



Abuso etilico



Possibilità e limiti della
diagnostica

Dr. Giovanni Togni

Responsabile Viollier Lugano SA

Ospedale Civico, 24.11.2011

Agenda

- introduzione
- definizioni
- parametri di laboratorio
 - CDT
 - etilglucuronide (EtG)
- conclusioni

Notizia 1

220 mio di franchi di cifra d'affari con il consumo di alcol da parte di minorenni

4 febbraio 2010: 10:01

I minorenni in Svizzera consumano annualmente bibite alcoliche per un ammontare di 220 mio di franchi. Due terzi della somma per il 2007 riguardavano giovani, ai quali non può essere venduto alcol. ...

220 Mio. Franken Umsatz mit Alkoholkonsum Minderjähriger

04. Februar 2010, 10:01, Alter: 1 Tage

In der Schweiz konsumieren Minderjährige jährlich alkoholische Getränke im Wert von ungefähr 220 Millionen Franken. Zwei Drittel dieser für das Jahr 2007 geschätzten Summe betreffen Jugendliche, an die kein Alkohol abgegeben werden darf. Die aktuelle Untersuchung der Schweizerischen Fachstelle für Alkohol- und andere Drogenprobleme (SFA) wurde im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit durchgeführt. Die SFA rät dringend, den Jugendschutz zu verstärken.

Dass Minderjährige Alkohol trinken, war aus Schülerstudien sowie aus Bevölkerungsbefragungen schon bekannt. Die aktuelle Untersuchung der Schweizerischen Fachstelle für Alkohol- und andere Drogenprobleme (SFA) zeigt nun erstmals, wie viel die von Jugendlichen konsumierten alkoholischen Getränke kosten. Die Schätzung des Umsatzes für das Jahr 2007 beläuft sich auf ca. 220 Millionen Franken. Zwei Drittel davon oder knapp 150 Millionen Franken betreffen Getränke, die Jugendliche unter 16 bzw. 18 Jahren konsumieren, an die von Gesetzes wegen gar kein Alkohol abgegeben werden darf. Die Altersgrenze für Bier und

3

Fonte: Dipendenze Info Svizzera

Notizia 2

Sei giovani al giorno ricoverati all'ospedale per abuso di alcolici

5 novembre 2009: 11:00

In Svizzera ogni giorno vengono ricoverati in ospedale sei giovani o giovani adulti a causa di intossicazioni da alcol o dipendenza da alcol. I ricoveri sono aumentati fortemente rispetto all'anno scorso, soprattutto le ragazze e le giovani donne. ...

Sechs Jugendliche pro Tag wegen Alkoholmissbrauchs im Spital

05. November 2009, 11:00, Alter: 92 Tage

In der Schweiz werden jeden Tag etwa sechs Jugendliche oder junge Erwachsene wegen einer Alkoholvergiftung oder Alkoholabhängigkeit ins Spital eingeliefert. Die Einlieferungen nahmen im Vergleich zu den Vorjahren weiter stark zu, vor allem bei den Mädchen und jungen Frauen. Die Schweizerische Fachstelle für Alkohol- und andere Drogenprobleme hat im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit die Situation für die Jahre 2006/2007 analysiert.

Etwa sechs Jugendliche oder junge Erwachsene zwischen 10 und 23 Jahren landen täglich auf der Notfallstation, weil sie zu viel Alkohol getrunken haben. 2005 waren es fünf Jugendliche pro Tag, das heisst gesamt 1900. Im Durchschnitt der neu ausgewerteten Jahre 2006 und 2007 sind es insgesamt rund 2100 Jugendliche und junge Erwachsene. Bei 60% der Fälle handelt es sich um Knaben und junge Männer.

4

Fonte: Dipendenze Info Svizzera

Consumo di bevande alcoliche per abitante (in L)

VIOLLIER

	Teneur en alcool																		
Vin	11%	44.5	45.3	49.3	49.4	45.7	43.4	43.5	43.5	43.1	41.8	40.9	40.2	38.8	38.3	39.3	38.6	37.9	38.2
Bière	4.8%	74.8	68.9	70.0	69.3	66.0	59.1	58.6	57.8	57.1	55.5	58.1	57.0	55.0	56.8	57.4	58.0	57.3	56.6
Cidre	4.5%	6.5	5.4	5.1	4.6	3.4	2.8	2.6	2.6	2.5	2.3	2.3	2.2	1.9	1.8	1.7	1.6	1.5	1.4
Spiritueux	40%	5.3	5.0	5.4	4.9	4.1	3.7	3.6	3.9	**4.0	4.0	4.0	3.9	3.8	3.9	4.0	4.0	3.9	3.9
Total alcool pur (100% vol.)	Par habitant	11.0	10.5	11.2	10.9	10.0	9.2	9.2	9.2	9.2	9.0	9.0	8.9	8.5	8.6	8.8	8.7	8.6	8.5
	Par habitant des 15 ans	14.4	13.4	13.6	13.1	12.0	11.2	11.1	11.2	11.0	10.8	10.9	10.6	10.1	10.2	10.3	10.2	10.1	10.0
		*71-75	*76-80	*81-85	*86-90	*91-95	*96-00	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010

5

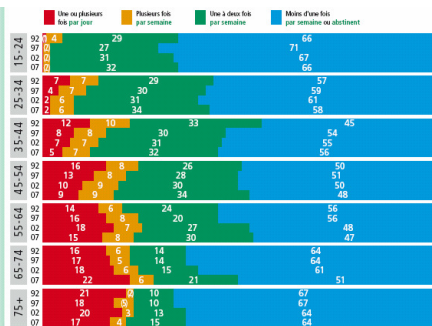
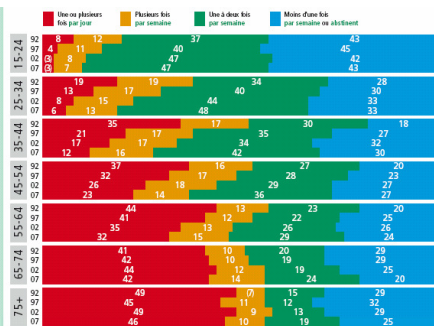
Fonte: RFA (Regia Federale degli Alcool, 2011)

Frequenza del consumo di alcol

VIOLLIER

uomini

donne



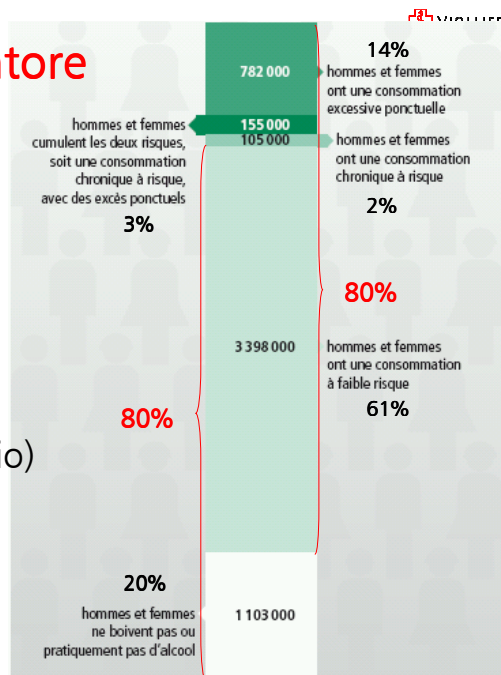
6

Fonte: ISPA (Istituto Svizzero di Prevenzione dell'Alcolismo e altre tossicomanie)

Profilo consumatore

- 3 profili
 1. a basso rischio
 2. problematico
 3. dipendente
- 2 + 3 =
ad alto rischio
(consumo a rischio)

Fonte: ISPA (Istituto Svizzero di
Prevenzione dell'Alcolismo e altre
tossicomanie)



Definizioni

- consumo a rischio
 - cronico:
 - >2 bicchieri standard al giorno per le donne
 - >3 bicchieri standard al giorno per gli uomini
 - episodico:
 - >4 bicchieri per occasione per le donne
 - >5 bicchieri per occasione per gli uomini
(almeno 2 volte nello stesso mese)
- sbornie episodiche: particolarmente giovani e giovani adulti („binge drinking“)

Fonte: OMS (2000)



1 bicchiere standard ~ 10 g di alcol puro



3 dL
birra

o



1 dL
vino

o



0.2 dL
superalcolici



Donne: > 2 bicchieri standard/giorno
Uomini: > 3 bicchieri standard/giorno



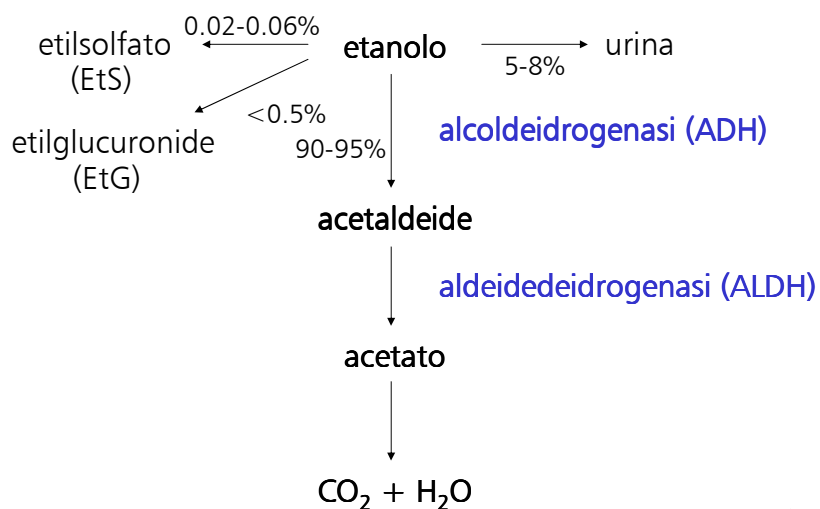
Metabolismo dell'alcol

3 fasi

- 1) assorbimento: dal TGI nel sangue in ca. 1-2 h,
30 - 60 min dopo assunzione conc. massima
- 2) distribuzione: dopo 60 - 90 min terminata
concentrazione di alcol nel corpo dipende da:
 - quantità di alcol assunta
 - velocità di assorbimento
 - quantità di sangue e liquido interstiziale
 - velocità di eliminazione
- 3) eliminazione: ca. 90% via fegato, via ADH e ALDH

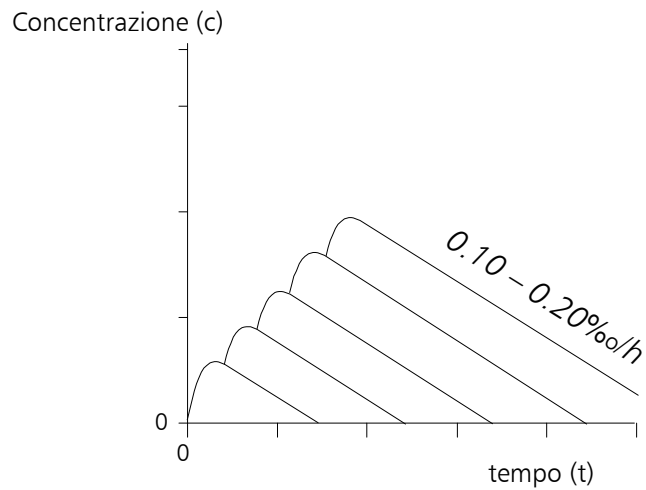
11

Metabolismo dell'alcol: eliminazione



12

Cinetica dell'alcol



13

Anamnesi

Disturbi / dati anamnestici:

- assenze scolastiche / sul posto di lavoro
- incidenti frequenti, ferite accidentali
- depressione ed ansia
- sintomi gastro-intestinali
- disturbi sessuali
- disturbi del sonno

Segni corporei:

- leggero tremore
- alito alcolico
- ipertensione labile, tachicardia
- „sindrome“ da dopobarba/colluttori

14

Formulari

- **CAGE**: 4 domande, si/no
- **MAST** (Michigan Alcoholism Screening Test): 25 domande, si/no
- **MALT** (Münchener Alkoholismus-Test): 31 domande, delle quali
 - 7 sulla clinica da parte del medico, (Malt-F),
 - 24 sulle abitudini da parte del paziente (MALT-S)
- **AUDIT** (Alcohol Use Disorders Identification Test): 10 domande
- *SCAN (Schedules for Clin. Assessment in Neuropsychiatry)*
15

Sensibilità / specificità dei formulari

	sensibilità	specificità
CAGE	85%	> 82%
MALT	90%	85%
MAST	55-98%	92%
AUDIT	80%	89%

sensibilità: probabilità che il test sia veramente positivo in una persona che abbia la „malattia“

specificità: probabilità che il test sia veramente negativo in una persona che non abbia la „malattia“

Parametri di laboratorio

1. **misurazione della concentrazione attuale di alcol**
(sangue, urina, respiro, saliva)
2. **marcatori che misurano l'influsso diretto dell'alcol sulle cellule epatiche o ematiche**
(γ -GT, MCV)
3. **marcatori specifici dell'alcol**
(CDT, etilglucuronide, etilsolfato)

17

Alcol (sangue, urina, respiro, saliva)

- > evidenza un recente consumo,
indipendentemente dalle abitudini
(p.es. incidenti stradali, controllo dell'astinenza,
intossicazione alcolica)
- degradazione lineare, ca. 0.10 - 0.20 promille/ora
- nessuna informazione sulla quantità assunta e sul
momento dell'assunzione
- analisi semplice, vantaggiosa (23 PT)
- valore di riferimento: < 0.1 promille
- urina: controllare la possibilità di manipolazione

γ -GT (γ -glutamyltransferasi)

- epatico/biliare, marcatore di danno organico
- aspecifico, aumenta anche nelle malattie epatiche non alcoliche e in assunzione di farmaci
- aumento solo dopo prolungato consumo (4-6 settimane)
- normalizzazione 2-3 settimane dopo astinenza
- elevata variabilità individuale
- prelievo: provetta siero con gel, gialla oro; 2.50 PT

19

MCV (volume corpuscolare eritrocitario medio)

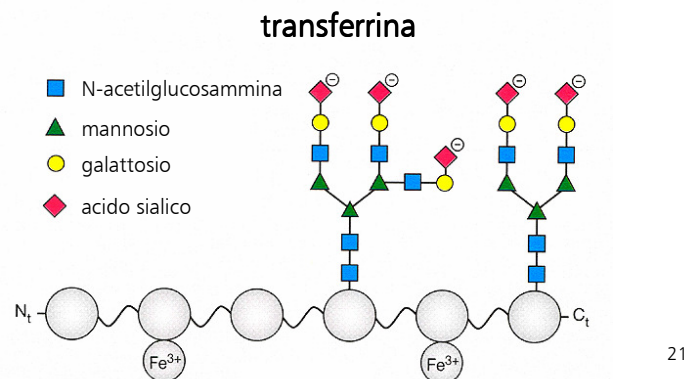
- rapporto ematocrito/contenuto eritrocitario
- aumento per lo più in caso di consumo cronico di alcol (>100 fL)
- indipendente dal fegato ed aspecifico
- aumento solo dopo ca. 6-8 settimane a causa della lunga vita degli Ec
- normalizzazione 4 - 12 settimane dopo astinenza
- prelievo: provetta EDTA, lilla; 14.60 TP

20

Cosa è la CDT ? (carbohydrate deficient transferrin)



Asialo-, monosialo- e disialotransferrina: forme modificate della transferrina (proteina di trasporto del ferro), prodotte in caso di consumo regolare di alcol



CDT – dopo quanto alcol?



quotidianamente (per almeno 7 giorni) 50-80 g di alcol:



1.5 - 2.5 L birra

o



7 - 12 dL vino

o



1.3 - 2 dL superalcolici

22

CDT – quando la normalizzazione?

- emivita: ca. 14 giorni
- **2-4 settimane** dopo astinenza

CDT – analitica

- prelievo: provetta siero con gel, gialla-oro
evitare emolisi
- 76 PT, indipendente dal metodo analitico

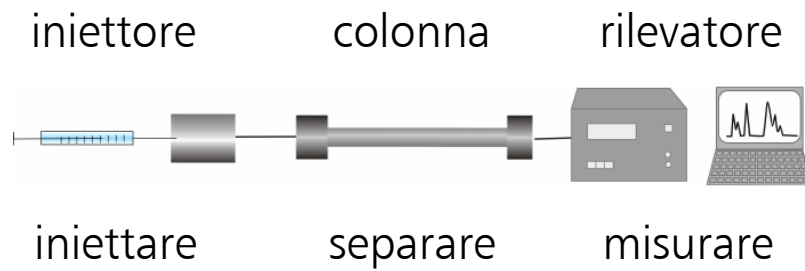
23

CDT – a cosa prestare attenzione?

- diversi metodi sul mercato
 - diversi valori di riferimento
 - non tutti standardizzati
 - HPLC metodo di riferimento, CCLM 2007 + 2010
- possibili interferenze a seconda del metodo, risp. possibili risultati falsamente positivi (varianti genetiche, reazioni crociate con anticorpi)
- parametro adatto in caso di consumo cronico di alcol

24

HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) (cromatografia liquida ad alta pressione)

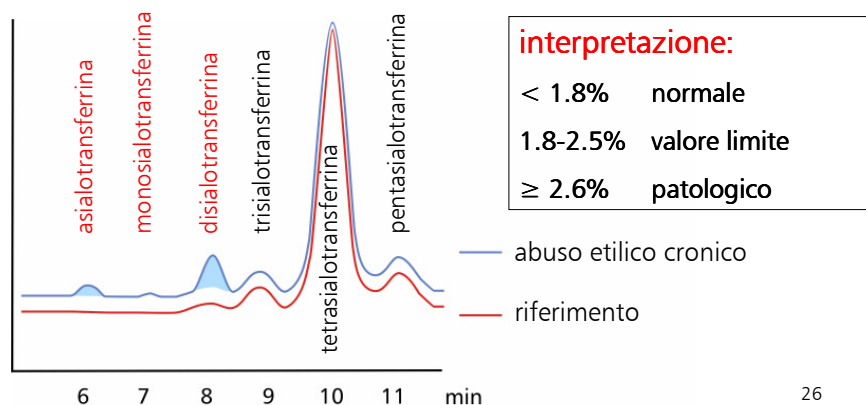


25

Determinazione della CDT in HPLC



- separazione delle singole isoforme della transferrina
- valutazione affidabile dei risultati

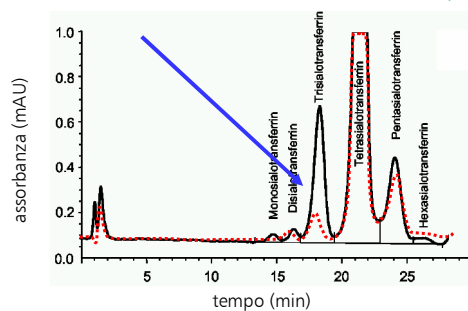


26

CDT: casi particolari

1. variante con elevata frazione „trisialo“ confronto metodo immunologico / HPLC

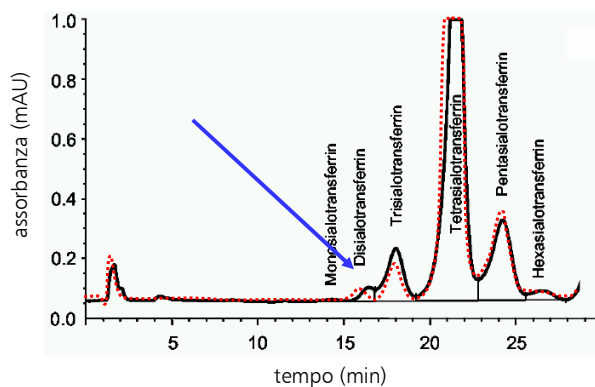
	27/02/2010	6/02/2010	
CDT (ELISA)	3.1	3.5	patologico: $\geq 3.0\%$
CDT (HPLC)	0.6	-	patologico: $\geq 2.6\%$



27

CDT: casi particolari

2. variante C2C3



28

CDT - riassunto

- CDT adatta per il controllo del decorso in caso di consumo cronico
- affidabilità dei risultati dipende dal metodo analitico
- determinazione in HPLC è il metodo di riferimento

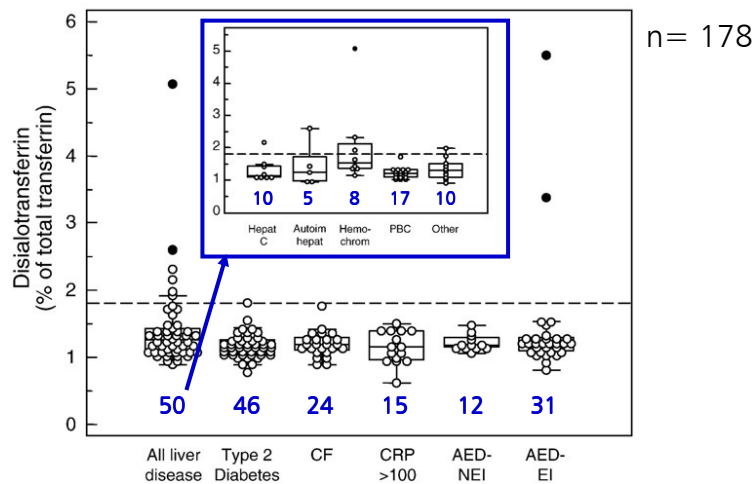
29

Importanza diagnostica

Parametro	CDT	γ -GT	MCV
Specificità	> 98%	70%	60-90%
Sensibilità	65-95%	50-90%	20-50%
Intervallo fino all'aumento	1-2 settimane	4-6 settimane	6-8 settimane
Normalizzazione dopo astinenza	2-4 settimane	2-5 settimane	4-12 settimane

30

Risultati falsamente positivi (*in vivo*)

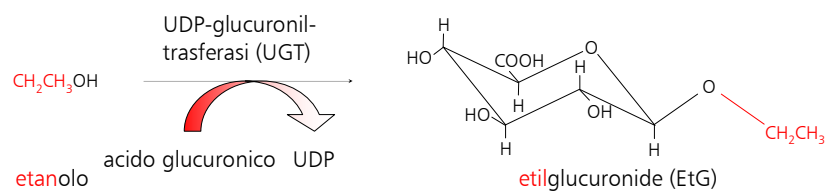


Fonte: Bergström and Helander. Clinica Chimica Acta 2008, 389:164–166

31

Etilglucuronide (EtG)

- metabolita diretto dell'etanolo



- prodotto nel fegato
- eliminato principalmente dai reni
- riscontrabile in diversi materiali biologici (urina, sangue, capelli, ecc.)

32

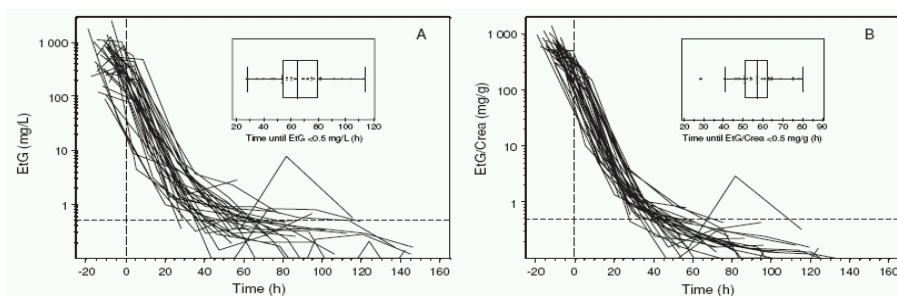
Etilglucuronide (EtG)

- sangue
 - appare entro 45 min. dal consumo
 - concentrazione mass. dopo 3.5 - 5.5 h
 - misurabile fino a 36 h
 - $t_{1/2}$ 2-3 h
- urina
 - appare entro 1 h dal consumo
 - concentrazione mass. dopo 5.5 h
 - misurabile fino a 80 h

33

Etilglucuronide nell'urina

- urina
 - rapporto EtG/creatinina („cut off“ <56 mg/mol creatinina)
 - 40 - 80 h



Helander *et al.* Alc & Alc 2009, 44:55-61

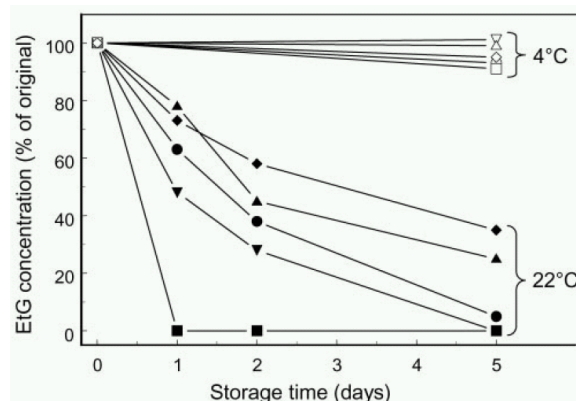
34

Etilglucuronide (EtG)

- vantaggi
 - identifica recenti consumi puntuali
- svantaggi
 - in parte risultati falsi positivi / negativi (⇒ EtS)
 - valore soglia non ancora definito:
 - 100, 250, 500, 1000 $\mu\text{g/L}$ (= ng/mL)
 - altri prodotti a base alcolica (p.es. colluttori) risultati positivi

35

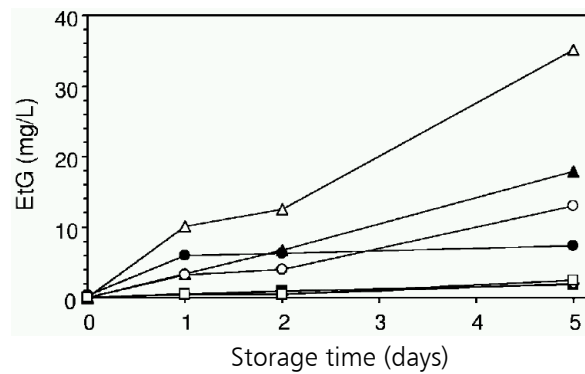
Risultati falsamente negativi



Helander and Dahl Clin Chem 2005, 51:1728-1730

36

Risultati falsamente positivi

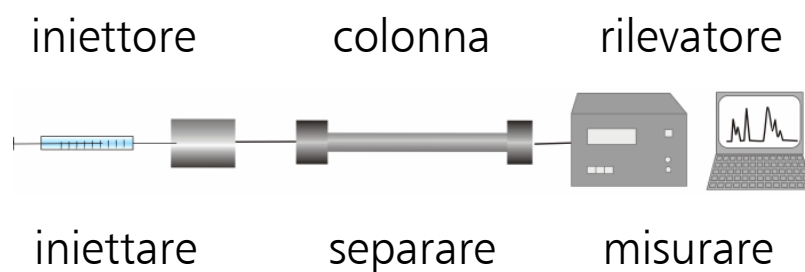


Helander *et al.* Clin chem 2007, 53:1855-1857

37

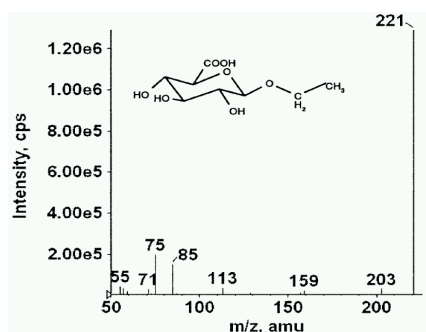
LCMS

(Liquid Chromatography and Mass Spectrometry)
(Cromatografia-Liquida e Spettrometria di Massa)

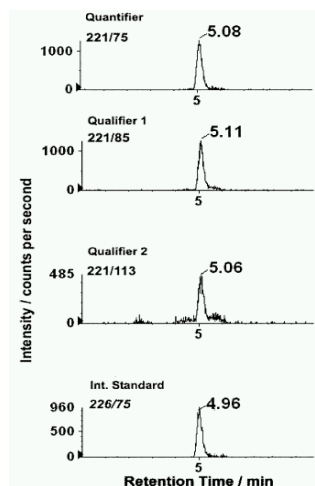


38

Spettrometria di massa

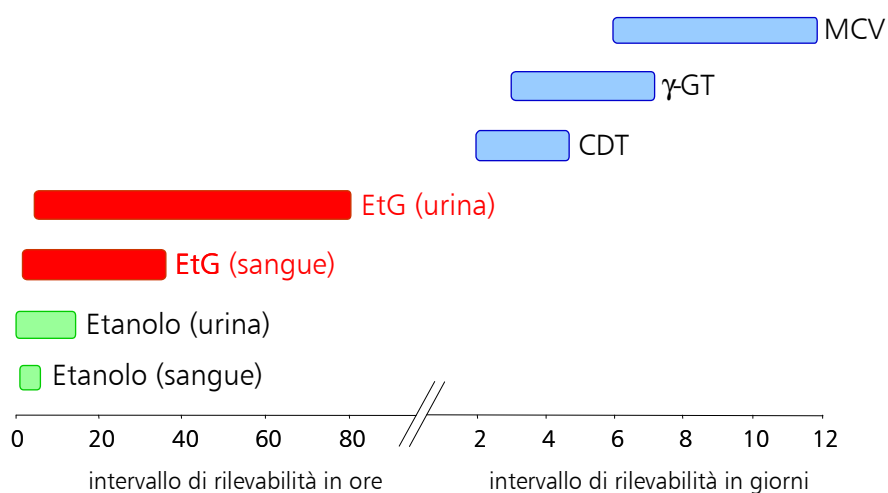


Weinmann *et al.* J Am Soc Mass Spectrom
2004, 15:188-193



39

Periodo di rilevabilità dei marcatori dell'alcol



40

Riassunto

- il consumo di alcol è un'abitudine frequente
- riconoscere il consumo a rischio può essere una difficile sfida
- utilizzo mirato dei parametri di consumo
- interpretazione dei risultati dipende da una corretta preanalitica
- affidabilità dei risultati dipende anche dal metodo impiegato

41

„Take-home message“

- in caso di sospetto di consumo cronico di alcol
-> CDT
- in caso di sospetto di consumo acuto di alcol
-> alcol o EtG

