

Biomarkery nadużywania alkoholu. Część I. Biomarkery tradycyjne i ich interpretacja

Biomarkers of alcohol abuse. Part I. Traditional biomarkers and their interpretation

Napoleon Waszkiewicz¹, Beata Konarzewska¹, Magdalena Waszkiewicz², Regina Popławska¹, Sławomir Dariusz Szajda³, Anna Zalewska⁴, Tomasz Markowski¹, Agata Szulc¹

¹Klinika Psychiatrii UM w Białymstoku

Kierownik: dr hab. n. med. A. Szulc

²Oddział Neurologii II Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Białymstoku

Kierownik: dr n. med. R. Zimnoch

³Zakład Biochemii Farmaceutycznej UM w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. K. Zwierz

⁴Zakład Stomatologii Dziecięcej UM w Białymstoku

Kierownik: dr hab. D. Waszkiel

Summary

Approximately 15% of the Polish population abuse alcohol. Early detection of alcohol problems may prevent their further development and progression. The study reviews traditional biomarkers associated with alcohol abuse. The nature of biomarkers, their practical application and limitations in alcohol abuse detection, in assessment and monitoring of drinking, are reviewed. Despite the limited sensitivity and specificity in alcohol abuse detection, traditional biomarkers remain useful in alcohol abuse detection. They are widely available and relatively inexpensive, providing valuable data on complications of drinking and prognosis as well as on concurrent conditions affected by drinking.

Słowa kluczowe: nadużywanie alkoholu, tradycyjne biomarkery

Key words: alcohol abuse, traditional biomarkers

Problem nadużywania alkoholu dotyczy około 15% Polaków, 2% populacji to osoby uzależnione [1]. Od 20 do 30% kosztów ochrony zdrowia oraz wszystkich przyjęć do szpitali jest spowodowanych nadużywaniem alkoholu – jest ono stwierdzane u 2/3 pacjentów oddziałów urazowych [2]. Lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej udaje się zidentyfikować zaledwie od 20 do 50% osób uzależnionych od alkoholu spośród pacjentów zgłaszających się do nich po poradę [3]. Wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi ponad 20% nadużywa alkoholu w którymś momencie życia [4].

ICD-10 (International statistical classification of disease and health related problems – tenth revision) dzieli problemy związane z nadużywaniem alkoholu na: ostre zatrucie alkoholem, używanie szkodliwe, zespół uzależnienia od alkoholu (ZUA) etc. Właściwa interwencja wymaga jednak wpiętej kwalifikacji pacjenta do odpowiedniej grupy spożywającej alkohol (wyjątek abstynenci), tj. do:

– pijących umiarkowanie (*social drinkers*): ich picie nie wiąże się zazwyczaj z ryzykiem szkód zdrowotnych, opisywana jest nawet redukcja ryzyka choroby niedokrwiennej serca; osoby z tej grupy spożywają nie więcej niż 1–2 (kobiety) lub 2–3 (mężczyźni) jednostki (porcje) standardowe alkoholu na dobę,

– pijących ryzykownie (*risky drinkers*): u tych możliwe jest potencjalne ryzyko szkód zdrowotnych; spożywają oni powyżej 1–2 (kobiety) lub 3–4 (mężczyźni) porcji na dobę,

– upijających się (*binge drinkers*) i pijących znaczne ilości alkoholu (*heavy drinkers*): picie alkoholu w tych grupach klasyfikowane jest na pograniczu picia ryzykownego i szkodliwego:

- *binge drinkers* – wypijają okazjonalnie (weekendowo) > 4–5 porcji alkoholu (kobiety) lub > 5–6 porcji (mężczyźni); obecnie najbardziej dynamicznie rosnąca grupa nadużywająca alkoholu na świecie – dominują w niej częste zachowania ryzykowne skutkujące natychmiastowymi szkodami socjalnymi i zdrowotnymi (zatrucia, wypadki komunikacyjne, urazy, samobójstwa, przemoc),

- *heavy drinkers* – wypijają regularnie > 6 porcji alkoholu dziennie, nie ma bezpośredniej i natychmiastowej szkodliwości, jest tzw. „szkodliwość odroczonej”,

– pijących w sposób szkodliwy (*problem drinkers*): grożą im szkody zdrowotne somatyczne i psychiczne; wypijają > 35 porcji alkoholu na tydzień (kobiety) oraz > 50 porcji (mężczyźni),

– uzależnionych od alkoholu (*alcoholics*): odczuwają oni przymus picia, tracą nad nim kontrolę, mają objawy abstynencyjne, dużą tolerancję alkoholu (obniżoną w późnej fazie); picie alkoholu dominuje u nich nad innymi zachowaniami, mającymi wcześniej większą wartość; picie mimo dowodów szkodliwości (somatycznych, behawioralnych oraz poznawczych) [3, 5–7].

Sposób przeprowadzania krótkich interwencji oraz terapii zależy od wzorca spożywania alkoholu, a ustalone granice kwalifikacyjne do grup pijących są w rzeczywistości dosyć labilne, istnieje bowiem łatwość i tendencja do narastania nadużywania w kierunku uzależnienia. Ponadto kwalifikacja może zależeć od użytej klasyfikacji, np. w klasyfikacji DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition) termin nadużywanie alkoholu (*alcohol abuse*) odpowiada używaniu szkodliwemu wg ICD-10. Kwalifikacja zależy także od osobniczej wrażliwości na alkohol, jak też od stosowanego przelicznika – tj. od liczby gramów alkoholu w porcji standardowej (1 porcja alkoholu zawiera 8 g alkoholu w Wielkiej Brytanii, 10 g w Polsce i Australii, 14 g w USA oraz ponad 20 g w Japonii) [6, 8, 9].

Przydatność biomarkerów

Dlaczego badania laboratoryjne są istotne w diagnostyce alkoholowej? Mimo że tradycyjne badania laboratoryjne wykazują na ogół mniejszą czułość i specyficzność

niż metody kwestionariuszowe, dają jednak obiektywną informację o spożyciu alkoholu oraz zmianach jego konsumpcji w czasie – potwierdzają to wyniki uzyskane z wywiadu i badań kwestionariuszowych [9–11]. Wykorzystywane mogą być jako narzędzia przesiewowe u pacjentów lekarzy pierwszego kontaktu, w izbach przyjęć, na oddziałach psychiatrycznych, ginekologicznych, chorób wewnętrznych. Bardzo przydatne mogą być w sytuacjach, kiedy nie mamy możliwości zebrania wywiadu (u pacjentów nieprzytomnych, po urazach fizycznych, w badaniach pośmiertnych), u osób często ukrywających nadużywanie alkoholu (uczestniczący w wypadkach komunikacyjnych, kobiety ciężarne). Markery alkoholowe mogą być pomocne w ocenie roli alkoholu w procesie chorobowym, w diagnostyce i różnicowaniu zaburzeń, kontroli efektywności leczenia i terapii, we wczesnym rozpoznawaniu nawrotów picia, w medycynie sądowej (ocena stanu trzeźwości osoby w chwili zgonu), w ustalaniu limitów bezpiecznego spożywania alkoholu, a także – wykazując jego szkodliwość – mogą spełniać rolę motywacyjną do zmiany sposobu picia na mniej szkodliwy [12–15].

Tradycyjne biomarkery nadużywania alkoholu

Pomiary **stężenia alkoholu etylowego** we krwi oraz w wydychanym powietrzu stanowią podstawę diagnostyki intoksykacji w izbach przyjęć. Przyjmuje się, że rutynowe stwierdzenie stężenia alkoholu w surowicy krwi $\geq 1\%$ (promila), $> 1,5\%$ bez wyraźnych objawów upojenia oraz $> 3\%$ bez względu na okoliczności, przemawiają za wzrostem tolerancji, a więc za uzależnieniem od alkoholu [2, 15, 16]. W związku z szybką eliminacją alkoholu z krwi (około 1g/1godz./10kg), oznaczenie jest przydatne krótko (do 6–8 godzin), zwłaszcza w grupie *heavy drinkers*, u których ta eliminacja jest około 1,5 raza szybsza niż u osób niepijących lub pijących ryzykownie, a którzy zgłaszają się do lekarza najczęściej po 24 godzinach abstynencji [17–19]. Ze względu na retencję w pęcherzu moczowym, etanol może być wykrywalny w moczu nawet kilka godzin dłużej niż we krwi [20–22]. Może być także wykrywalny w ślinie i pocie [13, 23].

Gamma-glutamyl-transferaza (GGT) jest enzymem błon komórkowych wielu tkanek, uczestniczącym w transferze reszt γ -glutamylowych glutationu na akceptory peptydowe [2]. Największe jej stężenie znajduje się w błonach komórkowych hepatocytów oraz komórkach nabłonka przewodników żółciowych, skąd jest uwalniana w razie uszkodzenia [22, 24]. Aktywność surowicza GGT wzrasta u 75% osób uzależnionych od alkoholu, u których dobową dawką przewlekłe spożywanego alkoholu przekraczała 40 g czystego alkoholu na dobę. W alkoholowej chorobie wątroby GGT wzrasta nawet więcej niż dziesięciokrotnie ponad górną granicę normy [25]. U osób nie uzależnionych i wcześniej nie nadużywających alkoholu aktywność GGT wzrasta dopiero po minimum 5-tygodniowym okresie konsumpcji > 60 g alkoholu/dobę [3]. Aktywność GGT jest zależna od wieku, stąd niewielki wzrost i przydatność w detekcji nadużywania alkoholu u osób przed 30 r.ż. Ograniczoną przydatność GGT w diagnostyce problemów alkoholowych wykazano wśród kobiet oraz w grupie *binge drinkers* [10, 12, 13, 26]. Okres półtrwania ($T_{1/2}$) GGT wynosi od 14 do 26 dni, z powrotem do normy po mniej więcej 4–5 tygodniach [3]. GGT może dawać fałszywie pozytywne

wyniki w przypadkach chorób dróg żółciowych, niealkoholowych chorób wątroby, otyłości, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, zapaleń trzustki, hiperlipidemii, nadczynności tarczycy, po poważnych urazach, w procesach zapalnych, zakrzepach i zatorach, chorobach serca i nerek, w przebiegu leczenia barbituranami, benzodwuzepinami (BDZ), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD), lekami przeciwdrgawkowymi (karbamazepina, fenytoina), antykoagulantami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), oraz u osób palących papierosy [2, 3]. Mimo niewysokiej specyficzności (50–72%) GGT jest obecnie najczęściej stosowanym markerem nadużywania alkoholu, zwłaszcza w potwierdzaniu klinicznej diagnozy alkoholizmu oraz monitorowaniu abstynencji w przebiegu leczenia [3].

Wzrost aktywności **aminotransferazy asparaginianowej (AST) i alaninowej (ALT)** w surowicy, najczęściej 2–4-krotny powyżej normy, jest powszechnym zjawiskiem u osób uzależnionych od alkoholu [3]. Czulość testów waha się w granicach 25–60% dla AST oraz 15–40% dla ALT. Jednorazowe wypicie niewielkiej ilości alkoholu przeważnie nie zwiększa aktywności aminotransferaz, jednakże jego większa dawka ~ 3–4 g/kg może skutkować wzrostem wartości AST w ciągu 1–2 dni, nawet u zdrowych osób [3, 24, 27]. U pacjentów z alkoholowym zapaleniem wątroby obserwuje się zwykle 5–10-krotny wzrost aktywności AST w stosunku do górnej granicy normy [25]. Jako testy przesiewowe, aminotransferazy są mniej czułe od GGT w detekcji *heavy drinking* [24]. Wzrost wartości aminotransferaz zależy bardziej od stopnia uszkodzenia wątroby niż od konsumpcji alkoholu per se, jednak zależność wzrostu enzymów od poziomu konsumpcji alkoholu (w tym niedawnej) była także opisywana [2, 3]. Surowicze wartości AST nie korelują z czasem picia alkoholu, choć najwyższe poziomy AST obserwowano u osób uzależnionych, nadużywających go dłużej niż 10 lat [12]. ALT jest enzymem cytozolowym, bardziej specyficznym niż AST w uszkodzeniach wątroby [25]. Aktywność AST w 80% zlokalizowana jest w mitochondriach (mAST) oraz w 20% w cytozolu (cAST) hepatocytów, a pozawątrobowa aktywność jest duża w mięśniach szkieletowych, sercu, nerkach, mózgu i trzustce [24]. Aminotransferazy katalizują reakcję transferu grup aminowych z aminokwasów na α -ketokwasy, która wymaga działania koenzymu – fosforanu pirydoksalu (pochodna witaminy B₆) [25]. Niedobór fosforanu pirydoksalu, w przebiegu uzależnienia od alkoholu, w większym stopniu hamuje aktywność ALT, stąd większy wzrost aktywności AST. Zjawisko to wykorzystano do określenia wskaźnika de Rittisa (AST/ALT), którego wartość > 1,5 sugeruje uszkodzenie, a > 2 jest niemalże potwierdzeniem alkoholowej etiologii uszkodzenia wątroby, co jest bardzo przydatne w odróżnianiu alkoholowego uszkodzenia wątroby od niealkoholowego [2, 3, 28]. Poza tym większy wzrost AST w surowicy może zależeć od nasilonego uszkodzenia mitochondriów wątrobowych, w których znajduje się większość AST, a także od czasu półtrwania enzymów (we krwi T_{1/2} dla ALT wynosi 47 godzin, ~ 17 godzin dla całkowitej aktywności AST i około 87 godzin dla mitochondrialnego AST) [25].

Wzrost **średniej objętości krwinek czerwonych (MCV – Mean Corpuscular Volume)** występuje u 4% dorosłej populacji, z czego w 65% jest związany z nadużywaniem alkoholu [2]. Uważa się, że anemia makrocytarna wywołana jest bezpośrednim efektem hematotoksycznym etanolu i jego metabolitów, które zwiększają także prze-

puszczalność błon komórkowych erytrocytów (zmiany struktury białkowo-lipidowej), zaburzają strukturę i metabolizm komórek (tworzenie adduktów aldehydu octowego z białkami komórkowymi i błon), zwiększając jednocześnie podatność erytrocytów na uszkodzenia i hemolizę (skrącanie T $\frac{1}{2}$) [2]. Jako przyczyny wzrostu MCV bierze się pod uwagę także niedobór kwasu foliowego [3, 22, 24]. Poza możliwym fałszywie dodatnim wzrostem MCV (w przypadku niedoboru witaminy B $_{12}$, kwasu foliowego, niedoczynności tarczycy, w chorobie hemolitycznej z retikulocytozą, w chorobach niealkoholowych wątroby, przy stosowaniu niektórych leków przeciwdrgawkowych (np. fenytoiny), azatiopryny, zydowudyny, w paleniu papierosów oraz wzrostu MCV z wiekiem), u abstynentów parametr jest na ogół w granicach normy, u *social drinkers* nie wzrasta [3]. Do wzrostu MCV u *heavy drinkers* dochodzi zwykle po minimum miesiącu picia ponad 60 g alkoholu dziennie; wzrost ten koreluje z ilością oraz częstotliwością spożywania alkoholu [3]. Jednakże przewlekłe picie nawet mniejszych ilości alkoholu (< 40 g/dobę) może zwiększyć wartości MCV o 1–2 jednostki, w porównaniu z abstynentami [2]. W związku z długim okresem życia erytrocytów (zdrowych – około 120 dni, uszkodzonych – nieco krótszy), powrót parametru MCV do normy wymaga od 2 do 4 miesięcy abstynencji [2]. Nie jest on więc wykorzystywany w monitorowaniu abstynencji i nawrotów picia [3]. Czulość MCV waha się w granicach 40–50%, przy dość wysokiej specyficzności 80–90% (wyższej niż specyficzność GGT) [3, 24]. Przydatność MCV wykazano w nadużywaniu alkoholu przez kobiety (większa czulość testu niż u mężczyzn), zwłaszcza w grupie *heavy drinkers*, a także w screeningu ryzyka uszkodzeń alkoholowych płodu (FAE – Foetal Alcohol Effects) [2, 3, 24].

Ubogowęglowodanowe izoformy transferyny (CDT – Carbohydrate Deficient Transferin), czyli tzw. **transferyna desialowana**, są uznanym, wysoce czułym i specyficznym testem (82% i 97%, odpowiednio) w diagnostyce uzależnienia od alkoholu [3, 29]. Mimo że transferyna desialowana jest stosunkowo nowym markerem nadużywania alkoholu, jej używanie w diagnostyce staje się coraz bardziej powszechne – zaliczana jest zarówno do tradycyjnych, jak i nowych markerów nadużywania alkoholu [2, 10]. Jako jedyny test została zaakceptowana w USA przez FDA (The Food and Drug Administration) w identyfikacji *heavy drinking* [26]. Etanol i jego metabolity mogą prowadzić do zaburzeń funkcji enzymów odpowiedzialnych za modyfikację transferyny (wzrost aktywności sialidazy, obniżenie sialilotransferazy) oraz zaburzać funkcje receptorów komórek wątrobowych, odpowiedzialnych za eliminację transferyny desialowanej [2]. W skład CDT wchodzi transferyna ze zmniejszoną ilością kwasu sialowego (asialo-, monosialo- i disialotransferyna) [30]. Wypijanie od 50 do 80 g alkoholu dziennie przez minimum 1 tydzień lub > 60g/d. przez 7–10 dni zwiększa istotnie poziom CDT w surowicy, a po okresie krótkiej abstynencji nawet niewielkie ilości alkoholu potrafią znacznie zwiększyć surowiczy poziom CDT [3, 29]. Stąd uważa się, że CDT jest bardziej czułym badaniem niż GGT w detekcji nawrotów picia (monitorowaniu abstynencji) i różnicowaniu alkoholowego i niealkoholowego uszkodzenia wątroby. CDT wykazuje niską czulość (12–45%) w populacji ogólnej, kobiet, osób młodych, *binge drinkers* oraz osób zdrowych, nawet przy dużych dawkach alkoholu [3]. Jako test screeningowy w populacji ogólnej CDT nie jest bardziej czułym testem od GGT, wobec czego zwiększono jego czulość, odnosząc poziom CDT do

całkowitego poziomu transferyny (%CDT; wskaźnik CDT/całkowita transferyna) [3]. Poziom CDT wraca do normy w czasie kilkutygodniowej abstynencji, z $T_{1/2} \sim 15$ dni [3]. Niektóre choroby obniżają specyficzność testu CDT. Należą do nich: niealkoholowe choroby wątroby (pierwotna marskość żółciowa, przewlekłe aktywne zapalenie, -HCV, hepatocellular carcinoma), genetyczny zespół niedoboru glikoprotein, transplantacje trzustki i nerek, cystic fibrosis, zaburzenia metabolizmu związane z insuliną, niedobór żelaza, galaktozemia, rak odbytu, otyłość, depresja, ciąża, zatrucia rozpuszczalnikami [2, 3].

Inne tradycyjne wskaźniki nadużywania alkoholu

W przewlekłym nadużywaniu alkoholu dochodzi do wzrostu frakcji HDL cholesterolu (przy konsumpcji od 3 do 5 porcji alkoholu dziennie; normalizacja w czasie ~ 1 tygodnia) oraz wzrostu triglicerydów [2, 31]. Wzrost krążących we krwi ciał ketonowych i mleczanów powoduje zwiększenie produkcji i zmniejszenie wydzielania kwasu moczowego (u 20–40% osób uzależnionych od alkoholu), co prowadzi do wzrostu osmolalności krwi [2, 3]. W uszkodzeniach alkoholowych wątroby dochodzi do wzrostu w surowicy immunoglobuliny A (wskaźnika IgA/IgG), obniżenia stężenia albumin (niewielki wzrost albumin u *heavy drinkers* bez uszkodzeń wątroby) oraz wzrostu fosfatazy alkalicznej [2, 3, 26]. Sugerować nadużywanie alkoholu mogą także wzrost diastazy i MCH we krwi, zwiększone wartości ferrytyny, niskie wartości płytek krwi, hipoglikemia, hipofosfatemia oraz hipomagnezemia [2, 32].

Kombinacje biomarkerów

W monitorowaniu abstynencji wśród pacjentów ze zdiagnozowanym problemem alkoholowym najbardziej użyteczne są testy CDT oraz GGT. Kombinacja dwóch lub trzech markerów wydaje się najbardziej optymalna, zwłaszcza stosowanie GGT wraz z CDT (tzw. γ -CDT), co zwiększa znacznie czułość identyfikacji pacjentów nadużywających alkoholu w różnych warunkach klinicznych, nie obniżając przy tym specyficzności testów [2, 24]. Kombinacja ta umożliwi ustalenie nie tylko ilości spożytego alkoholu oraz nasilenia uszkodzenia wątroby (CDT lub GGT), ale także częstości (CDT) oraz intensywności picia (GGT) [10]. Inną kombinacją może być CDT + MCV, choć mniej chętnie akceptowaną [3].

Czynniki specyficzne a biomarkery

Głównymi czynnikami mogącymi wpływać na rodzaj stosowanych biomarkerów są wiek, płeć, choroby wątroby oraz ciąża [10].

U osób młodych, u których dominującym sposobem nadużywania alkoholu jest picie ryzykowne lub szkodliwe (szczególnie *binge drinking*), metody kwestionariuszowe są najlepsze w detekcji nadużywania [10]. Czułość CDT oraz GGT w wieku 21–35 lat jest znacznie niższa niż w wieku 36–50 lat (17% vs. 57% i 8% vs. 43%, odpowiednio dla CDT i GGT) [10]; powyżej 51 lat jest niższa dla CDT (46%), a wyższa dla GGT

(58%) [10]. Ogólnie przyjmuje się, że u młodych ludzi czułość markerów alkoholowych jest niewielka, co tłumaczone jest szybkim powrotem poziomu markerów do normy (szybszą ich eliminacją) w młodym organizmie lub relatywnie niewielkim poziomem konsumpcji alkoholu [7].

Różnice w intensywności i częstości picia, a także czynniki fizjologiczne oraz socjologiczne przyczyniają się do różnic w odpowiedzi biomarkerów na nadużywanie alkoholu w zależności od płci [10]. U mężczyzn poziom wzrostu CDT wydaje się zależeć głównie od częstości spożywania alkoholu, a GGT od intensywności picia. U kobiet oba wskaźniki CDT i GGT zależą bardziej od intensywności (liczba g alkoholu/dobę) niż częstości (liczba dni) konsumpcji alkoholu [10].

W etiologii 20–90% chorób wątroby i 50% jej marskości potwierdzone jest nadużywanie alkoholu [10, 33]. Używanie pojedynczych enzymów wątrobowych (np. GGT) nie pozwala na odróżnienie alkoholowego uszkodzenia wątroby od niealkoholowego. Poziomy CDT oraz GGT wzrastają także w niealkoholowej chorobie wątroby. CDT powinno być wtedy używane ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby (w późnym stadium marskości dochodzi u nich do obniżenia się poziomu transferyny) [10]. Mimo niewysokiej specyficzności, wskaźnik de Rittisa wydaje się najbardziej efektywnym z dostępnych markerów w odróżnieniu alkoholowego uszkodzenia wątroby od niealkoholowego (patrz wyżej) [3, 10].

Od 14 do 20% kobiet ciężarnych spożywa alkohol w którymś momencie ciąży [10]. Uszkodzenia alkoholowe płodu (FASD – Fetal Alcohol Spectrum Disorders) dotyczą ~ 1% noworodków [10, 34]. Żaden pojedynczo użyty biomarker, nawet w kombinacji z innym markerem, nie został wprowadzony do praktyki w klinicznej detekcji nadużywania alkoholu w tej grupie [10]. Wzrost dwóch lub więcej markerów (szczególnie GGT, MCV oraz CDT) wydaje się bardziej czułą metodą w prewencji FASD niż wywiad oraz badania kwestionariuszowe [10, 34], choć zalecana jest także kombinacja markerów z metodą kwestionariuszową w detekcji nadużywania alkoholu [10, 34].

Podsumowanie

Na podstawie żadnego ze znanych markerów laboratoryjnych, nawet w kombinacji z innym markerem, nie można postawić pewnej diagnozy nadużywania alkoholu, jeżeli nie dokona się oceny klinicznej pacjenta. Z kolei diagnoza kliniczna (np. uzależnienie lub picie szkodliwe) może być postawiona bez wykonania badań laboratoryjnych [10]. Stąd ocena zachowania, badanie fizykalne i wywiad są podstawą diagnostyki nadużywania alkoholu, metody kwestionariuszowe – pomocne, a badania laboratoryjne – raczej potwierdzeniem niż podstawą diagnozy. Czułość i specyficzność markerów zależą od badanej populacji, wieku osób badanych, ich płci, chorób towarzyszących nadużywaniu alkoholu oraz od stanu fizjologicznego organizmu (np. ciąży). Biologiczne markery nie powinny być używane jako pierwotne narzędzie przesiewowe nadużywania alkoholu. W takiej nie diagnozowanej wcześniej pod względem problemów alkoholowych populacji możliwe jest jednak użycie nowszych markerów (np. %CDT) – ze względu na ich wysoką specyficzność – które mogą być łączone

z markerem bardziej tradycyjnym (np. GGT), jako potwierdzającym. W podstawowej opiece zdrowotnej oraz oddziałach szpitalnych metodą przesiewową może być kombinacja %CDT + GGT + kwestionariusz AUDIT [13]. Najbardziej przydatnym (czułym) z dostępnych tradycyjnych biomarkerów (test CDT wciąż mało dostępny w Polsce) używanych w diagnostyce alkoholizmu pozostaje GGT, zwłaszcza gdy stosowany jest w kombinacji z AST, ALT i MCV [35]. Ponieważ oznaczenie etanolu we krwi i wydychanym powietrzu jest miarodajne przez krótki czas, a wzrost GGT, MCV oraz CDT odnotowywano tylko po przewlekłej konsumpcji dużych dawek alkoholu, przydatnym markerem w diagnostyce ostrego (także jednorazowego) zatrucia dużą dawką etanolu wydaje się AST.

Биомаркеры злоупотребления алкоголя. Часть 1. Традиционные маркеры и их интерпретация

Содержание

Проблема злоупотребления алкоголя относится к почти 15% поляков. Раннее распознавание проблем, связанных со злоупотреблением алкоголя может предупредить последующую прогрессию. В работе представлена оценка традиционных биомаркеров злоупотребления алкоголя, их практическая пригодность в диагностике и оценке употребления и мониторинге абстиненции, а также их диагностические возможности. Несмотря на ограниченную чувствительность и специфичность традиционные маркеры и сейчас находят себе применение в диагностике злоупотребления алкоголя. Они широко доступны, дешевы, дают ценные данные о осложнениях при злоупотреблении алкоголя, эффектах лечения и прогностических данных.

Biomarker zur Messung von Alkoholmissbrauch. Teil 1. Traditionelle Biomarker und ihre Interpretation

Zusammenfassung

Ca. 15% Polen missbrauchen Alkohol. Frühe Entdeckung der Probleme, die mit Alkoholmissbrauch verbunden sind, kann ihre weitere Progression vorbeugen. In der Studie wurden traditionelle Biomarker zur Messung von Alkoholmissbrauch, ihre praktische diagnostische Tauglichkeit besprochen, auch in der Beurteilung der Konsumption und beim Monitoring der Abstinenz und ihre diagnostische Begrenzung. Trotz der beschränkten Empfindlichkeit und Eigentümlichkeit sind die traditionellen Marker weiter in der Diagnostik des Alkoholmissbrauchs brauchbar, weil sie leicht zugänglich, billig sind und liefern wertvolle Angaben über Komplikationen des Alkoholmissbrauchs, Behandlungsergebnisse und prognostische Angaben.

Les biomarqueurs de l'abus de l'alcool. Part I. Les biomarqueurs traditionnels et leur interprétation

Résumé

Environ 15% des Polonais abusent de l'alcool. La détection précoce des problèmes liés avec l'abus de l'alcool permet la prévention et le développement de cet abus. Ce travail présente les biomarqueurs traditionnels, leur application pratique au diagnostic, leurs limites, leur aptitude au monitoring d'abstinence. Malgré leur sensibilité limitée et leur spécificité ces marqueurs traditionnels restent encore utiles dans le diagnostic de l'abus de l'alcool car ils sont facilement accessibles, peu chers et ils fournissent des données valables concernant les complications de l'abus de l'alcool, les effets thérapeutiques et le pronostic.

Piśmiennictwo

1. Malicki D. *Nadużywanie alkoholu – psychiatria dla niepsychiatrów*. Med. Ogól. 2004; 10: 18–42.
2. Niemela O. *Biomarkers in alcoholism*. Clin. Chim. Acta 2007; 377: 39–49.
3. Sharpe PC. *Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence*. Ann. Clin. Biochem. 2001; 38: 652–664.
4. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. *Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study*. JAMA 1990; 264: 2511–2518.
5. Woronowicz BT. *Problemy alkoholowe w praktyce lekarza rodzinnego*. Cz. 1. Med. Rodz. 2002; 1: 22–30.
6. Habrat B. *Osoby z problemami alkoholowymi – rozpoznawanie i postępowanie*. Przew. Lek. 2000; 3: 86–91.
7. Waszkiewicz N, Szajda SD, Jankowska A, Kepka A, Dobryniewski J, Szulc A, Zwierz K. *The effect of the binge drinking session on the activity of salivary, serum and urinary beta-hexosaminidase: preliminary data*. Alcohol Alcohol. 2008; 43: 446–450.
8. Kerr WC, Greenfield TK, Tujague J, Brown SE. *A drink is a drink? Variation in the amount of alcohol contained in beer, wine and spirits drinks in a US methodological sample*. Alcohol Clin. Exp. Res. 2005; 29: 2015–2021.
9. Savola O, Niemela O, Hillbom M. *Blood alcohol is the best indicator of hazardous alcohol drinking in young adults and working-age patients with trauma*. Alcohol Alcohol. 2004; 39: 340–345.
10. Neumann T, Spies C. *Use of biomarkers for alcohol use disorders in clinical practice*, Addict. 2003; 98, suppl. 2: 81–91.
11. Allen JP, Litten RZ. *The role of laboratory tests in alcoholism treatment*. J. Subst. Abuse Treat. 2001; 20: 81–85.
12. Allen JP. *Use of biomarkers of heavy drinking in health care practice*. Mil. Med. 2003; 168: 364–367.
13. Wolff K, Marshall EJ. *Biological markers of alcohol use*. Psychiatry 2006; 5: 437–438.
14. Sillanaukee P. *Laboratory markers of alcohol abuse*. Alcohol Alcohol. 1996; 31: 613–616.
15. Musshoff F. *Chromatographic methods for the determination of markers of chronic and acute alcohol consumption*. J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomem. Life Sc. 2002; 781: 457–480.
16. Woronowicz BT. *Bez tajemnic o uzależnieniach i ich leczeniu*. Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii, 2001.
17. Laposata M. *Fatty acid ethyl esters: short-term and long-term serum markers of ethanol intake*. Clin. Chem. 1997; 43: 1527–1534.
18. Wright NR. *Breath alcohol concentrations in men 7–8 hours after prolonged, heavy drinking: influence of habitual alcohol intake*. Lancet 1997; 349: 182.
19. Borucki K, Schreiner R, Dierkes J, Jachau K, Krause D, Westphal S, Wurst FM, Luley C, Schmidt-Gayk H. *Detection of recent ethanol intake with new markers: comparison of fatty acid ethyl esters in serum and of ethyl glucuronide and the ratio of 5-hydroxytryptophol to 5-hydroxyindole acetic acid in urine*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2005; 29: 781–787.
20. Helander A, Eriksson CJ. *Laboratory tests for acute alcohol consumption: results of the WHO/ISBRA Study on State and Trait Markers of Alcohol Use and Dependence*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2002; 26: 1070–1077.
21. Swift R. *Direct measurement of alcohol and its metabolites*. Addiction. 2003; 98, suppl. 2: 73–80.

22. Sommers MS. *Measurement of alcohol consumption: issues and challenges*. Ann. Rev. Nurs. Res. 2005; 23: 27–64.
23. Waszkiewicz N, Szajda SD, Jankowska A, Zwierz P, Czernikiewicz A, Szulc A, Zwierz K. *The effect of acute ethanol intoxication on salivary proteins of innate and adaptive immunity*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2008; 32: 652–656.
24. SriRajaskanthan R, Preedy V. *Biochemical markers of alcoholism and their clinical effectiveness*. Clin. Effect. Nurs. 2006; 9S3: e280–e285.
25. Giannini EG, Testa R, Savarino V. *Liver enzyme alteration: a guide for clinicians*. CMAJ 2005; 172: 367–379.
26. Das SK, Dhanya L, Vasudevan DM. *Biomarkers of alcoholism: an updated review*. Scand. J. Clin. Labor. Investig. 2008; 68: 81–92.
27. Yue M, Ni Q, Yu CH, Ren KM, Chen WX, Li YM. *Transient elevation of hepatic enzymes in volunteers after intake of alcohol*. Hepatobil. Pancr. Dis. Int. 2006; 5: 52–55.
28. Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. *High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking*. Alcohol Alcohol. 2004; 39: 336–339.
29. Stibler H. *Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed*. Clin. Chem. 1991; 37: 2029–2037.
30. Cylwik B, Chrostek L, Szmitkowski M. *New methods for the determination of transferrin isoforms in the diagnostics of alcohol abuse*. Post. Hig. Med. Dośw. 2006; 60: 101–112.
31. Musshoff F, Daldrup T. *Determination of biological markers for alcohol abuse*. J Chromatogr. B Biomed. Sc. Appl. 1998; 713: 245–264.
32. Rauchenzauner M, Kountchev J, Ulmer H, Pechlaner C, Bellmann R, Wiedermann CJ, Joannidis M. *Disturbances of electrolytes and blood chemistry in acute alcohol intoxication*. Wien Klin. Wochenschr. 2005; 117: 83–91.
33. Waszkiewicz N, Szajda SD, Waszkiewicz M, Knaś M, Borzym-Kluczyk M, Dobryniowski J, Dutkiewicz E, Zwierz P, Zwierz K. *Silymarin in treatment of liver diseases*. Med. Sc. Rev. Hepatol. 2006; 6: 92–98.
34. Littner Y, Bearer CF. *Detection of alcohol consumption during pregnancy – current and future biomarkers*. Neurosc. Biobehav. Rev. 2007; 31: 261–269.
35. Conigrave KM, Davies P, Haber P, Whitfield JB. *Traditional markers of excessive alcohol use*. Addict. 2003; 98, suppl. 2: 31–43.

Adres: Napoleon Waszkiewicz
Klinika Psychiatrii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
16-070 Choroszcz, ul. Brodowicza 1

Otrzymano: 2.10.2008
Zrecenzowano: 10.12.2008
Otrzymano po poprawie: 31.07.2009
Przyjęto do druku: 25.08.2009