

Salute, malattia, cibo, vino ed
ormesi: l'opportunità biologica della
ambiguità nella distinzione tra cosa
fa bene e cosa fa male

Fulvio Ursini
Dipartimento di Medicina Molecolare
Università di Padova

Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis

V. Bagnardi^{1,2*}, M. Rota³, E. Botteri^{2,4}, I. Tramacere⁵, F. Islami^{6,7}, V. Fedirko⁸, L. Scotti¹, M. Jenab⁸, F. Turati^{4,5}, E. Pasquali², C. Pelucchi⁵, R. Bellocco^{1,9}, E. Negri⁵, G. Corrao¹, J. Rehm^{10,11}, P. Boffetta^{6,12} & C. La Vecchia^{4,5,12}

¹Department of Statistics, University of Milan-Bicocca, Milan; ²Division of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan; ³Department of Clinical Medicine and Prevention, Centre of Biostatistics for Clinical Epidemiology, University of Milan-Bicocca, Monza; ⁴Department of Occupational Health, University of Milan, Milan; ⁵Department of Epidemiology, Mario Negri Institute for Pharmacological Research 'Mario Negri', Milan, Italy; ⁶The Tisch Cancer Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA; ⁷Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran; ⁸Nutritional Epidemiology Group, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; ⁹Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; ¹⁰Social and Epidemiological Research Department, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto; ¹¹Dalla Lana School of Public Health Department, University of Toronto, Toronto, Canada; ¹²International Prevention Research Institute, Lyon, France

Received 11 April 2012; revised 10 July 2012; accepted 12 July 2012

Background: There is convincing evidence that alcohol consumption increases the risk of cancer of the colorectum, breast, larynx, liver, esophagus, oral cavity and pharynx. Most of the data derive from studies that focused on the effect of moderate/high alcohol intakes, while little is known about light alcohol drinking (up to 1 drink/day).

Patients and methods: We evaluated the association between light drinking and cancer of the colorectum, breast, larynx, liver, esophagus, oral cavity and pharynx, through a meta-analytic approach. We searched epidemiological studies using PubMed, ISI Web of Science and EMBASE, published before December 2010.

Results: We included 222 articles comprising ~92 000 light drinkers and 60 000 non-drinkers with cancer. Light drinking was associated with the risk of oropharyngeal cancer [relative risk, RR = 1.17; 95% confidence interval (CI) 1.06–1.29], esophageal squamous cell carcinoma (SCC) (RR = 1.30; 95% CI 1.09–1.56) and female breast cancer (RR = 1.05; 95% CI 1.02–1.08). We estimated that ~5000 deaths from oropharyngeal cancer, 24 000 from esophageal SCC and 5000 from breast cancer were attributable to light drinking in 2004 worldwide. No association was found for colorectum, liver and larynx tumors.

Conclusions: Light drinking increases the risk of cancer of oral cavity and pharynx, esophagus and female breast.

Key words: alcohol, cancer, lifestyle, meta-analysis, public health, risk factor

The American Journal on Addictions, 20: 257–263, 2011
Copyright © American Academy of Addiction Psychiatry
ISSN: 1055-0496 print / 1521-0391 online
DOI: 10.1111/j.1521-0391.2011.00125.x

Hazardous Drinking Is Associated with a Lower Risk of Coronary Heart Disease: Results from a National Representative Sample

Yann Le Strat, MD,¹ Philip Gorwood, MD, PhD^{1,2}

¹INSERM U894, Paris, France

²AP-HP, Sainte Anne Hospital, Paris, France

Our study shows that alcohol may have cardioprotective effects not only in moderate drinkers, but also in individuals with patterns of use traditionally considered as hazardous.

The American Journal on Addictions, 20: 257–263, 2011
Copyright © American Academy of Addiction Psychiatry
ISSN: 1055-0496 print / 1521-0391 online
DOI: 10.1111/j.1521-0391.2011.00125.x

Hazardous Drinking Is Associated with a Lower Risk of Coronary Heart Disease: Results from a National Representative Sample

Yann Le Strat, MD,¹ Philip Gorwood, MD, PhD^{1,2}

¹INSERM U894, Paris, France

²AP-HP, Sainte Anne Hospital, Paris, France

Our study shows that alcohol may have cardioprotective effects not only in moderate drinkers, but also in individuals with patterns of use traditionally considered as hazardous.

Moreover, abstainers die earlier than heavy drinkers

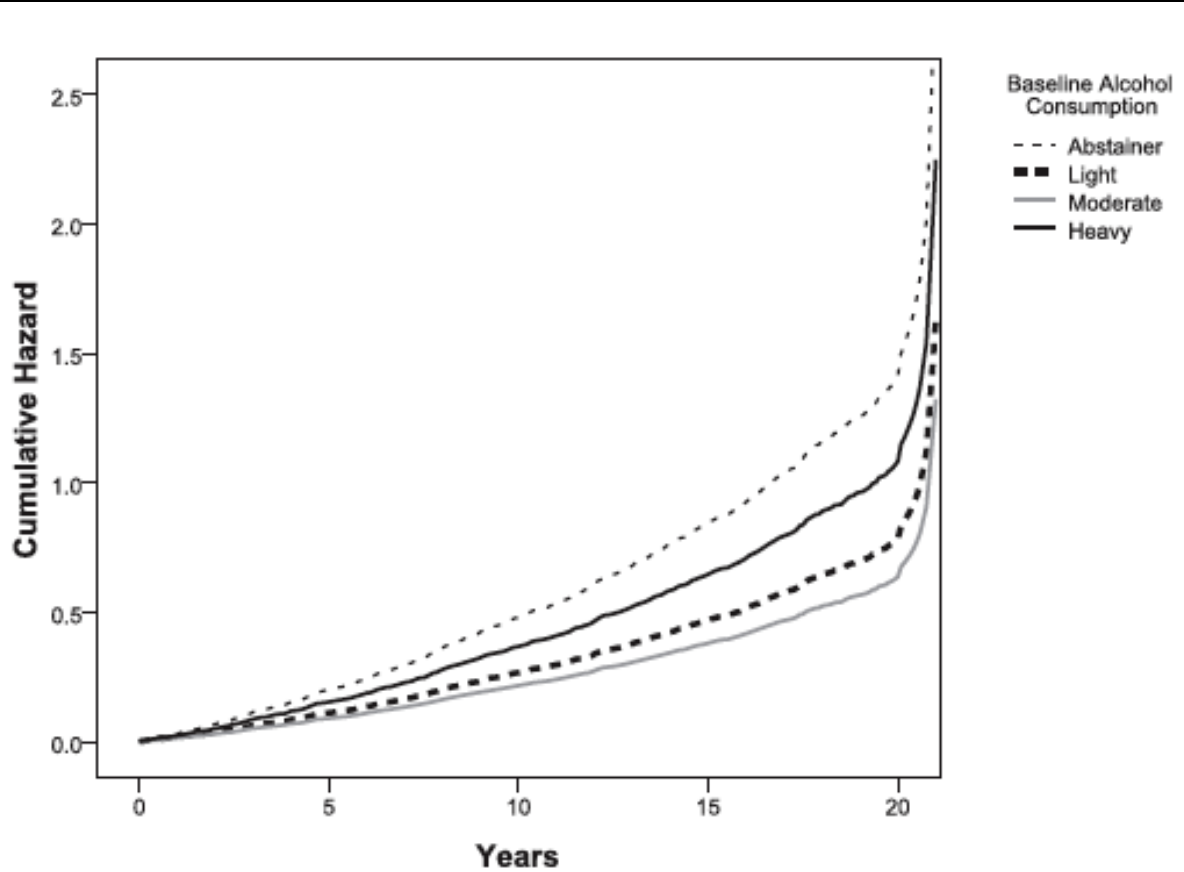
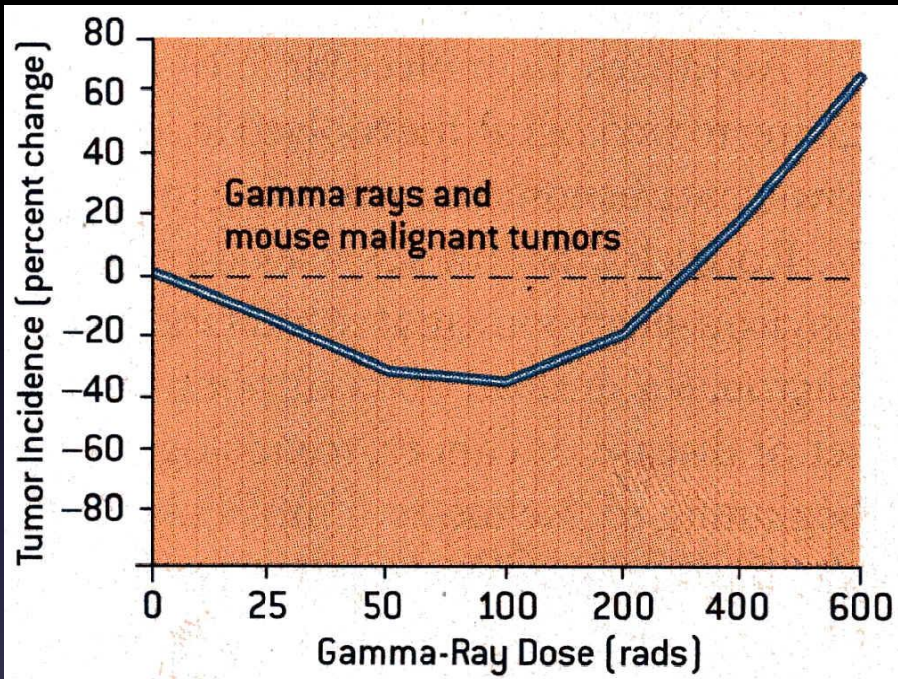


Fig. 1. Cumulative hazard of mortality across 20 years by baseline alcohol consumption group membership for an initial model controlling for age and gender.

C.J. Holahan et Al.
Alcoholism; clinical and
experimental research.
Vol 34 Nov. 2010

Radiation hormesis (EPA disagrees)



SCIENTIFIC AMERICAN™

[Energy & Sustainability](#) ▾ [Evolution](#) ▾ [Health](#) ▾ [Mind & Brain](#) ▾ [Space](#) ▾ [Technology](#)

[Home](#) » [Features](#) » September 2003

[Scientific American Magazine](#) | [Energy & Sustainability](#)

Nietzsche's Toxicology

Whatever doesn't kill you might make you stronger

By [Rebecca Renner](#) | August 18, 2003 | 0



New evidence for the Theory of the Stork

Thomas Höfer^a, Hildegard Przyrembel^b and Silvia Verleger^c

^aFederal Institute for Risk Assessment, Berlin, ^bOffice of the National Breast Feeding Committee at BfR, Berlin, and ^cIndependent Midwife, Berlin, Germany

Summary

Data from Berlin (Germany) show a significant correlation between the increase in the stork population around the city and the increase in deliveries outside city hospitals (out-of-hospital deliveries). However, there is no correlation between deliveries in hospital buildings (clinical deliveries) and the stork population. The decline in the number of pairs of storks in the German state of Lower Saxony between 1970 and 1985 correlated with the decrease of deliveries in that area. The nearly constant number of deliveries from 1985 to 1995 was associated with an unchanged stork population (no statistical significance). However, the relevance of the stork for the birth rate in that part of Germany remains unclear, because the number of out-of-hospital deliveries in this area is not well documented. A lack of statistical information on out-of-hospital deliveries in general is a severe handicap for further proof for the Theory of the Stork.

Correspondence:

Dr Thomas Höfer, Federal
Institute for Risk Assessment,
Thielallee 88–92, D-14195
Berlin, Germany.

E-mail:

thomas.hoefer@bfr.bund.de

The divergence of a set of evidence from the “rule” descending from accepted bio-statistical analysis is often referred to as “a paradox”.

Most frequently there is not a real contradiction and conflicting results can be rectified by demonstrating that some of the premises are not really true or that conclusions are biased by a systematic epistemological error.

The neglected question of dose and the biological gradient

Epidemiology (soft data) must be supported by basic biomedical evidence (hard data).

La questione della dose: cibo, farmaco, veleno



**Paracelsus; Philippus Aureolus
Theophrastus Bombastus von Hohenheim,**
1493 - 1541

Le malattie son causate da veleni che vengono dalle stelle.

Ma i veleni non sono necessariamente negativi, in parte perchè possono interagire tra di loro e in parte perchè **è la dose che fa il veleno.**

Anche i veleni possono proteggere la salute perchè ogni cosa nell'universo è intercorrelata con le altre.

Pasteur ed i microbi



Louis Pasteur, 1822- 1895

Le malattie sono causate dai microorganismi e per curarle bisogna eliminare in un modo o nell'altro i microroganismi "patogeni".

Per la definizione di patogenicità si adottano i postulati di Koch (1843-1910).. con non poche eccezioni.

Claude Bernard e l'equilibrio omeostatico



Claude Bernard, 1813- 1878

E' l' **ambiente interno** che determina la suscettibilità alla malattia.
Il principale compito dei medici deve essere quello di rendere l'ambiente interno inospitale per i patogeni.
Il mantenimento dell' **equilibrio omeostatico** identifica lo stato di **salute**

Casimir Funk, le vitamine e le malattie carenziali



Casimir Funk, 1884- 1967

Le malattie possono essere causate dalla mancata assunzione di elementi essenziali. La carenza produce specifiche sindromi curabili con il corretto apporto dell'elemento mancante.

Cos'è la "malattia" ?

- La malattia è una condizione "anormale" di un organismo associata ad una permanente alterazione dell'equilibrio omeostatico a livelli di organismo, tessuto o cellula.
- La malattia deriva dalla interazione del materiale biologico con " l' agente eziologico": chimico, fisico, biologico o carenziale.
- La malattia può derivare da un errore congenito.
- La malattia si cura eliminando l'agente eziologico e/o ripristinando l'omeostasi o la funzione d'organo.

...eppure...

- Per le principali malattie del mondo occidentale (es. cancro, malattie cardiovascolari, neurodegenerazioni) non è stato identificato nessuno specifico agente eziologico.
- Anche quando ci sia un agente eziologico definibile con ragionevole sicurezza, non tutti i soggetti esposti incorrono nella patologia, mentre molto spesso è vero il contrario e la malattia evolve solo in una minoranza.
- L'elemento individuale (il *terreno interno* di Claude Bernard) è quello che detta le regole della suscettibilità alla malattia.

Cosa fa bene e cosa fa male: *hard data*

- Che la cicuta facesse molto male alla salute si sapeva dai tempi di Socrate. La scienza moderna poi ha definito con il metodo scientifico in termini *hard* i rapporti quantitativi tra dose ed effetto che costituiscono l'essenza della scienza tossicologica.
- Tipicamente la scienza farmacologica opera nello stesso modo ricercando evidenze di rapporti tra dose ed effetto e riproducibilità .
- Anche la prevenzione delle sindromi carenziali opera nel medesimo modo: ci sono dosi ed effetti misurabili e riproducibili

Cosa fa bene e cosa fa male: *soft data*

- Per le patologie ad eziologia sconosciuta –le principali nel mondo occidentale- la medicina ha richiesto il supporto della matematica nei termini della epidemiologia e statistica.
- Cosa è correlato in modo statisticamente validato con cosa?
- Il tipico prodotto di questo approccio sono stati i *risk factors*.
Utilissimi quando dalla associazione si possa dedurre una causalità.

Fattore di rischio o causa ?

I limiti della “Medicina Negativa”

- Perché solo una minoranza di soggetti con alta colesterolemia va incontro ad un infarto?
- Perché solo una minoranza dei fumatori ha il cancro del polmone?
- Perché solo parte dei soggetti con marcatori genetici di cancro sviluppa la malattia?
- Perché solo una minoranza degli ipertesi ha un ictus?
- Perché molte professioniste del sesso in Africa non ammalano di AIDS?

La Medicina Negativa focalizza e analizza specificatamente i meccanismi per i quali un fattore di rischio dovrebbe “far male”.

La “resistenza” fisiologica è quasi completamente trascurata dalla ricerca sperimentale –con la ovvia rilevante eccezione dei vaccini-. In pratica si studia poco e male quello che “fa bene”.

Verso una "Medicina Positiva" dai "Fattori di rischio" ai "Fattori di protezione"

- Capire perché un rischio evolve in danno solo in alcuni.
- Capire quali sono i meccanismi di protezione endogena e mantenimento della salute.
- Capire come la protezione che tende al ripristino della omeostasi biologica possa essere inefficace sia per difetto che per eccesso
- Capire come possa essere ottimizzata la resisitenza endogena ad una modificazione della omeostasi metabolica e cellulare.

Le epoche dei rapporti tra nutrizione e salute dell'uomo

10.000 anni fa

Introduzione della agricoltura e dell'allevamento
più ENERGIA disponibile ed inizio della civiltà.

XIX –XX Secolo

Le scoperte del metabolismo. Elementi essenziali; definizione di
malnutrizione qualitativa e quantitativa. Definizione delle regole
alimentari per la prevenzione delle deficienze.

XI Secolo

Identificazione delle molecole del mondo vegetale (nutraceutici o
fitochimici non essenziali) che proteggono le cellule animali
modulando le risposte agli stimoli ambientali. Ottimizzazione della
nutrizione.

La nutrizione fornisce gli elementi che permettono di rispondere allo stress senza incorrere in un eccesso di risposta che porterebbe anch'esso un danno.

Infiammazione

L'insieme dei processi messi in atto dall'organismo per eliminare lo stimolo nocivo, iniziare la guarigione e ripristinare la omeostasi.

I processi infiammatori, se non finemente regolati nel tempo spazio ed entità, possono evolvere in conseguenze patologiche.

Al riguardo consideriamo quante volte i medici oggi usano anti-infiammatori (steroidi e non steroidi)

Stimolo

Infezione (o interazione con elemento riconosciuto come "estraneo")

Risposta fisiologica

Meccanismi di difesa biologica –*reaction to injury-*, immunità

Conseguenza patologica

Autoimmunità, shock, danni tissutali da infiammazione, allergie.

Stimolo

Lesione tissutale (ferita)

Risposta fisiologica

Meccanismi di riparo (coagulazione del sangue, attivazione leucocitaria, apoptosi e proliferazione, differenziamento e plasticità tissutale, angiogenesi)

Conseguenze patologiche

Fibrosi, iperplasia, metaplasia, cancro come "wound that never heals"

Stimolo

Stress e malfunzionamento tissutale (es. alimentazione squilibrata)

Risposta fisiologica

Adattamento allo stress e/o tentativo di ripristinare l'omeostasi metabolica.

Conseguenze patologiche

Modifica stabile dell'equilibrio omeostatico (es. sindrome metabolica, diabete di tipo II, obesità)

NF κ B, il maestro concertatore della risposta cellulare a un insulto

- Il fattore nucleare κ B guida la risposta a svariati stimoli, chimici, fisici e biologici, attivando la risposta all' agente nocivo e le prime fasi della riparazione.
- Un' eccessiva o poco controllata attivazione è implicata in malattie immunitarie e infiammatorie, degenerative, e cancro.
- E' stato recentemente proposto (maggio 2013) che questo fattore controlli anche la lunghezza della vita in un processo che integra meccanismi infiammatori e neuro-endocrini. La infiammazione fa anche invecchiare !!

Regolazione redox di NFκB e Nrf2 e nutraceutici

- La attivazione di NFκB è amplificata da elettrofili (ossidanti) ed inibita da nucleofili (riducenti).
- Gli elettrofili poi attivano il fattore Nrf2 che aumenta la produzione di nucleofili (substrati ed enzimi), generando un'ansa a *feed-back* funzionale.
- Il mondo vegetale fornisce a quello animale attraverso la alimentazione delle molecole (Nutraceutici) che con diversi meccanismi ottimizzano il rapporto funzionale tra Nrf2 e NFκB.

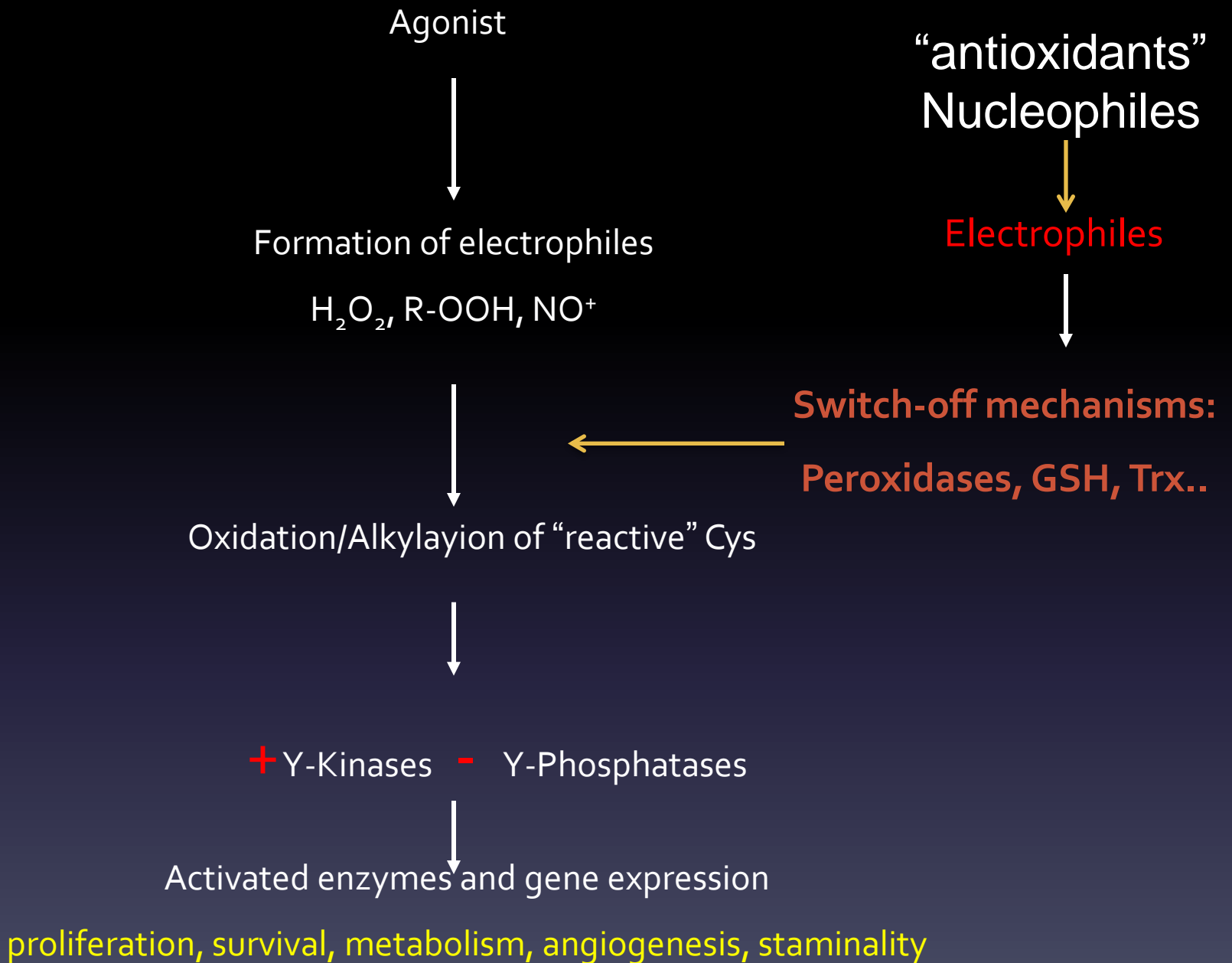
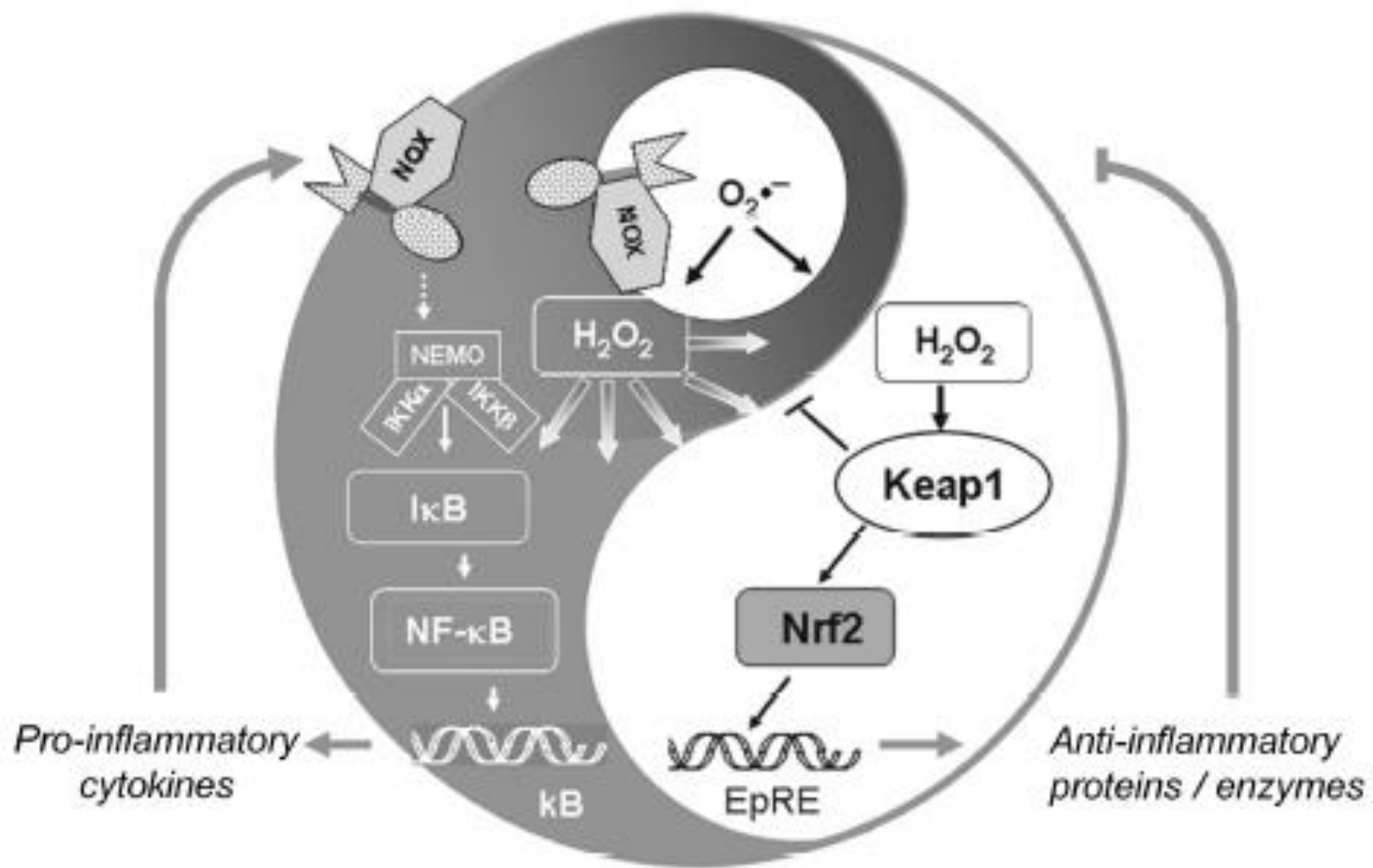


Fig. 15





Il mondo vegetale contiene una enorme varietà di composti che coerentemente con la loro attività nel mondo vegetale sono considerati dei possibili modificatori del rischio di tumori e malattie croniche o degenerative.

L'evidenza sperimentale è praticamente ristretta ai modelli animali.

Ed è spesso confutata dagli organismi di controllo

“We propose that heterotrophs (animals and fungi) are able to sense chemical cues synthesized by plants and other autotrophs in response to stress.”

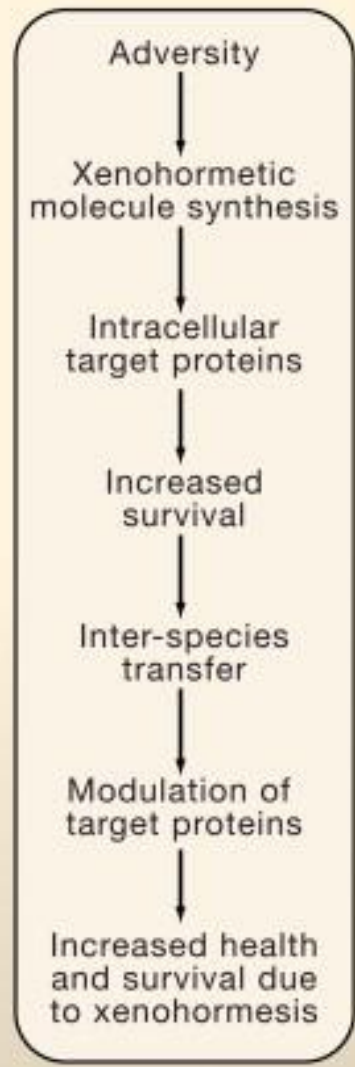
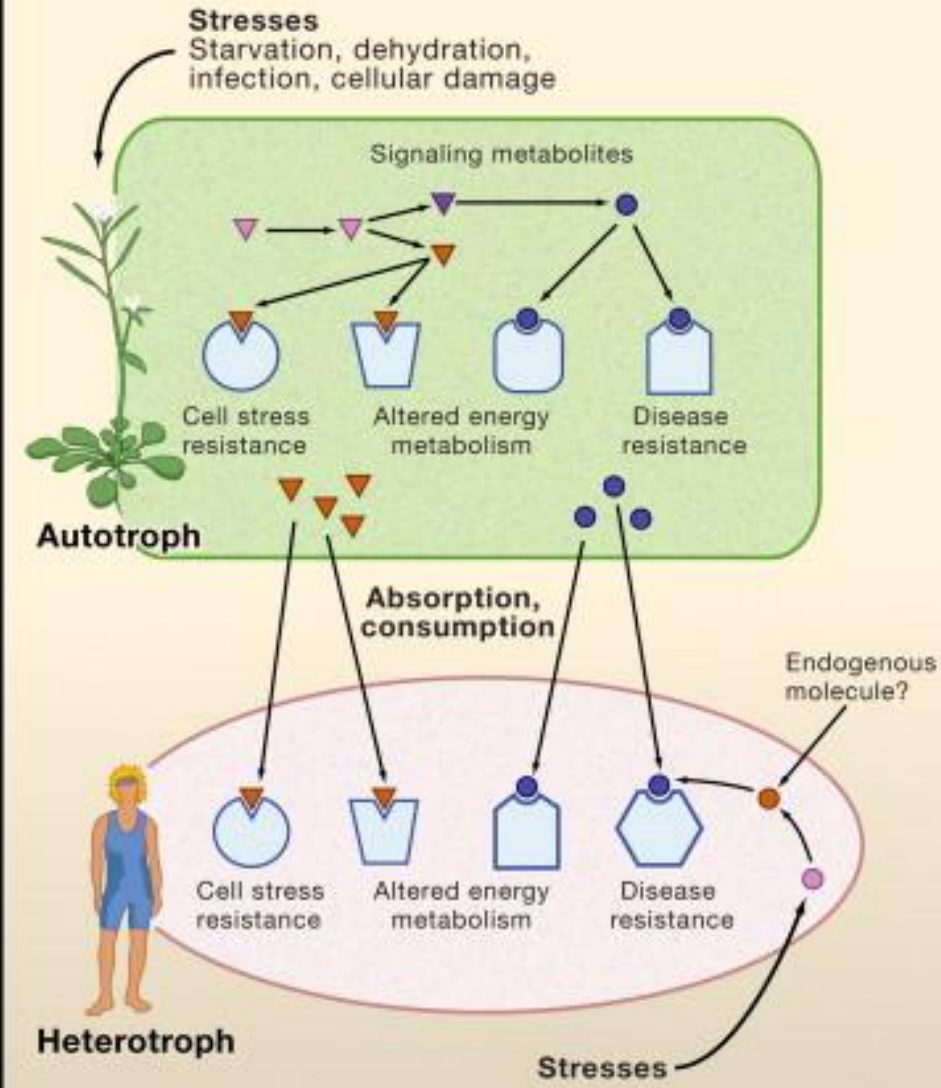
The concept of xeno-hormesis
Howitz and Sinclair (Cell 2008, 133:387)

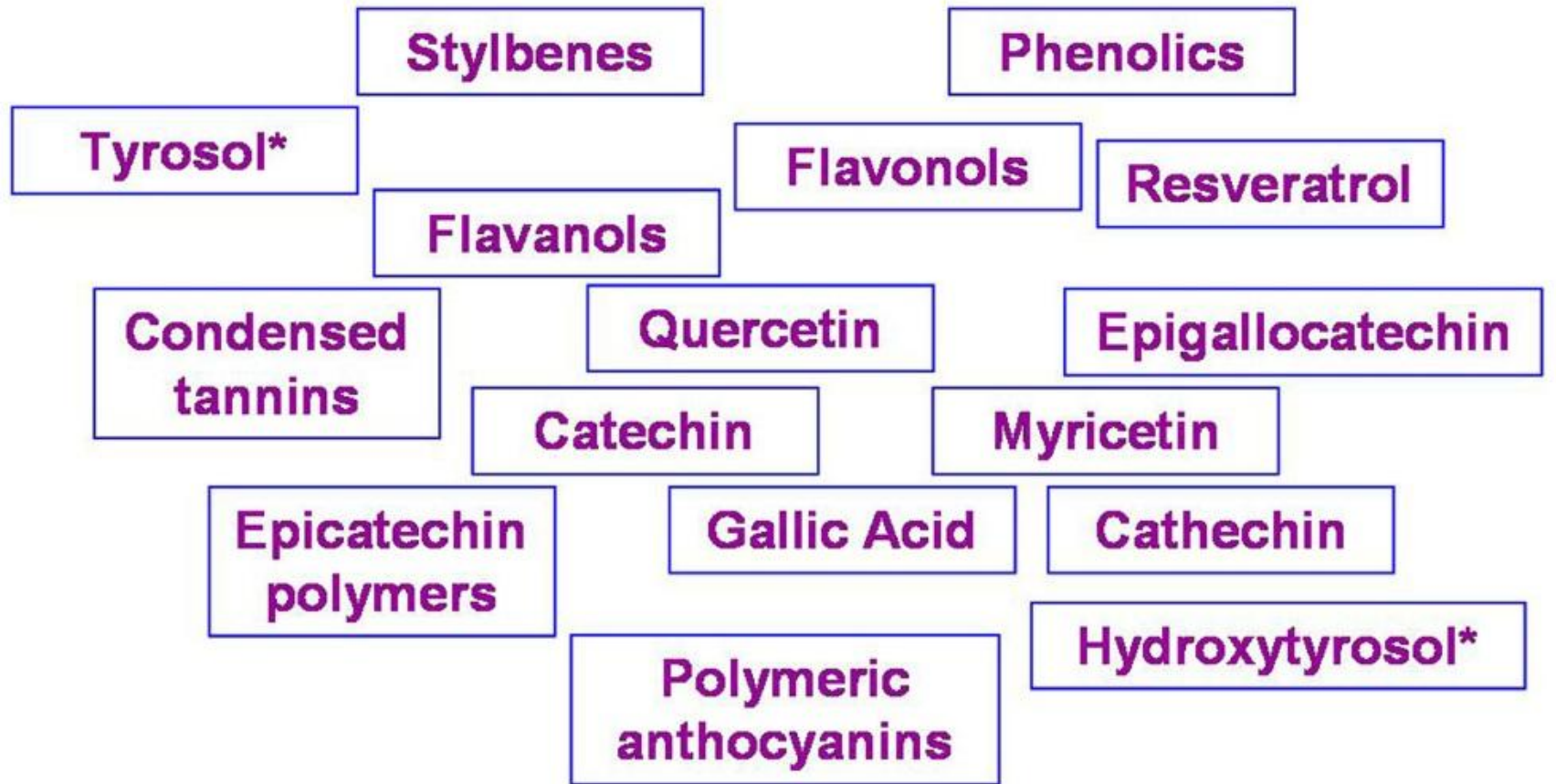
We suggest that the concepts of 'Nucleophilic Tone and 'Para-Hormesis' represent a paradigm shift in our understanding of the physiological mechanisms of action of nutritional antioxidants, from free radical scavengers to stimuli for the regulation of protective defense and repair systems.

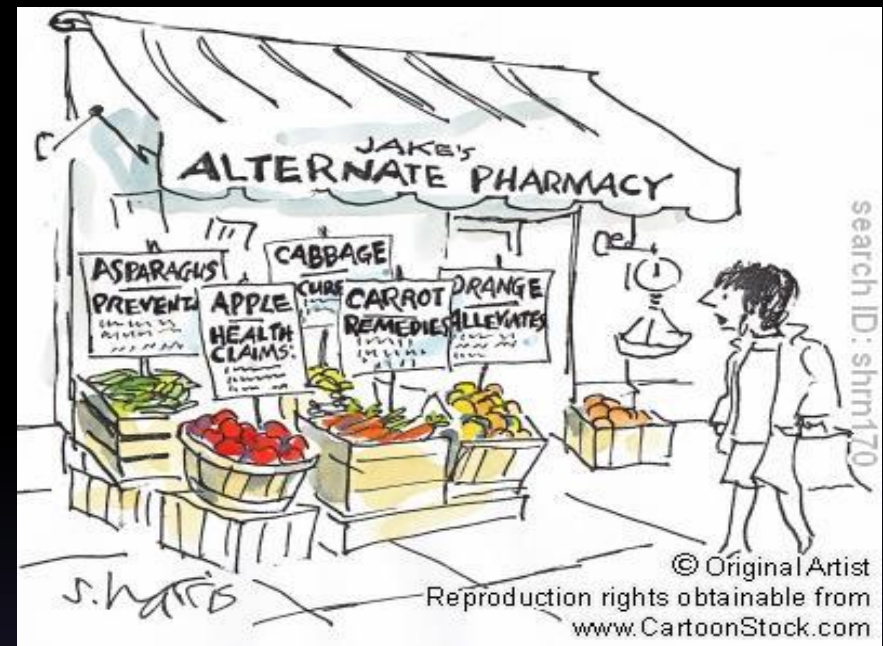
How Do Nutritional Antioxidants Really Work: Nucleophilic Tone and Para-Hormesis Versus Free Radical Scavenging *in vivo*

Henry Jay Forman, Kelvin J. A. Davies and Fulvio Ursini

FRBM 2013 in press





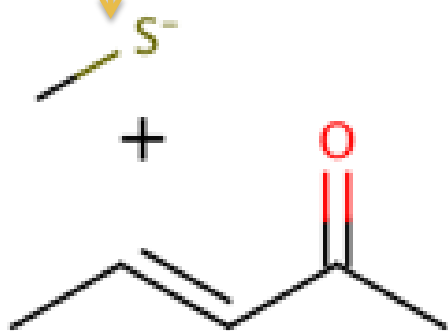


Epidemiological studies in different countries and populations provide consistent evidence that the nutritional intake of polyphenols (mainly flavonoids) is associated to a decreased risk of age-related chronic degenerative diseases and cancer.

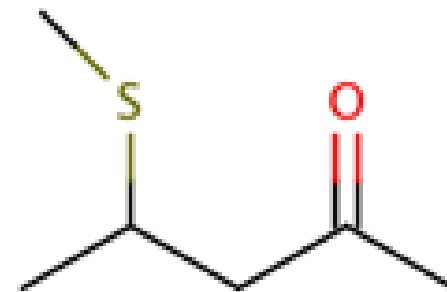
Phenolic antioxidants generate by autoxidation electrophiles that activate the EpRE (ARE) complex that produces nucleophiles.

Michael addition

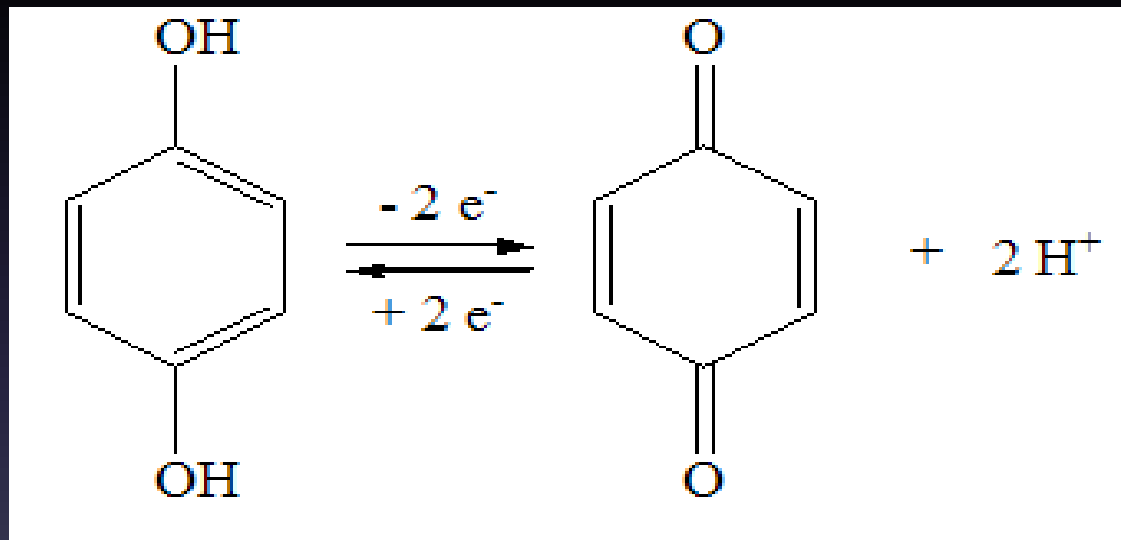
Nucleophile



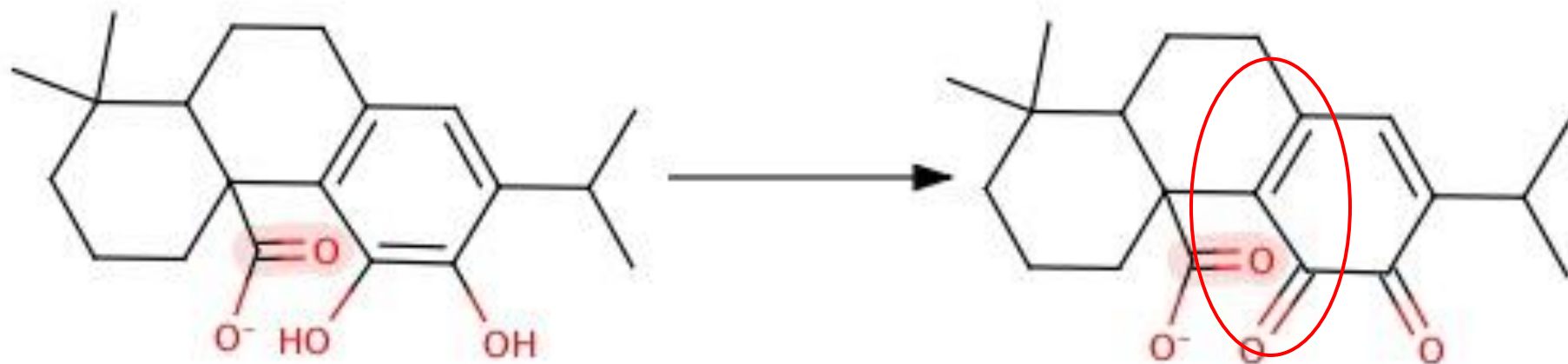
Electrophile



OXIDATION OF A HYDROQUINONE

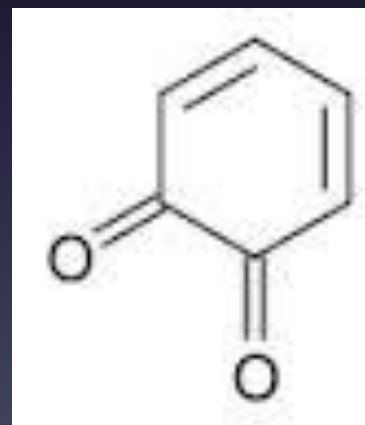


CARNOSIC ACID (*ROSEMARY*)



HYDROXYTYROSOL

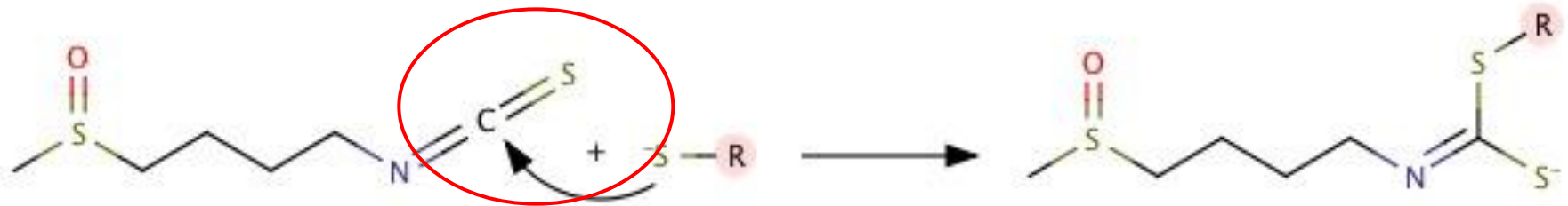
(Olive leaves and fruit)



SULPHORAPHAN

E Cruciferous

vegetables



Alcohol and wine in the protections against CVD.



+



=



Nucleophilic tone decreases the biological efficiency of hallmarks of chronic degenerative diseases and cancer.

Signaling activated by oxidative redox switches (selection)

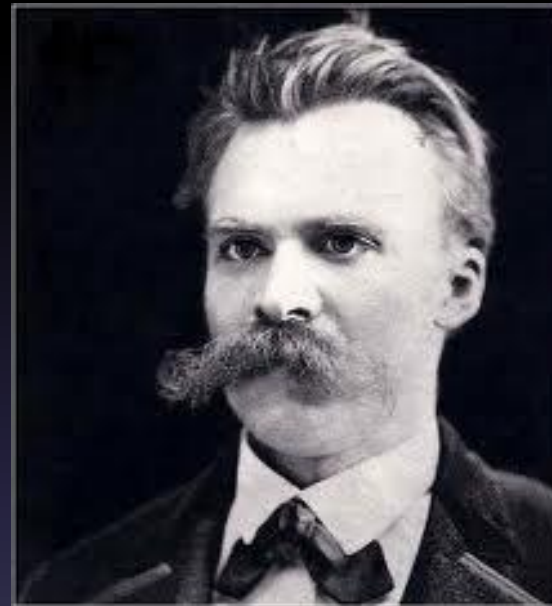
**Embryogenesis; Wound healing;
Cancer growth**

HIF ₁	Metabolism and angiogenesis
PI ₃ K	Survival and Growth
ERK	Proliferation
NF- κ B	Inflammation
cSRC	Mechanisms related to malignancy

Conclusions

- An innovative target emerges in preventive medicine from chemical and nutraceutical studies: counteraction of the signal transduction pathways leading to proliferation, angiogenesis and escape necroptotic death.
- The leitmotif is the **effect of phytochemicals generating by oxidation the electrophiles** competent for the adaptive increase of defense mechanisms (**nucleophilic tone**)

Antioxidant defence related to a nucleophilic tone *in vivo* is activated by an hormetic mechanism



Since the activators of the response are not toxic we could rename the mechanism “**para-hormesis**”