

## **9. MARKERII BIOLOGICI AI ALCOOLISMULUI**

Markerii biologici ai alcoolismului sunt acele variabile biologice care evidentiaza, cu o mare confidenta si validitate, fie prezenta predispozitiei la alcoolism, numiti si markerii trasaturii (“*trait markers*”), fie prezenta consumului de alcool, numiti si markerii starii de alcoolism (“*state markers*”). Acestia din urma se subimpart in markerii consumului cronic, numiti si markerii de screening, si markerii consumului acut sau markerii recaderii (“*relapse markers*”). Toti acesti markeri, care se constituie intr-un adevarat “gold standard” pentru diagnosticul alcoolismului, sunt valorosi si pentru urmarirea evolutiei, a progreselor din cursul terpiei biologice si psihologice si in evidentierea recaderii.

### **9.1 SCURTA TRECERE IN REVISA A METABOLISMULUI ALCOOLULUI IN ORGANISMUL UMAN**

Alcoolul, odata ingerat, ajunge in stomac unde incepe sa fie absorbit. Resutul de alcool trece in intestinul subtire unde este absorbit in circulatia sanguina. Absorbția prin stomac este lenta si mult mai rapida prin intestinul subtire. Odata absorbit la aceste nivele, alcoolul este transportat spre ficat prin vena porta. Rata de absorbtie a alcoolului depinde de mai multi factori printre care cei mai importanti sunt cantitatea si concentrarea alcoolului si cantitatea si compozitia alimentelor din stomac si intestin. De exemplu, prezenta proteinelor si a grasimilor incetineste rata de absorbtie a alcoolului de aproximativ trei ori<sup>1</sup>. La fel, evacuarea rapida a continutului intestinal, din

variate motive, duce la trecerea alcoolului in intestinal subtire si la absorbtia lui cu o viteza mai mare.

Desi este inca subiect de controversa, se considera ca o parte foarte mica de alcool este deja metabolizata in mucoasa stomacului si intestinului subtire, in timpul absorbtiei. Astfel, s-a constata ca in mucoasa tractului gastro-intestinal exista enzimele alcool-dehidrogenaza (ADH) si citocrom P450 care sunt implicate in metabolizarea ficatului si se crede ca metabolismul intraparietal reprezinta 14% din cel hepatic<sup>2</sup> sau ca 0,4% din cantitatea de alcool ingerata se metabolizeaza aici, fata de aproximativ 7-9% care se metabolizeaza in ficat<sup>3</sup>. Ficatul ramane principalul loc in care se metabolizeaza alcoolul. Alcoolul care nu se metabolizeaza in mucoasa gastro-intestinala si ficat trece mai departe in circulatia generala prin arterele hepatice si se dilueaza in lichidele corpului (sange si lichidele interstitiale). Aceasta cantitate, care trece de ficat, este responsabila de concentratia sanghina a alcoolului si ea este determinata de marimea cantitatii de alcool consumata si de starea ficatului, organ care reprezinta prima bariera metabolica.

Metabolismul alcoolului din mucoasa gastro-intestinala si in ficat se numeste "*metabolismul primei treceri*", petrecandu-se la primul pasaj al alcoolului prin organele care stau in fata ajungerii lui in circulatia sanghina generala. Se considera ca doar aproximativ 10% din alcoolul ingerat se distruge prin metabolismul primei treceri, in cazul consumarii unor cantitati moderate<sup>4</sup>. Astfel, aceasta parte a metabolismului alcoolului este foarte eficienta in cazul unui consum scazut sau moderat de aproximativ 0,4 gr/kgcorp, care este echivalentul a consumului de 2 drinkuri la o persoana de 70 kg. In cazul ingerarii unor cantitati mari de bauturi alcoolice, proportia alcoolului care "scapa" de metabolismul primei treceri este mai mare.

Exista diferente intre sexe privind eficienta metabolismului primei treceri a alcoolului, femeile avand o activitate ADH gastrica mai scazuta si o performanta metabolica hepatica mai redusa.

Absorbția alcoolului prin mucoasa gastro-intestinala regleaza într-un mod cantitativ metabolismul alcoolului. Astfel, dacă viteza de absorbție este mare și cantitatea care ajunge la ficat este mare și rapidă, această cantitate depășește capacitatea metabolica la prima trecere a ficatului și atunci apare un varf de concentrație de alcool în sânge. Din contra, dacă absorbția este lentă, atunci cantitatea care ajunge la ficat este mică și lentă și capacitatea metabolica la prima trecere nu este depășită și, în consecință, cantitatea care ajunge în sânge este mică. În mod obișnuit, timpul de la ultima gura de băutura, la atingerea varful concentrației sanghine este de 30 la 90 minute, în funcție de toți acești factori menționați mai sus.

Alcoolul care nu a fost metabolizat la prima trecere, ajunge în circulația generală și de aici în toate lichidele corpului. Se înțelege ușor că cu cât volumul lichidelor corpului va fi mai mare cu atât alcoolul se va dilua mai mult. Astfel, femeile și bătrânii, care au o cantitate mai mică de apă corporală, sunt pasibili să facă concentrații sanghine de alcool mai mari decât bărbații și tinerii în general, pentru aceeași cantitate de alcool consumată. Alcoolul nu se dizolvă în țesutul gras și oamenii care au un raport defectos între masa corporală dată de grăsime și restul țesuturilor sunt mai susceptibili să aibă rapid varfuri mari de concentrație sanghină de alcool după ingestia lui, lucru care se întâmplă, la fel, la oameni în vârstă și la femei<sup>5</sup>, femeile având proportional mai multă grăsime și mai puțină apă decât bărbații pentru aceeași greutate corporală (Mumenthaler și colab. 1999)<sup>6</sup>.

Eliminarea alcoolului din organism se face în principal prin oxidarea alcoolului în variate organe datorită enzimei ADH, în cea mai mare parte în

ficat. Cam 90-98% din alcoolul ingerat este complet oxidat. Rate de eliminare a alcoolului depinde de concentratia din sange a alcoolului si la concentratii sanghine mici ea este exponentiala. La cantitati mari de alcool in sange, se satureaza capacitatea sistemului ADH si rata de eliminare devine constanta (Holford, 1987)<sup>7</sup>.

Si in privinta eliminarii alcoolului exista diferente intre sexe. Majoritatea studiilor au constatat ca femeile elimina alcoolul sanghin mai repede decat barbatii. Explicatia ar fi in volumul ficatului mai mare la femei raportat la greutatea corporala si metabolizeaza mai mult alcool pe unitatea de volum sanghin. O alta explicatie ar fi influenta hormonilor sexuali asupra activitatii ADH<sup>5</sup>.

In ficat, calea principala de metabolizare, atat in cursul metabolizarii din prima trecere, cand alcoolul vine pe cale portala, cat si in cazul cand alcoolul vine pe calea circulatiei generale, este oxidarea lui in aldehida acetica gratie enzimei alcooldehidrogenaza (ADH). Aldehida acetica este un produs toxic pentru organism si este responsabil pentru multe dintre efectele toxice ale alcoolului. In mod normal, ea este rapid metabolizata de aldehyd-dehidrogenaza (ALDH) in acid acetic si apa. Nivelul ALDH nu este acelasi la toti oamenii si explica susceptibilitatea diferita la alcool a diferitilor indivizi. Mai mult, in aceasta privinta exista si diferente intre rasele umane, asiaticii avand o cantitate mai mica de ALDH si explica fenomenul de roseata puternica pe care acestia il prezinta atunci cand beau mai mult alcool. Tot enzima ALDH este reponsabila efectele aversive ale unor compusi chimici printre care si disulfiramul (denumire comerciala *Antalcol* sau *Antabuz*). Aceasta substanta este folosita la cura de dezgust fata de alcool, ea inhiband activitatea ALDH, alcoolul degradandu-se astfel numai pana la stadiul de aldehida acetica, produs toxic si responsabil de roseata,

greață, varsăturile și senzația de rău care apar consecutiv consumului de disulfiram. Sunt multe alte substanțe care inhibă ALDH, precum benzodiazepinele (Diazepamul și derivate), metronidazolul, unele antibiotice, izosorbid dinitratul, nitroglicerina, sulfamidele antidiabetice, etc. producând efecte similare cu cele ale disulfiramului.

O altă cale de metabolizare a alcoolului în ficat se datorează enzimelor citocrom P450 (în special enzima citocrom P450-2E1) care constituie sistemul oxidativ microsomial al alcoolului (*Microsomial ethanol oxidizing system – MEOS*)<sup>8</sup>. Sub influența unui consum cronic de alcool, activitatea acestui sistem enzimatic crește de mai multe ori în cadrul unui proces de adaptare la o cerință metabolică excepțională. Cantități mari de alcool în sânge duc la accelerarea activității MEOS și la tentativa de a elimina efectele toxice ale alcoolului asupra organismului<sup>9</sup>. Implicarea sistemului MEOS, explică unele interacțiuni dintre medicamente și alcool, citocromul P4502E1, principală componentă a sistemului, fiind ocupat de metabolizarea alcoolului și devenind incapabil de a metaboliza alte medicamente luate simultan (de ex. diazepam, barbiturice, etc) care, astfel, se acumulează în sânge și dau fenomene de supradozaj, uneori cu efecte letale.

## **9.2 MARKERII PREDISPOZITIEI LA ALCOOLISM**

Astfel de markeri trebuie să indice riscul, predispoziția și probabilitatea ca un individ să dezvolte alcoolism în viitorul apropiat sau mai îndepărtat. Acest tip de marker indică o trăsătură a individului, o caracteristică genetică, biochimică sau comportamentală care poate fi detectată de-a lungul vieții subiectului și nu numai în perioada când consumă alcool, deci acest marker trebuie să fie transmis genetic și nu trebuie să fie efectul secundar al consumului de alcool sau alcoolismului<sup>10</sup>. El poate fi

prezent atat in conditiile unui individ abstinent, cat si in conditiile unui individ alcoolic si trebuie sa se gaseasca si la unele rude ale unui astfel de individ (Pandley, 1990)<sup>11</sup>. Pentru cei care se mai indoiesc de contributia genetica in aparitia alcoolismului, amintesc ca 40% din alcoolici au un parinte alcoolic sau ca gemenii monozigoti (monovitelini) prezinta o mai mare concordanta la alcoolism decat gemenii dizigoti.

In cele ce urmeaza se va prezenta pe scurt cativa markeri biochimici ai predispozitiei la alcoolism:

- Descresterea activitatii monoamin-oxidazei (MAO). Aceasta enzima este responsabila de reglarea nivelului neuromediatorilor cerebrali dopamina si norepinefrina, mediatori implicati in mecanismul neuropsihologic cerebral de reintarire care sta la baza sindromului de dependenta si fenomenului de craving. Activitatea ei a fost gasita scazuta de mai multe studii facute pe alcoolici<sup>12,13</sup> si ramane scazuta chiar daca acestia devin abstinenti. Alti cercetatori au demonstrat ca alcoolicii cu ereditate incarcata de alcoolism prezinta o activitate scazuta MAO si ca unele din rudele acestora au, la fel, aceasta caracteristica si ca activitatea MAO urmeaza tipologia alcoolismului facuta dupa criterii genetice<sup>14,15</sup>.

- Scaderea sensibilitatii receptorului stimulator de AMP ciclic. Pe membranele celulelor exista receptori care in contact cu neuromediatorii (in calitate de mesageri primari) determina o cascada metabolica functionala a celulei si un raspuns adecvat din partea acesteia. Acest receptor, ce joaca rolul de al doilea mesager celular, duce astfel un semnal transmembrantar celular si este format din jocul dintre enzima adenilat-ciclaza si adenzin-monofosfatul ciclic a carei sinteza o determina (AMPc). S-a demnostrat ca persoanele vulnerabile la alcoolism au o activitate scazuta a adenilat-ciclazei, de unde o lipsa de sensibilitate a celulalor nervoase la mesajele

neuromediatorilor precum serotonina<sup>16</sup>. Si acest mecanism este sub control genetic<sup>17</sup>.

- Exista o larga plaja de alti markeri ai predispozitiei la alcoolism, toti exprimand o variabila transmisa genetic. Printre acestia mentionam aici doar (i) sensibilitatea scazuta a sistemului nervos central la alcool<sup>18</sup>, (ii) o scadere a amplitudinii a undelor P300 pe electroencefalograma, aspect genetic controlat si avand legatura cu procesele de atentie<sup>19</sup>, (iii) o afectare cognitiva relevata in unele domenii precum memoria de scurta durata, planificarea, analiza oculospatiala si atentia sau chiar o tulburare de atentie bine conturata<sup>20</sup>, (iv) tulburari comportamentale si emotionale aparute devreme in viata si organizandu-se intr-o tulburare de personalitate, (v) subiectii cu personalitate antisociala fiind mai predispusi la alcoolism decat altii, efectele subiective ale alcoolului sunt resimtite mai slab de cei vulnerabili<sup>21</sup>.

### **9.3 MARKERII CONSUMULUI DE ALCOOL**

Markerii consumului de alcool sunt markeri ai “starii” subiectului si reflecta schimbarile produse in organism ca rezultat al consumului bauturilor alcoolice. Un marker de acest tip nu este prezent permanent si de aceea trebuie sa se ia in considerare “*fereastra de evaluare*”, respectiv perioada de timp in care markerul respectiv ramane pozitiv, adica timpul de la consumul alcoolului si pana cand markerul dispare din mediul biologic in care este cautat. Sub acest aspect, markerii consumului de alcool se impart in markeri ai consumului recent, care deceleaza consumul actual de alcool, si markerii consumului cronic, care deceleaza consumul indelungat si trecut de alcool.

De ce este nevoie de un marker al consumului de alcool? Exista mai multe justificari pentru eforturile decelarii unui astfel de indice, ratiuni care sunt prezentate in tabelul Nr. 27.

- identificarea celor care au consumat recent alcool in vederea calificarii lor ca si contravenienti la unele regulamente sau legi care interzic o activitate socialmente standardizata sub influenta alcoolului;
- identificarea celor care au consumat alcool in vederea solutionarii unor situatii litigioase sau penale;
- Identificarea consumatorilor, mai ales a celor seriosi, in fazele timpurii, propice unor tratamente efective;
- Evaluarea efectivitatii tratamentelor medicale, psihologice si psiho-sociale;
- Evaluarea rezultatelor programelor de preventie;
- Sustinerea diagnosticului si evaluarii problemelor medicale si psihologice legate de consumul de alcool, metodele interviului si cele ale autoevaluarii avand o senzitivitate si specificitate scazuta
- Cresterea sigurantei publice.

Tabelul Nr. 27: Domeniile in care se utilizeaza markerii de consum de alcool (dupa Litten si Allen, 1992, modificat)<sup>22</sup>

Odata acesti markeri stability, se pune problema alegerii lor in functie de criteriile care trebui sa le indeplineasca un marker de incredere. Aceste criterii sunt prezentate in tabelul Nr. 28.

CRITERIU	Semnificatie
- Acuratete	sau validitate: corelatia dintre cazurile decelate de marker si cazurile cu adevarat pozitive
- Precizia	sau confidenta: abilitatea markerului de a identifica cazurile care sunt cu adevarat pozitiva intr-o populatie heterogena;
- Senzitivitatea	proportia pacientilor cu alcoolism care au un test pozitiv
- Specificitatea	proportia subiectilor fara alcoolism care au testul pozitiv
- Stabilitate	markerul trebuie sa persiste cel putin cateva zile dupa oprirea bautului si sa se reintoarca la normal intr-o perioada rezonabila de timp
- Practicabilitate	usurinta de a se obtine probe biologice din care sa se analizeze prezenta markerului
- Disponibilitate	usurinta cu care poate fi efectuata identificarea markerului
- Costul scazut	costul materialelor, metodei si tehnicii, laboratorul
- Transportabilitate	usurinta de implementare a tehnicii in diferite locuri adecvate
- Non-invazivitatea	recoltarea probei biologice in care se detecteaza markerul trebuie sa fie cat mai putin invaziva organismului
- Acceptabilitate	dorinta practicienilor de a utiliza tehnica si dorinta subiectului de a se supune la acest test

Tabelul Nr. 28: Criteriile de calitate ale unui marker ale consumului de alcool (dupa Litten si Allen, 1992<sup>22</sup> si Rosman si Lieber, 1990<sup>23</sup>).

### 9.3.1. MARKERII CONSUMULUI CRONIC DE ALCOOL

Importanta acestor markeri rezida din quasi-esecul (senzitivitatea si specificitatea scazuta a metodelor de evaluare ale consumului bazate pe ianamneza subiectului) raportarilor verbale ale subiectilor<sup>24</sup>. Conform mai



multor studii, 25-29% din subiectii ce se prezinta pentru diferite afectiuni somatice in spitale generale recunosc consumul lor sever de alcool<sup>25,26</sup> si aceasta proportie creste atunci cand subiectii chestionati sunt pacienti ai serviciilor de psihiatrie in care s-au internat pentru problemele date de alcool<sup>27</sup>. Testele de screening (vezi capitolul respectiv) deceleaza consumatorii de alcool dar nu in aceeasi masura pe bautorii seriosi sau cei cu o istorie lunga de consum mare de alcool care se adreseaza serviciilor medicale somatice pentru complicatii organice severe (pancreatita, tulburari neurologice, tulburari cardiace, etc).

### **9.3.1.1 MARKERII CONSUMULUI CRONIC**

- Gama-glutamil transpeptidaza (GGT). GGT este o enzima hepatica implicata in metabolismul proteinelor. In mod normal aceasta enzima nu ajunge in curentul sanghin decat daca membranele celulelor hepatice se rup si permit eliberarea enzimei in lichidele extracelulare si apoi in sange. Consumul ocazional de alcool, chiar in cantitati mari, sau consumul zilnic de 5 drinkuri/zi (aproximativ 60 g alcool pur) timp de 3 saptamani nu duce la cresterea GGT<sup>10</sup>. Cresterea GGT tradeaza un consum mai indelungat, de exemplu nivelul seric creste in mod semnificativ la un consum exagerat de mai mult de 6 saptamani. La pacientii cu leziuni preezistente hepatice, acest timp poate fi mai scurt. Cresterea nivelului seric al GGT sub actiunea consumului de alcool se datoreaza stimulării sintezei enzimei, distrugerii membranelor celulelor hepatice si/sau mortii celulelor hepatice<sup>23</sup>. Dar enzima poate creste si in alte situatii precum boli hepatice nealcoolice, boli ale cailor biliare cu staza biliara, administrarea unor anumite medicamente (de ex. anticonvulsivante, anticoagulante, etc.). Timpul de injumatatire a GGT (disparitia a ½ din cantitatea serica) este de aproximativ 26 zile, ceea ce inseamna ca un subiect care nu mai consuma alcool poate sa se astepte ca

nivelul acestei enzime sa scada semnificativ dupa acest rastimp. Cu cat nivelul enzimei este mai mare cu atat timpul pana cand enzima scade semnificativ este mai mare. De obicei nivelul enzimei incepe sa scada inca dupa prima saptamana de abstinenta<sup>28</sup>. In felul acesta se poate considera ca daca GGT incepe sa scada dupa o perioada sigura de abstinenta mai mare de 7 zile, atunci ne aflam in fata unui caz de “alcoholism”. Altfel, senzitivitatea unei valori crescute de GGT este destul de redusa intre 43 si 62%<sup>29</sup>. Deci GGT nu este un marker infailibil al consumului cronic de alcool. Nivelul prag al acestui marker este de 40 ui/l; acest nivel sau mai mult este sugestiv pentru un consum excesiv si cronic de alcool.

- Volumul corpuscular mediu (VCM). Markerul VCM reprezinta cresterea volumului celulelor rosii sanguine sub influenta consumului cronic de alcool. Mecanismul prin care alcoholul produce cresterea volumului hematiilor (denumita si macrocitoza) este necunoscut dar se presupune ca se datoreaza efectului toxic al alcoholului asupra formelor tinere de hematii si asupra maduvei osoase care le fabrica sau prin deficientele nutritive pe care le produce alcoholul, respectiv scaderea cantitatii de acid folic sau de vitamina B<sub>12</sub>. Acest marker este gasit la 35 pana la 40% din pacientii alcoolici<sup>24</sup>. Cresterea volumului hematiilor coreleaza pozitiv cu durata consumului de alcool. Dupa incetarea consumului, in abstinenta, acest marker dispare treptat, pe masura ce actualele hematii mor, celulele rosii avand o viata limitata (in jur de 100 zile) si apar altele noi, de dimensiune normala. Comparativ cu GGT, markerul VCM este mai putin senzitiv, decelând putini alcoolici, dar mai specific (specificitate de 90-95%), putine alte afectiuni putand fi incriminate in acest caz; trebuie specificat ca in ambulator, bolile care ar putea fi suspicionate in caz e macrocitoza se

prezinta foarte rar (leucemii, anemie Biermer, hipotiroidism, hemoragii, etc.).

- Transaminazele. Aceste enzime hepatice sunt implicate in metabolismul proteinelor. Testarea lor constituie unul din markerii cei mai vechi si uzitati in decelarea consumului cronic de alcool. In mod obisnuit se determina nivelul seric a doua transaminaze: aspartat-aminotransferaza (AST), cunoscuta si sub numele de transaminaza glutamic-oxalacetica si alanin-aminotransferaza (ALT), cunoscuta sub numele de transaminaza glutamic-piruvica. In timp ce AST se mai gaseste in muschi si inima, ALT se gaseste numai in ficat, deci cresterea nivelului sau seric este evocatoare pentru o afectare hepatica. Alcoolul produce cresterea titrului seric al acestor enzime prin cresterea permeabilitatii membranelor celulelor hepatice sau prin moartea acestor celule. Sensitivitatea transaminazelor ca markeri pentru alcoolism este in jur de doar 35%. Titrul lor poate creste si in alte boli de ficat, boli musculare si infarct miocardic.

- Colesterol-lipoproteina de inalta densitate (HDL-C). Aceasta lipoproteina are rolul de a transporta colesterolul in exces din variate tesuturi in ficat. Acest mecanism este protectiv fata de ateroscleroza si imbunatateste circulatia sanghina in vasele mici. Sub influenta chiar a dozelor mici de alcool, printr-un proces de inductie enzimatica, aceasta lipoproteina creste in sange fiind produsa in ficat. Sensitivitatea acestui marker pentru consumul de alcool este destul de joasa, in jur de 30% din cazurile de alcoolism fiind detectate prin aceasta metoda. Ciroza hepatica, inclusiv ciroza hepatica alcoolica duce la scaderea nivelului HDL-C. Nivelul acestui indicator este mai crescut la femei si este influentat de dieta, exercitii fizice sau medicamente.

• Transferina deficitara in carbohidrat (CDT). Transferina este o proteina sanghina cu rol in transportul fierului. Consumul cronic de alcool duce la reducerea numarului de carbohidrati din molecula transferinei producand aceasta noua molecula deficitara in carbohidrati – CDT (Stibler, 1991)<sup>30</sup>. In serul alcoolicilor doar 5-10% din transferina se transforma in CDT. Dupa un consum moderat de alcool (5-6 drinkuri/zi) TIMP de 1-2 saptamani, nivelul CDT CRESTE. Sensitivitatea acestui marker pentru consumul cronic de alcool este foarte mare, cuprinsa intre 76% si 91%, in functie de autor<sup>24</sup>. Spre deosebire de alti markeri, CDT creste doar intr-o singura forma de ciroza hepatica nealcoolica (ciroza biliara primara), deci specificitatea acestui test pentru consumul de alcool este foarte mare. Timpul de injumatatire este de 17 zile.

In tabelul Nr. 29 se prezinta caracteristicile esentiale ale acestor markeri de stare.

Markerul	Senzitivitatea	Timpul de Injumatatire	Motivele falsilor pozitivi
GGT	50%	26 zile	Boli hepatice nealcoolice, boli ale cailor biliare, anticoagulante, anticonvulsivante, hiperlipidemia, hipertiroidismul, obezitatea
MCV	35%	luni	deficienta de B <sub>12</sub> , deficienta de acid folic, hipotiroidism, cancer, boli hepatice nealcoolice
AST	35%	saptamani	boli hepatice nealcoolice, boli musculare, infact Miocardic
ALT	30%	saptamani	boli hepatice nealcoolice
HDL-C	30%	5-10 zile	factori genetici, dieta, exercitiul fizic, medicamente, Sexul
CDT	70-90%	17 zile	ciroza biliara primara

Tabelul Nr. 29: Caracteristicile markerilor pentru consumul cronic de alcool, folositi in mod curent (dupa Rosman si Lieber, 1990)<sup>23</sup>.

### **9.3.1.2 COMBINAREA MARKERILOR**

Din cauza ca fiecare test in parte are o slaba senzitivitate, este rezonabil sa ne gandim ca asocierea lor ar putea duce la cresterea puterii de discriminare intre alcoolici si non-alcoolici. Astfel, cand s-a combinat GGT cu MCV a crescut senzitivitatea de la 78% si 72% pentru fiecare test in parte la 92% pentru ambele teste luate impreuna (Stamm si colab. 1984)<sup>31</sup>.

Senzitivitatea poate creste aplicand analiza discriminativa a unei combinatii de markeri. Astfel, se poate combina MCV si GGT ca indicatori ai consumului cronic de alcool cu determinarea fosfatazei alcaline, ca marker al unei afectari nealcoolice a ficatului, si atunci senzitivitatea acestei combinatii creste detectand corect 80% din subiectii cu consum excesiv de alcool.

O combinatie frecvent raportata care duce la cresterea senzitivitatii in detectia alcoolicii este cea dintre GGT si CDT<sup>32</sup>. O alta strategie este de a face un screening grosier cu GGT pentru a decela consumatorii seriosi si apoi la le face celor gasiti pozitivi testul CDT pentru a confirma prezenta consumului cronic de alcool<sup>33</sup>.

### **9.3.2. MARKERII CONSUMULUI RECENT DE ALCOOL**

Scopul acestor markeri este de a determina daca un individ a consumat alcool in perioada imediat anterioara. Aceasta determinare are valoare atat pentru clinica cat si pentru situatii juridice.

- Alcoolul. Evidenta simpla si specifica ca un individ a consumat recent alcool este obtinuta prin detectarea alcoolului in sange, respiratie, urina, transpiratie sau saliva. Testarea in aerul respirat este o proba simpla care se foloseste pentru determinari rapide in caz de screening, de exemplu, pentru a detecta soferii care sunt sub influenta alcoolului. Aceasta este doar o proba

calitativa iar pentru o evaluare mai exacta este necesar, ca dupa decelarea alcoolului in respirtie, sa se procedeze la dozarea lui in sange. Dozarea alcoolului in sange este o proba cu foarte mare senzitivitate si sensibilitate, aproape de 100%. Totusi, detectia singura a prezentei alcoolului in sange nu poate discerne intre un consum ocazional de alcool si consumul de durata. Aceasta proba are o valoare considerabila in justitie. In unele tari ea se utilizeaza de regula in camera de urgenta a spitalelor ori de cate ori un subiect vine pentru un traumatism. Consiliul National al Alcoolismului si Abuzului de Droguri din SUA recomanda urmatoarele concentratii de alcool in sange ca si criteriu pentru un diagnostic preliminar de alcoolism<sup>10</sup>:

- peste 0,1% in cazul unei examinari de rutina \*;
- peste 0,15% in cazul unui pacient ce nu prezinta semne de intoxicatie;
- peste 0,3% in orice alt caz.

Dozarea alcoolului in urina se face de obicei pentru a compara rezultatele cu raportarile subiectului atunci cand acesta participa la un program strict de tratament (psihoterapie, etc.) sau pentru urmarirea rezultatului unui tratament.

Dozarea in saliva este destul de usoara si astazi se dispune de "betisoare" speciale care se introduc in gura si prezenta alcoolului determina o colorare a acestora. Aceasta proba este una semicantitativa dar este foarte valoroasa pentru urmarirea subiectului aflat intr-un program de reabilitare.

Toate aceste teste, destul de simple, sunt realizate in laboratoare obisnuite si confidenta rezultatelor lor depinde in mare masura de acuratetea recoltarii, tehnicii si profesionalismul personalului.

---

\* In multe tari concentratia sanghina de 0,1% este un prag legal al intoxicatiei alcoolice

- Acetatul. Dupa cum s-a aratat mai inainte, alcoolul ingerat este metabolizat de alcool dehidrogenaza (ADH) in acetaldehida si apoi de aldehyd-dehidrogenaza (ALDH) in acid acetic. Rata cu care ficatul elimina acetat in sange este un indicator al cantitatii de alcool care este metabolizat. Masurarea acetatului este o masura foarte buna pentru determinarea ingestiei alcoolului in situatii litigioase pentru ca o cantitate marcata de acetat poate apare numai in prezenta alcoolului.

- Metanolul. Alcoolul metilic sau metanolul este un alcool ce apare in mod natural in procesul de rafinare prin care se obtine alcoolul etilic, principalul component al bauturilor alcoolice. Ca si alcoolul etilic, alcoolul metilic este oxidat in ficat de ADH. Cand se consuma mari cantitati de bauturi alcoolice, se oxideaza mai intai alcoolul etilic si astfel alcoolul metilic ramane ca atare si se acumuleaza in sange. Dupa disparitia alcoolului etilic, se oxideaza si se elmina si alcoolul metilic. Din acest motiv, prezenta metanolului, ca si in cazul acetatului, este un bun indicator al intoxicatiei alcoolice a persoanelor testate, mai ales in cazuri litigioase.

- 5-Hidroxitriptofolul (5-HTOL). Acest compus, impreuna cu acidul 5-hidroxi-indol acetic (5-HIAA), apare ca rezultat al metabolismului serotoninei. Alcoolul afecteaza metabolismul serotoninei si astfel duce la cresterea 5-HTOL care se repereaza in urina. Aceasta substanta se gaseste in urina chiar si dupa ce alcoolul a disparut in sange. Raportul dintre 5-HTOL si 5-HIAAA este un indicator foarte fidel al consumului recent de alcool. Acest indicator este foarte bun si pentru determinarea recaderii la pacientii alcoolici aflati sub urmarire<sup>34</sup>.

## 9.4 MARKERII ABSTINENTEI SI AI RECADERII

De mare interes este monitorizarea abstinentei si a reluarii consumului la pacientii aflati intr-un program strict de tratament. S-a observat ca pacientii care in timpul acestor programe sunt supusi la probe de detectare a consumului de alcool urmeaza cu strictete sedintele de terapie, lipsesc mai putin si recad mai rar. O proba foarte adecvata este determinarea transferinei deficiente in carbohidrati (CDT). Ea evidentiaza abstinenti mai bine ca GGT sau MCV din cauza senzitivitatii mai bune si din cauza ca nivelul ei nu este asa de afectat de o suferinta hepatica. Pe de alta parte, recaderea este bine evidentiata de nivelul GGT sau de combinatia dintre GGT si transaminaze<sup>35</sup>

Dupa cum s-a putut vedea in acest capitol, nu exista un marker infailibil al consumului cronic de alcool. Pe cat de usor se poate pune in evidenta prezenta alcoolului in lichidele corpului, pe atat de greu este sa determini consumul de alcool de lunga durata. Cu toate acestea, combinarea unor markeri duce la cresterea efectivitatii metodei. La fel, urmarirea in dinamica a unui marker, mai ales in cursul unui program de tratament si cel putin 6 luni dupa incheierea lui, duce la mentinerea subiectului in program si la cresterea motivatiei pentru abstinenta de lunga durata.

### **Bibliografie:**

---

<sup>1</sup> Jones AW, Jonsson KA: Food-induced lowering of blood-ethanol profiles and increased rate of elimination immediately after a meal, *J.Forensic Sci.*1994,39:1084-1093

<sup>2</sup> Lee L, Schimdt KL, Tornwall MS et al: Gender differences in ethanol oxidation and injury in the rat stomach, *Alcohol*, 1992,9:421-425

<sup>3</sup> Derr RF: Simulation studies on ethanol metabolism in different human populations with a physiological pharmacokinetic model, *J.Pharmacol.Sci.*1993,82:677-682



- 
- <sup>4</sup> Weathermon R, Crabb DW: Alcohol and medication interactions, *Alcohol Research & Health*, 1999,23:40-54
- <sup>5</sup> Thomasson HR: Gender differences in alcohol metabolism. *Physiological responses to ethanol. Recent Developments in Alcoholism*, 1995,12:163-179
- <sup>6</sup> Mumenthaler MS, Taylor JL, O'Hara R, Yesavage JA: Gender differences in moderate drinking effects, *Alcohol Research & health*, 1999, 23:55-64
- <sup>7</sup> Holford NHG: Clinical pharmacokinetics of ethanol, *Clinical Pharmacokinetics*, 1987,13:273-292
- <sup>8</sup> Lieber CS: Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology*, 1994,106:1085-1105
- <sup>9</sup> Lieber CS: Cytochrom P-450E1: Its physiological and pathological role, *Physiological Reviews*, 1997,77:517-544
- <sup>10</sup> Salaspuro M: Biological state markers of alcohol abuse, *Alcohol Health & Research World*, 1994,18:131-135
- <sup>11</sup> Pandey GN: Biochemical markers of predisposition to alcoholism, *Alcohol Health & Research World*, 1990, 14:204-209
- <sup>12</sup> Wiberg A, Gottfries CG, Orelund L: Low platelet monoamine oxidase activity in human alcoholics, *Medical Biology*, 1977,55:181-186
- <sup>13</sup> Orelund L, Wiberg A, Winblad B, et al: The activity of monoamine oxidase-A and -B in brains from chronic alcoholics, *J. Neural Transmission*, 1983,56:73-83
- <sup>14</sup> Von Knorring AL, Bohman M, Von Knorring L, Orelund L: Platelet MAO activity as a biological marker in subgroups of alcoholism, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1985,72:51-58
- <sup>15</sup> Pandey GN, Fawcett J, Gibbons R et al: Platelet monoamin oxidase in alcoholism, *Biological Psychiatry*, 1988,24:15-24
- <sup>16</sup> Tabakoff B, Hoffman PL, Lee JM et al: Differences in platelet enzyme activity between alcoholics and nonalcoholics, *New England J. Med.* 1988,318:134-139
- <sup>17</sup> Blum K, Noble EP, Sheridan PJ et al: Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism, *JAMA*, 1990,263:2055-2060
- <sup>18</sup> Schuckit
- <sup>19</sup> Begleiter H, Porjesz B, Bihari B, Kissin B: Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism, *Science*, 1984,225:1493-1496
- <sup>20</sup> Tarter RE, Moss H, Laird SB: Biological markers for vulnerability to alcoholism, in: RL Collins, KE Leonard, JS Searles (Eds.): *Research and Clinical Perspectives on Alcohol and the Family*, New York: Guilford Press, 1990

- 
- <sup>21</sup> Schuckit MA, gOLD eo: a simultaneous evaluation of multiple markers of ethanol/placebo challenges in sons of alcoholics and controls, *Arch.Gen.Psychiatry*, 1988,45:211-216
- <sup>22</sup> Litten RZ and Allen JP: *Measuring Alcohol Consumption*, Totowa, NJ: Humana Press, 1992
- <sup>23</sup> Rosman AS and Lieber CS: Biochemical markers of alcohol consumption, *Alcohol Health & Research World*, 1990,14:210-218
- <sup>24</sup> Rosman AS: Utility and evaluation of biochemical markers of alcohol consumption, *J. Substance Abuse*, 1992, 4:277-297
- <sup>25</sup> Persson J and Magnusson PH: Comparison between different methods of detecting patients with excessive consumption of alcohol, *Acta Medica Scandinavica*, 1988,223:101-109
- <sup>26</sup> Bush B, Show S, Cleary P et al: Screening for alcohol abuse using the CAGE questionnaire, *Am.J.Med.*1987,82:231-235
- <sup>27</sup> Fuller RK, Lee KK, Gordis E: Validity of self-report in alcoholism research; Results of a Veterans Administration Cooperative Study, *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 1988,12:201-205
- <sup>28</sup> Weill J, Schellenberg F, LeGoff AM, Bernard JY: The decrease of low serum gamma-glutamyltransferase during short-term abstinence, *Alcohol*, 1988,5:1-3
- <sup>29</sup> Rosman AS and Lieber CS: Biological markers of alcoholism, in CS Lieber (Ed.): *Medical and Nutritional Complication of Alcoholism*, New York, Plenum Press, 1993
- <sup>30</sup> Stibler H: Carbohydrate-deficient transferrin in serum: A new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed, *Clinical Chemistry*, 1991,37:2029-2037
- <sup>31</sup> Stamm D, Hansert E, Feuerlein W: Detection and exclusion of alcoholism in men on the basis of clinical and laboratory findings, *J.Clin.Chem.Clin.Biochem.*1984,22:79-96
- <sup>32</sup> Anton RF and Moak DH: Carbohydrate deficient transferrin (CDT) and gamma-glutamyl transferase (GGT) as markers of heavy alcohol consumption: Gender differences, *Alcohol Clin.Exp.Res.*1994,18:747-754
- <sup>33</sup> Anton RF, Litten RZ, Allen JP: Biological assessment of alcohol consumption, in JP Allen and M Columbus (Eds.): *Assessing Alcohol Problems*, NIAAA, Treatment Handbook Series 4, Bethesda, NIH Publication, 1995
- <sup>34</sup> Carlson AV, Hiltunen AJ, Beck O et al: Detection of relapse in alcohol dependent patients: Comparison of carbohydrate-deficient transferrin in serum, 5-hydroxytryptophol in urine and self-reports, *Alcoholism Clin.Exp.Res.* 1993,17:703-708

---

<sup>35</sup> Irwin M, Baird S, Smith TL, Schuckit M: Use of laboratory tests to monitor heavy drinking by alcoholic men discharged from a treatment program, *Am.J.Psychiatry*, 1988,145:595-599