



Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Sinergismo entre Alcoolismo crónico
e nutrição na etiopatogenia
do carcinoma hepatocelular**

Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão

Catarina Manuela Dias Lucas da Costa

Coimbra, 11 de Março de 2010

Índice

	Página
Resumo	3
Abstract	4
Abreviaturas	5
Epidemiologia do Carcinoma Hepatocelular	6
Factores de risco	10
Epidemiologia do consumo de álcool	16
Álcool e Doença Hepática Alcoólica	22
Álcool, Cirrose e Carcinoma Hepatocelular	25
Mecanismos de hepatocarcinogénese induzida pelo álcool	29
Nutrição e Carcinoma Hepatocelular	43
Nutrição e Alcoolismo	47
Mecanismos de deficiência nutricional do alcoólico	50
Carências nutricionais específicas associadas ao alcoolismo	53
Interacção entre álcool, nutrição e hepatocarcinogénese	57
Conclusão	60
Referências	61

Resumo

O Carcinoma Hepatocelular é um dos principais responsáveis pela mortalidade de causa oncológica, e a sua incidência a nível mundial tem sofrido um aumento assinalável, principalmente nas últimas décadas. Existem vários factores de risco associados a esta doença, alguns comprovados e muitos ainda actualmente em estudo. A impressionante variação geográfica relativamente à distribuição do CHC sugere que os factores ambientais possam ter uma importância significativa na sua etiologia. A maioria dos casos de CHC desenvolve-se no contexto de cirrose hepática, da qual o alcoolismo crónico é uma causa major nos países Ocidentais. No entanto, nem todos os mecanismos que estão na base da carcinogénese induzida pelo consumo de álcool se encontram completamente esclarecidos.

Pouco se sabe também acerca da relevância dos factores nutricionais na etiologia da doença hepática e no processo de hepatocarcinogénese, e os estudos acerca do assunto são, muitas vezes, contraditórios em numerosos aspectos. Por outro lado, o alcoolismo crónico induz uma perturbação de natureza multifactorial e de gravidade variável a nível do status nutricional do doente. A interacção e o hipotético sinergismo entre o alcoolismo crónico e o desvio nutricional na génese e desenvolvimento do CHC, provocado pela ingestão de álcool, constituem o principal objecto de exploração deste artigo de revisão.

Palavras-chave:

Carcinoma Hepatocelular, alcoolismo crónico, desnutrição, cirrose hepática, doença hepática alcoólica, hepatite viral

Abstract

HCC is one of the main responsables for oncologic death, and its incidence worldwide has suffered a remarkable increase, mainly in the last decades. There are several risk factors associated with this disease, some of them proven and many others still under study. The striking geographical variation in the distribution of HCC suggests that environmental factors might be significantly important in its etiology. Most of the cases of HCC develop in a context of hepatic cirrhosis, of witch chronic alcoholism is a major cause in Western countries. Meanwhile, not all of the mechanisms of alcohol-induced carcinogenesis are fully enlightened.

Little is also known about the relevance of nutritional factors in the etiology of hepatic disease and hepatocarcinogenesis, and studies on the subject are, many times, contradictory in numerous aspects. On the other hand, chronic alcoholism induces a multifactorial and potentially severe disturbance on the patient's nutritional status. The interaction and hypothetic synergism between chronic alcoholism and nutritional deviation in the genesis and development of alcohol-induced HCC constitutes the main exploitation object of this review article.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Chronic alcoholism, malnutrition, hepatic cirrhosis, Alcoholic liver disease, viral hepatitis

Abreviaturas:

4-HNE, 4-hidroxinonenal

ADH, Álcool desidrogenase

ALDH, Aldeído desidrogenase

CHC, Carcinoma Hepatocelular

CYP2E1, Citocromo P450

DHA, Doença Hepática Alcoólica

ERK-MAPK, Extracellular Receptor Kinase - Mitogen Activated Protein Kinase

GSH, Glutathiona

HHC, Hepatocellular Carcinoma

IARC, International Agency for Research on Cancer

IMC, Índice de Massa Corporal

Il-10, Interleucina 10

MDA, Malondialdeído

NADH, Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo

NF-kB, Factor Nuclear kB

NK, Natural Killer

PUFA, Ácido gordo polinsaturado

RLO, Radical livre de oxigénio

TGF-b, Factor transformador de crescimento b

TNF- α , Factor de necrose tumoral α

VHB, Vírus da Hepatite B

VHC, Vírus da Hepatite C

WHO, World Health Organization

Epidemiologia do Carcinoma Hepatocelular

O cancro primário do fígado é o sexto cancro mais comum a nível mundial, ocupando o terceiro lugar no que respeita a mortalidade, apenas ultrapassado pelos cancros do pulmão e estômago. A ele estão associados, anualmente, o diagnóstico de cerca de 600.000 novos casos, dos quais 82% se encontram em países em desenvolvimento (Chuang et al, 2008), e a morte de cerca de 550 000 pessoas (Bosch et al, 2004). O mau prognóstico associado a este tumor faz com que o número de mortes seja semelhante ao de novos casos.

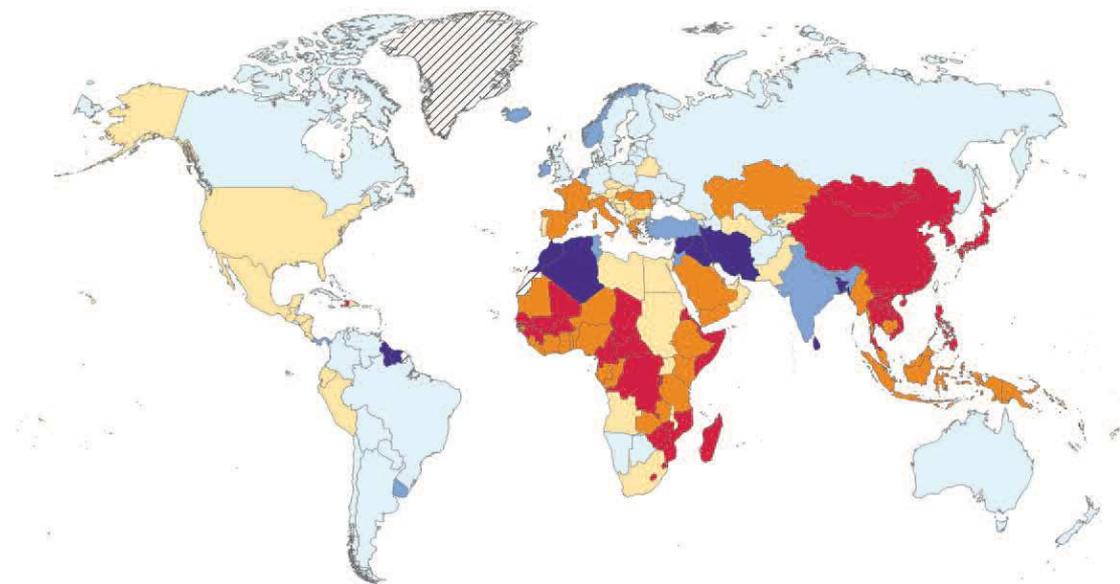


Figura 1 – Taxas de Incidência do Cancro do Fígado, no género masculino, em várias regiões do mundo (Retirado de Global Câncer, Facts & Figures, 2007).

Na maioria dos países, o CHC corresponde a 75-90% dos cancros primários do fígado.

Existe uma grande variabilidade geográfica relativamente à sua distribuição, sendo a maior parte do fardo (> 80% dos casos) suportado pelo Sudeste da Ásia e África

Subsaariana, sendo que a China, por si só, contribui com mais de 50% do total dos casos. A exceção diz respeito às Filipinas e Tailândia, onde o Colangiocarcinoma intra-hepático é mais comum. A América do Norte e América do Sul, Norte da Europa e Austrália, têm baixas incidências de CHC, enquanto o Centro e Sul da Europa detêm incidência intermédia. Contudo, existem muitas regiões do globo onde a incidência de CHC é, ainda, desconhecida.

O seu aumento no Japão teve início em meados da década de 70, e manteve-se até à década de 90, facto atribuído, principalmente, à infecção crónica pelo VHC. Este aumento teve início na década de 20, com o tratamento da infecção por *Schistosoma japonicum* (1921), e subiu significativamente após a Segunda Guerra Mundial, com o uso generalizado da anfetamina parenteral, sofrendo nova amplificação com a massificação das transfusões sanguíneas e diversos procedimentos médicos parenterais durante os anos 50 e 60. Contudo, no início da década de 90, o tratamento da infecção crónica por VHC com Interferão foi responsável pelo decréscimo da taxa de incidência deste tumor no país (Tanaka et al, 2008).

Nas últimas décadas, existe uma tendência generalizada para a diminuição da incidência do CHC nas zonas de elevado risco, enquanto nos países Ocidentais desenvolvidos a tendência é para esta aumentar. A razão destas mudanças não se encontra ainda bem definida, mas poderá estar relacionada com a massificação dos programas de vacinação contra a Hepatite B nos países de alto risco, nomeadamente no Sudeste da Ásia, e com o aumento da infecção por VHC nos países de baixo risco (Gomaa et al, 2008).

De um modo geral, e para todas as populações, a incidência do CHC aumenta com a idade, com um pico acima dos 65 anos, e sendo raro antes dos 50 anos, embora nas últimas 2 décadas tenha sido notada uma tendência para um diagnóstico em indivíduos

cada vez mais jovens. Para uma dada região, o pico etário tende a relacionar-se inversamente com a frequência do tumor, ou seja, é mais precoce em áreas de elevada incidência e mais tardio em áreas de baixa incidência, como os países Ocidentais (Leong et Leong, 2005). O pico etário de diagnóstico do tumor é, nos homens, cerca de 5 anos mais precoce que nas mulheres.

De um modo geral, tanto as taxas de incidência como as de mortalidade são mais elevadas no género masculino que no feminino, e o ratio entre homem e mulher é de cerca de 2-4:1. Este predomínio masculino tendo a ser mais notório nas zonas de baixo risco, e a diminuir nos países de alto risco para este tipo de tumor (Schütte et al, 2009).

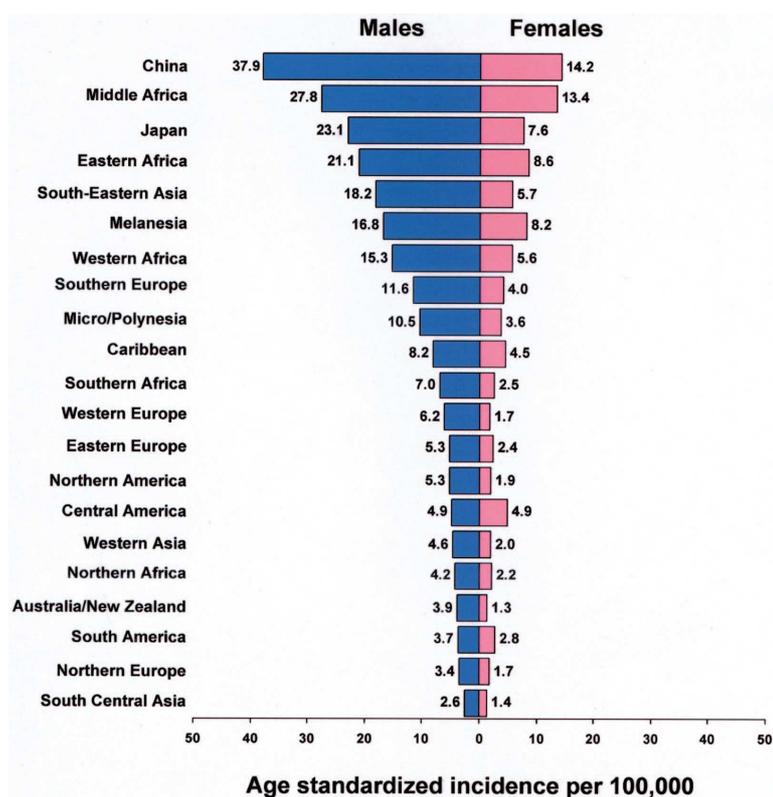


Figura 2 – Incidência do CHC em várias regiões do mundo, no género masculino e feminino. (Retirado de Global Câncer Statistics, Parkin et al, 2002).

O CHC é o 5º cancro mais comum no homem e o 8º na mulher. Segundo o relatório da WHO de 2004, da totalidade de casos deste tumor, 71% verificou-se nos homens. Os motivos não são ainda completamente compreendidos, mas tal pode ser parcialmente explicado pela maior exposição a factores de risco específicos no sexo masculino, como as infecções por VHB e VHC, o consumo de álcool e tabaco, e o maior armazenamento de ferro no organismo. Factores hormonais e genéticos podem também influenciar a distribuição etária do tumor, embora tal não se encontre ainda comprovado.

A incidência do CHC entre pessoas de diferentes etnias que habitam numa mesma região é muito variável, o que pode estar associado com a exposição a vários factores de risco, mas também com uma eventual susceptibilidade genética. Entre 2000-2005 foi registado, nos Estados Unidos, um aumento da incidência em indivíduos de meia-idade de ascendência hispânica, afro-descendente e caucasiana (Altekruse et al, 2009). Isto foi explicado por uma emergência do VHC durante o mesmo período, embora o aumento da imigração a partir de países endémicos para o VHB possa também ter sido relevante. Outros países ocidentais registaram tendência semelhante (Itália, Reino Unido, Canadá, Austrália), especialmente entre imigrantes de zonas com elevada prevalência para o tumor, como a África Subsaariana e certas zonas da Ásia (Gomaa et al, 2008).

As taxas de sobrevivência associadas ao CHC são baixas, sem diferenças significativas relativamente a áreas de elevado ou de baixo risco. Entre 1992-2004, as taxas de sobrevivência aos 2 e aos 4 anos duplicaram, à medida que mais doentes foram diagnosticados com doença localizada e/ou assintomática, e foram sujeitos a tratamento intensivo. Contudo, a taxa de sobrevivência ao primeiro ano permanece inferior a 50% (Altekruse et al, 2009). A taxa de sobrevivência aos 5 anos permanece também baixa, tendo sido de 8% nos Estados Unidos entre 1988-2001, 9% na Europa entre 1995-1999 e 5% nos países em desenvolvimento no ano de 2002 (Chuang et al, 2008).

Factores de risco

É pouco provável que o CHC resulte de um único agente causal, sendo bastante mais provável que resulte de um mecanismo complexo, envolvendo interações entre diversos factores etiológicos. Como em muitos outros processos carcinogénicos, assume-se que possa existir um contributo de factores genéticos e ambientais.

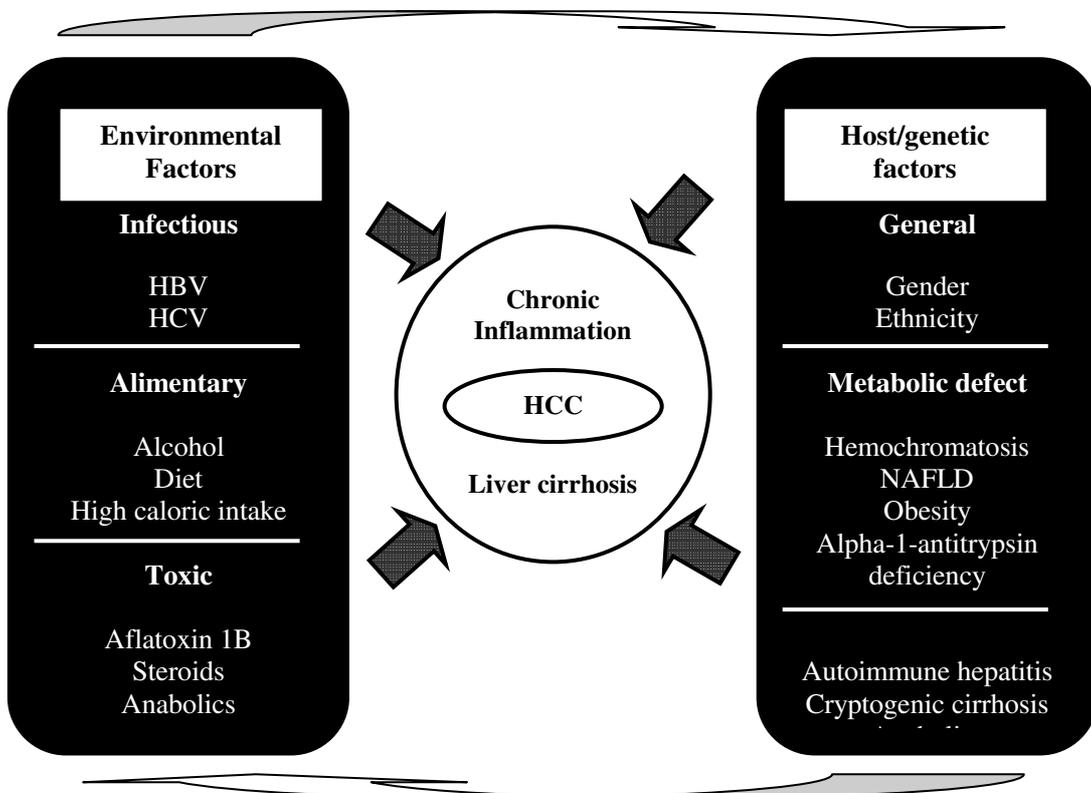


Figura 3 – Factores de risco para desenvolvimento de CHC (Adaptado de Schutte et al, 2009).

O principal factor de risco isolado para desenvolvimento de CHC é a cirrose hepática, presente em 70-90% dos casos do tumor (Schütte et al, 2009). A causa subjacente à cirrose afecta, de forma significativa, o risco de desenvolver CHC. De um modo geral,

todos os factores de risco que conduzem a CHC no contexto de uma cirrose também o podem fazer quando o nível de hepatotoxicidade induzida não é suficiente para provocar cirrose, mas o efeito carcinogénico é suficientemente forte para induzir malignização dos hepatócitos.

A relevância etiológica dos factores genéticos reveste-se ainda de muitas incertezas, tendo sido alvo de diversos estudos recentes, cujos resultados se revelaram, até agora, pouco conclusivos. Algumas aberrações cromossómicas são frequentemente encontradas em associação com o CHC, nomeadamente amplificações dos cromossomas 1q, 8q, 6p e 17 q, bem como perdas cromossómicas nos cromossomas 8p, 16q, 4q, 17p e 13 q (Teufel et al, 2007). Estas regiões cromossómicas contêm elementos-chave na hepatocarcinogénese, como os genes supressores tumorais p53 (cromossoma 17p) ou o Rb (cromossoma 13q). Contudo, não existem ainda dados suficientes acerca da relação entre estas aberrações cromossómicas e a evolução clínica da doença. É também reconhecido um maior risco de desenvolver CHC em algumas doenças genéticas, como é o caso, principalmente, da Hemocromatose Hereditária (com a deposição hepatocitária excessiva e patológica de ferro), mas também da Doença de Wilson e do Défice de α -1 Antitripsina, bem como de algumas alterações genéticas no controlo da metilação do DNA (Yu et al, 2008), e é provável que estas modificações genéticas e epigenéticas, quando combinadas com factores envolvidos na destruição e regeneração crónica do hepatócito, possam conduzir à lesão neoplásica hepática (Leong e Leong, 2005).

Os principais factores de risco ambientais reconhecidos são as infecções crónicas pelo VHB ou VHC, que se presume responderem por cerca de 75% dos casos de CHC a nível global (Schütte et al, 2009), de tal modo que, em 1994, a IARC classificou estes

agentes virais como carcinogénios em humanos. Nestes doentes, a infecção aumenta o risco de CHC em cerca de 20 vezes.

A infecção crónica por VHB, que afecta cerca de 5% da população mundial, é, de longe, o factor de risco mais importante para CHC. Exceptuando o Japão, a infecção crónica por este vírus é responsável por mais de 80% dos casos deste tumor, e pela esmagadora maioria dos casos de cirrose hepática em zonas de alto risco como a Ásia ou a África, onde a infecção é maioritariamente adquirida muito cedo, no período perinatal ou na fase inicial da infância. Contudo, a relevância do VHB como factor de risco para CHC está a diminuir, principalmente devido à introdução da vacina em 1982. Em Taiwan, por exemplo, esta medida profiláctica foi responsável por um declínio gradual da incidência de CHC entre 1981 e 1994 (Chang et al, 1997). No entanto, por razões logísticas e económicas, nem sempre é fácil a instituição desta medida profiláctica nos países pobres.

A infecção crónica por VHC, que afecta cerca de 3% da população mundial, assume um papel cada vez mais proeminente no desenvolvimento de CHC em zonas de baixo risco, nomeadamente nos países ocidentais onde, por sua vez, a infecção pelo VHB é pouco prevalente. A maior parte dos doentes tornou-se portador no período de maior incidência da infecção, entre 1960-1980, principalmente devido a um aumento do consumo abusivo de drogas intravenosas e a transfusões sanguíneas contaminadas, pelo que se espera um pico de incidência de CHC associado ao VHC nos próximos anos (Wong et al, 2000). Nos países Ocidentais, a doença hepática alcoólica e a infecção por VHC representam, isoladamente ou em associação, mais de 2/3 de todos os casos de doença hepática, de etiologia neoplásica ou não (Jee et al, 2004). A excepção é feita para o Japão, uma área de alto risco onde o VHC parece ser o principal agente causal de CHC.

Também a exposição dietética a toxinas ambientais está comprovadamente associada a CHC, nomeadamente às aflatoxinas, dentro das quais a aflatoxina B1 é considerada a mais potente indutora de carcinogénese. O seu metabolismo hepático produz intermediários capazes de interagir com o DNA celular e de produzir mutações no gene supressor tumoral p53, desencadeando, desta forma, o processo carcinogénico. Esta micotoxina é elaborada pelo fungo *Aspergillus*, que coloniza diversas culturas agrícolas em zonas com um clima húmido favorável. As aflatoxinas encontram-se frequentemente como contaminantes de alimentos como os cereais, os legumes e os amendoins, podendo surgir também no leite de animais que consomem alimentos infectados. A contaminação alimentar por esta toxina é comum em zonas do globo com elevada prevalência para a infeção pelo VHB, pelo que alguns estudos prospectivos em Shanghai, na China, comprovaram um efeito sinérgico entre os dois factores de risco (Qian et al, 1994).

O álcool é uma outra causa significativa de cirrose hepática nos países Ocidentais, podendo contribuir para 15 a 45% dos casos de CHC nesta área geográfica (Naugler et al, 2008). Por exemplo, nos Estados Unidos, o abuso de álcool é 5 vezes mais prevalente que a infeção por VHC, podendo ser um carcinogénio mais importante que a infeção pelo vírus hepatotrópico. Contudo, existe uma notória dificuldade em estabelecer uma separação entre os efeitos do álcool e os do VHC, sendo aceitável que, nestes países desenvolvidos, um possível sinergismo entre os dois factores de risco tenha um papel fulcral na promoção da cirrose e da hepatocarcinogénese. Uma abordagem mais exaustiva em relação ao papel desempenhado pelo álcool e pelos factores dietéticos, acerca do qual se debruça este artigo de revisão, é realizada mais adiante.

Os estudos mais recentes são congruentes em afirmar a obesidade e a Diabetes Mellitus como factores de risco importantes para CHC, embora a relação temporal entre estas condições permaneça desconhecida. Os indivíduos obesos, (especialmente os que apresentam um IMC >35) apresentam um risco relativo de 4.52 para o desenvolvimento deste tumor, relativamente à população não obesa, e os doentes diabéticos têm um risco 2 vezes maior que o da população não diabética (El Serag et al, 2004). Estes factores de risco assumem um papel cada vez mais relevante, tendo em conta a verdadeira epidemia de diabetes/obesidade com que as sociedades desenvolvidas se confrontam actualmente.

Também recentemente, a Doença hepática não alcoólica foi apontada como factor de risco, sendo reconhecido que 0,5% dos indivíduos com esta doença desenvolvem CHC (Adams et al, 2005).

Em países com um consumo moderadamente elevado de álcool e níveis intermédios de infecção por VHB e VHC (como é o caso do Sul da Europa), estes 3 últimos factores de risco referidos (Obesidade, Diabetes Mellitus e Doença hepática não alcoólica) respondem por cerca de 85% dos casos de CHC, deixando pouco espaço para outras possíveis causas (Donato et al, 2006).

Vários estudos implicaram o fumo do tabaco como agente de risco indutor de hepatocarcinogénese. Contudo, devido à forte correlação entre o tabaco e o álcool em todas as populações nas quais esses estudos foram implementados, os dados epidemiológicos resultantes são considerados inconclusivos.

Outros factores ambientais como a sobrecarga dietética de ferro, os contraceptivos orais, o arsénio ou certas radiações, têm sido associados a CHC, sem que os estudos realizados até à data tenham revelado resultados conclusivos.

Ainda que muitos estudos epidemiológicos se tenham debruçado sobre estes e outros factores de risco, a exploração do potencial sinergismo dos seus efeitos combinados foi

ainda alvo de escassa exploração, especialmente devido a limitações impostas pelo tamanho das amostras populacionais necessárias para uma rigorosa extrapolação de resultados. Contudo, os estudos aplicados a pequenas amostras populacionais são concordantes em afirmar que, quando presentes simultaneamente, muitos destes factores de risco têm um efeito multiplicativo entre si, e não meramente aditivo. Num dos maiores estudos realizados até à data sobre o tema, o Los Angeles Non-Asian HCC Study, os resultados mostraram um efeito sinérgico entre o consumo de álcool, as hepatites virais (VHB e VHC) e a Diabetes no desenvolvimento de CHC em indivíduos com exposições conjuntas (Yuan et al, 2004). Também Donato F. observou que, para um mesmo nível de ingestão de álcool, o risco de CHC era maior nos doentes com infecção por VHC, seguindo-se os doentes infectados com o VHB e, finalmente, os doentes sem infecção por vírus da hepatite (Donato et al, 2002).

O mecanismo biológico no qual se baseia este sinergismo entre factores de risco é ainda mal compreendido, e carece de mais estudos.

O sinergismo entre factores com substancial relevância clínica em termos de saúde pública, como a infecção por VHB e VHC, o tabaco e o álcool, tem sido, apesar de tudo, mais enfatizado em diversos estudos, devido ao facto de possibilitarem a identificação de indivíduos de alto risco. Contudo, até à data, não têm revelado evidências conclusivas.

Epidemiologia do consumo de álcool

A WHO estima que existem cerca de 2 bilhões de pessoas consumidoras de álcool em todo o mundo, e que 76.3 bilhões têm o diagnóstico de distúrbios associados ao álcool. Anualmente, a nível global, o álcool é responsável por cerca de 1,8 milhões de mortes. O seu consumo tem consequências sociais e em termos de saúde das populações, estando estas associadas à ingestão abusiva (intoxicação), à dependência crónica e a múltiplos efeitos bioquímicos por ele induzidos no organismo, responsáveis por doenças agudas, sub-agudas e crónicas.

Algumas regiões desenvolvidas da Europa apresentam as mais elevadas taxas de consumo de álcool. Contudo, no Leste da Europa e Ásia Central, verificam-se níveis particularmente elevados de ingestão alcoólica, sendo que nestas áreas há uma percentagem considerável de casos não relatados e não diagnosticados, pelo que pensamos que os dados existentes constituem, apenas, a ponta do iceberg.

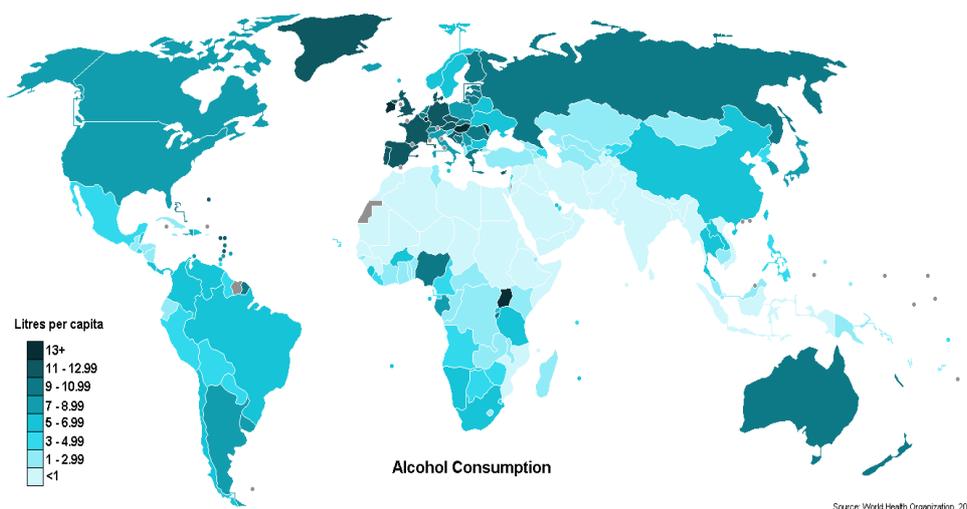


Figura 4 - Consumo de álcool a nível mundial, em litros *per capita*. (Retirado de WHO – Global Report on Alcohol, 2008).

Na lista dos consumidores de álcool segue-se o continente Americano, onde países com bons índices socioeconómicos apresentam taxas de ingestão mais elevadas que os países mais pobres.

O aparente declínio no consumo global de álcool mascara diferenças regionais de substancial preocupação do ponto de vista da saúde. À excepção dos países maioritariamente muçulmanos, verifica-se uma certa tendência no sentido da harmonização dos níveis de consumo, com uma diminuição nos países desenvolvidos, que têm taxas de consumo elevadas, e um aumento nos países em desenvolvimento, que apresentam taxas de consumo mais baixas.

Este facto coincide com outra tendência observada, a de um aumento da ingestão de álcool em países com uma prosperidade económica em crescimento. É o que se tem verificado, na última década, em países do Sudeste da Ásia e da região do Pacífico Ocidental, reflectindo, provavelmente, o desenvolvimento económico, as estratégias de marketing mais agressivas relativamente às bebidas alcoólicas e o aumento do poder de compra dos consumidores.

Na Europa, nos últimos anos, o nível relativamente estável de consumo tem sido mantido à custa de uma diminuição substancial da ingestão de álcool em alguns países do Sul da Europa e um dramático aumento em outros.

A região Europeia (EURO), a região Africana (AFRO), e a região das Américas (AMRO) atingiram o seu pico de consumo aproximadamente ao mesmo tempo, no início da década de 80, apesar de o nível de consumo ser muito maior na região Europeia. A região mediterrânica Este (EMRO) mantém um consumo baixo e estável. As duas regiões que mostram aumentos contínuos e recentes do consumo são a região do Sudeste Asiático (SEARO) e do Oeste do Pacífico (WPRO).

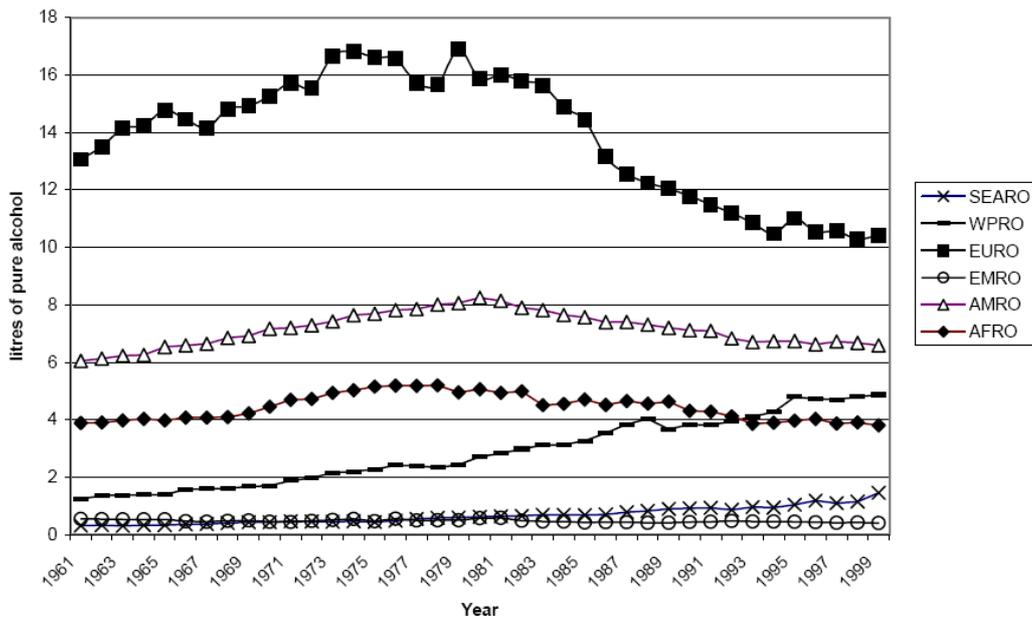


Figura 5 - Consumo médio de álcool *per capita* no adulto, nas regiões da WHO, entre 1961-1999 (Retirado de WHO – Global Status Report on Alcohol 2004).

Estudos levados a cabo em vários países coincidem em demonstrar que o consumo de álcool tem uma distribuição pouco uniforme nas populações consumidoras, sendo principalmente ingerido por uma pequena minoria de indivíduos. Cerca de metade da ingestão total de álcool fica a cargo de apenas 10% da população, que apresenta, geralmente, hábitos pesados de consumo.

À exceção do caso particular do Leste da Europa e Ásia Central, de um modo geral, os riscos associados ao aumento do consumo de álcool *per capita* são mais alarmantes nos países pobres que nos ricos, talvez por naqueles não se encontrarem implementadas políticas de saúde pública adequadas.

Relativamente à comparação entre géneros, a esmagadora maioria dos estudos revela que os homens bebem com maior frequência, em maior quantidade, atingindo mais facilmente níveis próximos dos de intoxicação alcoólica. As taxas de abstenção são

maiores para o género feminino (65%) que para o masculino (45%). Assim, a morbimortalidade associada ao alcoolismo é mais acentuada no género masculino. Este fenómeno parece ter ainda maior relevância nos países com baixos índices socioeconómicos, como por exemplo a China, onde cerca de 95% do consumo total de álcool ocorre nos homens. Simultaneamente, e a par de outros exemplos como o do tabaco, a percentagem de mulheres que ingere álcool é crescente em muitas sociedades, particularmente nas faixas etárias mais jovens.

Não subsistem dúvidas em relação ao facto de existirem danos físicos, mentais e sociais associados ao consumo de álcool. Ele afecta praticamente todos os órgãos do organismo, e, numa série de meta-análises recentes, a sua ingestão foi associada a cerca de 60 tipos diferentes de doenças. Contudo, pouco se sabe ainda acerca do nível de risco individual associado à quantidade de álcool ingerido, a diferentes padrões de consumo e ao efeito de diferentes contextos sociais.

No que respeita à preferência pelo tipo de bebida alcoólica, existem países maioritariamente consumidores de vinho, de cerveja ou de bebidas espirituosas. Entre os países com maior consumo de cerveja estão a maioria dos países europeus e alguns países africanos. Os maiores consumidores de vinho são precisamente os países europeus que mais o produzem. Os países com maior consumo de bebidas espirituosas encontram-se no Leste da Europa, Ásia e algumas ilhas.

Na Europa, este padrão de preferência tem sofrido alterações recentes, com o consumo de cerveja a aumentar, o de vinho a diminuir, e o de bebidas espirituosas mantendo-se relativamente estável. Também os países não produtores de vinho consomem cada vez mais vinho, e os que o produzem estão cada vez mais abertos à ingestão de outras bebidas alcoólicas.

Table 4: Top 20 countries with highest beverage-specific adult per capita consumption

Beer		Wine*		Spirits	
Country	APC	Country	APC	Country	APC
Czech Republic (the)	9.43	Luxembourg	9.43	Republic of Moldova (the)	10.94
Ireland	9.24	France	8.38	Reunion	8.67
Swaziland	7.49	Portugal	7.16	Russian Federation (the)	7.64
Germany	7.26	Italy	6.99	Saint Lucia	7.27
Austria	6.42	Croatia	6.42	Dominica	7.20
Luxembourg	6.16	Switzerland	6.23	Thailand	7.13
Uganda	6.14	Argentina	5.63	Bahamas (the)	7.05
Denmark	6.02	Spain	5.07	Latvia	6.62
The United Kingdom	5.97	Bermuda	4.95	Haiti	6.46
Belgium	5.90	Greece	4.78	Belarus	6.34
Venezuela	5.69	Denmark	4.57	Lao People's Democratic Republic	6.09
Lithuania	5.53	Austria	4.47	Bosnia and Herzegovina	6.03
Slovakia	5.34	Hungary	4.47	Saint Vincent and Grenadines	5.98
Australia	5.20	Uruguay	4.35	Dem. People's Republic of Korea	5.48
Croatia	5.16	Germany	3.38	Slovakia	5.44
Netherlands Antilles	4.96	Romania	3.37	Grenada	5.06
Netherlands (the)	4.91	Chile	3.25	Lithuania	4.92
Finland	4.89	French Polynesia	3.10	Azerbaijan	4.66
United Republic of Tanzania	4.85	Bulgaria	3.05	Kyrgyzstan	4.61
Gabon	4.77	Republic of Korea (the)	2.99	Czech Republic (the)	4.41

Tabela 1 – Lista dos 20 países com o maior consumo de cada categoria de bebida alcoólica, utilizando o consumo *per capita* do adulto (APC) em litros de álcool puro para cada tipo específico de bebida. (Retirado de WHO, Global Status Report on Alcohol 2004)

De acordo com o padrão de consumo, o álcool pode aumentar o risco de problemas de saúde, bem como de problemas sociais. Na perspectiva da Saúde Pública, as bebidas alcoólicas podem constituir agentes de doença e mortalidade (acidentes de viação e outros acidentes, doenças crônicas como a cirrose hepática e o cancro, e distúrbios mentais como a dependência alcoólica).

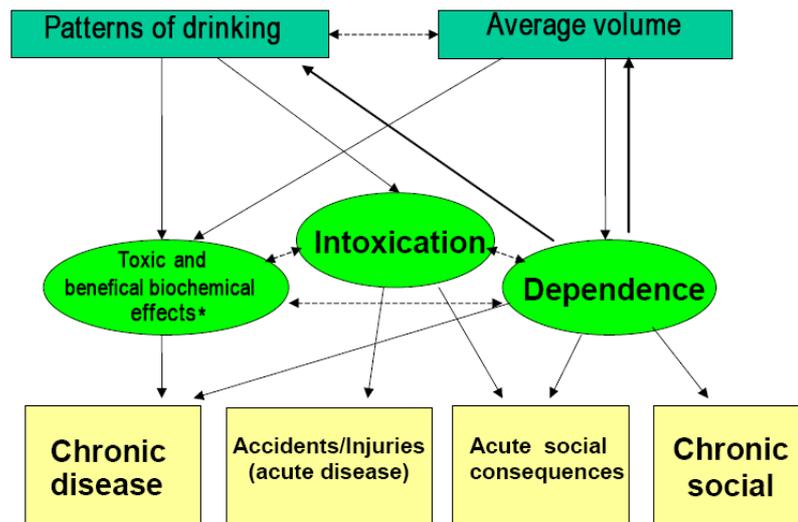


Figura 6 - Modelo do consumo de álcool e consequências a curto e longo prazo.
(Retirado de WHO, Global Status Report on Alcohol 2004)

A análise do impacto do alcoolismo numa população pode levar em conta aspectos particulares como o padrão de consumo ou a quantidade total de álcool consumida. O padrão de consumo, colocando ênfase nos episódios individuais de ingestão excessiva e no contexto no qual ocorrem estes episódios, revela-se de particular relevância como factor de risco para acidentes ou distúrbios sociais.

Já uma análise no âmbito da Saúde Pública deve levar em conta a quantidade total de álcool consumido ao longo do tempo, que é o aspecto mais importante na avaliação do risco de consequências adversas a longo prazo (como a cirrose hepática). Não deve, contudo, ignorar o padrão de consumo, já que o impacto do consumo total de álcool na morbidade ou mortalidade é parcialmente moderado pela forma como ele é ingerido individualmente, o que por sua vez é influenciado pelo seu contexto social.

Álcool e Doença Hepática Alcoólica

A DHA é a mais importante manifestação orgânica do consumo de álcool, desenvolvendo-se em 90 a 100% dos consumidores excessivos. Engloba um espectro de manifestações clínicas e alterações morfológicas que vão desde a esteatose hepática até à hepatite alcoólica, e finalmente levam à fibrose progressiva ou cirrose alcoólica.

Estudos epidemiológicos e experimentais demonstraram que o consumo de álcool promove a génese e a progressão do dano hepático. Contudo, apenas uma minoria dos consumidores excessivos apresenta doença hepática clinicamente detectável, sugerindo que outros factores, quer constitucionais quer ambientais, podem influenciar o desenvolvimento e a progressão da DHA.

A dependência alcoólica não é um factor indispensável para o desenvolvimento de DHA, e, na verdade, alguns doentes desenvolvem inclusivamente cirrose na ausência de história de dependência da substância. Também nem sempre o grau de severidade da doença se correlaciona com a quantidade de álcool ingerida, sugerindo a interferência de factores genéticos e ambientais no desenvolvimento da DHA.

Ainda que se admita uma relação dose-efeito entre a ingestão de álcool e a doença hepática por ele induzida, não existe consenso quanto ao valor a partir do qual esta relação se torna inequívoca. De facto, a maioria dos alcoólicos crónicos desenvolve esteatose hepática, mas apenas 10-35% desenvolve hepatite alcoólica e apenas 8-20% progride para cirrose (Gramenzi et al, 2006).

No que respeita aos factores genéticos, existe uma considerável variação individual, que se traduz na magnitude dos efeitos deletérios do etanol a nível hepático. Este facto está bem patente na constatação de que nem todos os consumidores crónicos ou com hábitos alcoólicos pesados desenvolvem cirrose. Estudos indicam que certos

polimorfismos a nível dos genes codificadores das enzimas que metabolizam o etanol e o acetaldeído (a ADH e a ALDH) e do Citocromo P450 (CYP2E1) podem facilitar o dano hepático e, assim, estar associados a uma maior predisposição para a dependência e sensibilidade ao álcool e para o desenvolvimento de DHA. É o exemplo dos Japoneses, que aparentam ser mais susceptíveis que outros grupos étnicos aos efeitos nocivos do álcool, visto que cerca de metade da população é portadora heterozigótica ou homozigótica do alelo inactivo da ADLH. Esta variação genética leva a um excesso de acumulação de acetaldeído após a ingestão alcoólica, e o acetaldeído encontra-se classificado como possível carcinogénio humano e indutor de doença hepática (Tanaka et al, 2008). Também polimorfismos em alguns genes reparadores do DNA e em genes codificadores de várias citocinas pró-inflamatórias (como o TNF- α) e anti-inflamatórias (como a IL-10) foram associados à DHA. Contudo, estudos mais rigorosos são necessários para confirmar estes dados.

No que respeita às co-morbilidades hepáticas, salientam-se algumas patologias que, por si só, favorecem o desenvolvimento de doença hepática e que, quando associadas à ingestão de álcool, podem potenciar a evolução para DHA. É o caso da acumulação hepática de ferro, que está tipicamente associada à ingestão crónica de etanol, mas também a doenças hereditárias como a Hemocromatose Hereditária. É também o caso da infecção por VHB e VHC. A ingestão de álcool parece acelerar a progressão da infecção hepática crónica para cirrose (Corrao et al, 1998).

No que respeita aos factores ambientais, salientam-se os défices nutricionais que estão acoplados ao consumo de álcool. A malnutrição, por si, está associada a um aumento de stress oxidativo, um dos principais mecanismos associados à hepatocarcinogénese.

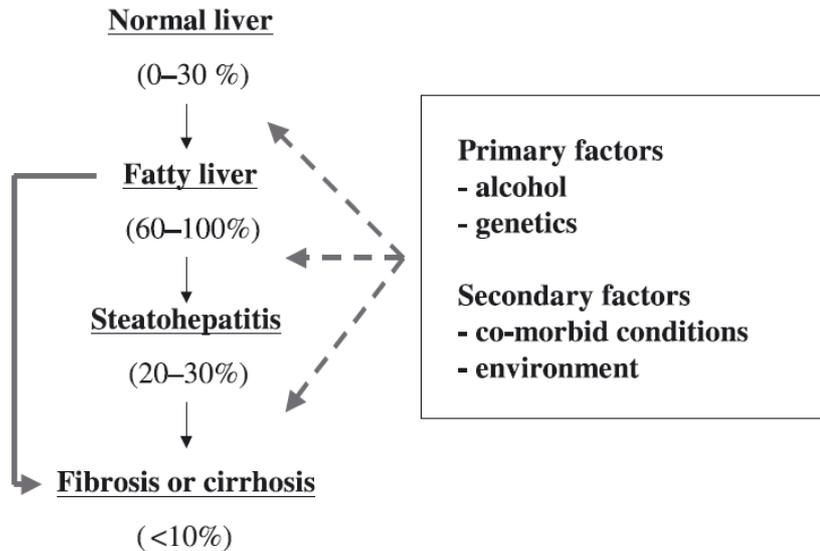


Figura 7 – Progressão da doença hepática alcoólica em doentes com hábitos pesados de consumo de álcool. Retirado de Gramenzi et al, 2006.

A fibrose hepática resulta da perpetuação dos normais processos de regeneração hepática, conduzindo à anormal produção e deposição de fibrina, com evolução para fibrose hepática. A cirrose corresponde a um estado avançado de fibrose, acompanhada por uma distorção irreversível da vasculatura hepática, embora estudos recentes refiram que a regressão da cirrose ou mesmo a sua reversibilidade são possíveis (Desmet et Roskams, 2004). A principal consequência da cirrose, para além da perturbação da função dos hepatócitos e do aumento da resistência intra-hepática, é a evolução para CHC. Ele é, actualmente, a principal causa de morte em indivíduos com cirrose compensada.

Álcool, Cirrose e Carcinoma Hepatocelular

O consumo excessivo de álcool aumenta o risco relativo de CHC, um risco que é, contudo, modesto, quando comparado com aquele associado à infecção por VHB e VHC.

Comparison between	Log-rank test	<i>P</i> -value
HCV vs HBV	2.95	0.086
HCV vs alcohol	0.11	0.743
HCV vs alcohol and HCV	2.64	0.103
HBV vs alcohol	1.50	0.220
HBV vs alcohol and HCV	0.65	0.421
Alcohol vs alcohol and HCV	1.42	0.233

Tabela 2 – Incidência cumulativa de CHC de acordo com as diferentes causas de cirrose hepática, num estudo com 967 doentes com cirrose hepática. (Retirado de del Olmo, 1998).

Não deve, no entanto, ser ignorado que o hepatocarcinoma, nos alcoólicos, se encontra frequentemente associado a estas infecções, pelo que o risco relativo nestes doentes deve ser ajustado à presença ou ausência de marcadores virais.

Não existe ainda consenso relativamente à relação dose-efeito entre a ingestão de álcool e o risco de CHC. O risco parece estar claramente aumentado entre os indivíduos que consomem em grande quantidade e que mantêm hábitos regulares a longo prazo.

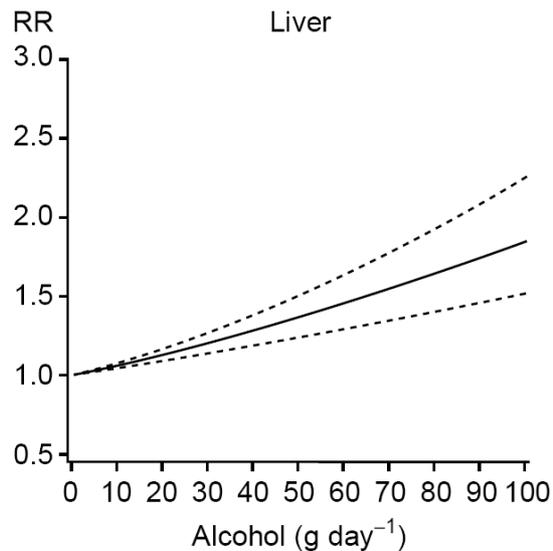


Figura 8 - Risco relativo e correspondentes intervalos de confiança de 95%, descrevendo a relação dose-resposta entre o consumo de álcool e o risco de Cancro do Fígado. (Retirado de Bagnardi et al, 2001).

Parece existir uma associação entre a quantidade de álcool ingerida ao longo do tempo e o carcinoma primário do fígado. Alguns autores referem que o risco de desenvolver CHC não se encontra aumentado abaixo de um limiar de 75g/dia (Sorensen, 1989). Um estudo-controlo de Los Angeles concluiu que indivíduos com um consumo de etanol igual ou superior a 80g/dia tinham um risco relativo para CHC de 4.2, em comparação com indivíduos com um consumo inferior a 10g/dia (Yu et al, 1983). Outro estudo reportou um aumento linear do risco de CHC com um consumo diário de álcool >60g/dia, risco este que duplicava na presença concomitante de outros factores de risco como a infecção por VHC (Donato et al, 2002). Os dados experimentais não revelam aumento de risco significativo para indivíduos com consumo de álcool moderado. Contudo, não existe, ainda, um limiar considerado seguro relativamente aos efeitos do álcool a nível hepático.

A relação entre o álcool e o CHC difere no que respeita ao género, e a predominância masculina, pelo menos nos países ocidentais, está maioritariamente associada à cirrose hepática. Isto pode simplesmente reflectir o facto de o consumo de álcool ser maior nos homens que nas mulheres, mas evidências sugerem que esta relação é mais complexa. Uma possibilidade é a de que o hiperestrogenismo, muitas vezes encontrado nos cirróticos alcoólicos do sexo masculino, possa ter algum papel na carcinogénese hepática. Existem estudos que demonstram níveis elevados de estrona em cirróticos, e um ratio estrona/testosterona elevado nos CHC que se desenvolvem a partir de cirrose (segundo Nagasue et al, 1985). Estes dados experimentais sugerem, assim, que os estrogénios promovem a carcinogénese, pelo menos em modelos animais. Outra possibilidade é a de que os sistemas enzimáticos envolvidos na activação e inactivação de carcinogénios possam ser influenciados pelo ambiente hormonal. Contudo, ainda que mais comum no homem, a mulher parece ter uma maior susceptibilidade para o dano hepático induzido pelo álcool, suspeitando-se que esse facto se deva a diferenças metabólicas básicas. Não existem, actualmente, estudos epidemiológicos suficientes acerca da relação dose-efeito entre o álcool e a hepatocarcinogénese no homem e na mulher separadamente.

Pouco se sabe também acerca do efeito específico, na doença hepática em geral e na hepatocarcinogénese em particular, de outros factores, como o tipo de bebida alcoólica consumida regularmente, a duração do consumo, a idade de início da ingestão e o tempo de abstenção alcoólica.

O consumo crónico de álcool é uma causa major de cirrose hepática, que é, provavelmente, o principal factor de risco para CHC nas populações com baixa prevalência de infecção por VHB e VHC e baixa exposição às aflatoxinas, como o são o Norte da América e da Europa. Na verdade, a epidemiologia do tumor está intimamente

relacionada com as taxas de incidência e mortalidade por cirrose hepática, visto que a maioria tem origem em fígados cirróticos. No entanto, a relação entre o CHC e o alcoolismo é difícil de avaliar em estudos epidemiológicos, pois a maioria dos tumores evolui a partir de cirrose, a qual, uma vez diagnosticada, leva uma redução da ingestão alcoólica (Aricò et al, 1994; La Vecchia et al, 1998). Além disso, o aumento da sobrevivência e redução da mortalidade por cirrose, devido a uma melhoria a nível da prevenção e tratamento desta condição nas últimas décadas, apenas veio aumentar a possibilidade de desenvolvimento de hepatocarcinoma em doentes cirróticos.

A maior parte dos casos de CHC encontram-se estatisticamente contabilizados, uma vez que dizem respeito a doentes que necessitam de cuidados médicos e que, como tal, são admitidos numa unidade de tratamento adequada. Isto não acontece na cirrose alcoólica, pois uma percentagem considerável dos doentes é assintomática, e, como tal, é provável que a prevalência da doença possa ser, actualmente, subestimada.

Ainda não são completamente conhecidos os mecanismos que estão na base da relação entre a cirrose e a hepatocarcinogénese.

Uma das hipóteses é a de que a cirrose, por si mesma, possa constituir uma lesão pré-maligna, ou seja, que a hiperplasia seja precursora da neoplasia, na ausência de qualquer outro factor de risco adicional. Contudo, se este mecanismo fosse universalmente operativo, teria sido encontrada uma correlação entre a distribuição geográfica da cirrose e a do CHC. Tal não acontece, como por exemplo no Norte da Europa, onde este tumor tem baixa incidência, mas a cirrose alcoólica é comum. Além disso, vários estudos Europeus e Norte-americanos recentes sugerem que o aumento da incidência de CHC no mundo ocidental parece ser independente da cirrose, o que questiona a linearidade entre os 2 factores, e faz supor que o papel da cirrose pode ir mais além que o de uma simples lesão pré-maligna.

Outra hipótese alternativa é a de que a cirrose possa actuar como um potente agente promotor na presença de outros factores hepatocarcinogénicos virais ou químicos. Deste modo, em células hepáticas já sujeitas a um estímulo prévio, o desenvolvimento de nódulos hiperplásicos que inevitavelmente acompanha a cirrose pode actuar como agente promotor de carcinogénese. A elevada associação da infecção por VHC com o CHC, no contexto da cirrose alcoólica, é compatível com esta hipótese.

Contudo, o facto de que nem todos os cirróticos desenvolvem CHC sugere que factores ambientais podem ter um papel importante na determinação de quais os doentes com doença hepática crónica que desenvolvem o tumor.

Mecanismos de hepatocarcinogénese induzida pelo álcool

O mecanismo de indução e evolução do CHC não difere substancialmente do mecanismo sequencial de carcinogénese da maioria dos tumores. A emergência de neoplasia exige a presença de vários elementos, incluindo a aquisição de auto-suficiência dos sinais de crescimento celular, insensibilidade aos sinais de inibição desse mesmo crescimento, fuga à apoptose, potencial replicativo ilimitado, invasão tecidual, metastização à distância e angiogénese.

Pensa-se que a hepatocarcinogénese seja um processo de vários passos, ao longo dos quais nódulos displásicos se desenvolvem geralmente em um fígado cirrótico, evoluindo posteriormente, e devido à acumulação de mutações genéticas, para CHC. Este é o modelo actualmente mais consensual, tendo como base as mutações do material genético e a proliferação hepatocitária descontrolada.

O mecanismo exacto da carcinogénese associada ao etanol permanece ainda obscuro. Experiências com modelos animais mostraram que roedores com uma exposição crónica ao álcool não desenvolviam mais cancros que os animais do grupo controlo, sugerindo, assim, que o etanol, por si, não é directamente carcinogénico (Ketcham et al, 1963). Os resultados de muitos estudos suportam o conceito de que o álcool é um co-carcinogénio ou um promotor do tumor, mas não um carcinogénio directo (Poschl et Seitz, 2004).

Como já foi referido, a maioria dos casos de CHC surge a partir de fígados cirróticos, e o principal mecanismo de hepatocarcinogénese é a inflamação crónica associada a um stress oxidativo severo.

Hepatocarcinogénese induzida pelo consumo crónico de etanol - Mecanismos
§ Produção de acetaldeído
§ Indução de stress oxidativo
§ Indução da actividade do CYP 2E1
§ Sobreregulação das proteínas Gi e via de sinalização MAPK/ERK
§ Acumulação de ferro e stress oxidativo associado
§ Alteração do metabolismo do ácido retinóico
§ Défices nutricionais
§ Distúrbios da metilação
§ Distúrbio da função imunitária

Tabela 3 – Mecanismos de hepatocarcinogénese induzida pelo álcool.

§ Produção de acetaldeído

Após penetrar no hepatócito, o etanol é metabolizado em acetaldeído pela Álcool Desidrogenase (ADH) e pelo sistema enzimático do Citocromo P450 ou CYP2E1.

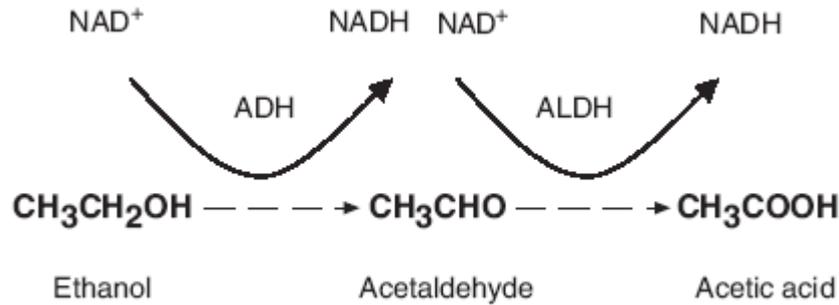


Figura 9 – Metabolismo hepático do acetaldeído. (Retirado de medscape.com).

O acetaldeído, em vários estudos *in vitro* com células Eucarióticas e Procarióticas, e estudos *in vivo* com modelos animais, mostrou ter um efeito altamente tóxico, mutagénico e carcinogénico. O acetaldeído interfere com a síntese e com o sistema de reparação do DNA, podendo favorecer assim a carcinogénese. Tem também a capacidade de se ligar rapidamente à molécula de DNA e a proteínas celulares, induzindo, por um lado, alterações morfológicas e funcionais da célula, e, por outro, uma reacção imunológica em cascata.

O metabolismo do álcool pela ADH leva ao aumento da produção de NADH, que por sua vez promove também a formação de ácidos gordos e a redução da clivagem de lípidos a nível hepático, contribuindo assim para a acumulação de gorduras no fígado (Lieber et Schmid, 1961).

O aumento dos níveis de NADH pode ainda ter um papel importante na formação do tecido de cicatrização que caracteriza a fibrose, que corresponde a uma fase mais avançada de doença hepática (Casini et al, 1991).

§ **Indução de stress oxidativo**

Um dos principais mecanismos indutores de hepatocarcinogénese é o stress oxidativo, com formação de RLOs. Os RLOs, numa fase inicial do processo, podem interagir directamente como DNA, produzindo dano de genes específicos que controlam o crescimento e diferenciação celulares. Na fase de progressão da carcinogénese, associada à exposição crónica ao etanol, conduzem à fibrose hepática. Esta resulta de um processo exacerbado de regeneração celular, caracterizado pela activação das células estreladas do fígado e consequente produção excessiva de matriz extracelular por estas células.

Além disso, os RLOs estimulam o aumento da produção de Factor de crescimento derivado das plaquetas, um potente agente mitogénico indutor também de fibrogénese. A fibrogénese acaba por conduzir à cirrose hepática.

No consumo crónico de etanol, os RLOs podem ser gerados directamente a partir da indução do CYP 2E1, a partir da peroxidação lipídica, ou por depleção dos níveis de GSH.

A geração de RLOs pelo metabolismo hepático do etanol é, por si só, capaz de induzir dano celular. Este efeito pode, contudo, ser ampliado por factores fornecedores de fontes adicionais de RLOs, como o suprimento significativo de ferro, também associado ao consumo de algumas bebidas alcoólicas como o vinho.

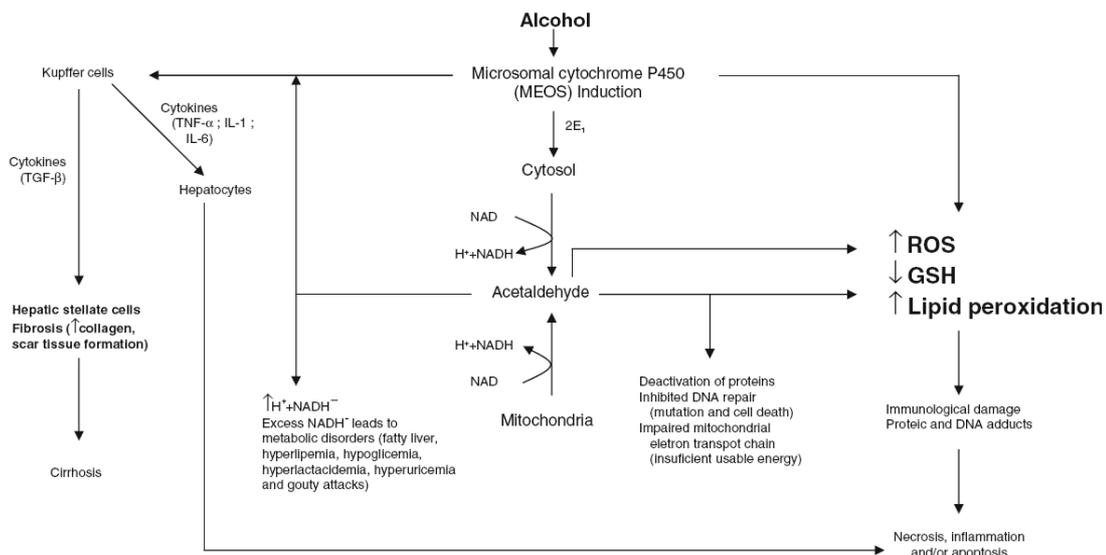


Figura 10 – Efeito do álcool na exacerbação de alguns dos efeitos tóxicos do acetaldeído e geração de stress oxidativo, caracterizado por níveis excessivos de RLOs. (Retirado de Muriel P, 2009).

§ Indução da actividade do CYP 2E1

O consumo crónico de álcool induz também a actividade hepática do CYP 2E1, aumentando a geração de RLOs dentro do hepatócito, os quais vão interagir com os lípidos das membranas celulares e desencadear, deste modo, a peroxidação lipídica. Alguns dos produtos resultantes da peroxidação lipídica são os aldeídos lipídicos chamados 4-HNE e MDA. Estes aldeídos reactivos estabelecem ligações covalentes com o acetaldeído resultante do metabolismo do etanol, resultando na formação de aductos proteicos. Estes aductos proteicos são reconhecidos como neoantigénios, e promovem uma resposta por parte do sistema imunitário que conduz os hepatócitos à morte. Por outro lado, os aductos de proteínas não são funcionais, e apresentam alterações na sua conformação que levam a uma diminuição da sua secreção, fazendo

com que o hepatócito acumule lípidos no seu interior e adquira, assim, um tamanho aumentado e um aspecto arredondado.

Além disso, o 4-HNE é conhecido por causar mutações no gene supressor tumoral p53, podendo, deste modo, desencadear a carcinogênese.

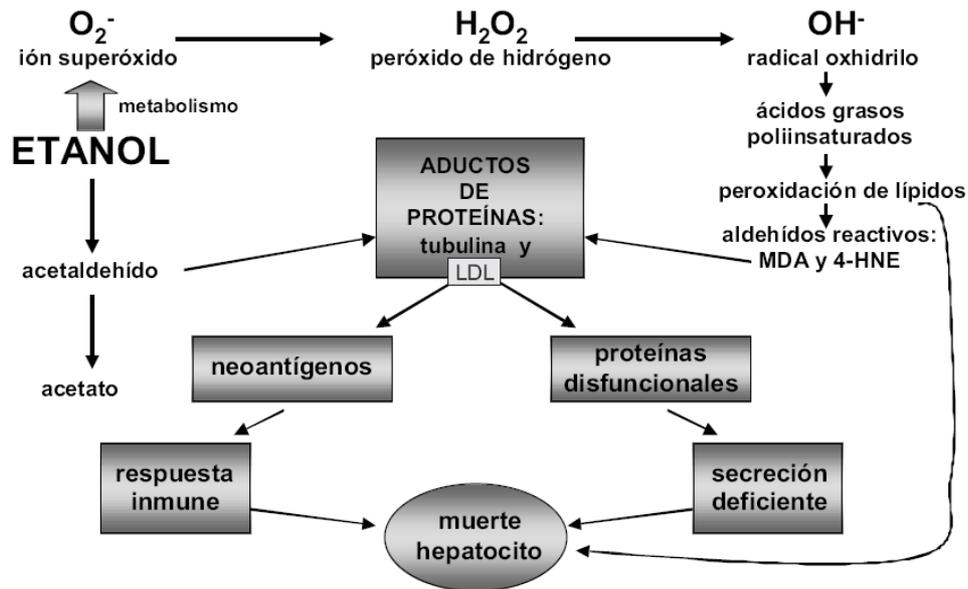


Figura 11 – Dano hepático gerado pelo Stress Oxidativo. (Retirado de Ramírez et al, 2005).

No ser humano, a extensão da indução do CYP2E1 é determinada individualmente, contudo, pode ser potenciada significativamente pela ingestão de álcool. Um estudo determinou que este aumento da actividade do CYP2E1 pode ser significativo, ao fim de apenas uma semana, com a ingestão alcoólica de 40g/dia (Oneta et al, 2002).

Por outro lado, o CYP2E1 tem também a capacidade de catalisar a conversão de vários procarcinogénios (como nitrosaminas, aflatoxinas, hidrocarbonetos policíclicos e hidrazinas) em carcinogénios, aumentando ainda mais o dano hepático.

§ Estimulação da via de sinalização MAPK/ERK

A presença de CHC está também associada à estimulação da cascata de sinalização celular MAPK/ERK, favorecendo assim a mitogénese. Estas vias de sinalização MAPK estão envolvidas numa grande variedade de actividades celulares, nomeadamente na proliferação, diferenciação e morte celular, através de eventos de fosforilação. Um dos subgrupos da via MAPK é a via ERK, activada principalmente por estímulos mitogénicos e, deste modo, relacionada com a progressão de vários carcinomas.

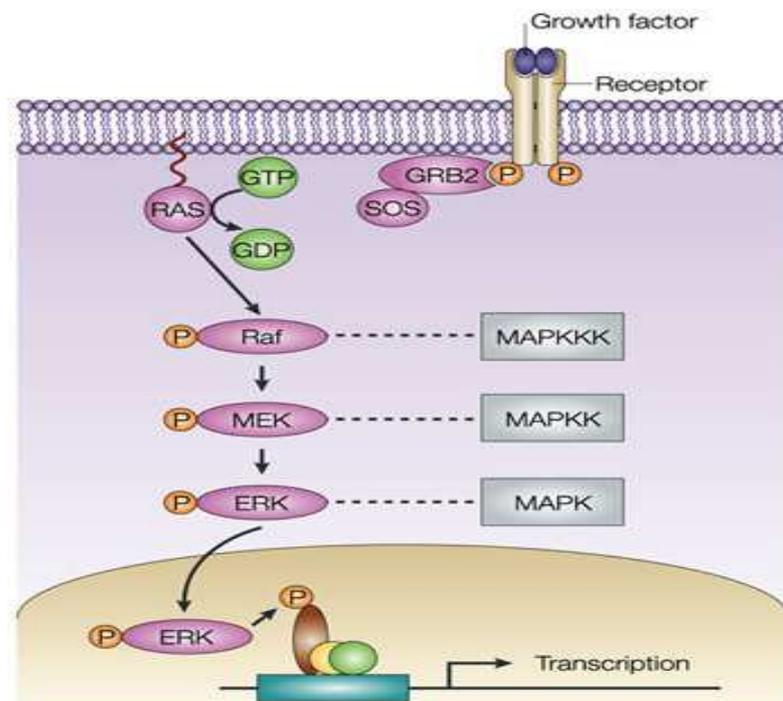


Figura 12 - Vias de sinalização MAPK. Podem ser activadas por vários estímulos, incluindo factores de crescimento, citocinas, hormonas e stress oxidativo, que se podem ligar a receptores da superfície celular, desencadeando uma cascata de fosforilação intracelular que culmina com a activação das MAPKs, que regulam a transcrição de genes no núcleo celular. (Retirado de nature.com).

O stress oxidativo é um reconhecido estímulo indutor desta via de sinalização em vários tipos de células. Deste modo, os RLOs resultantes do metabolismo do etanol conseguem estimular a via MAPK/ERK, levando ao aumento da proliferação dos hepatócitos, e favorecendo assim a carcinogénese.

§ Acumulação de ferro e stress oxidativo associado

A ingestão crónica de álcool está associada ao aumento da acumulação de ferro nos hepatócitos e nas células de Kupffer. Mesmo quantidades leves a moderadas de álcool mostraram aumentar o armazenamento hepático de ferro (Ioannou et al, 2004).

Pensa-se que este fenómeno está relacionado com uma subregulação, pelo álcool, da hormona que controla a absorção intestinal do ferro e a sua reutilização, a hepcidina.

A hepcidina, que é sintetizada no fígado e libertada na circulação, regula a homeostasia do ferro ao inibir o transportador duodenal do ferro e a sua libertação pelos macrófagos.

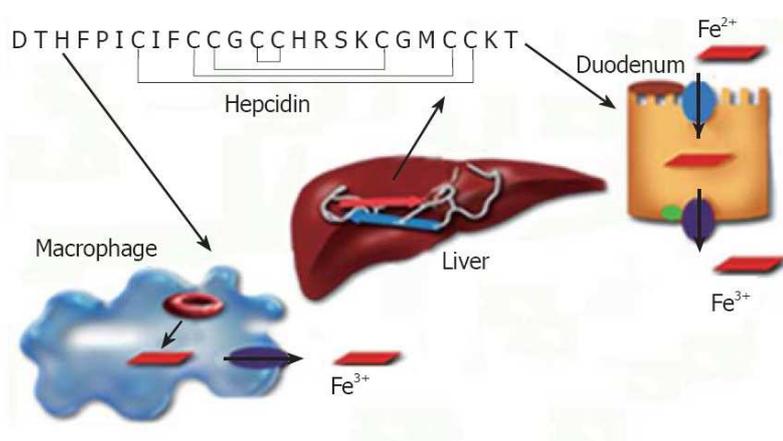


Figura 13 - Regulação do metabolismo do ferro pela hepcidina. (Retirado de Harrison-Findik DD, 2007).

A subregulação da hepcidina leva a um aumento das proteínas transportadoras de ferro no duodeno (a DMT1 e a ferroportina), aumentando assim a sua absorção intestinal. Por outro lado, o TNF- α produzido pelas células de Kupffer, devido ao stress oxidativo, também subregula a expressão da hepcidina, sugerindo que a regulação da sua expressão hepática é da responsabilidade de células parenquimatosas, bem como de células não parenquimatosas.

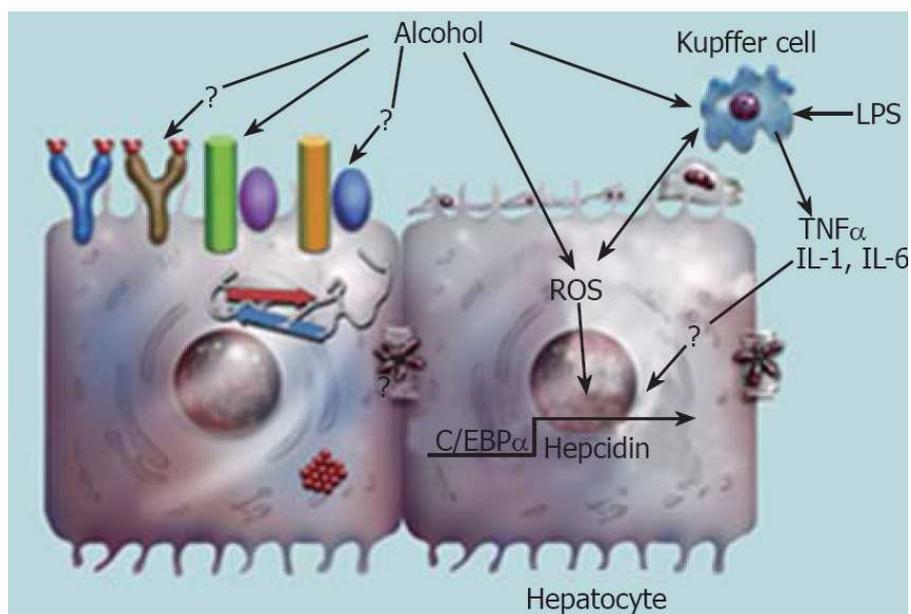


Figura 14 – Regulação da transcrição da hepcidina no fígado mediada pelo álcool. (Retirado de Harrison-Findik DD, 2007).

O metabolismo do álcool pelo CYP 2E1 pode gerar superóxidos e peróxido de hidrogénio. Este último pode reagir com o ferro ferroso (Fe^{2+}) através da Reacção de Fenton, gerando radicais hidroxilo altamente reactivos que, por sua vez, reagem com moléculas lipídicas, iniciando uma cadeia de reacções que levam à peroxidação lipídica (que, como já foi referido, gera compostos capazes de provocar mutações em genes-alvo).

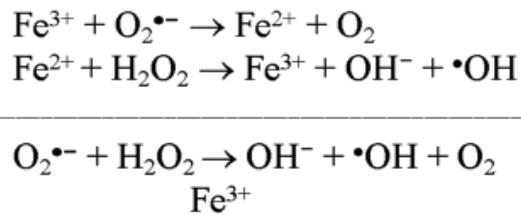


Figura 15 - Reacção de Fenton. (Retirado de scielo.br)

Por outro lado, no doente alcoólico, o excesso de ferro acumulado nas células de Kupffer hepáticas pode desencadear stress oxidativo e activar o factor de transcrição NF-kB, que pode aumentar a transcrição da citocina pró-inflamatória TNF- α , iniciando assim uma resposta inflamatória crónica que é um factor de risco para cancro.

Assim, é provável que o stress oxidativo, aliado ao consumo etílico crónico e à acumulação de ferro, possa desempenhar um importante papel na iniciação e promoção da carcinogénese (Purohit et al, 2005). Este efeito sinérgico entre o consumo de álcool e a acumulação de ferro na etiologia do CHC foi, inclusivamente, comprovado em doentes com Hemocromatose Hereditária, e em indivíduos africanos com ingestão dietética exagerada de ferro (Kew et al, 2007; Kasvosve et al, 2000).

Tanto o álcool como o ferro, individualmente, podem causar stress oxidativo e peroxidação lipídica. E, nessa medida, o álcool, ao fornecer um aporte adicional de ferro, favorece a produção de RLOs e de citocinas pró-inflamatórias, potenciando o dano hepático.

§ Alteração do metabolismo do ácido retinóico

A forma activa da vitamina A é o ácido retinóico, conhecido pela sua capacidade de controlar a proliferação, crescimento e diferenciação celulares, bem como a apoptose, pelo que uma perturbação do seu metabolismo pode tornar as células susceptíveis à carcinogénese.

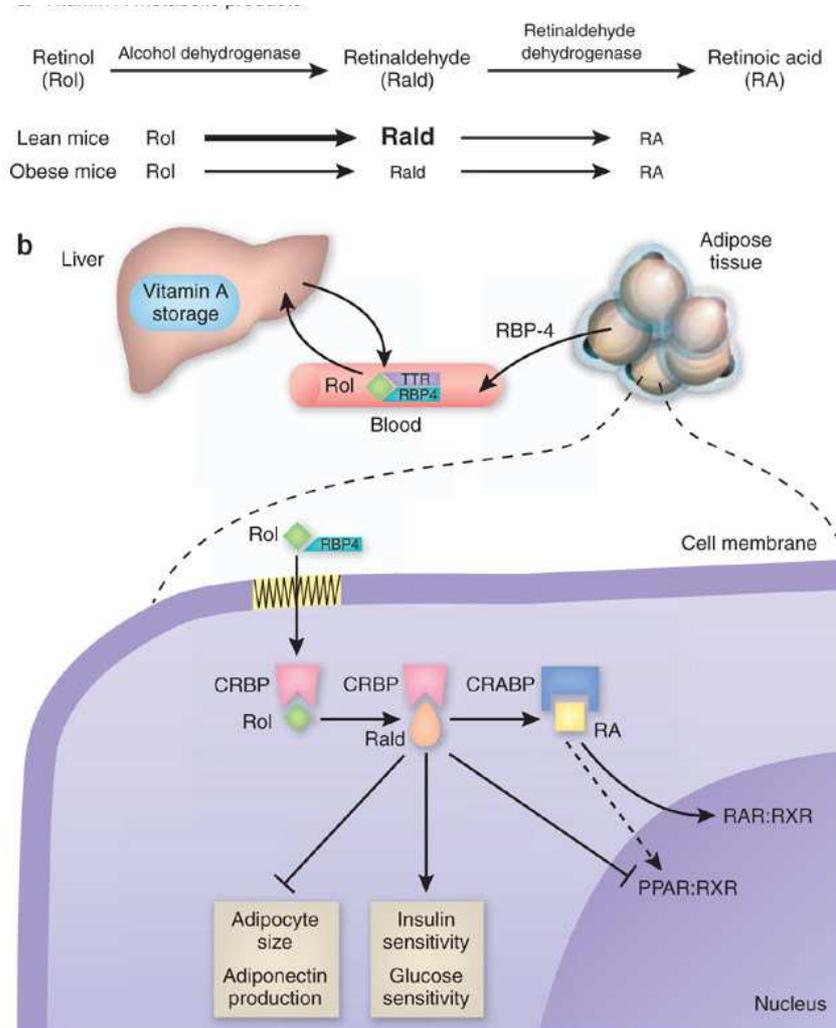


Figura 15 – o retinol é oxidado a retinal pela retinol desidrogenase, e o retinal é depois novamente oxidado em ácido retinóico pela retinal desidrogenase. (Retirado de nature.com).

Os alcoólicos geralmente apresentam níveis séricos reduzidos de retinol (Leo e Liber, 1982), que se pensa estarem relacionados com a interferência da ingestão crónica do etanol em vários aspectos do metabolismo desta vitamina. Estes aspectos são a diminuição da sua absorção, a inibição da conversão do retinol em ácido retinóico ao competir pela ADH e pela ALDH, a indução do CYP2E1 com conseqüente aceleração do seu catabolismo (Chung et al, 2001) e a mobilização da vitamina A a partir do fígado para outros tecidos. Dado que níveis hepáticos reduzidos de ácido retinóico podem favorecer a proliferação e transformação maligna dos hepatócitos por hiper-regulação da expressão do gene AP-1, esta interferência do álcool no metabolismo desta vitamina constitui um mecanismo possível através do qual a ingestão excessiva e mantida de álcool faz aumentar o risco de desenvolvimento de CHC.

§ **Défices nutricionais**

Nos doentes com hábitos pesados de alcoolismo e/ou alcoolismo crónico, existem carências nutricionais que podem contribuir para a carcinogénese. Estes doentes têm necessidades aumentadas de grupos metilo, e a deficiência dietética nestes elementos pode favorecer a carcinogénese (Stickel et al, 2002, PÖschl et Seitz, 2004). Também o défice em folatos (devido a uma diminuição da ingestão e associado à sua destruição pelo acetaldeído) contribui para a inibição do mecanismo de transmetilação, importante na regulação de genes envolvidos na carcinogénese (PÖschl et Seitz, 2004). O défice de zinco e selénio pode também contribuir para o desenvolvimento de cancro, e a carência de zinco, por si só, pode provocar distúrbios no metabolismo da vitamina A, visto ser um importante factor na conversão do retinol em retinal e na síntese e secreção hepática das proteínas transportadoras do retinol.

§ Distúrbios da metilação

A metilação do DNA é determinante no controlo da expressão de genes, pelo que a hipermetilação tem um efeito silenciador e a hipometilação um efeito potenciador a nível genético.

A hipometilação é uma consequência plausível das alterações metabólicas induzidas pelo consumo de etanol. A hipometilação de genes supressores tumorais como o p53 ou o HIC-1 diminui a sua transcrição (Kanai et al, 1999), e quando atinge oncogenes, como é o caso do c-myc ou do c-N-ras, leva à sua diferenciação e proliferação (Shen et al, 1998), favorecendo, desta forma, a carcinogénese.

Existem vários mecanismos através dos quais o álcool pode conduzir à hipometilação. Um dos mecanismos é o da interferência do consumo crónico com a ingestão, absorção e metabolismo das vitaminas B envolvidas nas reacções de transmetilação hepáticas (especialmente da vitamina B6), causando assim um distúrbio na síntese e transferência de grupos metilo (Gloria *et al.*, 1997; Stickel *et al.*, 2002). Por outro lado, o etanol reduz a actividade da metionina sintetase, que catalisa a conversão da homocisteína em metionina, através da doação de grupos metilo pelo metiltetrahidrofolato (Lieber, 1994). Por fim, os níveis elevados de acetaldeído também reduzem os níveis de glutatona mitocondrial em 50-85%, levando a disfunção mitocondrial, e aumentando assim a susceptibilidade do fígado ao dano peroxidativo induzido pela ingestão de álcool (Lieber, 1994).

§ **Distúrbio da função imunitária**

O alcoolismo crónico induz alteração das respostas imunitárias específicas e não específicas, tornando os alcoólicos mais susceptíveis a infecções e a certas neoplasias para além do CHC. Tal pode dever-se a um conjunto de factores, nomeadamente a malnutrição, as carências vitamínicas, a cirrose estabelecida e a acção tóxica do próprio etanol.

Sabe-se também que o álcool diminui a imunidade gastrointestinal, aumentando a permeabilidade intestinal a uma grande variedade de substâncias, incluindo endotoxinas bacterianas como o lipopolissacarídeo (Tilg et al, 2000), que se liga ao receptor CD14 e assim sensibiliza as células de Kupffer. Esta ligação activa o NF-kB que, por sua vez aumenta a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, entre as quais o TGF- β . Esta citocina estimula as células estreladas do fígado e induz assim a fibrose, influenciando, deste modo, o risco de cancro.

Por outro lado, alguns estudos têm focado a atenção nas células NK, implicadas no controlo do desenvolvimento e crescimento de tumores. Estes estudos revelam uma diminuição do número de células NK em indivíduos com cirrose hepática (Laso et al., 1997) e indivíduos sem doença hepática alcoólica estabelecida, mas com um problema activo de alcoolismo (Cook et al, 1991). Os mecanismos responsáveis por este fenómeno não se encontram ainda completamente esclarecidos.

Estes distúrbios da vigilância imunitária podem contribuir para o desenvolvimento de cancro, mas os mecanismos intrínsecos através dos quais este fenómeno ocorre são ainda mal compreendidos, e carecem de uma investigação mais aprofundada.

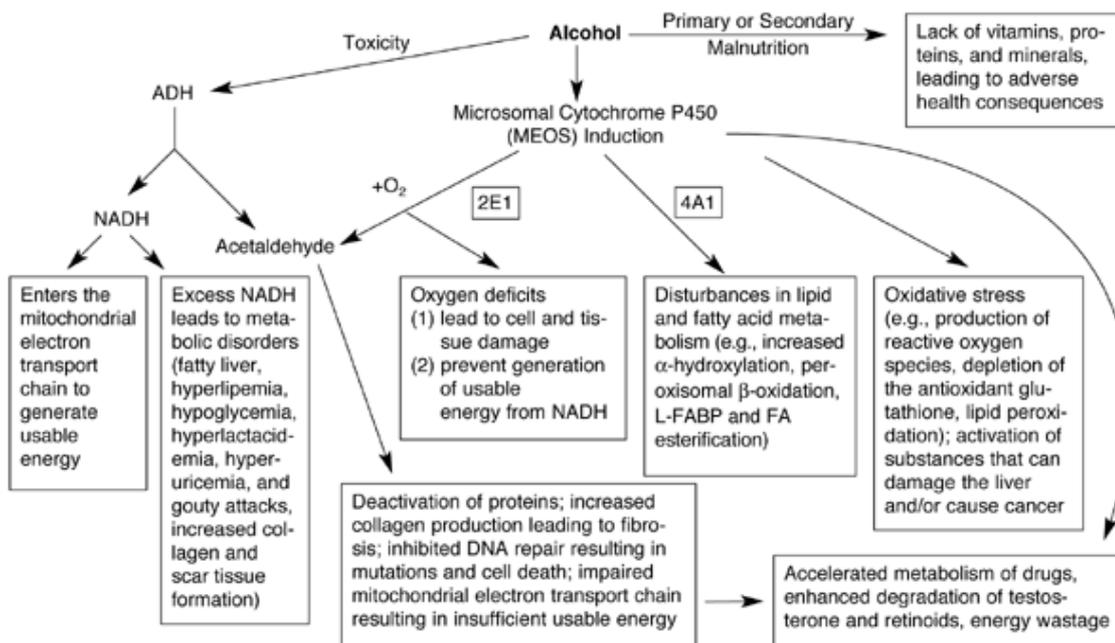


Figura 8 - Mecanismos da hepatocarcinogénese induzida pelo álcool. (Retirado de Lieber CS, 2003).

Nutrição e Carcinoma Hepatocelular

A malnutrição é comum em muitas das áreas geográficas onde a prevalência de CHC é elevada, mas este facto deve-se, com maior probabilidade, à associação com a infecção pelo VHB e à presença de hepatotoxinas nestas zonas. Com excepção da contaminação por aflatoxinas, responsável pela maior prevalência deste tumor em certos países do mundo asiático, pouco se sabe ainda acerca do impacto dos factores dietéticos na progressão da doença hepática em geral e no processo de hepatocarcinogénese em particular.

Vários estudos se debruçaram sobre a associação entre o consumo alimentar e o risco de CHC, mas focaram-se essencialmente nos carotenóides, retinóides e algumas outras vitaminas. Poucos estudos até hoje abrangeram os nutrientes de uma forma mais vasta, e

as amostras populacionais utilizadas nesses estudos foram sempre pequenas. Neste âmbito, salienta-se um estudo levado a cabo em 2000 por Kuper et al, na Grécia, e outro em 2007 por Polesel et al, em Itália, ambos no contexto da dieta mediterrânica. As conclusões a que chegaram estes estudos, contudo, não podem ser consideradas representativas de outras populações.

As doenças hepáticas são complicações conhecidas nos pacientes com Hemocromatose Hereditária, que provoca uma absorção gastrointestinal excessiva de ferro ingerido pela dieta. Estes doentes têm um risco 20 vezes superior ao da população geral para CHC. O ferro é essencial à proliferação e crescimento celular, mas pode ter efeitos deletérios quando em excesso, particularmente no fígado, o seu local preferencial de armazenamento, induzindo assim hepatotoxicidade. No estudo italiano, o consumo de ferro foi associado a um risco 3 vezes superior para CHC, reforçando a ideia de uma associação directa entre o mineral e o tumor (Polesel et al, 2007). Contudo, o risco era significativamente atenuado quando a contribuição do ferro proveniente da ingestão de vinho era removida da análise, sugerindo que o aporte de ferro proveniente do vinho pode explicar, ainda que parcialmente, o risco aumentado de cancro, pelo menos nos países com consumo elevado desta bebida alcoólica. O mesmo estudo confirmou um aumento do risco de CHC com o consumo de alimentos com elevado teor em ferro, como pão e carnes vermelhas (Talamini et al, 2006). Existem vários mecanismos possíveis através dos quais o excesso de ferro pode induzir hepatocarcinogénese. A sua redução produz espécies reactivas de oxigénio, capazes de provocar dano celular por peroxidação lipídica e de induzir a modificação de proteínas e moléculas de DNA. Por outro lado, o ferro pode contribuir, indirectamente, para a toxicidade hepática, ao reduzir a protecção fornecida pelos antioxidantes e suprimir os mecanismos de defesa. Por fim, o ferro pode promover a proliferação descontrolada das

células tumorais. Permanece incerto se o excesso de ferro está associado ao risco de cancro de forma independente, ou se actua indirectamente, induzindo primeiro doença hepática crónica como fibrose e cirrose, que se sabe serem factores predisponentes para o desenvolvimento de CHC.

No que respeita a um eventual efeito protector da dieta no risco de CHC, este foi constatado, num estudo italiano, relativamente aos PUFAs, em particular o ácido linoleico, que mostrou ter um efeito inibitório na proliferação das linhagens celulares hepatocitárias. Contudo, o estudo grego de Kuper et al não confirmou esta associação, pelo que permanece controversa.

Existem fortes evidências laboratoriais e epidemiológicas que associam os antioxidantes da dieta, especialmente os retinóides, carotenóides e o selénio, a uma protecção contra o CHC (Yu et Yuan, 2004), colocando ênfase na sua capacidade em atenuar os efeitos deletérios das exposições virais e químicas no desenvolvimento do tumor. Contudo, estes dados são muitas vezes contrariados por estudos que não encontram qualquer relação benéfica entre estes elementos e o tumor, pelo que estas associações necessitam de uma exploração mais aprofundada. Por exemplo, alguns estudos reportam uma diminuição do risco de CHC em indivíduos com níveis séricos elevados de β -carotenos (Kurahashi et al, 2009), outros não fornecem qualquer dado que suporte esta afirmação. Assim, os β -carotenos podem ser um indicador de uma dieta rica em frutos e vegetais, que, por sua vez, e segundo os estudos levados a cabo em Itália e Grécia, está inversamente associada com o risco de CHC. Além disso, como já foi referido, o efeito antioxidante dos carotenóides parece desempenhar um importante papel na prevenção da infecção pelo vírus da hepatite, podendo, desta forma, contribuir para a diminuição da hepatocarcinogénese.

Contrariamente, a vitamina C parece estar associada a um aumento do risco de CHC. Apesar da sua acção antioxidante, ela aumenta a absorção intestinal de ferro a partir da dieta. Este facto pode ser determinante para a associação desta vitamina ao aumento de risco, já que o excesso de ferro é um factor de risco reconhecido para o tumor.

Extractos de *Ginkgo biloba* mostraram também suprimir a proliferação celular dos hepatócitos em estudos nos quais foram usadas linhagens celulares humanas (Chao et al, 2004).

A investigação epidemiológica relativa ao consumo de café encontra-se ainda limitada, essencialmente, a estudos em populações do Sul da Europa (Gallus et al, 2002; Kuper et al, 2000; Montella et al, 2007), que associaram a ingestão desta bebida a uma diminuição do risco de CHC. A aplicação de análises prospectivas a outras populações é ainda escassa, no entanto, a mesma relação inversa entre o café e o risco de CHC foi confirmada por estudos recentes levados a cabo na Ásia (Inoue et al, 2005; Tanaka et al, 2007).

O estudo de Polesel et al reportou ainda uma associação inversa entre o risco de hepatocarcinoma e o consumo de açúcar que, no entanto, não foi confirmada em outras investigações. Cerca de um quarto do açúcar estava, contudo, associado ao consumo de café, o qual, como foi referido, é identificado em vários estudos como um factor de redução do risco de CHC, pelo que a associação relatada pode, no fundo, reflectir o efeito do consumo de café.

Tanto o estudo de Polesel et al como o de Kuper et al reportaram uma relação inversa entre o consumo de leite e o risco de CHC.

Muitos outros elementos dietéticos foram estudados no sentido de estabelecer uma possível associação com o risco de CHC, mas os resultados são contraditórios.

Nutrição e Alcoolismo

As bebidas alcoólicas consistem, maioritariamente, em água, etanol e quantidades variáveis de hidratos de carbono, os quais são os principais responsáveis pelo seu elevado valor calórico. O seu conteúdo em outros nutrientes como proteínas, vitaminas e minerais é negligenciável.

A perturbação nutricional do consumidor excessivo de álcool tem etiopatogenia multifactorial e apresentação variável, reflectindo a proporção de calorías obtidas a partir do consumo de álcool em relação ao aporte calórico total.

Em algumas situações, o consumo imoderado de álcool pode constituir um suplemento energético excessivo e ser assim um factor de distorção ou desvio do regime alimentar. Esta situação é comum principalmente nos países com melhores indicadores sócio-económicos, estando muitas vezes associado ao desenvolvimento de comorbilidades cada vez mais comuns nestas regiões desenvolvidas do globo, como Obesidade, Dislipidémia, Aterosclerose, Diabetes Mellitus ou Hipertensão arterial. A relação entre o álcool e a obesidade (especialmente a obesidade andróide) foi observada principalmente em mulheres, especialmente se associada a uma dieta de alto teor lipídico e à inactividade física.

Contudo, e tendencialmente, as calorías derivadas do consumo excessivo de álcool têm menor valor biológico, A oxidação no tecido hepático liberta energia (7,1 kcal/g), mas esta "energia alcoólica", ao contrário de outras fontes energéticas, não é armazenada de forma eficiente, dissipando-se como calor. O álcool é, por isso, chamado de fonte de "calorías vazias" ou não aproveitáveis bioquimicamente. Estas calorías podem ser utilizadas no metabolismo basal, mas não suscitam um valor energético dinâmico.

Esta é a razão pela qual um elevado aporte calórico obtido a partir do álcool tem uma menor contribuição na produção ou manutenção da massa corporal, em comparação com igual aporte calórico derivado do consumo, por exemplo, de hidratos de carbono (Pirola e Lieber, 1972), sugerindo um mau aproveitamento energético.

Assim, a principal condição associada à complexa interacção entre o consumo crónico de álcool e o estado nutricional do bebedor excessivo é a desnutrição. Na verdade, o alcoolismo crónico é considerado a causa mais comum de malnutrição no mundo ocidental (Glória et al, 1997). A sua etiologia é multifactorial, podendo estar associada quer à diminuição da ingestão de nutrientes essenciais (hidratos de carbono, proteínas, vitaminas e sais minerais), quer à perturbação a nível da sua absorção, digestão e correcta utilização pelo organismo, que é induzida pelo metabolismo do álcool. Além disso, o metabolismo hepático do álcool gera produtos tóxicos, como o acetaldeído e RLOs, que podem interferir com o normal metabolismo hepático dos nutrientes, particularmente lípidos, e induzir dano celular hepático. Alguns estudos, referem o efeito tóxico do álcool como o principal factor de malnutrição nos alcoólicos (Simko et al, 1982), enquanto outros favorecem a carência na ingestão de nutrientes (Hillers et al, 1985).

Salientam-se dois padrões de malnutrição nos alcoólicos, que se podem encontrar isolados ou coexistir em diferentes fases da doença alcoólica: a malnutrição primária, na qual o álcool substitui outros nutrientes da dieta (como os hidratos de carbono ou as proteínas), levando a uma redução na ingestão global de nutrientes, e a secundária, na qual a ingestão de nutrientes a partir da dieta é normal, mas a toxicidade directa do álcool sobre o trato gastrointestinal e o fígado levam a perturbações na sua digestão, redução na sua absorção para o sangue, distúrbios na sua utilização ou aumento da sua degradação.

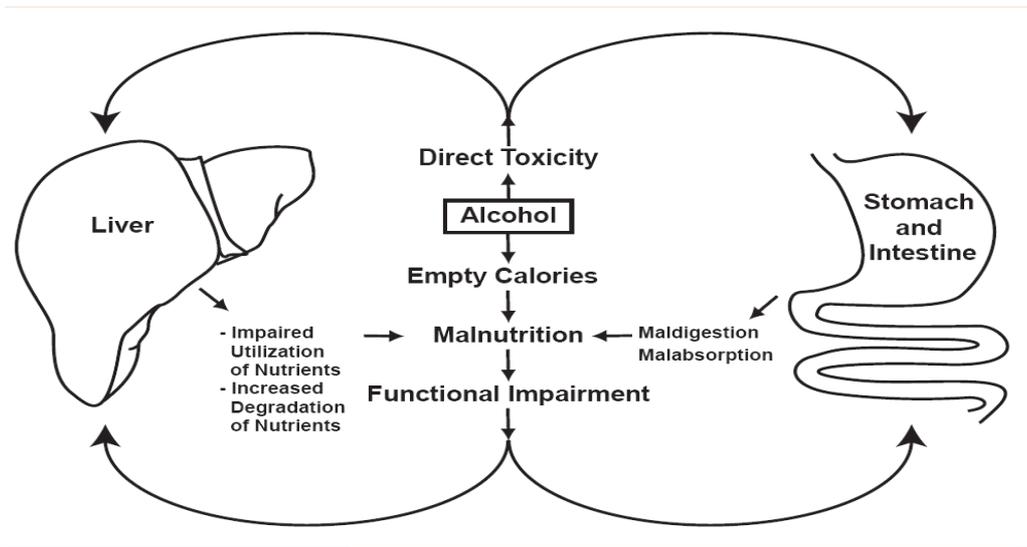


Figura 16 - Interação dos efeitos tóxicos directos do álcool com a malnutrição.

(Retirado de Lieber CS, 2003).

Mesmo com um aporte adequado de nutrientes a partir da dieta, podem-se desenvolver carências nutricionais no alcoólico, pois o consumo de álcool influencia não só os hábitos dietéticos, mas altera também o metabolismo dos nutrientes que são consumidos.

O Status nutricional do alcoólico reflecte, pelo menos em parte, a proporção total de calorías ingeridas na forma de álcool em relação ao aporte calórico total. Os défices são particularmente notórios nos doentes com hábitos pesados de consumo de álcool (em que este corresponde a mais de 30% do aporte calórico diário), nos quais existe não só uma diminuição da ingestão de hidratos de carbono, proteínas e lípidos, mas também uma carência de vitaminas (nomeadamente Vitamina A, B1, B6, B12 e C) e oligoelementos (nomeadamente folato, zinco, cálcio e fósforo).

A malnutrição calórico-proteica é rara nos alcoólicos que não apresentam sinais clínicos ou histológicos assinaláveis de doença hepática, contudo, é frequente nos doentes com hepatopatia crónica, especialmente com cirrose. A malnutrição mais severa,

aquela que é acompanhada por uma redução da massa muscular, é geralmente encontrada em doentes hospitalizados por complicações associadas ao alcoolismo. Doentes com hábitos pesados de consumo de álcool, mas sem complicações médicas que exijam hospitalização, não apresentam frequentemente grandes desvios nutricionais, ou, melhor dizendo, o grau de malnutrição não é tão severo.

Mecanismos de deficiência nutricional do alcoólico

O desequilíbrio nutricional do consumidor crónico de álcool é multifactorial. Além da toxicidade própria do etanol, existem outros eventos adversos que interferem com o aproveitamento e utilização dos nutrientes que, muitas vezes, se encontram também inadequadamente ingeridos.

Mecanismos de deficiência nutricional no alcoólico
§ Ingestão inadequada de nutrientes
§ Má-assimilação : má-digestão e malabsorção
§ Alterações do metabolismo dos nutrientes
§ Redução da capacidade hepática de reserva e armazenamento dos nutrientes absorvidos
§ Aumentos nas perdas urinárias e fecais de nutrientes
§ Necessidades aumentadas em substâncias nutritivas
§ Alterações do metabolismo muscular

Tabela 4 – Mecanismos de deficiência nutricional no alcoólico. Adaptado de Carlos Manuel Rico Sofia, O alcoolismo: visão do problema, no Homem e na sociedade, 1988.

No doente alcoólico crónico existe, geralmente, uma ingestão reduzida (em qualidade e em quantidade) de nutrientes, apesar de as referências serem, algumas vezes, contraditórias. Dados mais recentes obtidos a partir de amostras de populações economicamente favorecidas demonstram que o aumento do consumo de álcool não significa, por si mesmo, uma redução no fornecimento energético alimentar em lípidos, hidratos de carbono, proteínas, nem em vitaminas ou minerais. No entanto, é plausível admitir que o desenvolvimento de uma situação de alcoolismo crónico, com todas as complicações a ela atribuídas, possa criar as condições favoráveis à progressiva diminuição da ingestão dos vários constituintes alimentares necessários ao equilíbrio alimentar do alcoólico.

Por outro lado, o etanol em excesso na alimentação favorece desvios nutricionais, com um aumento da ingestão de hidratos de carbono e/ou gorduras saturadas, e uma redução da ingestão de vitaminas e minerais.

A má assimilação dos nutrientes constitui também um factor importante de malnutrição, o que poderá estar relacionado com o potencial enterotóxico do etanol a nível da morfologia e função da mucosa intestinal. Os mecanismos patogénicos que estão na base deste distúrbio da assimilação de nutrientes são múltiplos e actuam sinergicamente entre si. Eles incluem a acção agressiva do próprio etanol, as complicações orgânicas associadas ao abuso continuado do álcool e o próprio efeito nocivo e agravante da malnutrição.

As carências nutricionais, por si, podem favorecer a malabsorção, ao favorecerem a disfunção pancreática e induzirem uma atrofia da mucosa intestinal, com diminuição da actividade de várias enzimas. Estes mecanismos afectam, de forma variável, a assimilação de vários nutrientes (água e electrólitos, hidratos de carbono, aminoácidos, lípidos, vitaminas e minerais). Nos alcoólicos cirróticos este efeito está particularmente

relacionado com a assimilação de lípidos, sendo a esteatorreia a manifestação mais comum de malabsorção nestes doentes.

A doença hepática crónica acarreta também um efeito negativo na conversão dos nutrientes absorvidos em produtos metabólicos activos, no armazenamento e na reserva das substâncias nutritivas no organismo e, de um modo geral, nos metabolismos proteico, glucídico, lipídico e vitamino-mineral.

Outro mecanismo que favorece a malnutrição nos alcoólicos é o aumento das perdas urinárias e fecais de nutrientes, que foi particularmente verificado, em modelo experimental, no caso de alguns minerais (Thomson et al, 1985).

Também o processo regenerativo hepático que se segue à agressão tecidual exercida pelo álcool necessita de uma provisão dietética adequada de vitaminas e minerais essenciais à síntese de DNA e aos fenómenos de reparação celular (Chen et al, 1981).

Nos alcoólicos crónicos foi também constatada a existência de uma miólise acelerada, resultante do efeito do abuso do etanol, com conseqüente catabolismo proteico aumentado (Mezey, 1978).

Carências nutricionais específicas associadas ao alcoolismo

Os grupos de nutrientes que se encontram mais deficitários no alcoólico crónico são as proteínas, as vitaminas e os minerais.

Défices de nutrientes no doente alcoólico			
Proteínas	Albumina Factores de coagulação Ureia Aminoácidos aromáticos		
	Vitamins	Hidrossolúveis	B1, B6, folato
		Lipossolúveis	A, D, E, K
Minerais	Cálcio, Fósforo, Ferro, Zinco, ...		

Tabela 5 – Carências nutricionais mais comuns no doente alcoólico.

No doente alcoólico existe, simultaneamente, uma diminuição da absorção intestinal e um metabolismo defeituoso das proteínas. A diminuição da produção hepática de albumina, e consequente diminuição dos seus níveis plasmáticos, pode levar a uma acumulação de fluido na cavidade peritoneal, ou a uma exacerbação da ascite numa doença hepática pré-existente. A diminuição da produção de factores de coagulação pode ser responsável por hemorragias do trato gastrointestinal, que podem ser bastante graves. A diminuição da síntese de ureia no fígado é acompanhada por uma acumulação da amónia resultante do catabolismo proteico, e este aumento dos níveis sanguíneos de amónia são responsáveis por alterações da função cerebral que, em casos graves, podem

culminar em encefalopatia hepática. Também anomalias do metabolismo dos aminoácidos aromáticos aumentam o risco de encefalopatia hepática.

Os alcoólicos, mesmo sem doença hepática clinicamente detectável, tendem a apresentar sinais clínicos e laboratoriais de défices vitamínicos, nomeadamente de algumas vitaminas do complexo B e ácido fólico. Estes défices ocorrem particularmente quando a cirrose está instalada, e estão directamente relacionados, por um lado, com a quantidade de álcool consumida e, por outro, com a magnitude da diminuição da ingestão vitamínica que frequentemente se verifica nestes doentes.

Dentro das vitaminas hidrossolúveis, salientam-se as do complexo B, nomeadamente as vitaminas B1 e B6. Determinações laboratoriais registaram actividades de Vitamina B1 inferiores às fisiológicas em alcoólicos crónicos (Thomson et al, 1985). O défice marcado, nestes doentes, de Vitamina B1, pode levar a situações clínicas particulares como é o caso da Síndrome de Wernicke-Korsakoff.

Foram também demonstrados níveis circulantes reduzidos de vitamina B6, e uma diminuição da actividade da sua coenzima, o piridoxal fosfato, em alcoólicos com ou sem doença hepática (Lumeng et al, 1974).

No entanto, o ácido fólico é o elemento vitamínico mais vezes referenciado como deficitário nos doentes alcoólicos. Estudos com roedores reportaram uma diminuição dos níveis de folato nos alcoólicos crónicos, que foram atribuídos ao facto de o álcool poder induzir alterações da cinética de absorção do folato a nível intestinal (Hamid et al, 2007). Contudo, pensa-se que, nos doentes alcoólicos, o acetaldeído formado a partir do metabolismo hepático do álcool favorece a degradação do folato, pelo que a malabsorção intestinal pode não ser o único factor responsável pelos seus níveis reduzidos. Assim, o consumo excessivo de álcool pode diminuir a biodisponibilidade do folato ao diminuir a sua absorção intestinal, aumentar a sua excreção urinária e induzir

clivagem da sua molécula. A deficiência de folato pode promover o anormal metabolismo da metionina, e este último foi associado, em experiências com modelos animais, a esteatonecrose e inflamação hepática focal, contribuindo deste modo para o desenvolvimento de doença hepática alcoólica.

No que respeita às vitaminas lipossolúveis, os estudos referem principalmente carência de vitamina A, embora haja referências a défices de vitaminas D, E e K.

O álcool, por si, tem a capacidade de acelerar ou alterar a conversão da Vitamina A em outros compostos, podendo aumentar os níveis desta vitamina em alguns tecidos e diminuí-los em outros. Assim, a sua toxicidade vai ter diferentes efeitos em diferentes órgãos. Na doença hepática, associada ou não ao alcoolismo, existe uma diminuição dos níveis hepáticos de Vitamina A, e esta diminuição é tanto maior quanto mais grave for a doença, atingindo, portanto, uma dimensão mais dramática na cirrose.

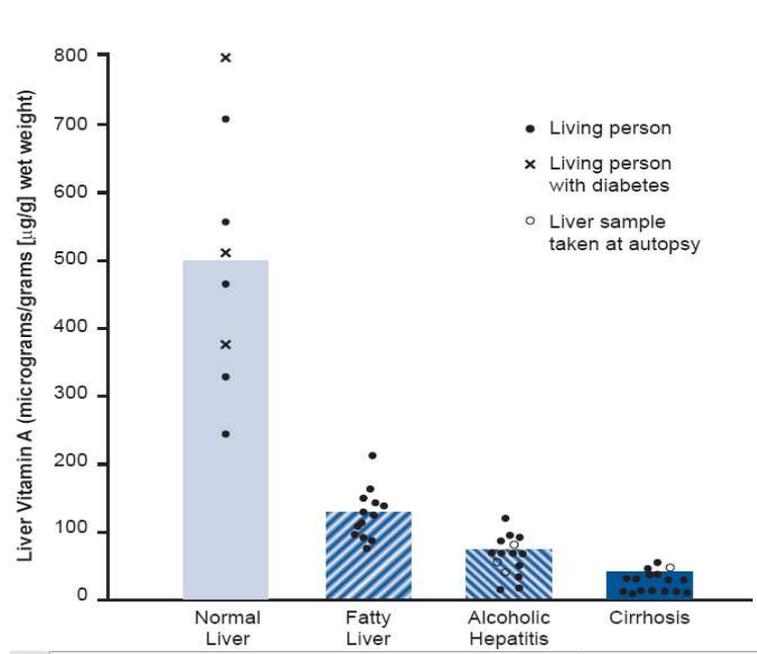


Figura 17 – Níveis hepáticos de vitamina A em indivíduos saudáveis e em doentes com vários estadios de doença hepática alcoólica. Os dados foram obtidos a partir de biópsias hepáticas. (Retirado de Lieber CS, 2003).

Vários estudos realizados com modelos animais revelaram que o consumo de álcool induz uma depleção dos níveis hepáticos de vitamina A, não mostrando, contudo, redução dos seus níveis sanguíneos, o que se pode dever à comprovada secreção desta vitamina pelo fígado, a qual se verifica quando há consumo de álcool (Leo et al, 1986). Também os níveis sanguíneos de β -carotenos se encontram normais, o que sugere uma alteração da capacidade do fígado em captar os β -carotenos a partir do sangue, ou em os converter em vitamina A (Ahmed e tal, 1994).

A depleção da vitamina A a partir do fígado pode induzir alterações estruturais de vários componentes celulares, como lesões lisossômicas, e levar a uma diminuição da capacidade de detoxificação de carcinogénios químicos, efeito este que é exacerbado pelo efeito tóxico do próprio álcool (Leo et al, 1993).

Para aliviar estes efeitos adversos, bem como corrigir problemas de cegueira nocturna e distúrbios sexuais (hipogonadismo) de que estes doentes podem padecer, os alcoólicos beneficiam do tratamento com suplementos de vitamina A. Contudo, um excesso de vitamina A pode ser hepatotóxico, levando a alterações morfológicas e funcionais celulares, com fuga das enzimas mitocondriais, necrose hepática e fibrose. Assim, a janela terapêutica deve ser rigorosamente ajustada nos alcoólicos, que têm necessidades aumentadas desta vitamina, mas que têm também uma susceptibilidade aumentada para os seus efeitos adversos.

Concentrações sanguíneas baixas de vitamina D têm também sido demonstradas em indivíduos com doença hepática crónica, especialmente de etiologia alcoólica

(Mezey,1978). Pensa-se ainda que o álcool possa ter um efeito inibidor directo sobre o processamento renal da forma mais activa da vitamina D, a 1,25-dihidroxitamina D.

Outra carência vitamínica importante no alcoólico é a vitamina E que, sendo um importante antioxidante, torna as células mais vulneráveis ao stress oxidativo quando os seus níveis estão diminuídos no organismo. A vitamina E encontra-se frequentemente diminuída nos alcoólicos com cirrose (Leo et al, 1993), mas não nos alcoólicos não cirróticos.

Por fim, o alcoolismo crónico pode ainda interferir com o metabolismo ou com a integração em processos metabólicos ou enzimáticos dos elementos minerais, quer dos chamados elementos minerais maiores (cálcio, fósforo, magnésio, sódio, potássio, etc.) quer dos oligoelementos (como o zinco e ferro). Este fenómeno é particularmente notório nos doentes com hábitos crónicos de alcoolismo e já com dano hepático, especialmente cirróticos.

Interacção entre álcool, nutrição e hepatocarcinogénese

Como a malnutrição é comum nos doentes alcoólicos, inicialmente pensou-se que seria ela, e não o álcool em si, o factor responsável pela doença hepática. Contudo, nos últimos anos, vários estudos vieram estabelecer que o álcool pode causar doença hepática, mesmo em indivíduos com bom estado nutricional. Os dados epidemiológicos são peremptórios em afirmar uma íntima correlação entre o consumo de álcool *per capita* e o risco de cirrose de uma população, indicando que o álcool, em si, contribui para a doença hepática.

Existem, no entanto, poucos dados na literatura que analisem a malnutrição como factor predisponente para o desenvolvimento de cancro do fígado, após exposição crónica ao álcool.

Alguns estudos com modelos animais não demonstram influência significativa do factor nutricional no desenvolvimento de doença hepática alcoólica, quando associada a um contexto de consumo acentuado de álcool (Baumgardner et al, 2007).

Existem, por outro lado, evidências crescentes de que o consumo de álcool e o seu metabolismo podem ter efeitos nefastos no fígado, através de vários mecanismos relacionados com o estado nutricional do doente alcoólico.

Não só o álcool directamente, mas também o seu metabolismo pela ADH e pelo CYP2E1, são capazes de gerar compostos potencialmente lesivos para o fígado, os quais, quando combinados com um estado nutricional deficiente, podem favorecer e/ou potenciar o dano hepático.

A via da ADH é a principal responsável pela clivagem do etanol nas células hepáticas. Contudo, a velocidade com que realiza esta acção depende, parcialmente, de factores nutricionais. Por exemplo, dietas pobres em proteínas reduzem os níveis de ADH no fígado, reduzindo assim a taxa de catabolismo do etanol em acetaldeído (Bode et al, 1971). Estas observações sugerem que os doentes malnutridos metabolizam o álcool mais lentamente que os indivíduos bem nutridos, podendo desenvolver e manter níveis mais elevados de álcool em circulação no sangue. E como os efeitos orgânicos do álcool dependem dos seus níveis circulantes, estes doentes malnutridos geralmente têm danos mais severos a nível do fígado e de outros órgãos.

Outro mecanismo particularmente importante é o da via do CYP2E1, a qual, entre outras funções, influencia o metabolismo das gorduras. A maior parte do álcool é metabolizado pela via da ADH após um consumo moderado, mas após um consumo

excessivo ou no consumo a longo prazo do alcoolismo crónico, a actividade da via de metabolização do CYP2E1 aumenta substancialmente e torna-se mais importante. A activação desta via pelo álcool pode contribuir para o desenvolvimento de esteatose hepática, o estágio inicial da doença hepática alcoólica que, se não for corrigida, pode evoluir para fibrose. Como já foi referido, existem outros produtos da degradação do etanol por esta via, como os RLOs, que podem também alterar o metabolismo das gorduras e promover a peroxidação lipídica. Os efeitos dos RLOs podem ser exacerbados se as defesas orgânicas contra este tipo de dano estiverem diminuídas, como quando existe uma carência de antioxidantes como a glutathione e a vitamina E (que geralmente se encontram reduzidos nos alcoólicos). A indução do CYP2E1 pode também explicar a depleção (e aumento da toxicidade) de alguns factores nutricionais, como a vitamina A (Lieber CS, 1991).

Além disso, a desnutrição em alcoólicos pode aumentar o risco de hepatocarcinogénese a longo prazo, visto que a reparação compensatória do parênquima hepático, em resposta à toxicidade induzida pelo consumo de etanol, é modulada por factores nutricionais.

Podemos, assim, afirmar que o alcoolismo crónico está intimamente ligado a défices nutricionais importantes, e que estes dois factores têm um efeito sinérgico no desenvolvimento da doença hepática crónica e, através desta, no aumento de risco do hepatocarcinoma.

Conclusão

- A instituição de medidas de prevenção e tratamento do CHC exige uma compreensão profunda dos mecanismos que conduzem à doença e dos factores de risco a ela associados.
- O desenvolvimento do CHC em alcoólicos parece associar-se com 2 factores de importância assinalável: a infecção pelos vírus hepatotrópicos e a cirrose.
- A melhor forma de prevenção do CHC nas populações de risco é, para além da moderação no consumo de bebidas alcoólicas, o controlo da infecção por VHB e VHC, através da implementação de programas de vacinação contra o vírus.
- A melhor forma de intervenção precoce no doente com infecção pelo vírus da hepatite é a rigorosa monitorização da evolução clínica, laboratorial e imagiológica da doença.
- Doentes com infecção pelo vírus da hepatite devem ser aconselhados a interromper os hábitos alcoólicos.
- A vigilância do doente alcoólico revela-se vital na prevenção do desenvolvimento de cirrose hepática, mesmo que ele se encontre já em abstinência alcoólica.

- Nos alcoólicos crónicos, especialmente os que apresentam doença hepática associada, a abordagem nutricional pode ser útil na prevenção do dano hepático, nomeadamente através do fornecimento de suplementos nutricionais, incluindo os antioxidantes.

Referências:

Neuberger J (2005) Clinical Gastroenterology – Hepatocellular Carcinoma. Best Practice & Research. Vol 19 Number 1.

Sofia CMR (1988) O alcoolismo: Visão do problema, no Homem e na sociedade. Alguns aspectos da repercussão do alcoolismo crónico no foro gastroenterológico. Dissertação de Doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (edição do autor).

WHO, Global Status Report on Alcohol 2004.

Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P (2005) The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology; 129:13-21.

Ahmed S, Leo MA, Lieber CS (1994) Interactions between alcohol and beta-carotene in patients with alcoholic liver disease. American J of Clinical Nutrition; 60:430–436.

Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME (2009) Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. J Clin Oncol.; 27:485-91.

Aricò S, Corrao G, Torchio P, Galatola G, Tabone M, Valenti M and Di Orio F. (1994) A strong negative association between alcohol consumption and the risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a case-control study. Eur J. Epidemiol.; 10:251–257.

Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G (2001) A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *British Journal of Cancer*; 85:1700-1705.

Bassendine MF (1986) Alcohol – A major risk factor for hepatocellular carcinoma? *Journal of hepatology*; 2:513-519.

Baumgardner JN, Shankar K, Korourian S, Badger TM, Ronis MJ (2007) Undernutrition enhances alcohol-induced hepatocyte proliferation in the liver of rats fed via total enteral nutrition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*; 293:355-64.

Bode JL, Buchwald B, Goebell H (1971) Inhibition of ethanol breakdown due to protein deficiency in man. *German Medical Monthly*; 1:149–151.

Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R (2004) Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*; 127:S5-S16.

Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al-Osaimi AMS (2004) Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*; 127:S97-S103.

Casini A, Cunningham M, Rojkind M, Lieber CS (1991) Acetaldehyde increases procollagen type I and fibronectin gene transcription in cultured rat fat-storing cells through a protein synthesis-dependent mechanism. *Hepatology*; 13:758–765.

Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS (1997) Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med.*; 336:855-9.

Chao JC, Chu CC. Effects of Ginkgo biloba extract on cell proliferation and cytotoxicity in human hepatocellular carcinoma cells (2004) *World J Gastroenterol.*; 10:37-41.

Chen T, Kiernan T, Leevy CM (1981) Ethanol and cell replication in the digestive tract. *Clinics in Gastroenterology*; 10:343-54.

Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P (2008) Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Letters*; 24:259-64.

Chung J, Liu C, Smith DE, Seitz HK, Russel RM and Wang XD (2001) Restoration of retinoic acid concentration suppresses ethanol induced c-jun overexpression and hepatocyte hyperproliferation in rat liver. *Carcinogenesis*; 22:1213–1219.

Cook RT, Garvey MJ, Booth BM, Goehen JA, Stewart B, Noel M (1991) Activated CD-8 cells and HLA DR expression in alcoholics without overt liver disease. *Journal of Clinical Immunology*; 11:246–253.

Corrao G, Arico S. (1998) Independent and Combined Action of Hepatitis C Virus Infection and Alcohol Consumption on the Risk of Symptomatic Liver Cirrhosis. *Hepatol.*; 33:915-919.

del Olmo JA, Serra MA, Rodríguez F, Escudero A, Gilabert S, Rodrigo JM (1998) Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma in 967 patients with cirrhosis. *J Cancer Res Clin Oncol.*; 124:560-4.

Desmet VJ, Roskams T (2004) Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol.*; 40:860-7.

Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G (2002) Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.*; 155:23-31.

Donato F, Gelatti U, Limina RM, Fattovich G (2006) Southern Europe as an example of interaction between various environmental factors: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Oncogene*; 25:3756-70.

El-Serag HB, Tran T, Everhart JE (2004) Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*; 126:460-8.

Gallus S, Bertuzzi M, Tavani A, Bosetti C, Negri E, La Vecchia C, Laggiou P, Trichopoulos D (2002) Does coffee protect against hepatocellular carcinoma? *Br J Cancer.*; 87:956-9.

Glória L, Cravo M, Camilo ME, Resende M, Cardoso JN, Oliveira AG, Leitão CN, Mira FC (1997) Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *American Journal of Gastroenterology*; 3:485-90.

Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD (2008) Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol.*; 14:4300-8.

Gramenzi A, Caputo F., Bisseli M., Kuria F., Loggi E., Andreoni P., Bernardi M (2006) Review article: alcoholic liver disease – pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther.*; 24:151–1161.

Hamid A, Kaur J (2007) Long-term alcohol ingestion alters the folate-binding kinetics in intestinal brush border membrane in experimental alcoholism. *Alcohol*; 41:441-6.

Harrison-Findik DD (2007) Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. *World J Gastroenterol* October 13:4925-4930.

Hillers VN, Massey LK (1985) Interrelationships of moderate and high alcohol consumption with diet and health status. *Am J Clin Nutr.*; 41:356-62.

Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S (2005) Influence of Coffee Drinking on Subsequent Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study in Japan. JPHC Study Group. *Journal of the National Cancer Institute*; 4:293-300.

Ioannou GN, Dominitz JA, Weiss NS, Heagerty PJ, Kowdley KV (2004) The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Gastroenterology*; 126:1293-301.

Ioannou GN, Morrow OB, Connole ML, Lee SP (2009) Association between dietary nutrient composition and the incidence of cirrhosis or liver cancer in the United States population. *Hepatology*; 50:175-184.

Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM (2004) Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst.* 96:851-6.

Kanai Y, Hui A.M, Sun L, Ushijima S, Sakamoto M, Tsuda H, Hirohashi S (1999) DNA hypermethylation at the D17S5 locus and reduced HIC-1 mRNA expression are associated with hepatocarcinogenesis. *Hepatology*; 29:703–709.

Kasvosve I, Gangaidzo IT, Gomo ZA, Gordeuk VR (2000) African iron overload. *Acta Clin Belg.*; 55:88-93.

Ketcham AS, Wexler H, Mantel N (1963) Effects of Alcohol in Mouse Neoplasia. *Cancer Research*; 23:668-670.

Kew MC, Asare GA (2007) Dietary iron overload in the African and hepatocellular carcinoma. *Liver Int.*; 27:735-41.

Kumar M, Kumar R, Hissar SS, Saraswat MK, Sharma BC, Sakhuja P, Sarin SK (2006) Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with and without cirrhosis: a case-control study of 213 hepatocellular carcinoma patients from India. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 22:1104-1111.

Kuper H, Tzonou A, Lagiou P, Mucci LA, Trichopoulos D, Stuver SO, Trichopoulou A. (2000) Diet and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Greece *Nutr Cancer.*; 38:6-12.

Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S (2009) JPHC Study Group. Vegetable, fruit and antioxidant nutrient consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study in Japan. *Br J Cancer*; 100:181-4.

Laso FJ, Madruga JL, Giron, JA, Lopez A, Cindad J, San Miguel JF, Alvarez-Mon M, Orfao A (1997) Decreased natural killer cytotoxic activity in chronic alcoholism is associated with alcoholic liver disease but not active ethanol consumption. *Hepatology*; 25:1096–1100.

La Vecchia C, Negri E, Cavalieri D'Oro L, Franceschi S (1998) Liver cirrhosis and the risk of primary liver cancer. *Eur J Cancer Prev.*; 7:315–320.

La Vecchia C (2007) Alcohol and liver cancer. *Eur J of cancer prevention.* 16:495-497.

Leo MA and Lieber CS (1982) Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury. *New England Journal of Medicine*; 304:597–600.

Leo MA, Kim C, Lieber CS (1986) Increased vitamin A in esophagus and other extrahepatic tissues after chronic ethanol consumption in the rat. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 10:487–492.

Leo MA, Rosman A, Lieber CS (1993) Differential depletion of carotenoids and tocopherol in liver diseases. *Hepatology*; 17:977–986.

Leong TY, Leong AS (2005) Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *HPB*; 7:5-15.

Lieber CS and Schmid R. (1961) The effect of ethanol on fatty acid metabolism: Stimulation of hepatic fatty acid synthesis in vitro. *Journal of Clinical Investigation*; 40:394–399.

Lieber CS (1991) Alcohol, liver, and nutrition. *J Am Coll Nutr.*; 10:602-32.

Lieber, CS (1994) Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology*;106:1085–1105.

Lieber CS (2003) Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. *Alcohol Res Health*; 27:220-31.

Lumeng L, Li TK (1974) Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse. Pyridoxal phosphate levels in plasma and the effect of acetaldehyde on pyridoxal phosphate synthesis and degradation in human erythrocytes. *J. Clin. Inv.*; 53:693-704.

Mandishona E, MacPhail AP, Gordeuk VR, Kedda M-A, Paterson AC, Rouault TA, Kew MC (1998) Dietary iron overload as a risk factor for hepatocellular carcinoma in black Africans. *Hepatology*; 27:1563-1566.

Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS (2004) Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*; 42:218-224.

Mezey, E. (1978) Liver disease and nutrition. *Gastroenterology*; 74:770-83.

Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Dal Maso L, Crispo A, Crovatto M, Casarin P, Izzo F, Tommasi LG, Talamini R, Franceschi S (2007) Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Int J Cancer*; 120:1555-9.

Muriel, P (2009) Role of free radicals in liver diseases. *Hepatology Int.*; 3:526–536.

Nagasue N, Ogawa Y, Yukaya H, Ohta N, Ito A (1985) Serum levels of estrogens and testosterone in cirrhotic men with and without hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.*; 88:768-72.

Nalpas B, Pol S, Thépot V, Berthelot P, Brechot C (1994) Hepatocellular carcinoma in alcoholics. *Alcohol*; 2:117-120.

Naugler WE, Schwartz JM (2008) Hepatocellular carcinoma. *Dis. Mon.*; 54:432-44.

Oneta CM, Lieber CS, Li J, Ruttimann S, Schmid B, Lattmann J, Rosman AS and Seitz H. K. (2002) Dynamics of cytochrome P4502E1 activity in man: induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. *Journal of Hepatology*; 36:47–52.

Pirola, RC and Lieber, CS (1972) The energy cost of the metabolism of drugs including ethanol. *Pharmacology*; 7:185–196.

Polesel J, Talamini R, Montella M, Maso LD, Crovatto M, Parpinel M, Izzo F, Tommasi LG, Serraino D, La Vecchia C, Franceschi S (2007) Nutrients intake and the risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Eur J Câncer*; 43:2381-7.

Pöschl G and Seitz H.K (2004) Alcohol and Cancer. *Alcohol & Alcoholism*; 3:155–165.

Purohit V, Khalsa J, Serrano J (2005) Mechanisms of alcohol-associated cancers: introduction and summary of the symposium. *Alcohol*; 35:155-60.

Qian GS, Ross RK, Yu MC et al (1994) A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*; 3:3-10.

Ramírez B, Rizo V, Valle J, Hita M, Márquez M, Pérez M (2005) Predisposición genética a daño por alcohol. *La hepatología molecular: un enfoque multidisciplinar*; Vol. VII 55-60.

Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P (2009) Hepatocellular carcinoma – Epidemiological trends and risk factors. *Digestive Diseases*; 27:80-92.

Shen L, Fang J, Qi, D, Zhang T, Yang J, Chen S, Xiao S (1998) Correlation between DNA methylation and pathological changes in human hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*; 45:1753–1759.

Simko V, Connel, AM, Banks B (1982) Nutritional status in alcoholics with and without liver disease. *Am. J. Clin. Nutr.*; 35:197.

Sorensen TIA (1989) Alcohol and liver injury: dose-related or permissive effect? *Liver*; 9:189–97.

Stickel F, Schuppan D, Hahn EG and Seitz HK (2002) Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis. *Gut*; 51 132–139.

Talamini R, Polesel J, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, Tommasi LG, Izzo F, Crovatto M, La Vecchia C, Franceschi S (2006) Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: A multicenter case-control study in Italy. *Int J Cancer*; 119:2916-21.

Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, Hijioka T, Katayama K, Yabuuchi I, Yoshihara H, Inoue A, Kato M, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Hayashi N, Tsukuma H (2008) Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med.*; 148:820-6.

Tanaka K, Hara M, Sakamoto T, Higaki Y, Mizuta T, Eguchi Y, Yasutake T, Ozaki I, Yamamoto K, Onohara S, Kawazoe S, Shigematsu H, Koizumi S (2007) Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. *Cancer Sci.*; 98:214-8.

Teufel A, Staib F, Kanzler S, Weinmann A, Schulze-Bergkamen H, Galle PR (2007) Genetics of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.*; 13:2271-82.

Thomson AD, World MJ, Ryle PR (1985) Alcoholic malnutrition and the small intestine. *Alcohol Alcohol*; 20:89-124.

Tilg H, Diehl AM (2000) Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.*; 343:1467-76.

Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T (2000) Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health*; 90:1562-9.

Yu MC, Mack T, Hanisch R, Peters RL, Henderson BE, Pike MC (1983) Hepatitis, alcohol consumption, cigarette smoking and hepatocellular carcinoma in Los Angeles. *Cancer Res.*; 43:6077-6079.

Yu MC, Yuan JM (2004) Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*; 127:S72-8.

Yu MC, Yuan JM, Lu SC (2008) Alcohol, cofactors and the genetics of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.*; 23 Suppl 1 S92-7.

Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC (2004) Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer*; 101:1009-17.

Ziegler RG (1986) Alcohol-nutrient interactions in cancer etiology. *Cancer*; 58:1942-1948.