essere responsabile del 50% circa di tutti i cancri esofagei (61).

Il rischio di carcinoma esofageo, per quanto riguarda l'etanolo, è risultato correlato ad un elevato consumo di alcolici anche se per un breve periodo; il bere moderato, anche quando prolungato nel tempo, non aumenta invece il rischio neoplastico (64). Per il fumo di sigaretta, invece, è più importante la lunga storia di tabagismo che non il numero di sigarette fumate giornalmente (64).

L'aumentato rischio di carcinoma dell'esofago non sembra correlato col tipo di bevanda alcolica preferita (39, 65, 66), anche se in letteratura sono riportati risultati contrastanti: secondo alcuni Autori il rischio neoplastico sarebbe maggiore per i superalcolici (tra i quali soprattutto whisky) rispetto alla birra (35, 67-69). Al contrario, altri studi epidemiologici, con alcune differenze legate al ceppo etnico (65), hanno invece evidenziato un più alto rischio di carcinoma esofageo in associazione col consumo di birra (70, 71). Il rischio di cancro correlato col vino sembra in una posizione intermedia tra quello di superalcolici e birra (35), ma anche in questo caso i risultati della letteratura sono discordanti (70, 72, 73).

Poiché il fenomeno dell'alcolismo interessa oggi anche le donne, è stato studiato e dimostrato il ruolo dell'alcol nella genesi del carcinoma esofageo anche nel sesso femminile (74); il rischio elevato di cancro è simile nei due sessi, senza cioè una maggiore vulnerabilità delle donne alla carcinogenesi indotta dall'alcol, almeno per quanto concerne la patologia neoplastica del cavo orale e dell'esofago (75).

In conclusione, nonostante alcuni aspetti patogenetici ancora da chiarire, numerosi studi epidemiologici hanno ormai chiaramente dimostrato il ruolo di alcol e tabacco nella genesi del carcinoma dell'esofago. Pertanto, un programma di prevenzione primaria del carcinoma esofageo dovrebbe prevedere, in primo luogo, la riduzione del consumo di alcolici e l'abolizione del fumo di sigaretta (76). È stato infatti dimostrato che il rischio di cancro dell'esofago diminuisce con l'astensione dagli alcolici, anche se arriva ad uguagliare quello dei non-bevitori soltanto dopo un'astinenza di 10-14 nei bevitori moderati e di 15 o più anni nei forti bevitori (77).

Nei soggetti che persistono con l'abuso di bevande alcoliche, appare utile eseguire uno screening endoscopico, meglio se con l'ausilio di colorazioni vitali ed eventuali biopsie; l'esofagoscopia è in grado di identificare un carcinoma esofageo in alcolisti cronici, asintomatici, sottoposti allo screening, in percentuali intorno al 3-4% dei casi (78, 79).

Tab. I - Rischio relativo di carcinoma squamocellulare dell'esofago e di adenocarcinoma esofago/cardiale in rapporto al consumo di alcolici ed al sesso. Da Kabat GC, 1993, modificata (46).

	carcinoma esofageo squamocellulare	adenocarcinoma esofago/cardiale
 Sesso maschile		
non bevitori	1.0	1.0
bevitori occasionali	1.4	2.0
bevitori moderati	2.3	2.1
forti bevitori	10.9	2.3
 Sesso femminile		
non bevitori	1.0	1.0
bevitori occasionali	1.4	0.6
bevitori moderati	4.4	0.9
forti bevitori	13.2	3.8

Tab. II - Rischio relativo di carcinoma esofageo, in rapporto a fumo di sigaretta e consumo di alcolici.

Tab. II A: da Kabat GC, 1993, modificata (46).

Tab. II B: da Longnecker MP, 1996, modificata (42).

	fumo di sigaretta	consumo di alcolici	cancro epidermoide dell'esofago	adenocarcinoma esofago/cardiale
Tab. II A.	no	no	1.0	1.0
	no	si	4.3	1.5
	si	no	1.5	2.0
	si	si	7.6	2.4
consumo di alcolici	non fumatori	fumo di sigaretta		
		lieve	medio	elevato
lieve	1.0	1.1	2.7	6.4
medio	0.8	7.9	8.8	11.0
elevato	7.9	9.4	16.7	17.5
Tab. II B.				

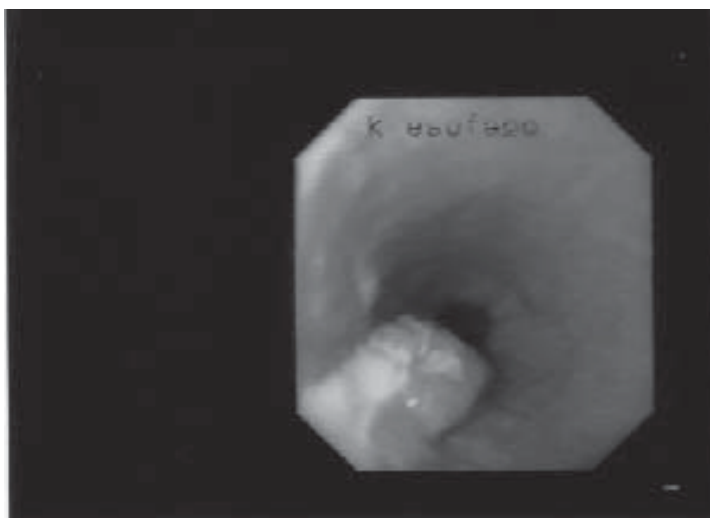


Fig. 3 - Endoscopia digestiva superiore: neoformazione vegetante (carcinoma epidermoide) dell'esofago medio in un alcolista/fumatore.

L'assunzione di bevande alcoliche, inoltre, è alla base della comparsa di alterazioni funzionali e morfologiche a livello dello stomaco anche a causa dell'elevate concentrazioni raggiunte dall'etanolo nel lume gastrico (80, 81). È stato dimostrato, infatti, un ritardo dello svuotamento gastrico in risposta all'ingestione di alte dosi di etanolo per os e l'entità di tale effetto è strettamente correlata alla dose di alcol assunta. Basse dosi invece sembrano favorire lo svuotamento gastrico (per i liquidi ma non per i solidi).

L'effetto dell'etanolo sulla secrezione gastrica è estremamente complesso in quanto molteplici fattori, tra cui le dosi di etanolo, il tipo di bevanda alcolica e la durata dell'abuso, sono in grado di modificare la risposta secretiva. L'etanolo possiede, tramite meccanismi patogenetici diversi ed ancora non del tutto chiariti, un effetto sia stimolante che inibente sulla secrezione con una risposta netta che dipende dal prevalere di uno o dell'altro effetto (82).

La mucosa dello stomaco è comunque fornita di un sistema enzimatico, rappresentato soprattutto dall'alcol-deidrogenasi (ADH), in grado di metabolizzare l'etanolo, tanto da costituire un "effetto barriera" capace di opporsi ad un eccessivo passaggio di alcol nel circolo sistemico (83). Si riteneva, fino a qualche anno fa, che solo minime quantità di etanolo fossero metabolizzate dagli enzimi presenti a livello gastrico (84, 85). È stato invece dimostrato che il sistema enzimatico gastrico è in grado di metabolizzare discrete quantità di etanolo, pari a circa il 20% della quantità ingerita per os in studi animali (86), così da prevenire, o quantomeno limitare, i potenziali effetti tossici dell'alcol da eccessivo passaggio in circolo (87, 89). Tale effetto barriera appare ridotto nei gastrossectati, nelle donne, nei soggetti con infezione da *Helicobacter pylori* (88) e in quelli che cronicamente abusano di bevande alcoliche; negli alcolisti infatti il metabolismo gastrico dell'etanolo è fortemente ridotto così che maggiori quantità di alcol possono raggiungere il circolo e gli effetti sistemici sono pertanto accentuati (87, 89). Anche la somministrazione di alcuni farmaci, quali ad esempio gli H_2 -antagonisti, può ridurre l'attività metabolica dell'alcol-deidrogenasi gastrica e potenziare gli effetti sistemici dell'etanolo (90).

Inoltre, l'assunzione acuta e cronica di alcol può determinare, a livello gastrico, un danno mucoso. L'assunzione acuta provoca un quadro di gastropatia erosiva caratterizzata dalla comparsa di erosioni superficiali soprattutto a sede antrale ed emorragie mucose. Tali lesioni compaiono in genere un'ora dopo l'assunzione dell'alta dose di alcol e si risolvono 16-17 ore dopo la sospensione. Inoltre l'etanolo altera la barriera mucosa modificando sia qualitativamente che quantitativamente il muco gastrico.

Per quanto riguarda i soggetti cronicamente dediti al consumo di bevande alcoliche, essi frequentemente presentano una gastrite cronica, che, dal punto di vista fisiopatologico, è espressione più che dell'effetto diretto dell'etanolo, di altri fattori, tra cui riveste un ruolo fondamentale l'infezione da *Helicobacter pylori* (91). Inizialmente, l'infiltrato infiammatorio interessa la zona superficiale della mucosa gastrica per poi coinvolgerne l'intero spessore. In questa fase si rileva la presenza di ipertrofia e di iperfunzione della mucosa con aumento della capacità di secrezione di acido cloridrico. Successivamente, compare l'atrofia degli elementi ghiandolari con progressiva riduzione dello spessore della mucosa gastrica, associata ad una ridotta secrezione di acido cloridrico e di fattore intrinseco con conseguente riduzione dei livelli sierici di vitamina B 12 (92).

Il fatto che l'alcol etilico può acutamente danneggiare la mucosa gastrica e duodenale ed il rilievo di un incremento di frequenza di ulcera peptica nei pazienti con cirrosi epatica etilica, hanno sollevato la questione se l'alcol sia un fattore di rischio di ulcera peptica. Tuttavia, non è mai stata documentata una aumentata frequenza di ulcera gastro-duodenale in soggetti cronicamente dediti all'alcol esenti da cirrosi epatica e da pancreatite cronica. Inoltre, la probabilità di cicatrizzazione e di recidiva di ulcera peptica non sembra essere influenzata dall'assunzione di bevande alcoliche (93).

Il ruolo dell'alcol come fattore di rischio di cancro in numerose sedi, quali l'esofago o le alte vie aeree, è ampiamente noto. Per quanto riguarda però lo stomaco, la maggior parte degli studi eseguiti sembrano escludere un aumentato rischio di cancerizzazione in rapporto all'assunzione di bevande alcoliche (94, 95, 96). Una possibile correlazione tra consumo di alcolici e cancro gastrico emerge da alcuni studi epidemiologici che documentano un rischio aumentato, peraltro non in maniera significativa, di carcinoma dello stomaco in rapporto alle abitudini alcoliche (97). Esistono, infine, alcuni dati sperimentali, ricavati da studi condotti sull'animale da esperimento, che addirittura indicano un ruolo protettivo dell'etanolo nella carcinogenesi gastrica (99).

Negli alcolisti cronici i disturbi dei processi digestivi sono frequenti e ben documentati; l'associazione tra intossicazione alcolica e diarrea è infatti nota da lungo tempo. Molti di tali disturbi sono legati alla maldigestione ed al malassorbimento determinati dalle complicazioni gastrointestinali associate all'alcolismo cronico che coinvolgono soprattutto il pancreas ed il piccolo intestino (82). Il malassorbimento è di comune riscontro negli etilisti cronici; l'esperienza clinica, infatti, ha messo in luce che oltre il 50% degli alcolisti ospedalizzati con o senza cirrosi presentano malassorbimento intestinale con livelli urinari di xilosio, dopo carico orale, significativamente ridotti. Nella patogenesi di queste alterazioni l'etanolo gioca sicuramente un ruolo primario in considerazione del fatto che, durante l'assunzione alcolica, le porzioni più alte del tratto gastrointestinale sono esposte a concentrazioni di etanolo molte volte più alte di quelle che si raggiungono in altri tessuti, giustificando la possibilità di un effetto enterotossico diretto.

Studi morfologici ed istochimici hanno dimostrato che dopo assunzione acuta di alcol si possono produrre precocemente a livello intestinale lesioni macroscopicamente visibili come eritema ed erosioni, manifestazioni emorragiche ed alterazioni ultrastrutturali ed enzimatiche.

Durante esposizione acuta della mucosa intestinale a concentrazioni sufficientemente elevate di etanolo, si osservano alterazioni più o meno severe dei villi e dei microvilli dell'enterocita (Millan et al.), delle giunzioni intercellulari ed una maggiore permeabilità della mucosa a macromolecole, riduzione dell'attività mitotica cellulare (101, 102), aumento della fluidità della membrana enterocitaria. Sono anche rilevabili una riduzione dose-dipendente dell'attività idrolasica (disaccaridasi ed oligopeptidasi), dell'orletto a spazzola degli enterociti, una depressione del trasporto del glucosio e degli aminoacidi neutri (L-fenilalanina e L-leucina) (103) ed una riduzione del trasporto elettrolitico e dell'acqua (103, 104, 105). Ai meccanismi del danno etanolo sulla mucosa intestinale contribuirebbe anche un disturbo della microcircolazione, con iperemia locale ed un aumentato shunt di sangue attraverso la mucosa, senza alcuna modificazione della circolazione nella sottomucosa e nella muscolare. Tutte queste alterazioni ultrastrutturali e funzionali sono interamente e rapidamente reversibili una volta che la mucosa sia stata sottratta al contatto con l'etanolo, ma possono interamente giustificare la diarrea che si verifica, in soggetti già dediti all'alcol, in occasione di assunzione di rilevanti quantità di etanolo.

Ancora controverse rimangono le caratteristiche morfologiche del piccolo intestino in corso di etilismo cronico (106). Studi su biopsie digiunali di animali a cui era stato somministrato per lungo tempo alcol con la dieta non hanno dimostrato significative alterazioni strutturali della mucosa; l'indagine ultrastrutturale con microscopio elettronico ha invece evidenziato negli enterociti anomalie mitocondriali quali presenza di forme bizzarre, rarefazione della matrice e interruzione delle creste, dilatazione vescicolare delle cisterne del reticolo endoplasmatico e di quelle del Golgi. Questo aspetto ultrastrutturale non è tipico né della sede intestinale, né per quanto riguarda l'eziologia; analoghe modificazioni infatti si riscontrano anche a livello del pancreas e del fegato degli alcolisti cronici così come a livello delle cellule della mucosa digiunale dopo somministrazione di metotrexate, irradiazione addominale, o in alcuni quadri di patologia intestinale come il morbo di Whipple o la giardiasi (103).

Un riscontro costante a livello del tenue dei pazienti etilisti cronici è la riduzione del turnover enterocitario; i meccanismi di tale deficit proliferativo rimangono ancora in larga parte sconosciuti.

Per quanto riguarda i rapporti tra abuso di bevande alcoliche e assorbimento intestinale di vitamine, è stato osservato che l'assunzione cronica di alcol non sembra di per sé costituire condizione sufficiente a produrre un malassorbimento di acido folico; in soggetti etilisti cronici non malnutriti non esisterebbe infatti alcuna carenza di folati (107) che è invece presente nell'etilista la cui dieta sia povera di acido folico.

Viceversa, il solo etanolo, sia pure introdotto cronicamente in rilevanti quantità, può portare ad un malassorbimento di tiamina e di vitamina B12 (108); tuttavia, solo in una minoranza di etilisti cronici (circa il 5-15%) si possono documentare bassi livelli circolanti di vitamina B 12, in assenza di gastrite atrofica e/o di danno ileale (109).

Gli effetti dell'alcol etilico sulla motilità intestinale, invece, sono scarsamente noti. Tuttavia, si può affermare che l'assunzione acuta di etanolo sembrerebbe provocare, secondo alcuni Autori, una risposta motoria di tipo propulsivo che potrebbe concorrere, assieme al malassorbimento di acqua, di elettroliti e di zuccheri, alla diarrea dell'etilista. I dati disponibili sono tuttavia contraddittori e non è possibile trarre alcuna conclusione.

Per ciò che riguarda gli effetti dell'etanolo sul grosso intestino, alcuni Autori hanno riferito un'associazione stretta tra consumo di birra e cancro del colon-retto (110). In uno studio australiano, ad esempio, l'apporto totale di alcol insieme ad altri fattori (proteine della dieta, apporto di energia totale, ecc.) sembra effettivamente determinare un aumento del rischio di cancro colo-rettale. Tuttavia, studi condotti in altre popolazioni (danesi ed irlandesi) non hanno confermato questi dati.

Bibliografia

1. WIENBECK M, BERGES W. *Oesophageal lesions in the alcoholic*. Clin Gastroenterol 1981;10:375-388.
2. BATTOCCHIA A, FILIPPINI M, RESIDORI P, BARATTA PF. *Caffè, fumo, alcol e patologia esofagea*. In: Scuro LA, Vantini I. *Fattori di rischio in gastroenterologia*. Ed. Pensiero Scientifico. Verona;1984:166-193.
3. MAYER EM, GRABOWSKI CJ, FISHER RS. *Effects of graded doses of alcohol upon esophageal motor function*. Gastroenterol 1978;75:1133-1136.
4. SURRENTI C, GALLI A, CASINI A. *La clinica delle malattie alcol-correlate: apparato digerente*. In: Moiraghi Ruggenini A. *Alcologia*. Ed. Masson. Milano; 1996:93-122.
5. FISCHER RA, ELLISON CW, THAYER WR, SPIRO HM, GLASER GH. *Esophageal motility in neuromuscular disorders*. Ann Intern Med 1965;63:229-248.
6. WINSHIP DH, CAFLISCH CR, ZBORALSKE FF, HOGAN WJ. *Deterioration of esophageal peristalsis in patients with alcoholic neuropathy*. Gastroenterology 1968;55:173-178.
7. CASTELL DO, HARRIS LD. *Hormonal control of gastroesophageal sphincter strength*. N Engl J Med 1970;282:886-889.
8. SILVER LS, WORNER TM, KORSTEN MA. *Esophageal motility in the alcoholic: a re-assessment*. Gastroenterol 1985;88:1587.
9. HOGAN WJ, VIEGAS DE ANDRADE SR, WINSHIP DH. *Ethanol-induced acute esophageal motor dysfunction*. J Appl Physiol 1972;32:755-760.
10. PHAOSAWASDI K, MAYER E, TOLIN R, CALLAGHAN M, FISHER R. *Comparative effects of alcohol on the lower esophageal (LES) and pyloric (PS) sphincters*. Gastroenterol 1978;74:1078.
11. KESHAVARZIAN A, IBER FL, FERGUSON Y. *Esophageal manometry and radionuclide emptying in chronic alcoholics*. Gastroenterol 1987;92:651-657.
12. GRANDE L, MONFEROTE R, ROS E et al. *High amplitude contractions in the middle third of the oesophagus: a manometric marker of chronic alcoholism?* Gut 1996;38:655-662.
13. GRANDE L, MANTEROLA C, ROS E, LACIMA G, PERA C. *Effects of red wine on 24-hour esophageal pH and pressure in healthy volunteers*. Dig Dis Sci 1997;42:1189-1193.
14. CECCATELLI P, MAGNOLFI F, AGNOLUCCI A et al. *La motilità esofagea negli alcolisti*. Atti IX Simposio SIED, Tirrenia (PI), 1-2 dicembre 1989:12-13.
15. Vitale GC, Cheadle WG, Patel B, Sadek SA, Michel ME, Cuschieri A. *The effect of alcohol on nocturnal gastroesophageal reflux*. JAMA 1987;258:2-077-2079.
16. KJELLEN G, TIBBLING L. *Influence of body position, dry and water swallows, smoking, and alcohol on esophageal acid clearing*. Scand J Gastroenterol 1978;13:283-288.
17. PATEL PH, THOMAS E, WOOLLEY T. *Esophageal motility disturbances in alcoholics*. Gastroenterol 1987; 93:1150-1151.
18. BALDI F, FERRARINI F, LONGANESI A et al. *Fisiopatologia e clinica del reflusso gastro-esofageo e dell'esofagite*. In Bianchi Porro G, Pace F. *Esofagite peptica*. Ed Libreria Cortina, Verona, 1989: 15-25.
19. SCHMEHL V, VON GYNZ REKOWSKI ME. *Esophageal function in chronic alcohol abuse*. Z Gesamte Inn Med 1991;46:318-320.
20. MINCIS M, CHEBLI JM, KHOURI ST, MINCIS R. *Ethanol and the gastrointestinal tract*. Arq Gastroenterol 1995;32:131-139.
21. BASSOTTI G, GERMANI U, MORELLI A. *Malattia da reflusso gastro-esofageo e malattie sistemiche*. In Morelli A. *Malattia da reflusso gastro-esofageo*. Ed EdiSES, Napoli, 1996:177-189.
22. BENAMOUGZIG R, FERRIERE F, GUETTIER C, et al. *Role of salivary and seric epidermal growth factor in pathogenesis of reflux esophagitis in chronic alcoholics and nondrinkers*. Dig Dis Sci 1996;41:1595-1599.

23. KAUFMAN SE, KAYE MD. *Induction of gastro-oesophageal reflux by alcohol*. Gut 1978;19:336-338.
24. PEHL C, WENDL B, PFEIFFER A, SCHMIDT T, KAESS H. *Low-proof alcoholic beverages and gastroesophageal reflux*. Dig Dis Sci 1993;38:93-96.
25. MAGGI V, PORTINCASA P, UNGARO F et al. *Il reflusso gastroesofageo (RGE) negli alcolisti cronici*. Alcolologia 1990;2:239-242.
26. RUBINSTEIN E, HAUGE C, SOMMER P, MORTENSEN T. *Oesophageal and gastric potential difference and pH in healthy volunteers following intake of coca-cola, red wine, and alcohol*. Pharmacol Toxicol 1993;72:61-65.
27. ZWAS FR, LYON DT. *Occult GI bleeding in the alcoholic*. Am J Gastroenterol 1996;91:551-553.
28. BUZAS GM. *Prevalence of Helicobacter pylori, correlation between alcohol consumption and gastroduodenal damage*. Orv Hetil 1997;138:2791-2795.
29. RYAN P, HETZEL DJ, SHEARMAN DJ, MCMICHAEL AJ. *Risk factors for ulcerative reflux oesophagitis: a case-control study*. J Gastroenterol Hepatol 1995;10:306-312.
30. BIANCHI PORRO G, BONAVINA L, PACE F, PERACCHIA A. *Terapia medica*. In Bianchi Porro G et al. *Reflusso gastroesofageo: fisiopatologia, clinica e terapia*. Ed Piccin, Padova, 1997:129-148.
31. SAYLOR JL, TEDESCO FJ. *Mallory-Weiss syndrome in perspective*. Am J Dig Dis 1975;20:1131-1134.
32. KNAUER CM. *Mallory-Weiss syndrome*. Gastroenterology 1976;71:5-8.
33. BRAUER RB, LIEBERMANN-MEFFERT D, STEIN HJ, BARTELS H, SIEWERT JR. *Boerhaave's syndrome: analysis of the literature and report of 18 new cases*. Dis Esophagus 1997;10:64-68.
34. RUSSO A, FRANCESCHI S. *The epidemiology of esophageal cancer*. Ann Ist Super Sanità 1996;32:65-72.
35. YU MC, GARABRANT DH, PETERS JM, MACK TM. *Tobacco, alcohol, diet, occupation, and carcinoma of the esophagus*. Cancer Res 1988;48:3843-3848.
36. LA ROSA F, CRESCIA A, ORPIANESI C, SALTALAMACCHIA G, MASTRANDREA V. *Esophageal cancer mortality: relationship with alcohol intake and cigarette smoking in Italy*. Eur J Epidemiol 1988;4:93-98.
37. NOYANI PN. *Role of alcohol in cancers of the upper alimentary tract: use of models in risk assessment*. J Epidemiol Community Health 1988;42:187-192.
38. CHOI SY, KAHYO H. *Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the etiology of cancers of the digestive tract*. Int J Cancer 1991;49:381-386.
39. HANAOKA T, TSUGANE S, ANDO N et al. *Alcohol consumption and risk of esophageal cancer in Japan: a case-control study in seven hospitals*. Jpn J Clin Oncol 1994;24:241-246.
40. CASTELLETTO R, CASTELLSAUGE X, MUNOZ N et al. *Alcohol, tobacco, diet, mate drinking, and esophageal cancer in Argentina*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994;3:557-564.
41. CHYOU PH, NOMURA AM, STEMMERMANN GN. *Diet, alcohol, smoking and cancer of the upper aerodigestive tract: a prospective study among Hawaii Japanese men*. Int J Cancer 1995;60:616-621.
42. LONGNECKER MP, ENGER SM. *Epidemiologic data on alcoholic beverage consumption and risk of cancer*. Clinica Chimica Acta 1996;246:121-141.
43. TUYNS AJ. *Epidemiology of alcohol and cancer*. Canc Res 1979;39:2840-2834.
44. VAUGHAN TL, DAVIS S, KRISTAL A, THOMAS DB. *Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995;4:85-92.
45. THOMAS DB. *Alcohol as a cause of cancer*. Environ Health Perspect 1995;103 (suppl 8):153-160.
46. KABAT GC, NG SK, WYNDER EL. *Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia*. Cancer Causes Control 1993;4:123-132.
47. JEDRYCHOWSKI W, BOEING H, WAHRENDORF J et al. *Vodka consumption, tobacco smoking and risk of gastric cancer in Poland*. Int J Epidemiol 1993;22:606-613.
48. BROWN LM, SILVERMAN DT, POTTERN LM et al. *Adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction in white men in the United States: alcohol, tobacco, and socioeconomic factors*. Cancer Causes Control 1994;5:333-340.
49. GONZALEZ CA, AGUDO A, MONTES J, RIBOLI E, SANZ JM. *Tobacco and alcohol intake in relation to adenocarcinoma of the gastric cardia in Spain*. Cancer Causes Control 1994;5:88-89.
50. GRAY JR, COLDMAN AJ, MACDONALD WC. *Cigarette and alcohol use in patients with adenocarcinoma of the gastric cardia or lower esophagus*. Cancer 1992;69:2227-2231.
51. PALLI D, BIANCHI S, DECARLI A et al. *A case-control study of cancers of the gastric cardia in Italy*. Br J Cancer 1992;65:263-266.
52. JI BT, CHOW WH, YANG G et al. *The influence of cigarette smoking, alcohol, and green tea consumption on the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shanghai, China*. Cancer 1996;77:2249-2257.
53. GAMMON MD, SCHOENBERG JB, AHSAN H et al. *Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia*. J Natl Cancer Inst 1997;89:1277-1284.
54. MORALES TG, SAMPLINER RE, BHATTACHARYYA A. *Intestinal metaplasia of the gastric cardia*. Am J Gastroenterol 1997;92:414-418.
55. SEITZ H, POSCHL G. *Alcohol and gastrointestinal cancer: pathogenic mechanisms*. Addict Biol 1997;2:19-33.
56. NEWBERNE PM, SCHRAGER TF, BROITMAN S. *Esophageal carcinogenesis in the rat: zinc deficiency and alcohol effects on tumor induction*. Pathobiology 1997;65:39-45.
57. SIMANOWSKI UA, STICKEL F, MAIER H, GARTNER U, SEITZ HK. *Effect of alcohol on gastrointestinal cell regeneration as a possible mechanism in alcohol-associated carcinogenesis*. Alcohol 1995;12:111-115.
58. MUFTI SI, NACHIAPPAN V, ESKELSON CD. *Ethanol-mediated promotion of oesophageal carcinogenesis: association with lipid peroxidation and changes in phospholipid fatty acid profile of the target tissue*. Alcohol Alcohol 1997;32:221-231.
59. LONGNECKER MP. *Alcohol consumption and risk of cancer in humans: an overview*. Alcohol 1995;12:87-96.
60. POPP W. *New data on syncarcinogenesis in tumors of exogenous origin*. Zentralbl Hyg Umweltmed 1996;198:407-428.
61. FRANCESCHI S, TALAMINI R, BARRA S et al. *Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx and esophagus in Northern Italy*. Cancer Res 1990;50:6502-6507.
62. LA VECCHIA C, NEGRI E. *The role of alcohol in oesophageal cancer in non-smokers, and of tobacco in non-drinkers*. Int J Cancer 1989;43:784-785.
63. PARRISH KM, HIGUCHI S, LUCAS LJ. *Increased alcohol-related oesophageal cancer mortality rates in Japanese men*. Int J Epidemiol 1993;22:600-605.
64. LAUNOY G, MILAN CH, FAIVRE J et al. *Alcohol, tobacco and oesophageal cancer: effect of the duration of consumption, mean intake and current and former consumption*. Br J Cancer 1997;75:1389-1396.
65. BROWN LM, HOOVER R, GRIDLEY G et al. *Drinking practices and risk of squamous-cell esophageal cancer among black and white men in the United States*. Cancer Causes Control 1997;8:605-609.

66. LECHEVREL M, WILD CP. *Absence of a differential induction of cytochrome P450 2E1 by different alcoholic beverages in rats: implications for the aetiology of human oesophageal cancer.* Arch Toxicol 1997;71:690-695.
67. WYNDER EL, BROSS IJ. *A study of etiological factors in cancer of the esophagus.* Cancer 1961;14:389-413.
68. HIRAYAMA T. *Diet and cancer.* Nutr Cancer 1979;1:67-81.
69. POTTERN LM, MORRIS LE, BLOT WJ, ZIEGLER RG, FRAUMENI JF. *Esophageal cancer among black men in Washington DC: alcohol, tobacco, and other risk factors.* J Natl Cancer Inst 1981;67:777-783.
70. GRAHAM S, MARSHALL J, HAUGHEY B et al. *Nutritional epidemiology of cancer of the esophagus.* Am J Epidemiol 1990;131:454-467.
71. LAUNOY G, MILAN C, DAY NE et al. *Oesophageal cancer in France: potential importance of hot alcohol drinks.* Int J Cancer 1997;71:917-923.
72. BARRA S, FRANCESCHI S, NEGRI E, TALAMINI R, LA VECCHIA C. *Type of alcoholic beverage and cancer of the oral cavity, pharynx and oesophagus in an Italian area with high wine consumption.* Int J Cancer 1990;46:1017-1020.
73. CAYUELA A, VIOQUE J, BOLUMAR F. *Oesophageal cancer mortality: relationship with alcohol intake and cigarette smoking in Spain.* J Epidemiol Community Health 1991;45:273-276.
74. TAVANI A, NEGRI E, FRANCESCHI S, LA VECCHIA C. *Risk factors for esophageal cancer in women in northern Italy.* Cancer 1993;72:2531-2536.
75. FRANCESCHI S, BIDOLI E, NEGRI E, BARBONE F, LA VECCHIA C. *Alcohol and cancers of the upper aerodigestive tract in men and women.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994;3:299-304.
76. FRANK-STROMBORG M. *The epidemiology and primary prevention of gastric and esophageal cancer: a worldwide perspective.* Cancer Nurs 1989;12:53-64.
77. CHENG KK, DUFFY SW, DAY NE et al. *Stopping drinking and risk of oesophageal cancer.* Br Med J 1995;310:1094-1097.
78. YOKOYAMA A, OHMORI T, MAKUUCHI H et al. *Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining.* Cancer 1995;76:928-934.
79. YOKOYAMA A, OHMORI T, MURAMATSU T et al. *Cancer screening of upper aerodigestive tract in Japanese alcoholics with reference to drinking and smoking habits and aldehyde dehydrogenase-2 genotype.* Int J Cancer 1996;68:313-316.
80. WIENBECK M AND BERGES W. *Esophageal and gastric lesions in the alcoholic.* In Seitz HK and Kommerell B, eds. Alcohol-related Diseases in Gastroenterology. New York: SpringerVerlag, 1985; 361-375
81. PFAFFENBACH B, et al. *Gastric emptying and antral myoelectrical activity in chronic alcoholics with dyspepsia.* Hepatogastroenterology 1998; 45: 1165-71.
82. BURBIGE E.J., LEWIS D.R., et al. Alcohol and the gastrointestinal tract. Med Clin North Am 8: 77, 1984
83. SURRENTI C, GALLI A, CASINI A. *La clinica delle malattie alcol-correlate: apparato digerente.* In: Moiraghi Ruggenini A. Alcologia. Ed. Masson. Milano, 1996: 93-122.
84. LIN GW, LESTER D. *Significance of the gastrointestinal tract in the in vivo metabolism of ethanol in the rat.* Adv Exp Med Biol. 1980; 132: 281-286
85. LAMBOEUF Y, DESAINT BLANQUAT G, DERACHE R. *Mucosal alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase-mediated ethanol oxidation in the digestive tract of the rat.* Biochem Pharmacol. 1981; 30: 542-545.
86. CABALLERIA J, BARAONA E, LIEBER CS. *The contribution of the stomach to ethanol oxidation in the rat.* Life Sci. 1987; 41: 1021-1027.
87. DI PADOVA C, WORNER TM, JULKEN RJK; LIEBER CS. *Effects of fasting and chronic alcohol consumption on the first-pass metabolism of ethanol.* Gastroenterology 1987; 92: 1169-1173.
88. SALMELA KS, SALASPURO M, GENTRY RT et al. *Helicobacter infection and gastric ethanol metabolism.* Alcohol Clin Exp Res 1994; 18(6): 1294-1299.
89. JULKEN RJK, DI PADOVA C, LIEBER CS. *First pass metabolism: a gastrointestinal barrier against the systemic toxicity of ethanol.* Life Sci. 1985; 37: 567-573.
90. CABALLERIA J, BARAONA E, RODAMILANS M, LIEBER CS. *Effects of cimetidine on gastric alcohol dehydrogenase activity and blood ethanol levels.* Gastroenterology 1989; 96: 388-392.
91. UPPAL R, LATEEF SK, KORSTEN MA, PARONETTO F, LIEBER CS. *Chronic alcoholic gastritis. Roles of alcohol and Helicobacter pylori.* Arch Intern Med. 1991; 151(4): 760-764.
92. ROBERTS DM. *Chronic gastritis, alcohol, and non-ulcer dyspepsia.* Gut 1972; 13: 768-774.
93. PIPER DW, SHINNERS J, GREIG M et al. *Effect of ulcer healing on the prognosis of chronic gastric ulcer.* Gut 1978; 19: 419-424.
94. MURATA M, TAKAYAMA K, CHOI BC, PAK AW. *A nested case-control study on alcohol drinking, tobacco smoking, and cancer.* Cancer detect Prev. 1996; 20: 557-565
95. GAJALAKSHMI CK, SHANTA V. *Lifestyle and risk of stomach cancer: a hospitalized-based casecontrol study.* Int J Epidemiol. 1996; 25: 1146-1153.
96. MUNOZ SE, FERRARONI M, LA VECCHIA C, DE CARLI A. *Gastric cancer risk factors in subjects with family history.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997; 6: 137-140.
97. TONNESEN H, MOLLER H, ANDERSEN JR, JENSEN E, JUEL K. *Cancer morbidity among alcoholics.* Ugeskr Laeger. 1995; 157: 1199-1202.
98. JI BT, CHOW WH, YANG G et al. *The influence of cigarette smoking, alcohol, and green tea consumption on the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shanghai, China.* Cancer. 1996; 77: 2449-2457.
99. CERAR A, POKORN D. *Inhibition of -G-induced gastroduodenal carcinoma in rats by synchronous application of wine or 11% ethanol.* Nutr Cancer. 1996; 26: 347-352
100. MILLAN MS, MORRIS GP, BECK I et al. *Villous damage induced by suction biopsy and by acute ethanol intake in normal human small intestine.* Dig Dis. Sci. 1980; 25: 513-525.
101. BARAONA E, PIROLA R, LIEBER CS. *Small intestine damage and changes in cell population produced by ethanol ingestion in the rat.* Gastroenterology 1974; 66: 226-234
102. ZUCOLOTO S, ROSSI MA. *Effect of chronic consumption on mucosal morphology and mitotic index in the rat's small intestine.* Digestion 1979, 19: 277-283.
103. BECK IT. *Effect of ethanol on Na K-ATPase and active transport of sugars and amino acids.* In Alcohol and the Gastrointestinal Tract. C Stock and H Sarles Eds., INSERM publ., Paris 1980 pp. 423-450.
104. ISRAEL Y, KALANT H, LAUFER I. *Effect of ethanol on Na, K, Mg-stimulated ATPase activity.* Biochem. Pharmacol. 1965; 14: 1803-1814.
105. MEKHJIAN HS. *Water and sodium transport in alcoholics.* Gastroenterology 1977; 73: 1187-1188.

106. PERSSON J. *Alcohol and the small intestine*. Scand J Gastroenterol. 26: 3,1991.
107. HALSTED CH, ROBLES EA, MEZEY E. *Decreased jejunal uptake of labelled folic acid (H-PGA) in alcoholic patients: role of alcohol and nutrition*. N. Engl. J. Med. 1971; 285: 701-706.
108. RETHEL R, WALKER G, RAUTE-KREINSEN U. *Folic acid, vitamin B1/B12 levels and morphological changes in the upper gastrointestinal tract of socially untegrated alcoholics*. In: Alcohol and the Gastrointestinal Tract, C Stock and H Sarles Eds., INSERM Publ., Paris 1980 pp. 495-502.
109. WHITEHEAD TP, CLARKE AC, WHITFLELD AGW. *Biochemical and haematological markers of alcohol intake*. Lancet 1978; 1: 978-981.
110. ENSTROEM JE. *Colorectal cancer and beer drinking*. Br. J. Cancer. 35: 674, 1977.