

La donna e l'alcol: vulnerabilità biologica?

Rosanna MANCINELLI e Maria Soccorso GUIDUCCI

Laboratorio di Tossicologia Applicata, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - L'abuso alcolico è una delle cause più rilevanti di morbilità e mortalità nel mondo occidentale. Negli ultimi anni si è rilevato inoltre che il tasso di donne alcoliste è notevolmente aumentato. Ciò è tanto più grave in quanto i danni alcol-correlati sono più severi nella donna che nell'uomo. I motivi di questa vulnerabilità sono dovuti alla fisiologia femminile che differisce da quella maschile per struttura fisica, corredo enzimatico ed ormonale. Gli studi di genere sono a tutt'oggi non numerosi e ancora insufficienti a spiegare il danno maggiore che si rileva nell'osservazione clinica. Saranno qui affrontati e discussi alcuni degli elementi che caratterizzano la vulnerabilità biologica della donna nei confronti dell'alcol e messi in evidenza alcuni dei problemi emergenti come le nuove modalità di assunzione, l'abbassamento dell'età di primo uso e il rischio teratogeno dell'alcol in gravidanza.

Parole chiave: donna, salute, alcol.

Summary (*Women and alcohol: biological vulnerability*). - Alcohol abuse is the major cause of morbidity and mortality in western countries. In the last decade, the rate of women involved in alcohol abuse is increasing. This is particularly dangerous since alcohol abuse causes heavier damages in women than in men. This is due to physiological differences about body composition, enzymatic and hormonal patterns. At now gender studies are not enough and are to be deepened. Obtained results are synthetically described in this paper. Emerging problems are new habits of alcohol abuse, the decreasing age of first use in women and the teratogenic effect of alcohol on fetal development.

Key words: woman, health, alcohol.

Introduzione

Il problema delle dipendenze è ormai un problema che investe tutto il mondo occidentale. L'epidemia globale che ha investito il pianeta costituisce ormai una emergenza non solo sanitaria ma anche sociale e quindi politica che coinvolge molti paesi e richiede sforzi comuni per essere affrontata. Nel panorama delle dipendenze da sostanze certamente un posto assai rilevante compete all'abuso di bevande alcoliche, assunte da sole o in associazione con altre sostanze. L'abuso alcolico è oggi la causa maggiore di mortalità e morbilità sia con effetti acuti (intossicazioni, incidenti sul lavoro e sulla strada), sia con effetti cronici causando patologie che coinvolgono praticamente tutti i distretti dell'organismo. Numerosissimi sono gli studi clinici ed epidemiologici sui meccanismi d'azione e sugli effetti che l'alcol induce nell'organismo, sulla valutazione del danno, su tipo ed efficacia dei trattamenti. I problemi alcol-correlati sono in rapida espansione anche tra le donne, ma l'attenzione dei ricercatori negli studi di genere per la valutazione del rischio e del danno da alcol nel sesso

femminile è relativamente recente [1]. In passato, molti studi longitudinali sull'alcol-dipendenza hanno esaminato campioni interamente maschili, forse perché l'accesso era più facile o, addirittura, esclusivamente possibile a popolazioni maschili. Anche negli studi sulla richiesta di trattamento le donne sono numericamente poco rappresentate forse perché la loro richiesta di intervento presso strutture specialistiche è significativamente minore rispetto a quella degli uomini. Comunque, i risultati degli studi vengono di solito generalizzati ad entrambi i sessi. Numerosi possono essere i motivi per cui le donne si rivolgono in misura minore alle strutture specialistiche e compaiono meno negli studi specifici; tra questi certamente esistono motivazioni di natura culturale legate all'immagine tradizionale della figura femminile nella società. Dagli anni '80, soprattutto negli USA, si è cominciato a focalizzare l'attenzione sulle differenze di genere nei problemi da alcol anche sulla base di due importanti studi epidemiologici. Il primo di questi studi fu l'Epidemiologic Catchment Area (ECA) dei primi anni '80 [2] per stimare la prevalenza di disturbi psichiatrici in una popolazione

di 10 971 donne e 8211 uomini che evidenziò una prevalenza di abuso e dipendenza da alcol circa nel 23% degli uomini e nel 4% delle donne con un rapporto uomo/donna di circa 5,17:1. Lo studio successivo, il National Comorbidity Survey (NCS) fu condotto nei primi anni '90 su un campione di 3976 uomini e 4122 donne. Dopo circa dieci anni, la prevalenza di alcol dipendenza risultò intorno al 20% per gli uomini e dell'8% nelle donne con un rapporto di 2,45:1 cioè un sorprendente incremento nella popolazione femminile, in cui la prevalenza raddoppia nell'arco di un decennio [3]. Pur con tutte le critiche e le limitazioni relative al tipo di campionamento, alla metodologia e agli strumenti diagnostici utilizzati, che possono influenzare i risultati statistici, il forte aumento della prevalenza femminile nei problemi alcol correlati risulta reale. Il riscontro del dato osservato viene da studi successivi (National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey) che rilevarono un rapporto 2,21:1, confermando un reale cambiamento del rapporto uomo/donna a prescindere dalle differenze metodologiche tra gli studi precedenti. Da considerare che un altro studio USA del 1999 segnala che il tasso di primo uso di bevande alcoliche sta diventando equivalente nei ragazzi e ragazze tra 12-17 anni e che in questa fascia d'età il rapporto uomini:donne per l'alcol dipendenza è 1:1 [4].

Anche studi europei confermano un allarme sull'uso di alcol nelle donne. Già nel 1988 il Gruppo Pompidou aveva organizzato il "First Pompidou Group Symposium on Women and Drugs", a Praga nel 1993 "The International Expert Seminar on Women and Drugs", seguito da un secondo "Pompidou Group Symposium on Women and Drugs" nel 1995. In questi ambiti si discute specificamente dei problemi femminili legati all'uso di sostanze d'abuso e di bevande alcoliche in particolare. Una speciale attenzione viene riservata alle adolescenti in cui si rileva una preoccupante diminuzione dell'età di primo uso di alcol [5]. Negli ultimi anni il consumo di alcol è diventato molto più comune tra le donne occidentali dei paesi industrializzati e, parallelamente, c'è stato un aumento nella popolazione femminile dei problemi alcol-correlati. Gli studi di genere attualmente non sono numerosi anche perché, fino a non molti anni fa, si pensava che nelle donne ci fossero meno problemi, a fronte di minori consumi. In realtà, l'evidenza biologica suggerisce una diversa realtà. Alla domanda: "la donna è fisiologicamente e biologicamente più vulnerabile dell'uomo agli effetti dell'alcol?" la risposta sembra essere sì. Infatti è stato dimostrato che, rispetto agli uomini, le donne vanno incontro a intossicazioni più gravi bevendo minori quantità di alcol, sviluppano patologie più severe in tempi più brevi (effetto *telescoping*), dimostrano danni più rilevanti nei processi cognitivi e nella prestazione

psicomotoria con maggiore rischio di rimanere vittime di incidenti e di violenze [6]. I meccanismi fisiologici che determinano questa situazione sono solo in parte chiariti e includono differenze legate alla struttura corporea, al metabolismo, all'azione ormonale.

Saranno qui discussi alcuni argomenti sul problema alcol e donna e verranno presentati sinteticamente le ancora limitate conoscenze e i molti problemi ancora aperti su questo argomento.

Il metabolismo dell'alcol

La concentrazione di alcol nel sangue è determinata dalla quantità di alcol che viene assunta e che arriva al flusso sanguigno attraverso il tratto gastrointestinale; tale concentrazione è determinata anche dal volume di distribuzione nel corpo e dal tasso di eliminazione. A seconda della quantità di etanolo che raggiungerà gli organi, l'effetto ottenuto sarà diverso [7]. Il tasso di assorbimento dipende da fattori diversi tra cui la concentrazione e la quantità di alcol ingerito, la quantità e il tipo di cibo presente nello stomaco, la modalità di assunzione. L'alcol assorbito dall'intestino tenue, attraverso la vena porta, arriva al fegato dove viene in gran parte metabolizzato. Il processo per cui una sostanza è metabolizzata prima di entrare nel circolo generale è chiamata *first pass metabolism* (FPM) e, nel caso dell'etanolo, una quota significativa è subito metabolizzata nello stomaco da un isoenzima dell'alcol-deidrogenasi (ADH gastrica). La quota di alcol che viene assorbita nel sistema gastro-intestinale e che non viene metabolizzata dal FPM, entra in circolo, è metabolizzata prevalentemente nel fegato dall'ADH epatica ed è rapidamente distribuita nell'organismo diffondendosi nell'acqua corporea e determinando la concentrazione ematica finale (*blood alcohol concentration*, BAC). Gli studi sulla farmacocinetica dell'alcol devono quindi tener conto dell'efficacia dell'attività enzimatica coinvolta nel FPM e della struttura corporea del soggetto, fattori che risultano particolarmente significativi negli studi di genere. Oltre alla via dell'alcol-deidrogenasi esiste una seconda via enzimatica per il metabolismo dell'alcol che è quella del *microsomal ethanol oxidizing system* (MEOS) che viene attivata in caso di abuso cronico quando la via dell'ADH non è più in grado di metabolizzare l'etanolo. La terza via metabolica, quella meno utilizzata, è quella della catalasi.

Differenze di struttura corporea

L'evidenza sperimentale dimostra che assumendo uguali dosi di alcol in eguali condizioni, le donne raggiungono un BAC più elevato rispetto agli uomini. Ciò può essere dovuto a più di una causa e una di

queste è il minor contenuto di acqua corporea nella donna. La donna ha proporzionalmente più grasso e meno acqua rispetto all'uomo e, dal momento che l'etanolo diffonde nell'acqua, ad assunzioni equivalenti di alcol il volume di distribuzione nella donna è minore e quindi il BAC risultante è più elevato [8, 9]. Ciò è confermato dal fatto che, normalizzando il valore di BAC in base al contenuto di acqua corporea, la differenza di genere si appiattisce e ad assunzioni alcoliche equivalenti corrispondono valori di BAC simili [10, 11].

La Fig. 1 rappresenta i dati ottenuti nel nostro laboratorio per monitorare la curva di assorbimento di un uomo e una donna con differente indice di massa corporea (*body mass index*, BMI). La quantità di etanolo assunta è la stessa, come pure uguale è la modalità di assunzione, effettuata con un'unica dose di superalcolico associata ad un piccolo pasto [12]. L'assunzione è stata effettuata alla stessa ora del giorno, in condizioni controllate e standardizzate, determinando le concentrazioni ematiche di alcol ad intervalli regolari nell'arco di due ore. Nell'esempio riportato nella figura, la concentrazione massima raggiunta dall'uomo è circa 20 mg/100 ml di sangue e torna a zero rapidamente. Nella donna invece, la concentrazione alcolemica raggiunge circa 80 mg/100 ml e rimane elevata anche a distanza di due ore dall'assunzione. Considerato che i deficit cognitivi e psicomotori sono rilevabili già a BAC modesti e crescono all'aumentare del BAC, la differenza di genere costituisce sicuramente un fattore di rischio ulteriore per la donna che assume bevande alcoliche, poiché raggiungendo concentrazioni ematiche più elevate le sue prestazioni diminuiranno sensibilmente. Inoltre, dal punto di vista legale, se la donna fosse alla guida di un autoveicolo sarebbe passibile di sanzioni, dal momento che il limite massimo di etanolemia

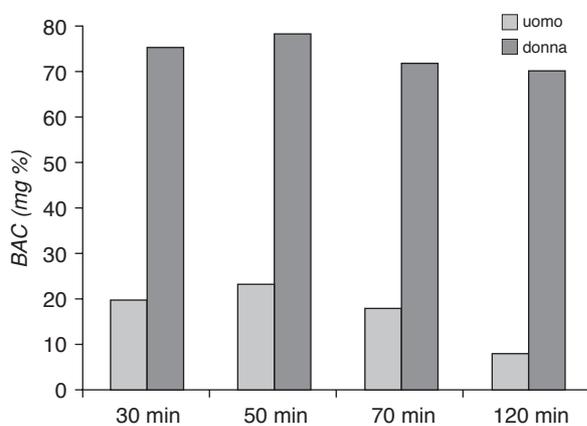


Fig. 1. - Differenza di *blood alcohol concentration* (BAC) (mg %) a parità di assunzione alcolica.

prescritto per i conducenti di veicoli a motore è 50 mg/100 ml (ovvero 0,5 g/l).

Attività dell'alcol-deidrogenasi

Come precedentemente descritto, l'etanolo è ossidato dall'alcol deidrogenasi che ha diversi isoenzimi, localizzati soprattutto nel fegato ma anche in altri organi. La presenza di diversi isoenzimi dell'ADH in differenti parti dell'organismo era stata descritta molti anni fa [13] ed è stata confermata e dettagliata dai numerosi studi successivi. Nella donna è stata dimostrata una diminuita attività dell'ADH gastrica, che è responsabile del FPM. L'attività dell'ADH gastrica è minore nella donna ed è età-dipendente. Inoltre, nella donna alcolista l'attività dell'ADH gastrica è praticamente inesistente: da ciò consegue che, nella donna, una quota maggiore di alcol arriva direttamente al fegato e ciò può aggravare l'insorgere di danni epatici. Inoltre ciò contribuisce a determinare sia le differenze di genere nella concentrazione ematica sia la maggiore vulnerabilità della donna alle conseguenze avverse dell'uso di alcol. Storicamente, negli anni '80, Julkunen e collaboratori [14] avevano dimostrato nei ratti che una quota significativa di alcol era metabolizzata dall'ADH gastrica prima di entrare in circolo e, successivamente, Frezza [15] dimostrò che nella donna l'attività dell'ADH gastrica è significativamente inferiore a quella dell'uomo. Studi recenti [16] dimostrano che non solo il sesso ma anche l'età influenza l'attività ADH e quindi la suscettibilità all'etanolo. I risultati di questi studi sono molto interessanti e distinguono le attività per sesso e per fasce d'età: nell'uomo bevitore moderato (o sociale) l'attività dell'ADH diminuisce con l'età, e nel gruppo di uomini di età 61-80 anni risulta circa la metà di quella di uomini di 20-40 anni. Nelle donne anziane (61-80 anni) l'attività è significativamente più bassa di quella delle donne nella fascia d'età 41-60 anni ma, sorprendentemente, il valore medio nelle giovani di 20-40 anni è molto basso, addirittura un terzo di quello riscontrato nel gruppo 41-60 anni. Confrontando uomini e donne per fasce d'età, si ottengono differenze elevate nella fascia 20-40 anni dove l'attività ADH è la massima per gli uomini e la minima per le donne, e nella fascia 41-60 anni dove il rapporto si inverte e raggiunge il valore massimo nelle donne mentre continua a diminuire negli uomini. Nella fascia 61-80 anni l'attività diminuisce per entrambi e le differenze si appiattiscono. Questi risultati sono estremamente interessanti poiché dimostrano che sia il genere che l'età influenzano l'attività dell'ADH e indicano chiaramente che nella donna e, soprattutto nella donna giovane, l'attività ADH è particolarmente bassa e quindi la vulnerabilità all'alcol è maggiore.

Alcol e ormoni femminili

Come possibile spiegazione delle differenze di genere nella risposta fisiologica all'alcol, alcuni studi suggeriscono che ci sia un'influenza degli ormoni femminili. Si pensa che estrogeno e progesterone possano influenzare l'attività dell'ADH. Si ipotizza che le fluttuazioni dei livelli ormonali durante il ciclo mestruale possano influenzare il metabolismo dell'alcol, soprattutto a livello di ADH epatica, rendendo la donna più suscettibile in differenti momenti del ciclo [17]. Studi recenti su modelli animali coinvolgono gli estrogeni come fattore che aumenta la suscettibilità della donna all'epatopatia alcolica [18]. Uno studio suggerisce che gli estrogeni possono aumentare la permeabilità gastrointestinale alle endotossine; queste ultime potrebbero avere effetto sui recettori specifici e sulle cellule di Kupffer, aumentando la produzione del *tumor necrosis factor* (TNF). La maggiore suscettibilità all'epatopatia alcolica è stata oggetto degli studi di Thurman su modello animale. La somministrazione di etanolo a femmine di ratto generava più steatosi, infiammazione e necrosi rispetto ai maschi, a parità di assunzione alcolica. Anche le endotossine plasmatiche erano significativamente più alte nelle femmine rispetto ai maschi [19]. Inoltre fu dimostrato che il trattamento delle femmine di ratto con estrogeni aumentava la sensibilità all'endotossina e aumentava significativamente la mortalità a seguito di somministrazione di una dose subletale di endotossina. Questo effetto potrebbe essere spiegato dall'aumentata espressione del recettore dell'endotossina CD14 e dalla citochina proinfiammatoria TNF-alfa nelle cellule di Kupffer. Tale ipotesi è supportata dal fatto che l'effetto sensibilizzante dell'estrogeno era prevenuto se prima si eliminava la popolazione di cellule di Kupffer [20]. Inoltre la prolungata esposizione all'alcol ha effetti negativi sulla fertilità e può indurre menopausa precoce. Questa affermazione è supportata da studi su roditori e scimmie, in cui la prolungata esposizione all'alcol danneggiava la regolarità dell'estro e aumentava l'incidenza di fallimento nell'ovulazione. Inoltre esistono ipotesi che il consumo di alcol possa essere associato a un aumentato rischio di cancro del seno anche se i risultati a oggi ottenuti non sono concordi e sicuramente necessitano di ulteriori approfondimenti [21].

Studi sugli animali supportano l'ipotesi che i contraccettivi orali, che contengono estrogeni e progesterone, possano aggravare l'epatopatia alcolica attraverso l'attivazione di meccanismi cellulari di difesa [22].

Alcol e gravidanza

Oltre a tutti i rischi sopradescritti è necessario segnalare che l'alcol ingerito da una donna in

gravidanza attraversa facilmente la placenta e arriva direttamente al feto, che ha bassissima tolleranza all'alcol. L'etanolo interferisce con lo sviluppo fetale causando aborto, morte fetale, nascita prematura, basso peso alla nascita, anomalie di sviluppo, ritardo mentale e alterazioni somatiche più o meno evidenti, e la sindrome fetoalcolica (*fetal alcohol syndrome*, FAS). Il danno fetale può sopravvenire anche per dosi modeste di alcol soprattutto nelle prime fasi di gestazione. La FAS, che ha effetti permanenti e irreversibili sullo sviluppo del sistema nervoso, può e deve essere assolutamente prevenuta con un solo mezzo: evitando completamente l'uso di alcol in gravidanza. Sarà perciò cura dei medici avvertire in maniera adeguata le donne che sono già in gravidanza o intendono iniziarla, affinché evitino assolutamente l'uso di alcolici [23].

Discussione

L'abuso alcolico e i danni relativi rappresentano un problema con prevalenza più alta negli uomini che nelle donne. Però il tasso di iniziazione delle donne nelle fasce di età più giovani che, dagli studi epidemiologici, risulta accelerato tra gli anni '80-'90, potrebbe contribuire ad un pericoloso restringimento della distanza di genere nella prevalenza. Ciò è tanto più grave in quanto le evidenze cliniche dimostrano che nelle donne l'abuso di alcol ha un effetto più pesante sulla salute, che l'intossicazione acuta si raggiunge con quantità più basse di alcol, che le patologie hanno un decorso più rapido verso forme più gravi, e che il tasso di mortalità per problemi alcol-correlati risulta significativamente più alto nella donna che nell'uomo.

Da quanto sopraesposto si deduce che nella donna, giovane e che fa uso di contraccettivi, il rischio relativo legato all'abuso di alcol è pericolosamente elevato. Rispetto agli uomini, le donne sviluppano cirrosi ed epatite dopo un periodo più breve di eccesso nel bere e con quantità giornaliere minori di alcol. In proporzione muoiono di cirrosi più donne che uomini. I meccanismi che provocano questa maggiore vulnerabilità delle donne non sono ancora del tutto chiariti e fattori coinvolti sono: differenze nella massa corporea e nel contenuto di fluidi, un effetto sinergico alcol-estrogeni, minore attività dell'alcol-deidrogenasi, soprattutto a livello gastrico. Anche il rischio di cancro è aumentato nella donna alcolista e, in particolare, sembra esserci un aumentato rischio di cancro del seno. Ultimo, non certo per importanza, l'effetto teratogeno dell'alcol sul feto in gravidanza. A fronte degli aumentati rischi c'è ancora oggi una forte resistenza delle donne a rivolgersi a centri specialistici. La rilevazione e l'intervento precoce nelle donne sono estremamente difficili perché queste tendono a

nascondere il loro problema per sensi di colpa e vergogna per la loro situazione e soprattutto per paura di perdere i propri figli e la propria famiglia. Di solito la persona con cui più facilmente vengono in contatto, magari dichiarando problemi diversi dall'abuso di alcol ma sicuramente dovuti ad esso, è il medico di medicina generale. È quindi molto importante che il medico riesca ad individuare le pazienti con problemi da alcol, diagnostichi eventuali danni già insorti e sappia indirizzare e convincere la propria paziente a sottoporsi al trattamento adeguato per il proprio problema.

Purtroppo molti segnali ci indicano che i livelli del bere nelle donne si avvicinano a quelli degli uomini: ciò avviene per problemi culturali, sociali e per il cambiamento profondo di modelli e stili di vita che è avvenuto negli ultimi anni. È ragionevole aspettarci che il tasso di problemi da alcol nelle donne supererà quello degli uomini a causa della loro maggiore sensibilità fisiologica nei confronti dell'alcol.

Possono fare da argine a questo problema, tuttora ampiamente sommerso, una maggiore conoscenza, un minore senso di vergogna nei confronti di questa patologia e, soprattutto, una sempre maggiore attenzione e sensibilità del medico di famiglia, e anche del ginecologo, nel saper riconoscere e aiutare la paziente con uso problematico di alcol.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 30 luglio 2003.

BIBLIOGRAFIA

1. *Alcohol and women*. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 1990. (Alcohol alert n.10).
2. Helzer JE, Burnam A, McEvoy LT. Alcohol abuse and dependence. In: Robins LN, Regier DA (Ed.). *Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study*. New York: Free Press; 1991. p. 81-115.
3. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M *et al*. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
4. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Summary of findings from the 1999 National Household Survey on Drug Abuse*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2000.
5. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. *Women and alcohol: health related issue*. Rockville, MD: NIAAA; 2003. (NIH Publication No. 03-4956).
6. Greenfield SF. Women and alcohol use disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2002;10:76-85.
7. Mumenthaler MS, Taylor JL, O'Hara R, Yesavage JA. Gender differences in moderate drinking effects. *Alcohol Res Health* 1999;23(1):55-64.
8. Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95-9.
9. Thomasson HR. Gender differences in alcohol metabolism. Physiological responses to ethanol. In: Galanter M (Ed). *Recent developments in Alcoholism*. New York: Plenum Press; 1995. p.163-79.
10. Ely M, Hardy R, Longford NT, Wadsworth MEJ. Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely account for body water. *Alcohol Alcohol* 1999;34(6):894-902.
11. Goist K, Sutker P. Acute alcohol intoxication and body composition in women and men. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;22(2):811-4.
12. Mancinelli R. Determinazione diretta e indiretta dell'alcolemia: considerazioni metodologiche e strumentali nell'analisi di diversi fluidi biologici. In: Avico U, Macchia T, Dell'Utri A, Mancinelli R (Ed.). *Droga e tossicodipendenze: aspetti normativi, sociali sanitari, diagnostici e terapeutici*. Milano: Clas International; 1992. p. 337-44.
13. Moser K, Papenberg J, von Wartburg JP. Heterogeneity and organ distribution of alcoholdehydrogenase in various species. *Enzymol Biol Clin* (Basel) 1968;9:447-58.
14. Julkunen RJK, Tannenbaum L, Baraona E, Lieber CS. First pass metabolism of ethanol: an important determinant of blood levels after alcohol consumption. *Alcohol* 1985;2(3):437-41.
15. Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95-9.
16. Parlesak A, Billinger MHU, Bode C, Bode JC. Gastric alcohol dehydrogenase activity in man: influence of gender, age, alcohol consumption and smoking in a Caucasian population. *Alcohol Alcohol* 2002;37(4):388-93.
17. Lammers SMM. Do alcohol pharmacokinetics in women vary due to the menstrual cycle? *Addiction* 1995;90(1):23-30.
18. Day CP. Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture? *J R Coll Physicians Lond* 2000;34:557-62.
19. Rimuro Y, Frankenberg MV, Arteel GE, Bradford BU, Wall CA, Thurman RG. Female rats exhibit greater susceptibility to early alcohol-induced liver injury than males. *Am J Physiol* 1997; 272:G1186-G1194.
20. Mohage H. Alcoholic liver disease: a matter of hormones. *J Hepathol* 2001;35:130-3.
21. *Are women more vulnerable to alcohol's effect?* Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 1999. (Alcohol alert n. 46).
22. Konno A, Enomoto N, Takei Y, Hirose M, Ikejima K, Sato N. Oral contraceptives worsen endotoxin-induced liver injury in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(8):70S-74S.
23. Cook JD. Biochemical markers of alcohol use in pregnant women. *Clin Biochem* 2003;36:9-19.