



**LE SERATE  
DELL'ORDINE: incontri di  
medicina pratica**

**Uso di bevande alcoliche «a  
rischio» per la salute:  
esiste un indicatore sensibile e  
specifico?**

**dott. Maria Cristina Fanton**

*Referente Ambulatorio Alcologia*

*U.O. Gastroenterologia Ulss 6 - VI*

**dott. Antonio Fortunato**

*Responsabile Sezione di Immunometria*

*U.O. Laboratorio di Chimica Clinica ed  
Ematologia Ulss 6 - VI*

**Le patologie alcool correlate**

**Il laboratorio: uso e significato degli indicatori di abuso alcolico**

# Argomenti trattati

- Introduzione: alcol e patologie alcol correlate
- Cinetica dell'alcol nell'organismo
- Definizione di «rischio»
- «Differenti livelli» di rischio
- «Indicatori bioumoriali» di rischio
- La «diagnosi di uso a rischio» nell'ambulatorio del M.M.G.

# **Introduzione:**

**Alcol e le patologie  
alcol-correlate**

# Introduzione (1)

**Nell'U.E. le 4 malattie con maggiore impatto sulla salute e sulle risorse sanitarie (malattie cardiovascolari, tumori, diabete mellito e malattie respiratorie croniche) condividono 4 fattori di rischio:**

- **fumo di sigaretta**
- **alimentazione scorretta**
- **sedentarietà**
- **consumo di alcol.**

**Si tratta di fattori legati allo stile di vita, pertanto le suddette malattie sono in buona parte evitabili!**

# Introduzione (2)

- **L'U.E è una delle aree a maggior consumo di alcol al mondo (2 x e mezza la media mondiale!) e dove l'alcol rappresenta il 3° o 4° fattore di rischio per la salute secondo l'area considerata!**
- **L'assunzione di bevande alcoliche in Italia è molto diffusa (circa l'80% della popolazione consuma bevande alcoliche) e rappresenta un vero e proprio "stile di vita".**
- **Non è altrettanto diffusa la conoscenza dei rischi legati all'uso di quantità anche moderate di bevande alcoliche (2-3 U alcoliche al dì).**

# Introduzione (3)

Nell'U.E. l'alcol è risultato essere :

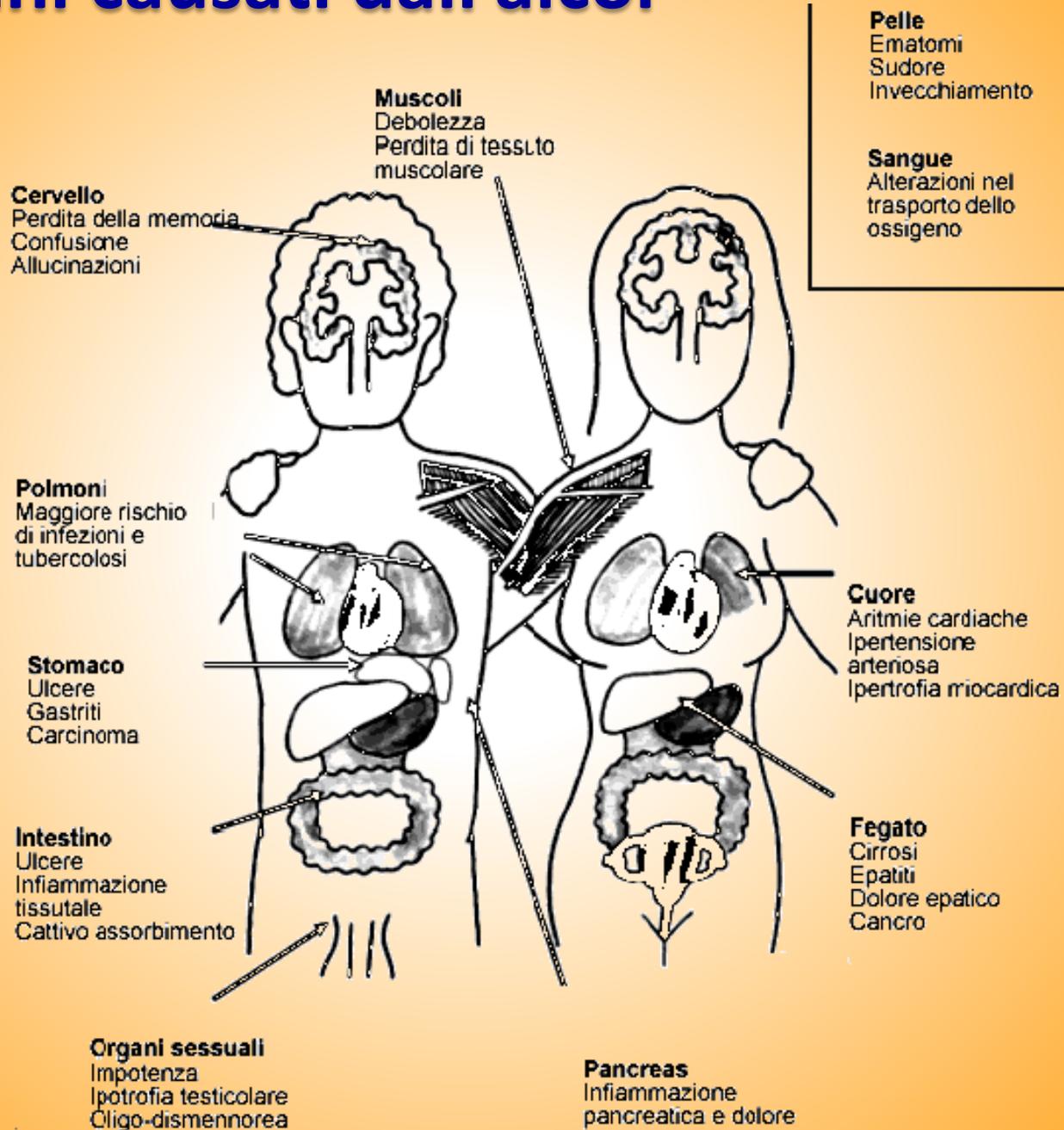
- **causa rilevante di oltre 200 malattie** (class. ICD-10);
- **responsabile del 7.6% dei decessi nei M e del 4% nelle F** (globalmente **il 5.9% di tutti i decessi nel mondo sono alcol-attribuibili**).
- **Oltre il 90% delle morti alcol-attribuibili «nette»** (dopo aver sottratto gli effetti benefici dell'alcol su malattia ischemica coronaria, ictus ischemico e diabete) **sono dovute a 3 cause principali: tumori, cirrosi epatica, infortuni.**

*(Rapporto O.M.S. 2014)*

# References

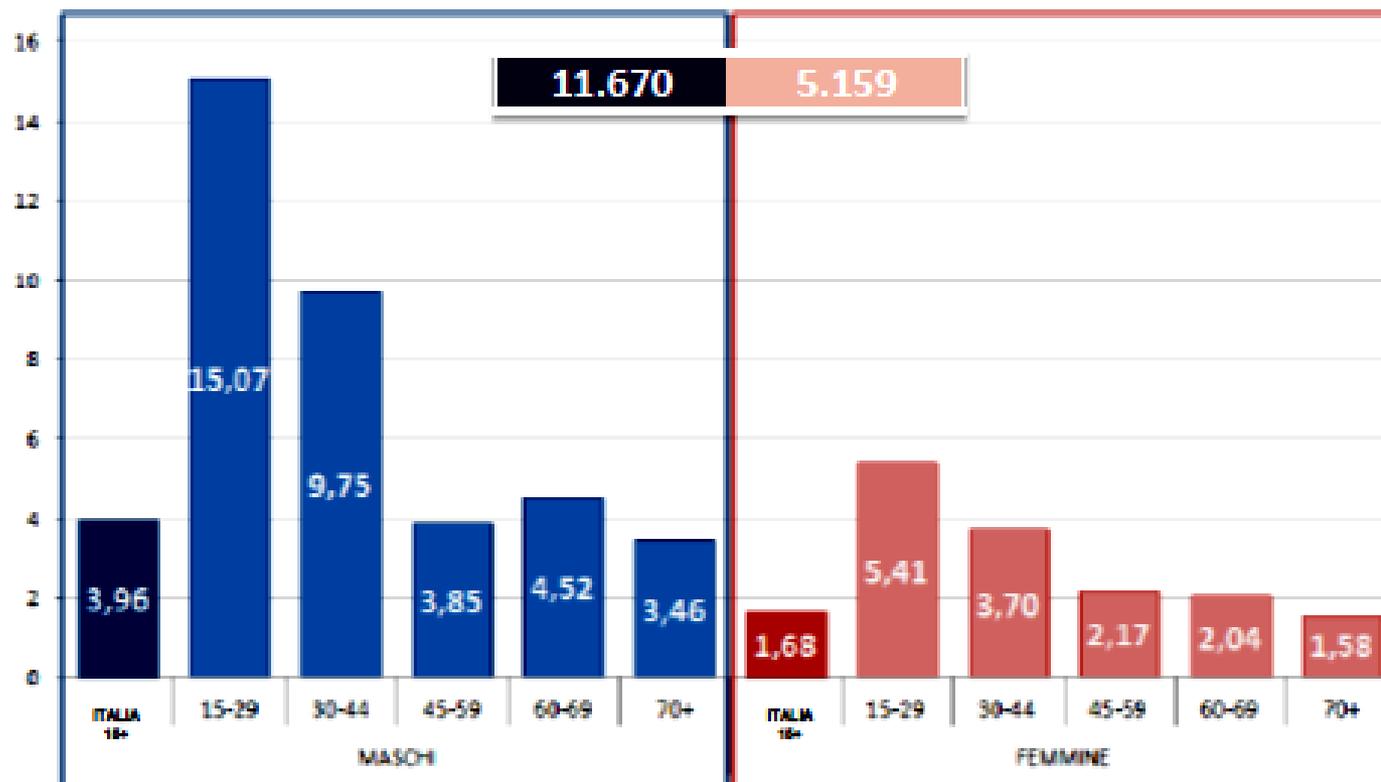
1. Lim S. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factors clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380:2224-2260.
2. Rehm J et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol use disorders. *Lancet*, 2009, 373: 2223-2233.
3. Shield KD et al. Societal burden of alcohol. In: Anderson P, Moller L, Galea G, eds. *Alcohol in the European Union. Consumption, harm and policy approaches*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012.
6. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*, 2012, 107: 1246-1260.
7. Patra J et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality from different strokes types – a systematic review and meta-analysis. *BMC public Health*, 2010, 10:258.
8. Baliunas D et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes – a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2009, 32: 2123-2132.
9. Rehm J et al. Alcohol consumption, alcohol dependence, and attributable burden of disease in Europe: potential gains from effective interventions for alcohol dependence. Toronto, Centre for Addiction and Mental Health, 2012.

# I danni causati dall'alcol



# ISS- Mortalità alcol-attribuibile per classi di età e sesso

## 17.000 morti /anno (ITALIA 2010)



# ISS. Decessi alcol-attribuibili per cause di morte CANCRO e INCIDENTI principali cause di decesso

La mortalità alcol-attribuibile in Italia e nelle Regioni

Analisi delle cause di morte nei contesti territoriali e nelle differenti generazioni



Roma 09 Aprile 2014

ANNO 2010	Decessi alcol-attribuibili		Frazioni alcol-attribuibili (%)*	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
<b>MALATTIE TOTALMENTE ALCOL ATTRIBUIBILI</b>	<b>1.185</b>	<b>377</b>	<b>0,40</b>	<b>0,12</b>
Neoplasie maligne	4.066	1.564	1,38	0,51
Altre neoplasie	373	137	0,13	0,04
Diabete mellito	-566	-616	-0,19	-0,20
Condizioni neuropsichiatriche (Epilessia)	161	84	0,05	0,03
Malattie del sistema circolatorio	710	824	0,24	0,27
Malattie del sistema digestivo	2.096	693	0,71	0,23
Malattie della pelle e del sottocutaneo	5	3	0,00	0,00
<b>MALATTIE PARZIALMENTE ALCOL ATTRIBUIBILI</b>	<b>6.845</b>	<b>2.689</b>	<b>2,32</b>	<b>0,88</b>
Incidenti non intenzionali	3.082	1.956	1,05	0,64
Incidenti intenzionali	558	137	0,19	0,04
<b>CADUTE, OMICIDI, SUICIDI E ALTRI INCIDENTI</b>	<b>3.640</b>	<b>2.093</b>	<b>1,24</b>	<b>0,68</b>
<b>TOTALE DECESSI ALCOL-ATTRIBUIBILI</b>	<b>11.670</b>	<b>5.159</b>	<b>3,96</b>	<b>1,68</b>

\* la stima è stata effettuata rapportando i decessi alcol attribuibili al totale dei decessi nella popolazione

I decessi per CANCRO causato da alcol (oltre 5000/anno) incidono per il 33 % sul totale del totale dei decessi alcolcorrelati; sommati ai decessi per incidenti attribuibili all'alcol (oltre 5000) che incidono per il 30 % su tutti i decessi causati queste due cause di morte coprono oltre il 60 % della mortalità legata al consumo di alcol in Italia.

# L'ALCOL E' CANCEROGENO



**ALCOHOL  
IS A GROUP 1  
CARCINOGEN.  
LIKE TOBACCO.**

 The more you drink and the more often you drink, the more you increase your risk of developing cancer.

Find out how you can reduce your risk. Go to [redcrossrisk.it](http://redcrossrisk.it)  
Concerned about your drinking? Call Drinkline: 9900922 8181

**BALANCE**  
Leading the  
movement of alcohol



## EPIDEMIA CANCRO

L'alcol è uno dei più rilevanti fattori di rischio evitabile.

Direttamente o indirettamente contribuisce anche per **CONSUMI MODERATI** al maggior rischio di cancro causato da altri fattori di rischio come il sovrappeso e l'inattività fisica



"E' noto da tempo che l'alcol provoca il cancro all'esofago", afferma J. Rehm, Senior Scientist presso il Centro per dipendenze e salute mentale a Toronto e membro del gruppo di studio del WCR sul consumo di alcol, "ma il rapporto con altri tumori, come il cancro al seno o al colon, è stato oggetto di studi solo negli ultimi 10-15 anni". I meccanismi biologici alcol-correlati che mediano il cancro non sono pienamente compresi. Le bevande alcoliche possono contenere almeno 15 composti cancerogeni tra cui acetaldeide, acrilammide, aflatossine, arsenico, benzene, cadmio, etanolo, carbammato di etile, formaldeide e piombo.

### ALCOL: NESSUNA DOSE MINIMA DI TOSSICITÀ

Il recente rapporto (2014 world cancer report, WCR) rilasciato dal WHO asserisce che **non si può stabilire una soglia minima al di sotto della quale l'assunzione di etanolo non costituisce una minaccia per la salute**, soprattutto in relazione al rischio di contrarre alcuni tipi di cancro. Meta-analisi condotte su recenti ricerche epidemiologiche e sperimentali hanno messo in evidenza come l'assunzione di etanolo, un composto dichiarato cancerogeno nel 1998 dall'IARC, sia correlata attraverso un rapporto causa-effetto e dose-dipendente, con l'insorgenza di tumori della bocca, della faringe, della laringe, dell'esofago, del colon-retto, del fegato e, nella femmina, della mammella; è stata inoltre evidenziata una relazione significativa anche tra consumo di alcol e cancro al pancreas.



Global status report  
on alcohol and health  
2014



## Tumori: verso epidemia mondiale, nel 2030 17 mln morti

<http://www.medscape.com/viewarticle/824237>



# Summary of IARC evaluation

- There is sufficient evidence in humans for the carcinogenicity of alcoholic beverages.
- The occurrence of malignant tumours of the oral cavity, pharynx, larynx, oesophagus, liver, female breast and colorectum is causally related to the consumption of alcoholic beverages.
- There is evidence suggesting lack of carcinogenicity in humans for alcoholic beverages and cancer of kidney and non-Hodgkin lymphoma. Limited evidence for pancreas.
- There is substantial mechanistic evidence in humans with aldehyde dehydrogenase deficiency that acetaldehyde derived from the metabolism of ethanol in alcoholic beverages contributes to the causation of malignant oesophageal tumours.
- There is sufficient evidence in experimental animals for the carcinogenicity of ethanol.
- There is sufficient evidence in experimental animals for the carcinogenicity of acetaldehyde.

## Overall evaluation:

- **Alcoholic beverages are carcinogenic to humans (Group 1).**
- **Ethanol in alcoholic beverages is carcinogenic to humans (Group 1).**
  - **Acetaldehyde associated with alcohol consumption is carcinogenic to humans (Group 1).**

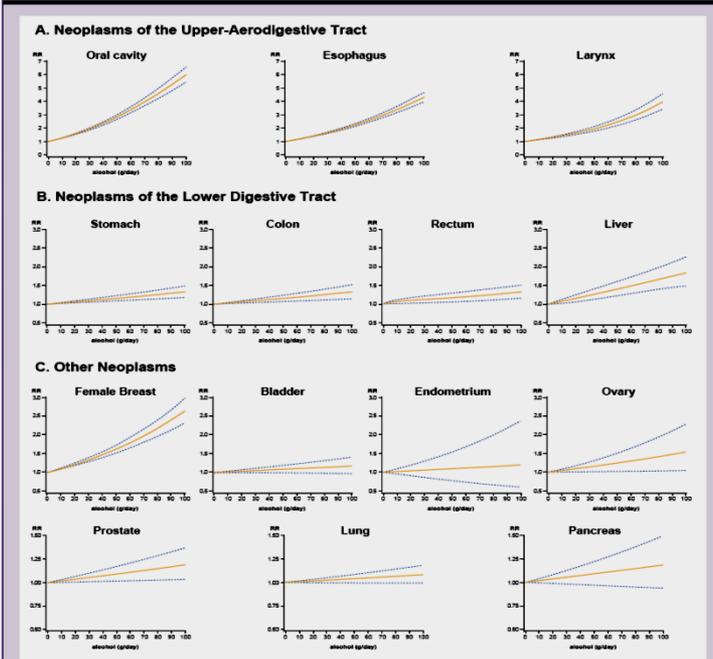


# ALCOL & CANCRO



ESISTE una relazione CRESCENTE tra QUANTITA' consumate di ALCOL e RISCHIO di 14 tipi di CANCRO a partire da QUANTITA' MINIME

Fig. 1. Relazione tra i livelli di consumi di alcol e il rischio di 14 tipi di cancro (*Relationship between levels of alcohol consumption and risk for 14 types of cancer*. Source: Corrao et al. 2004)



Relationship between increasing amounts of alcohol and risk (i.e., relative risk or RR) for 14 types of cancer. The RR describes the strength of the relationship between a variable (e.g., alcohol consumption) and a disease (e.g., cancer). The RR for the disease in people without the variable (e.g., abstainers) is defined as 1.0. A RR among the people with the variable (e.g., drinkers) of greater than 1.0 indicates that the variable increases the risk for the disease. The greater the value, the greater the risk. The curves shown here were obtained by fitting certain statistical models to the data from several studies (i.e., a meta-analysis). Blue dotted lines indicate 95-percent confidence intervals; that is, the range of RR that is 95 percent likely to show a true RR.



# Effetto DOSE-RISPOSTA nel CANCRO della MAMMELLA

Valutazione studio mondiale: 58.515 donne con CANCRO della MAMMELLA e 95.067 controlli

Per ogni 10 grammi di alcol consumati al giorno (meno di un bicchiere) il rischio di CANCRO della MAMMELLA aumenta del 7 % (del 27 % nelle donne con recettori CYP2E1 positivi per gli estrogeni).

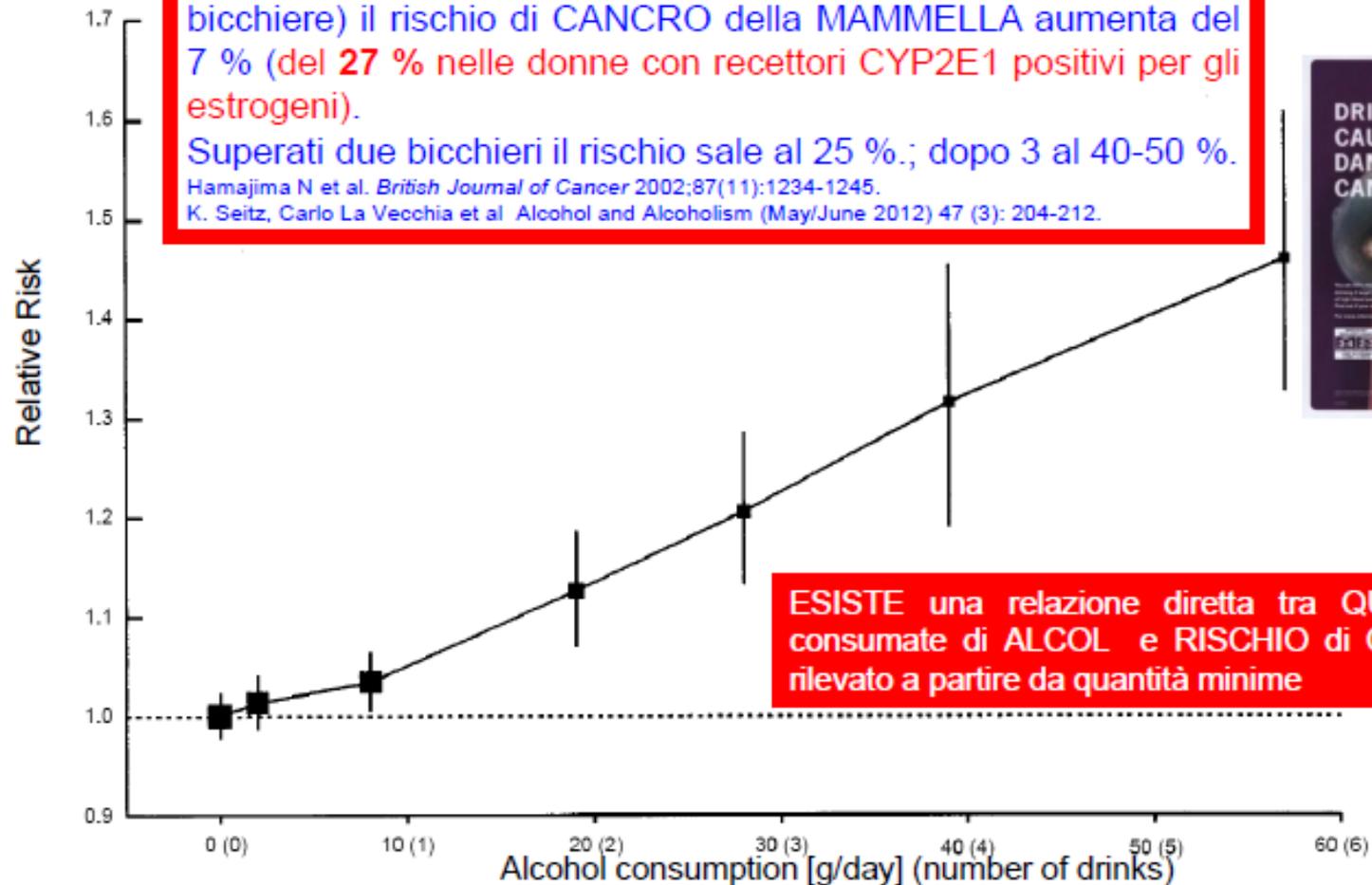
Superati due bicchieri il rischio sale al 25 %; dopo 3 al 40-50 %.

Hamajima N et al. *British Journal of Cancer* 2002;87(11):1234-1245.

K. Seitz, Carlo La Vecchia et al. *Alcohol and Alcoholism* (May/June 2012) 47 (3): 204-212.



Source: Hamajima et al. (2002) BJC 87, 1234



ESISTE una relazione diretta tra QUANTITA' consumate di ALCOL e RISCHIO di CANCRO rilevato a partire da quantità minime

# **Cinetica dell' Alcol nell'organismo**

# L'alcol bevuto dove va?

L'**assorbimento**, rapido e per semplice diffusione, avviene nello stomaco (30%), nella prima parte dell'intestino (65%) e nel colon (5%).

La **diffusione** nel circolo sanguigno avviene attraverso la vena porta che afferisce al fegato ... dal fegato passa al cuore e quindi nel corpo intero ...

L'**eliminazione** avviene direttamente, senza essere metabolizzato (10-15%) con il respiro, il sudore e l'urina ...

L'85 - 90% dell'alcol ingerito viene bruciato producendo acqua, anidride carbonica e una notevole quantità di energia da parte di **ENZIMI** epatici, la cui attività dipende da diversi fattori: età, genere, peso, condizioni di salute ...

# Metabolismo- biotrasformazione dell'etanolo



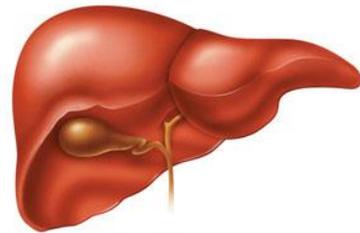
**Assorbimento 30-90 min  
stomaco e intestino**

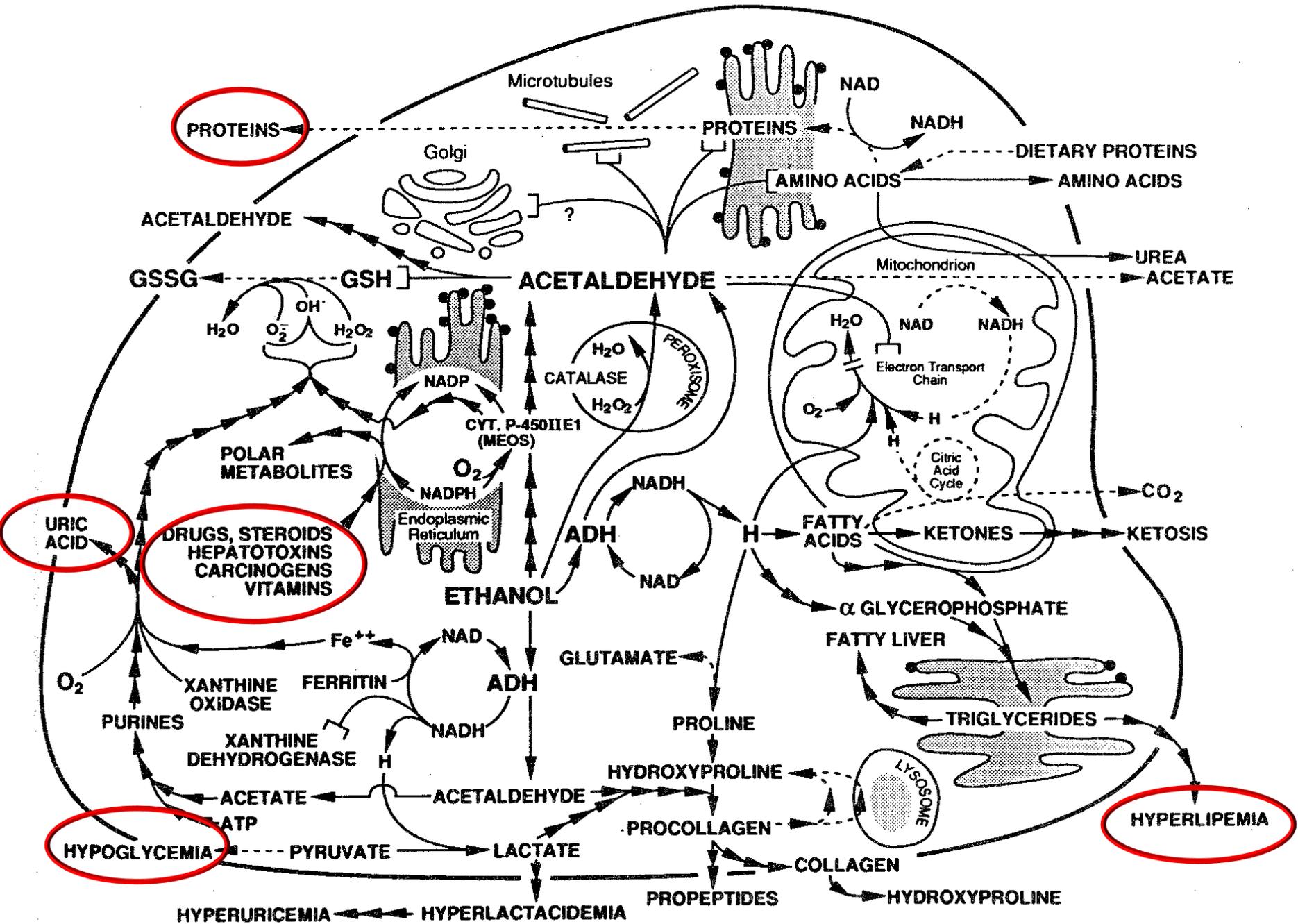
**dal fegato ↓  
al circolo sanguigno**

**diffusione in tutti i tessuti**

**2-10% eliminazione  
diretta: reni, sudore, polmoni**

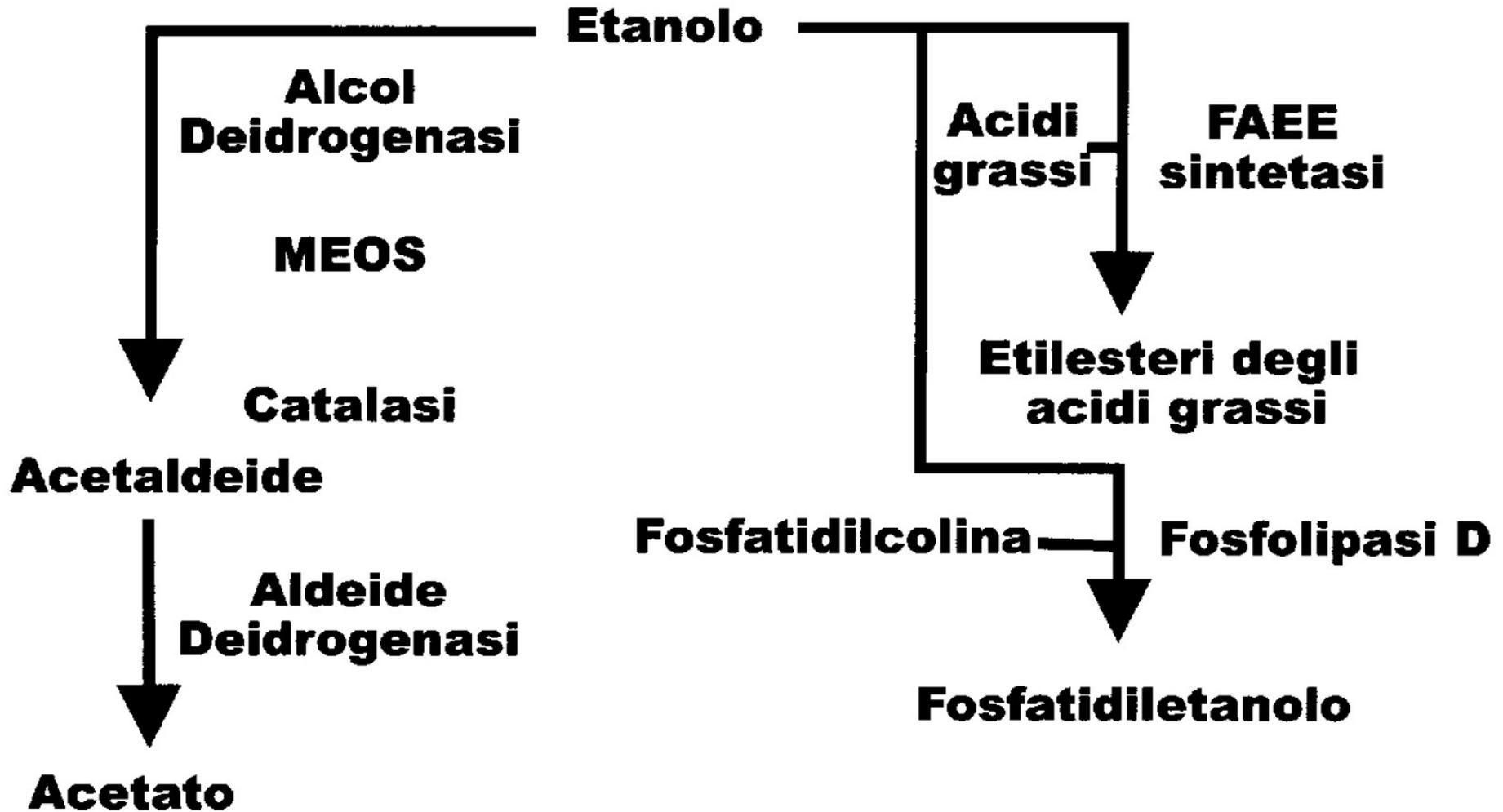
**oltre il 90% metabolizzato nel fegato**





**Ossidativo**

**Non ossidativo**



Vie metaboliche ossidative e non del metabolismo dell'etanolo

# Come è eliminato l'alcol nell'organismo?

Il metabolismo comincia già nello stomaco ad opera dell'enzima alcol deidrogenasi (ADH) gastrica ma per lo più avviene nel **fegato**, per opera di una serie di reazioni di ossidazione.

**L'etanolo** viene prima trasformato in **acetaldeide**, che viene poi convertita in acido acetico

**dall'aldeide deidrogenasi (ADH) ADH3**

***$K_m$  ADH3 per etanolo 0.2-2 mM***

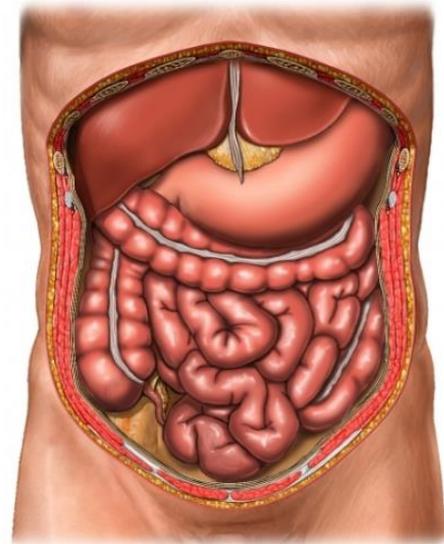
*Queste reazioni richiedono un consumo*

*di **NAD<sup>+</sup>**, la cui disponibilità rappresenta un fattore*

*limitante nel metabolismo dell'etanolo,*

*motivo per il quale il tasso di conversione dell'etanolo*

*a livello epatico è fisso (circa 8 g o 10 ml all'ora per un uomo di 70 kg)*



# Come è eliminato l'alcol nell'organismo?

**MEOS**

**Microsomial ethanoloxidizing enzyme**

**Un altro enzima che può metabolizzare**

**l'etanolo è il**

**CYP2E1, del citocromo P4502E1,**

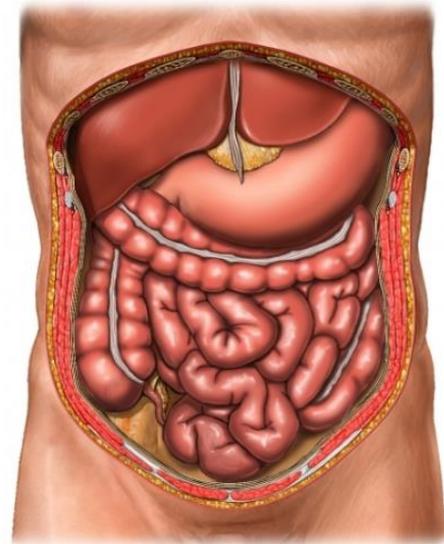
***K<sub>m</sub> per etanolo 8-10mM vs***

***ADH3 per etanolo 0.2-2 mM***

**interviene quando la quantità**

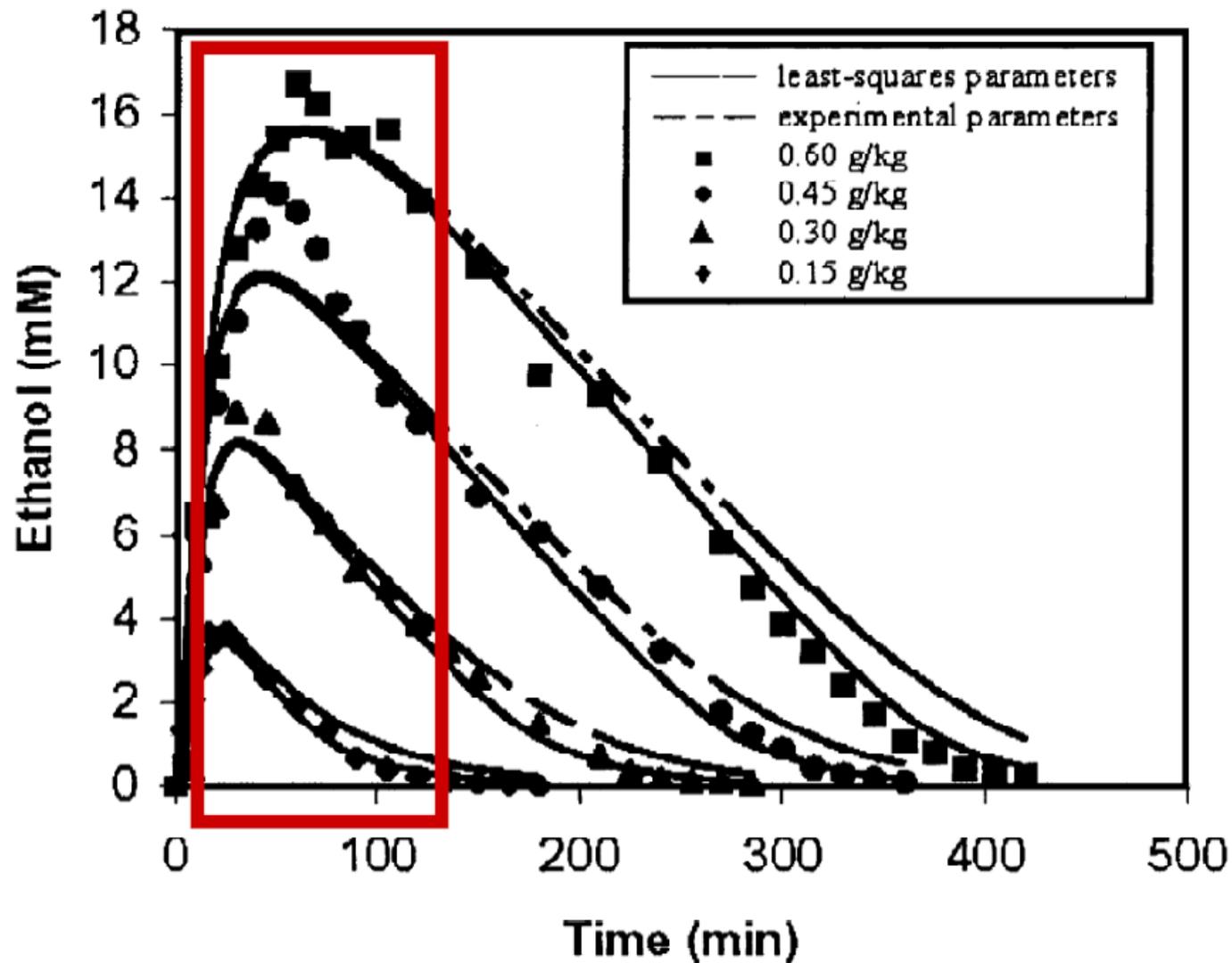
**di etanolo assunta supera**

**le capacità cataboliche delle deidrogenasi**



# Cinetica di ordine zero $k_0$

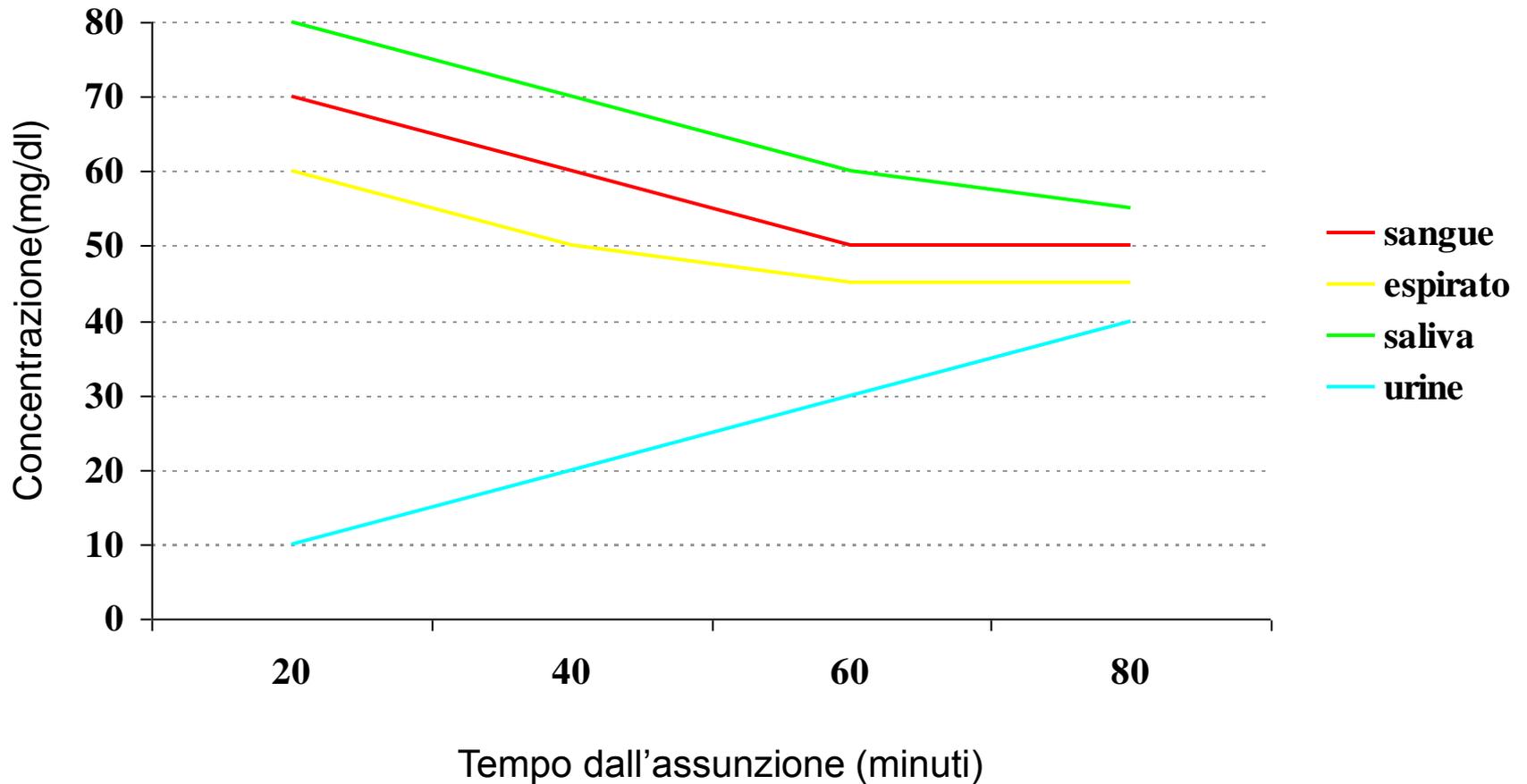
$V_{max}$  e  $K_m$  dipendono da  $NAD^+$



# **IL FEGATO RIESCE A METABOLIZZARE NON PIU' DI 8 GR DI ALCOL ALL'ORA**

**Per smaltire 1/2 litro di vino  
oppure 5 bicchierini di super-  
alcolici ci mette 7 ore**

# Alcol etilico: concentrazione



# Prima dei 18 anni

Prima dei 18 anni:

- il fegato possiede **un'attività enzimatica non ancora matura** per “smaltire” in modo efficace l'alcol bevuto
- i sistemi di eliminazione dell'alcol (sudorazione, funzionalità polmonare e renale) ed i **meccanismi di difesa** di organi e tessuti **non** sono ancora **maturi**.

Prima dei 18 anni **non si è ancora in grado di difendersi** adeguatamente **dagli effetti nocivi dell'alcol, soprattutto** quelli che ha **sul cervello**.

Infatti **i neuroni distrutti** (anche con una sola sbronza!) **non si riproducono più e vengono sostituiti da cicatrici**.

# Alcol e s. nervoso < 18 anni (1)

**L'alcol interferisce con lo sviluppo della corteccia cerebrale e la formazione delle connessioni nervose** (da cui dipendono la memoria, la capacità di apprendere, la curiosità, la voglia di fare e di affrontare con entusiasmo la vita).

**L'alcol ostacola lo sviluppo del lobo frontale** (modulatore e controllore dei nostri comportamenti "socialmente appropriati").

Il lobo frontale controlla:

- l'impulsività eccessiva (tipica del bambino e dell'adolescente);
- aiuta ad affinare il pensiero;
- a stabilire obiettivi e priorità;
- valutare le ricompense a breve e lungo termine di un comportamento appropriato).

# Alcol e s. nervoso < 18 anni (2)

L'**alcol** favorisce la formazione di **circuiti neuronali patologici**, che mantengono l'abuso stesso.

L'alcol, similmente alle droghe ed alla nicotina, è **in grado si sensibilizzare il cervello dell'adolescente** (ripetute assunzioni "condizionano" le successive somministrazioni e anche se la sostanza viene assunta a distanza di tempo gli effetti saranno amplificati).

Tipico **comportamento associato all'uso di bevande alcoliche nell'adolescente**: scarso rendimento scolastico; fumo; uso di droghe (isolamento, problemi con la legge); guida ad alta velocità (rischio di incidenti stradali); rapporti sessuali non protetti (rischio di gravidanze non desiderate e di malattie sessualmente trasmesse); suicidi e omicidi.

# Nella donna ...

La donna, a parità di età e peso, rispetto all'uomo possiede:

- **meno enzimi epatici;**
- meno acqua nell'organismo;
- **minore attività di Alcol-Deidrogenasi (ADH) gastrica**

A parità di alcolici bevuti, **la donna presenta un maggior livello di alcol nel sangue**, quindi **maggior danno**, rispetto agli uomini.

# Se hai più di 65 anni ...

L'**anziano** tollera minori quantità di alcol perchè:

- ha un **metabolismo più lento** rispetto all'adulto
- ha un **minor contenuto di acqua** corporea
- ha un'**alimentazione spesso non equilibrata**
- fa spesso **uso di farmaci**

**N.B. :**

*va sempre scoraggiata l'associazione alcol e farmaci (maggiore probabilità di effetti tossici, riduzione/potenziamento dell'effetto farmacologico, il farmaco è spesso prescritto per una patologia potenzialmente alcol-correlata!)*

# UNITA' ALCOLICA (U.A.) IN ITALIA:



circa 12 grammi di alcol che corrispondono a:

- Una lattina di birra da 330 ml (5°)
- Un bicchiere di vino da 125 ml (12°)
- Un aperitivo da 80 ml (18°)
- Un superalcolico da 40 ml (36°)



*oppure*

**birra**

*bicchiere 330 ml*

**5°**



*oppure*

**vino**

*bicchiere 125 ml*

**12°**



*oppure*

**aperitivo**

*bicchiere 80 ml*

**18°**



**cocktail alcolico**

*bicchiere 40 ml*

**36°**

*un bicchiere di una qualunque bevanda alcolica contiene circa 12 grammi di alcol*

**1 unità = 12 grammi di alcol**

12 fl oz of **regular beer** = 8-9 fl oz of **malt liquor** (shown in a 12-oz glass) = 5 fl oz of **table wine** = 3-4 oz of **fortified wine** (such as sherry or port; 3.5 oz shown) = 2-3 oz of **cordial, liqueur, or aperitif** (2.5 oz shown) = 1.5 oz of **brandy** (a single jigger or shot) = 1.5 fl oz shot of **80-proof spirits** ("hard liquor")



about 5% alcohol



about 7% alcohol



about 12% alcohol



about 17% alcohol



about 24% alcohol



about 40% alcohol



about 40% alcohol

## What is a standard drink?

Standard drinks measure the amount of pure alcohol you are drinking. One standard drink equals 10 grams of pure alcohol.

\*RTD (READY TO DRINK)



**Standard Drinks™**

10G OF ALCOHOL



330ML CAN OF BEER @ 4% ALC



100ML GLASS OF TABLE WINE @ 12.5% ALC



335ML BOTTLE OF RTD\* SPIRITS @ 8% ALC



750ML BOTTLE OF WINE @ 13% ALC



1000ML BOTTLE OF SPIRITS @ 47% ALC



3 LITRE CASK OF WINE @ 12.5% ALC

1

1

2.1

7.7

37

30

STANDARD DRINKS

# Definizione di «rischio»



Quando è rischioso assumere bevande alcoliche?





# I consumatori a rischio ISS

Se il numero di unità o bicchieri è **zero non si corre alcun rischio**

Se il numero di unità o bicchieri è superiore a:  
**2 unità** o bicchieri al giorno per gli uomini  
**1 unità** o bicchieri al giorno per le donne  
**Salute e benessere sono esposti ad un maggior rischio.**

**Unità Alcoliche equivalenti** (contenenti 12 g di alcol)

	oppure		oppure		oppure	
<b>birra</b>		<b>vino</b>		<b>aperitivo</b>		<b>cocktail alcolico</b>
bicchiere 330 ml		bicchiere 125 ml		bicchiere 60 ml		bicchiere 40 ml
4,5°		12°		18°		36°

**Sei a rischio per la salute se il consumo giornaliero è superiore a:**

zero unità fino a 16 anni  
1 unità oltre i 65 anni  
1 unità per le donne  
2 unità per gli uomini

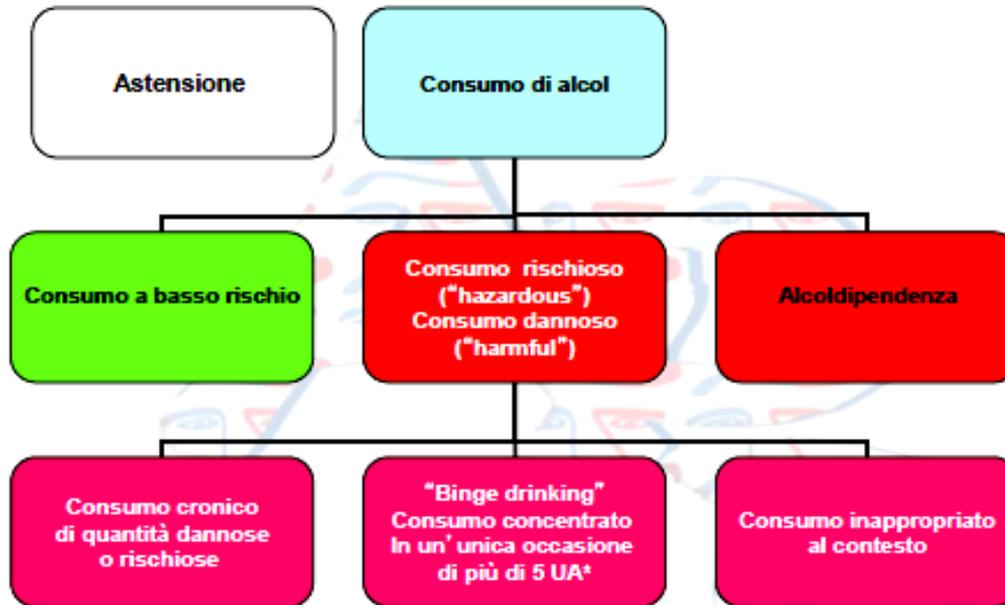
**se il consumo è zero non corri alcun rischio**

sono inoltre considerati comportamenti a rischio:

- il **Binge drinking**, cioè il consumo in un'unica occasione di 6 o più UA
- il consumo di alcolici **per le donne in gravidanza e in allattamento**
- il consumo di qualsiasi bevanda alcolica **per gli alcolisti in trattamento e gli ex alcolisti**



# Pattern di consumo di alcol



\*6 in Italia

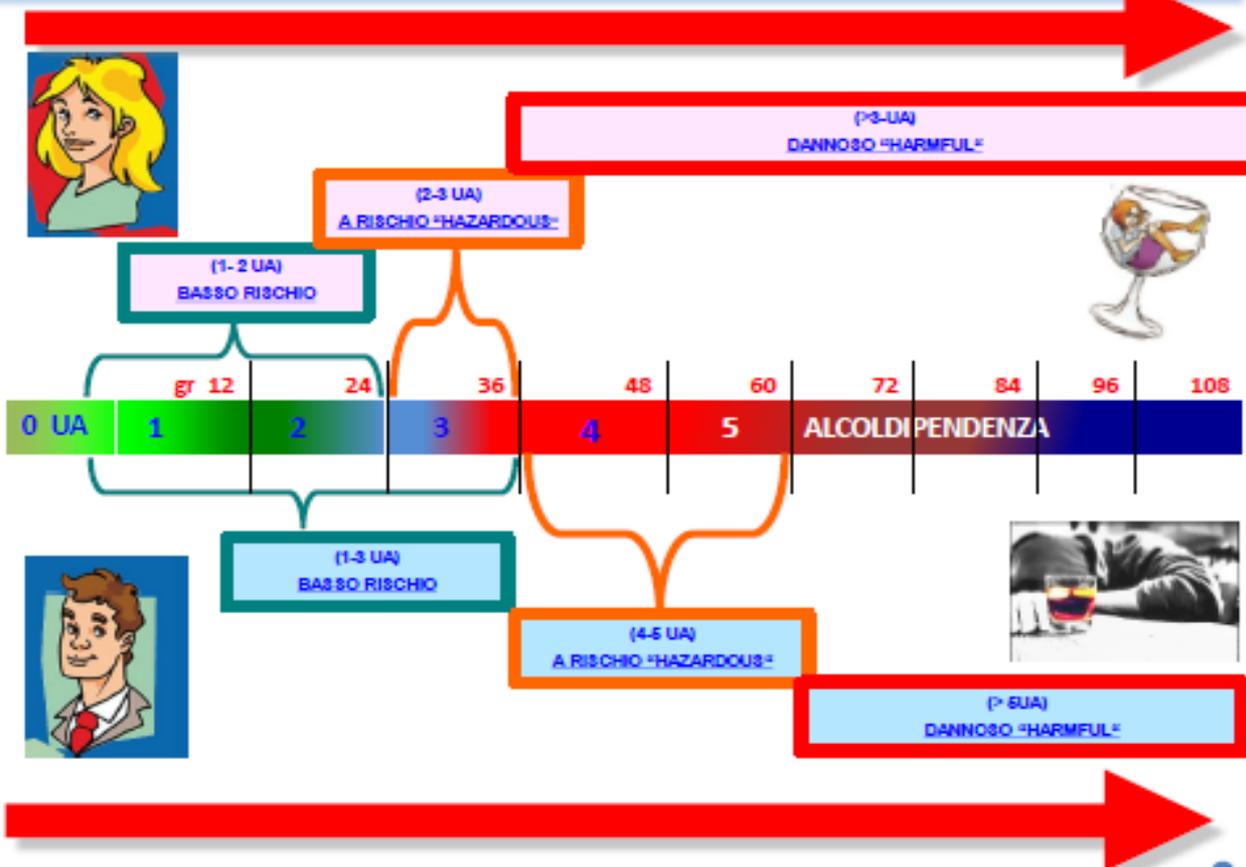
**«Differenti livelli» di rischio**



# Livelli crescenti di consumo, livelli crescenti di rischio

## Rischio come *continuum*

Adattamento delle differenti linee e guida internazionali: EMANUELE SCAFATO, ISS-ONA 25/10/2012





# Livelli crescenti di rischio, livelli variabili di intervento

## Rischio come *continuum*

M < 40g/die (< 3 UA)  
 F < 20g/die (< 2 UA)  
**BASSO RISCHIO**

M = 40-50g /die (4-5 UA)  
 F = 20-30g /die (2-3 UA)  
**A RISCHIO „HAZARDOUS“**

M > 50g /die (> 5 UA)  
 F > 30g /die (> 3 UA)  
**DANNOSO „HARMFUL“**

Categorie di INTERESSE CLINICO oltre che Epidemiologico

Medio RISCHIO

La categoria di consumo di ALCOL QUOTIDIANO >60 gr e > 40 gr è usata convenzionalmente A LIVELLO INTERNAZIONALE per stimare il numero di alcol dipendenti. In questa categoria di consumo è massima la probabilità di una diagnosi suggestiva per alcol dipendenza

M > 60g /die (> 6 UA)  
 F > 40g /die (> 4 UA)  
**ALTO RISCHIO**  
**“HEAVY DRINKERS”**

ALCOL DIPENDENZA

# Consumatori di bevande alcoliche in Italia (S.I.A. 2013)

Italia:

20% **astemi**

80% **bevitori:** - 70% «a rischio»

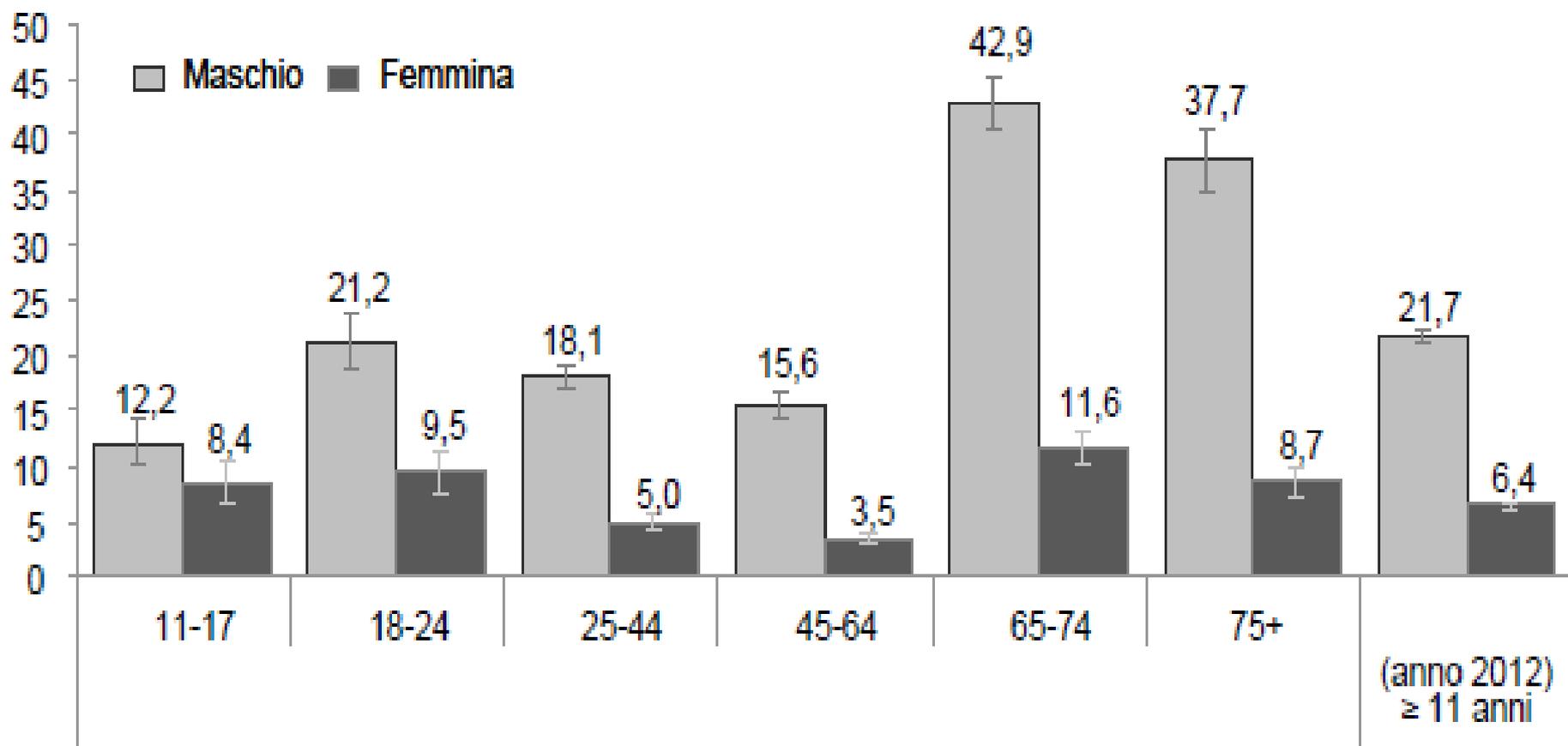
- 10% patologia alcol-correlata grave + alcol-  
dipendenza

(prof. Emanuele Scafato

XXIII Congresso Nazionale Società Italiana di Alcolologia - Roma 18 settembre 2013)

# Consumo «a rischio» in Italia (ISTAT 2014)

- **Popolazione generale (11-85 aa):**  
bevitori: M 81%, F 56.9% (Veneto M 82.8%, F 64.7%)  
«a rischio»: M 48.8%, F 18.4% (Veneto 65.2%, F 25.7%)
- **Giovani bevitori:**  
11-15 aa: M 18.5%, F 15.5% (tutti a rischio!)  
16-20 aa: M 70.9%, F 53.8% («a rischio»: M 36.2%, F 13.3%)  
21-25 aa: M 81.3%, F 63% («a rischio»: M 56.4%, F 16.4%)
- **Anziani (>65 aa) bevitori:**  
bevitori: M 81.7%, F 50.5%  
a «rischio»: M 44.7%, F 11.3%

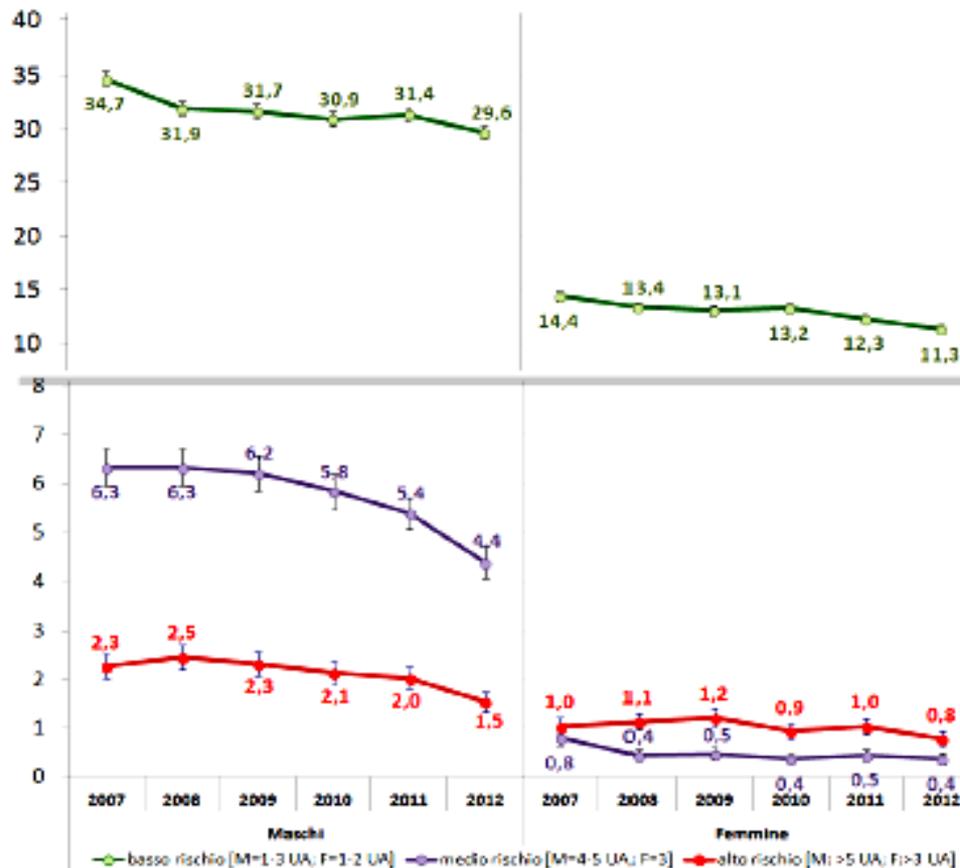


**Figura 19. Prevalenza (%) di consumatori a rischio (criterio ISS) per genere e classi di età (2012)**

Fonte: Elaborazioni ONA-CNESPS e WHO CC Research on Alcohol su dati dell'Indagine ISTAT Multiscopo sulle famiglie



## I CONSUMATORI GIORNALIERI «A RISCHIO» (%) ITALIA 2007 - 2012



**Consumatori a basso rischio:**  
 ≈ tra 2008 e 2011  
 ↘ nell'ultimo anno  
 per entrambe i sessi

**Consumatori a medio rischio**  
 uomini:  
 ≈ tra 2007 e 2009  
 ↘ negli ultimi anni;  
 donne:  
 ↘ rispetto al 2007  
 stabili tra 2008-2012

**Consumatori a alto rischio:**  
 tra 2007 e 2012  
 ↘ solo tra gli uomini

# Proiezione sul territorio veneto:

Veneto (ISTAT 01/01/2013 4.881.756 abitanti):

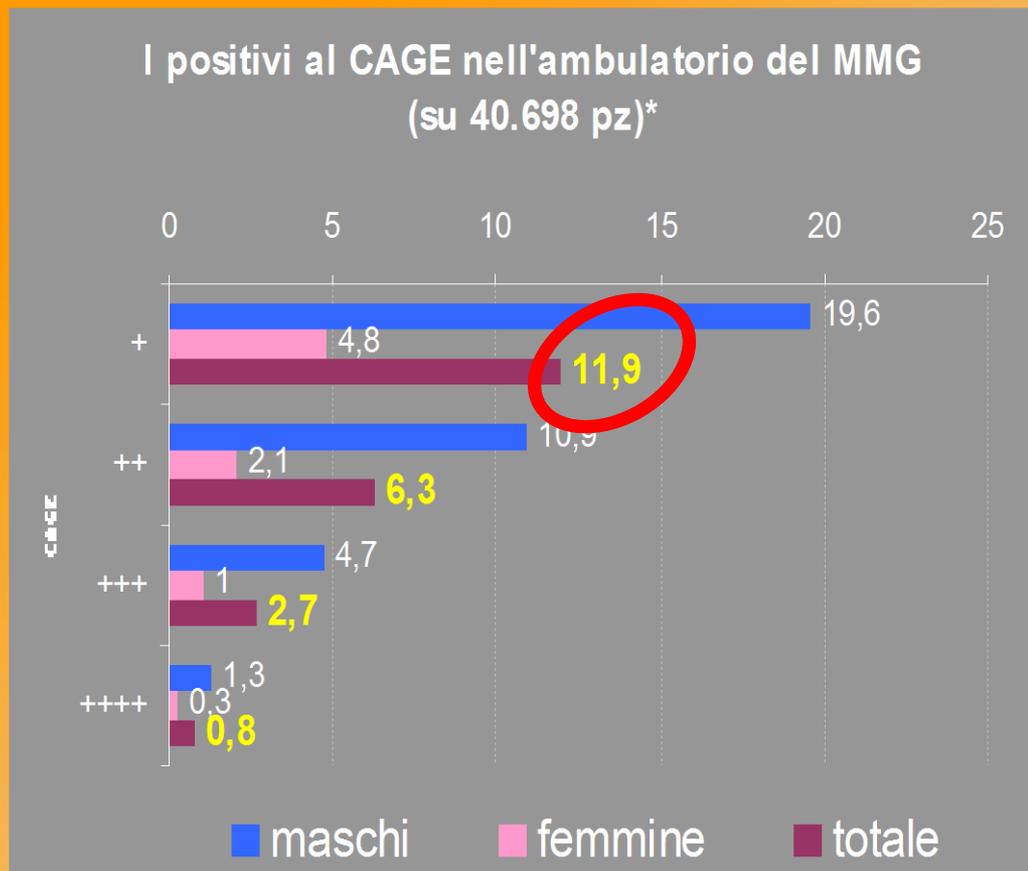
- 70%: 3.417.229 bevitori «a rischio»;
- 10%: 341.722 soggetti con patologia alcol-correlata grave + alcol-dipendenza.

MMG con 1.500 mutuati:

- 70%: 1.050 bevitori «a rischio»;
- 10%: 150 bevitori con patologia alcol-correlata grave o alcol-dipendenza

# Assistiti con problemi e/o con dipendenza (1).

## Bere problematico e dipendenza (CAGE)



\*CONOSCERE PER CAMBIARE: il cittadino Veneto e i problemi alcol e fumo correlati” Regione del Veneto, PD, 2003

## C.A.G.E.: 4 domande.

- 1- ha pensato di ridurre o smettere (Cut down)?
- 2- si è infastidito se qualcuno le ha detto di smettere (Annoyed)?
- 3- si è sentito a disagio per quanto beve (Guilty)?
- 4- si è mai svegliato con la voglia di bere (Eye opener)?

Attraverso il questionario CAGE (uno dei più diffusi in MG), completato da circa 40.000 assistiti:

- 12% ha qualche problema per le modalità di bere;
- 6,3% ha un legame fortemente problematico con l'alcol;
- circa il 3% ha un grado importante di dipendenza;
- circa l'1% han una grave dipendenza ;
- TOTALE 4% DIPENDENZA.

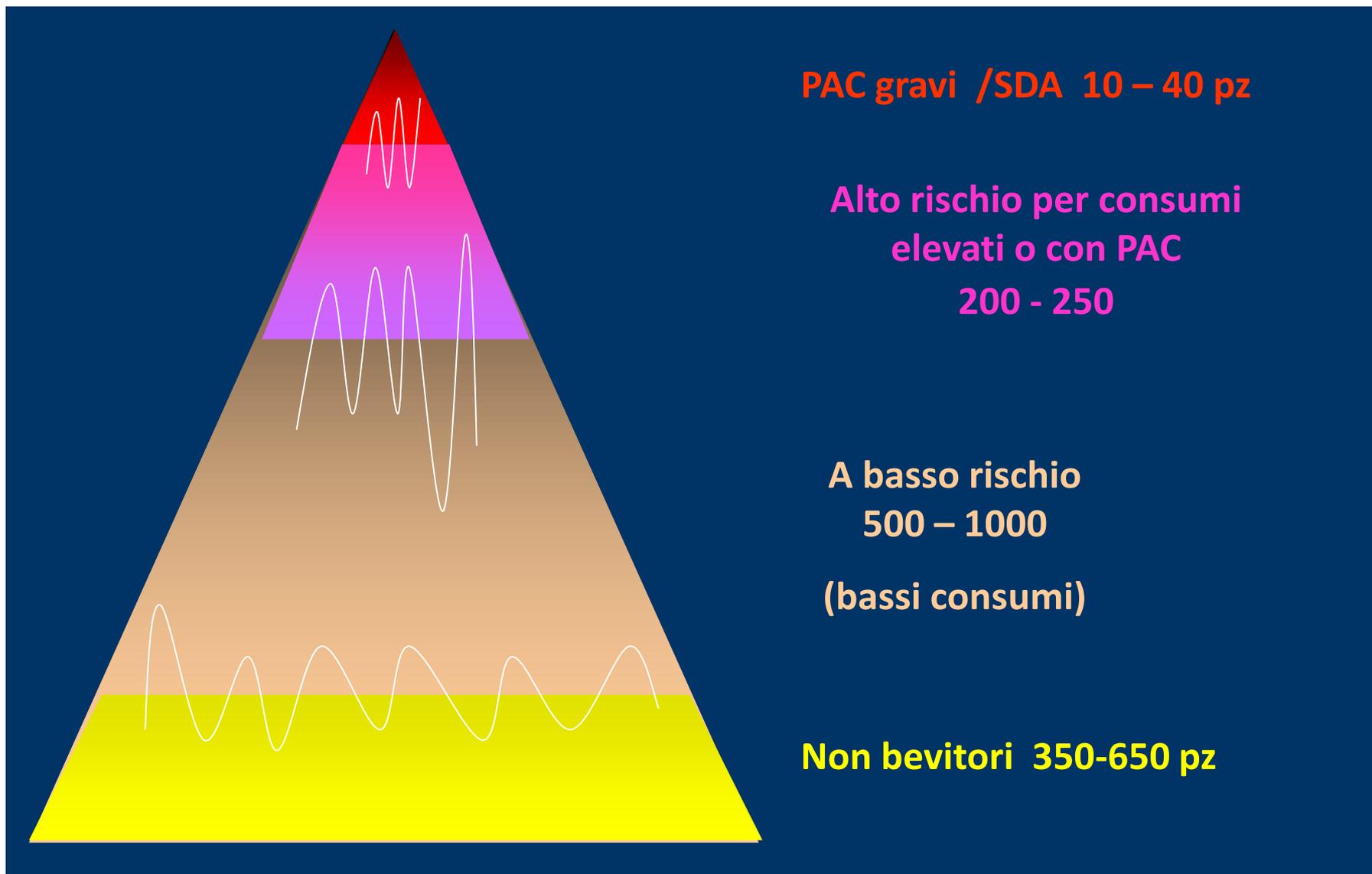
# OGNI MMG VENETO SU 1000 ASSISTITI POTREBBE AVERE

- 150-200 persone con PAC (12% + 6.3%)
- 30-60 persone con dipendenza da alcol di vario grado (3% + 1%)

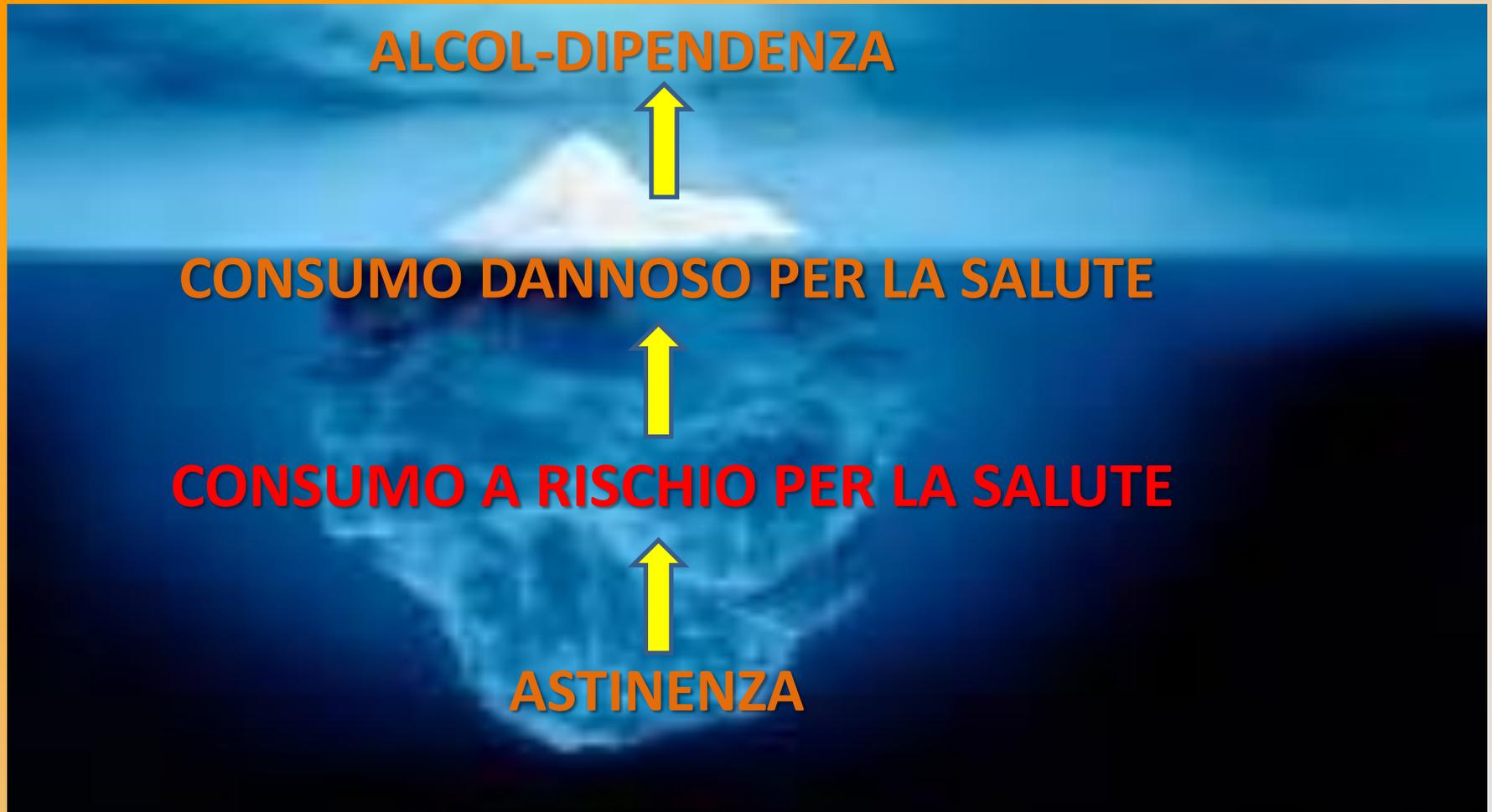
# Assistiti con problemi e/o con dipendenza (2).

- Il MMG vede molte persone con problemi non gravi, solo pochi utenti hanno un livello elevato di dipendenza.
- Tuttavia è dal grande numero di consumatori “moderati” o di forti consumatori occasionali (che non hanno una dipendenza) che vengono il maggior numero di incidenti stradali gravi, i maggiori costi sociali e sanitari e il maggior carico sui servizi sanitari e sociali. ..

# Gli assistiti del MMG con 1.500 scelte



# Alcol-dipendenza: la punta di un «iceberg»

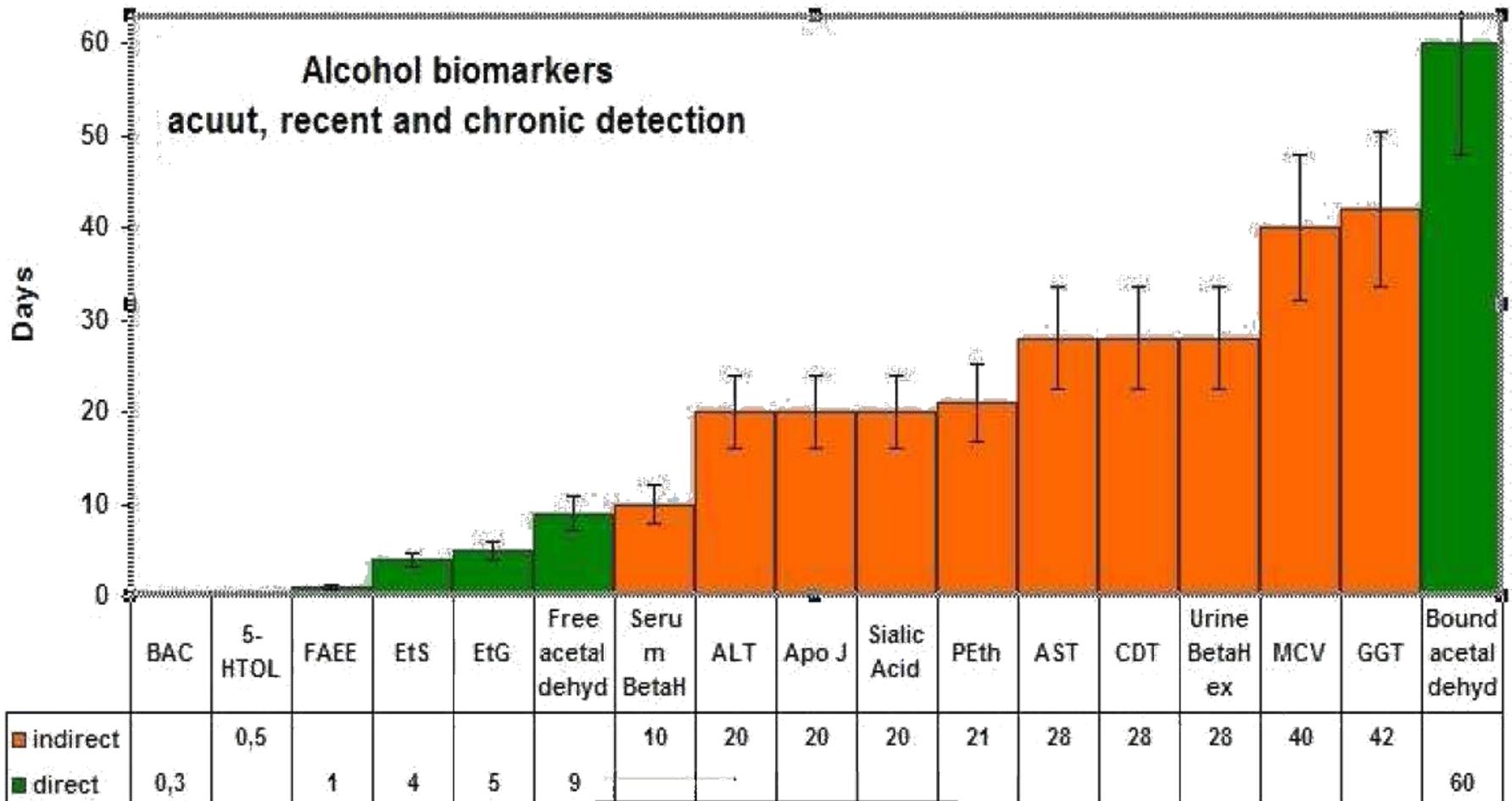


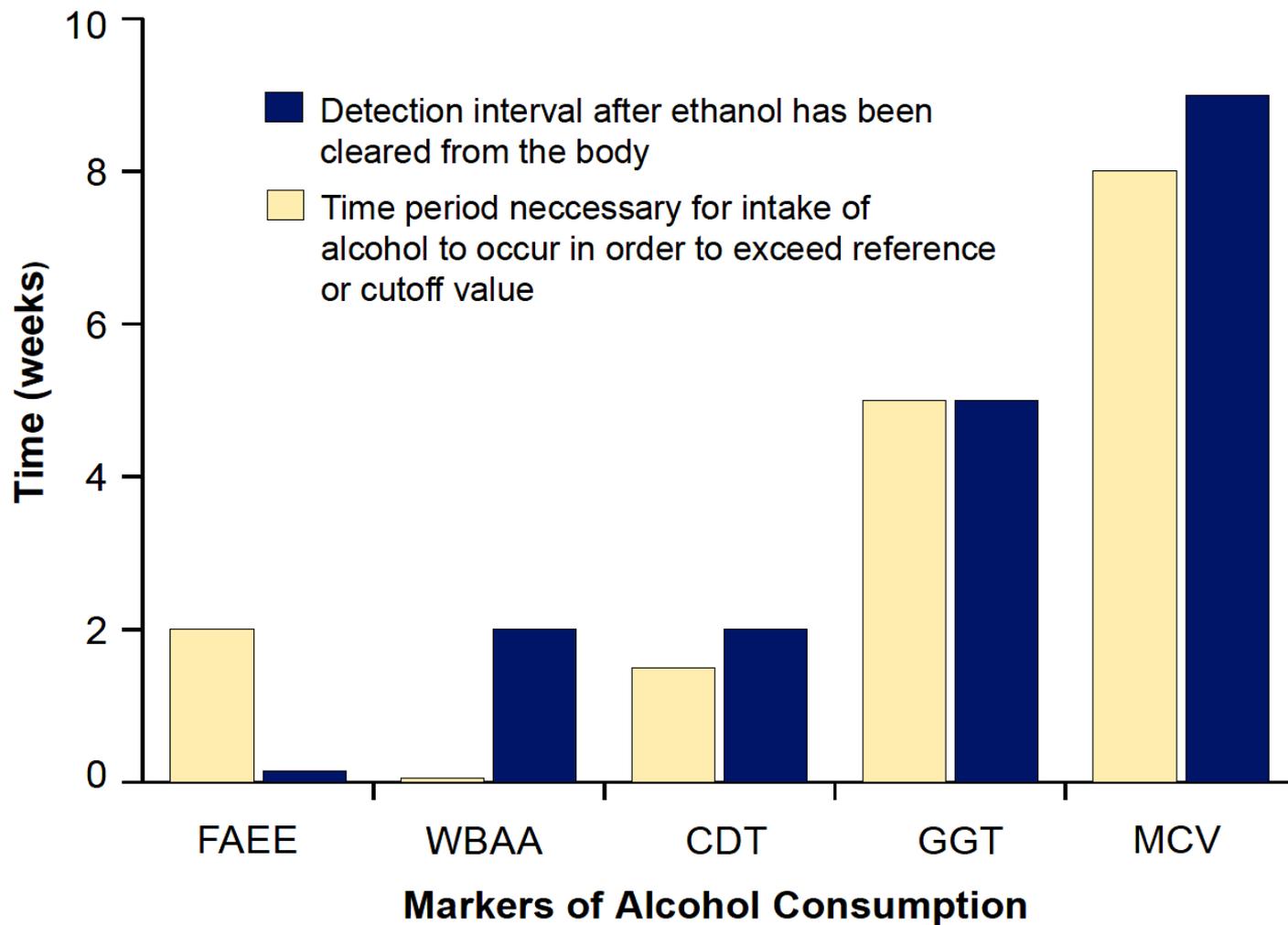
# **«Indicatori bioumoriali» di rischio**

# I MARCATORI DI ABUSO ALCOLICO

<b>DIRETTI</b> Sostanze legate alla eliminazione/metabolismo alcool	<b>INDIRETTI</b> Sostanze modificate dall'abuso recente o cronico dell'alcool
Alcool (sangue-urine-espirstato)	GammaGT
Acetaldeide	Transaminasi (AST/ALT)
Esteri Etilici Acidi grassi (FAEE)	Volume Corpuscolare Medio (MCV)
Fosfatidil Etanolo (PEth)	Trasferrina Carboidrato Carente (CDT)
Etilglucuronide (EtG)	Apolipoproteina J
Etilsolfato (EtS)	5-Idrossitriptofolo (5-HTOL)

## Alcohol biomarkers acute, recent and chronic detection





A comparison of some state markers of alcohol consumption. Bars represent approximations, and some variability exists for each marker time period because of individual variability, different test manufacturers, and the like. FAEE = fatty acid ethyl esters, WBAA = whole blood-associated acetaldehyde, CDT = carbohydrate-deficient transferrin, GGT = gamma-glutamyltransferase, MCV = mean corpuscular volume.

FRANCO TAGLIARO *et al.*Modificazioni biochimico  
metaboliche

## Finestra di rivelazione

Ore

giorni

mesi

**Indicatori di  
danno d'organo  
alcol correlato**Transaminasi  
epatiche  
(ALT/AST)Enzimi epatici, la cui concentrazione  
sierica aumenta a seguito di danno  
epatico

X

Gamma GT

Enzimi epatici, la cui concentrazione  
sierica aumenta a seguito di danno  
epatico

X

Macroцитоси

Aumento del volume corpuscolare  
medio dei globuli rossi prevalentemente  
conseguente al deficit su base  
nutrizionale di acido folico

X

# VOLUME ERITROCITARIO MEDIO (MCV)

Carenza di folati ed effetto tossico dell'etanolo a livello di midollo osseo

Indicativo di abuso alcolico solo se in associazione con aumento di GGT, rapporto AST/ALT, CDT

120 giorni per raggiungere livelli di normalità

**Rileva solo consumi regolari**

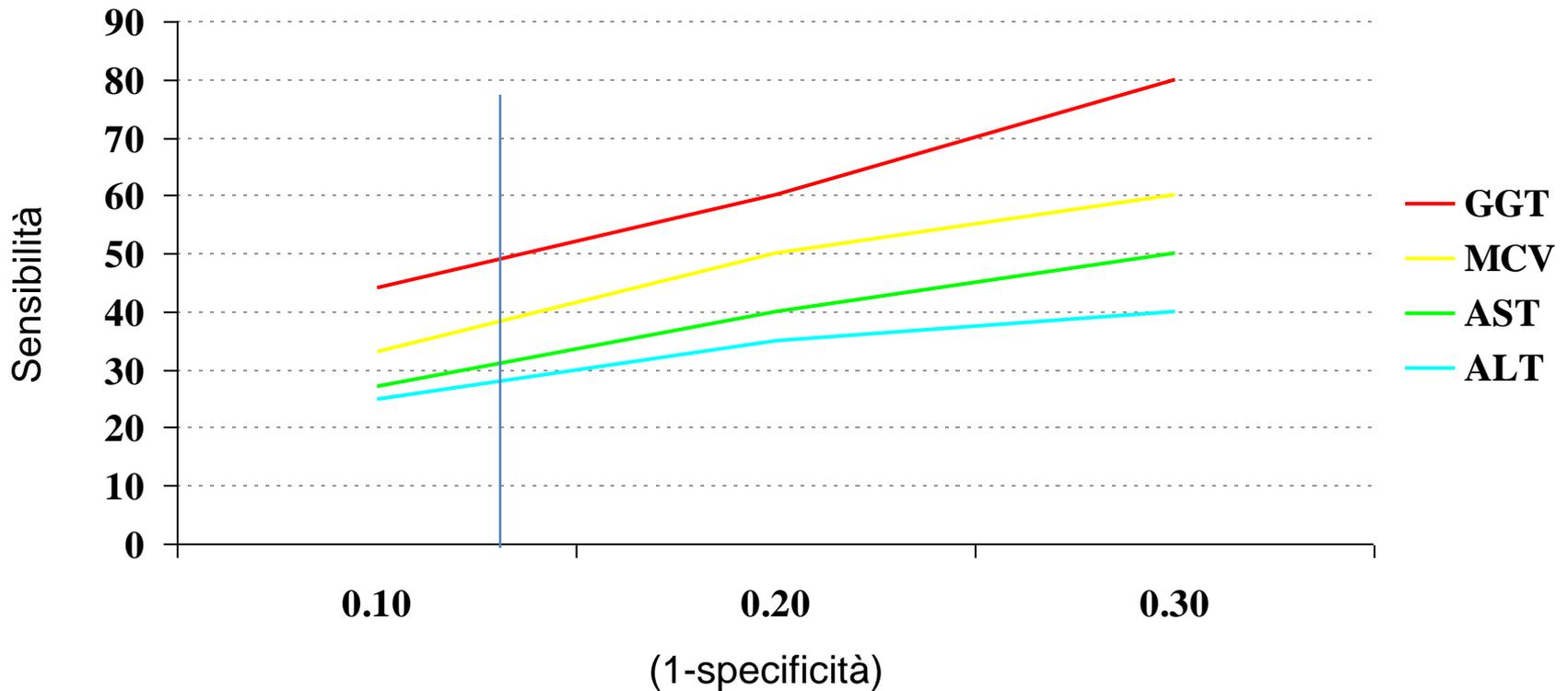
Sensibilità inferiore 50%

Macroцитosi: cirrosi alcolica, sanguinamenti gastrointestinali occulti, condizioni di emolisi (farmaci..).

# GAMMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASI (GGT)

Enzima glicoproteico di membrana presente in molti organi, prevalentemente nel fegato
Sensibilità elevata (60-90%) in forti bevitori
<b>Sensibilità ridotta in “consumatori a rischio”</b>
Aumento solo dopo abuso cronico di almeno 30 - 45 giorni
Emivita 14-26 giorni
Fattore confondente: epatopatia colestatica
Sensibilità elevata in combinazione con MCV
Ritorno a normalità dopo 4-5 settimane di astensione
Correlazione con consumo alcolico inferiore nella donna ( $r=0.15$ vs $0.30$ nel maschio)

# SENSIBILITÀ DEI MARCATORI



GGT, MCV, AST e ALT in 50 studi condotti fino al 1999. Per il 90% di specificità, la sensibilità dei markers sono: GGT 48%, MCV 38%, AST 32% e ALT 28%

FRANCO TAGLIARO *et al.*Modificazioni biochimico  
metaboliche

## Finestra di rivelazione

Ore

giorni

mesi

Metaboliti  
dell'alcol etilicoEsteri etilici degli  
acidi grassiProdotti di esterificazione  
dell'etanolo con gli acidi grassiX  
(sangue)X  
(capelli, tessuto  
adiposo)

Fosfatidiletanolo

Fosfolipide anomalo delle membrane  
cellulari sintetizzato in presenza di  
etanolo mediante una reazione  
catalizzata dalla fosfolipasi D

X

Etilglicuronide/  
etilsolfatoProdotti del metabolismo  
non ossidativo dell'etanoloX  
(urine)X  
(capelli)

Cocaetilene

Deriva dalla ri-esterificazione etilica  
della cocainaX  
(urine)X  
(capelli)

FRANCO TAGLIARO *et al.*Modificazioni biochimico  
metaboliche

## Finestra di rivelazione

Ore

giorni

mesi

**Derivati della  
acetaldeide**Addotti proteici  
dell'acetaldeide

Derivano dalla reazione non enzimatica tra i gruppi amminici delle proteine e l'acetaldeide con formazione di basi di Schiff

X

Salsolinol

Prodotto di condensazione dell'acetaldeide con la dopamina

FRANCO TAGLIARO *et al.*Modificazioni biochimico  
metaboliche

## Finestra di rivelazione

Ore

giorni

mesi

**Indicatori di  
modificazioni  
metaboliche  
alcol correlate**5-idrossitriptofolo  
(5-HTOL)

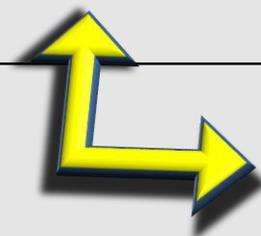
Metabolita minore della serotonina.  
Durante l'ossidazione dell'etanolo, la  
concentrazione relativa del metaboli-  
ta ridotto (5-HTOL) aumenta rispetto  
a quella del metabolita ossidativo  
acido 5-idrossiindolacetico.

X

Carbohydrate  
Deficient Transferrin  
(CDT)

Gruppo di glicofomi minori della  
transferrina, la cui concentrazione  
sierica aumenta a seguito di abuso  
alcolico cronico

X



	<b>PUNTI DI FORZA</b>	<b>PUNTI DI DEBOLEZZA</b>
<b>GGT</b> ~ 120g alcool/gg per diverse settimane	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Utilizzato ampiamente</li> <li>■ Standardizzato</li> <li>■ Poco costoso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bassa specificità: falsi-positivi (alcohol abuse) in <ul style="list-style-type: none"> <li>- malattie epatiche non-alcooliche ,</li> <li>obesità,diabete,</li> <li>- psicofarmaci/DOA</li> </ul> </li> <li>■ Livelli normali 4-6 sett.astinenza.</li> </ul>
<b>MCV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fegato indipendente</li> <li>■ Disturbi da intossicazione da alcool</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bassa sensibilità</li> <li>■ Lento ritorno a valori normali (dopo 3-4 mesi), raramente utilizzato.</li> <li>■ Dipendente da emivita eritrociti.</li> </ul>
<b>GOT/GPT</b> (AST/ALT>2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Indicatori di consumo eccessivo di alcool+ segnali di infiammazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Troppo sensibile e non specifico se valutato senza altri marcatori.</li> <li>■ Molto spesso un aumento delle Transaminasi non è visto in casi di abuso di alcool.</li> </ul>
<b>CDT</b> > 60 g alcool/gg per min. 2 settimane	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Il più specifico marcatore di abuso cronico di alcool.</li> <li>■ Indicatore molto accurato di ricadute nell'assunzione di alcool.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Falsi positivi dovuti a varianti genetiche (metodo dipendenti).</li> <li>■ Mancanza di comune standardizzazione.</li> </ul>

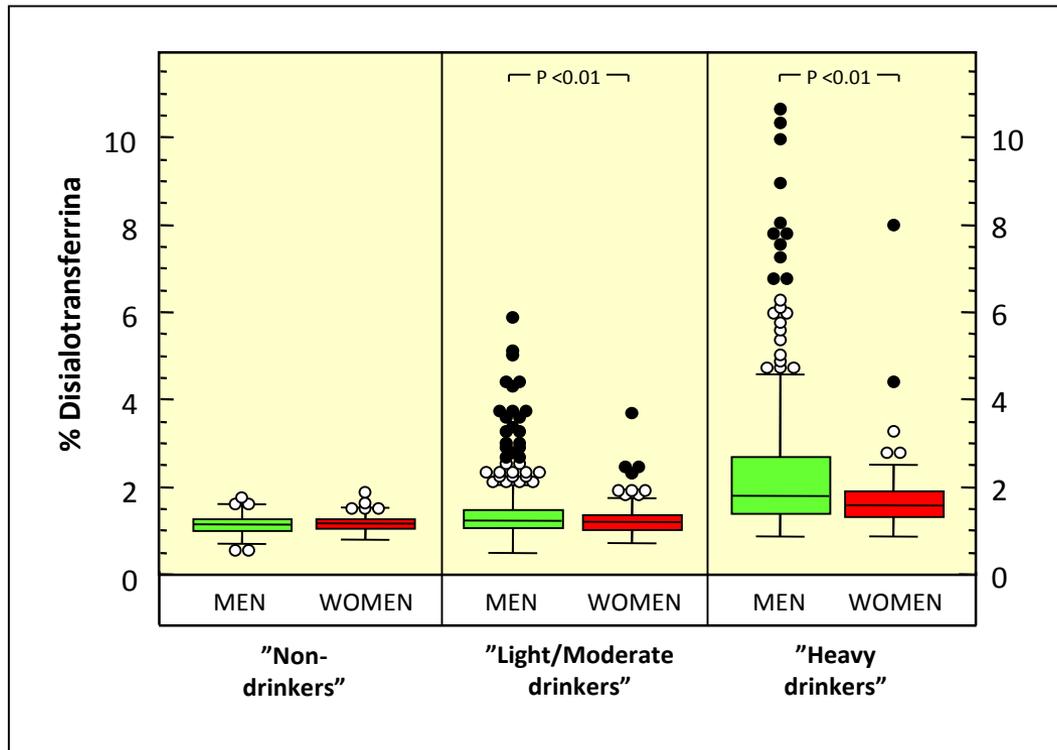


	<b>CDT</b>	<b>γ GT</b>	<b>MCV</b>
<b>Sensitivity*</b>	40-94%	30-70%	15-60%
<b>Specificity*</b>	82-100%	11-85%	30-91%
<b>Turn over (half life)</b>	12-17 days	2-3 weeks	3 months
<b>Normalisation</b>	4 weeks	2 months	3 – 4 months
<b>Amount of alcohol required to induce an increase / Time</b>	50-80g/day 1 week	80-200g/day few weeks	< 80 g/day few months
<b>Interferences</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Severe hepatic injuries Biliary cirrhosis Chronic hepatitis</li> <li>- genetic variants</li> <li>- CDG syndrome</li> </ul>	<p><b>pathologies :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hepatic cirrhosis</li> <li>• pancreatitis</li> <li>• cholestase</li> <li>• Stroke</li> </ul> <p><b>drugs :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• barbiturates</li> <li>• Antidepressant</li> </ul> <p><b>other :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obesity</li> <li>• diabetes,</li> <li>• oral contraceptives</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Folic acid or B12 vitamine deficiency.</li> <li>• Thyroid disease</li> <li>• Smoking</li> <li>• hepatic diseases unrelated to alcohol</li> <li>• Anemia</li> </ul>

\* Vary according to the study, population considered, alcohol consumption and quantification assays

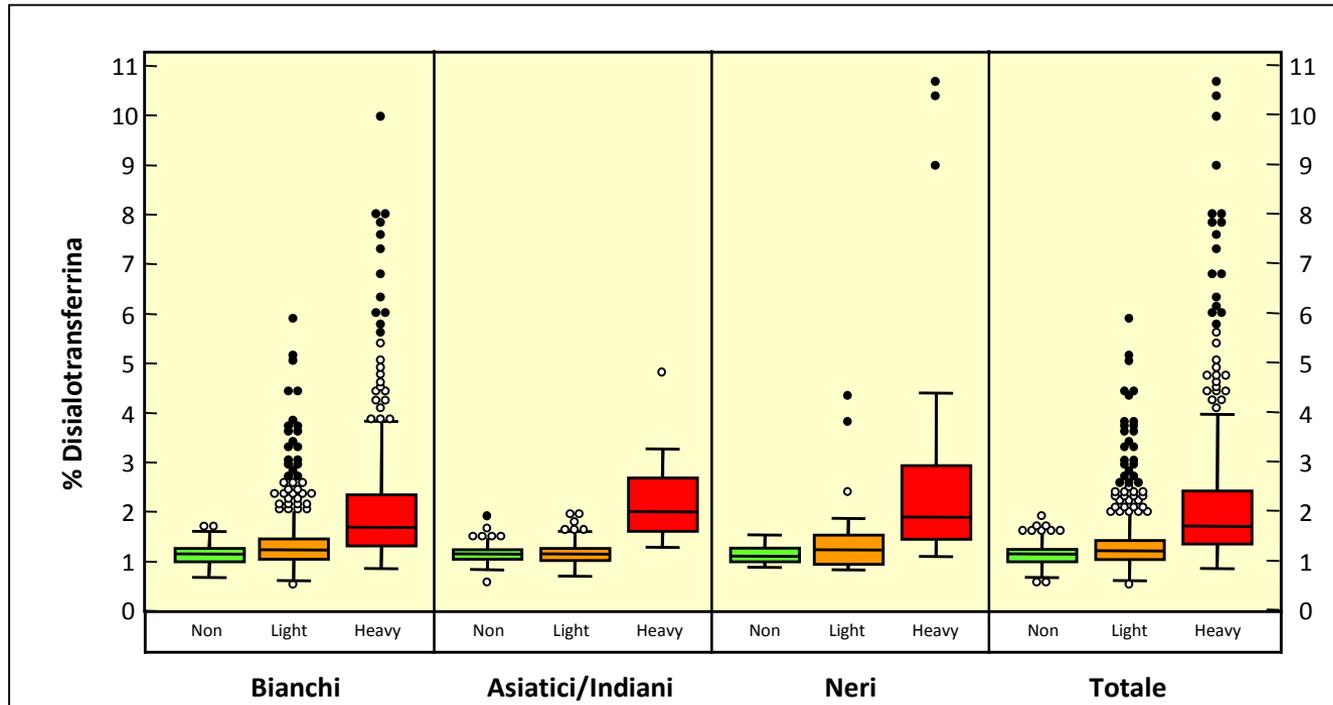
# %DISIALOTRANSFERRINA: SOLO PICCOLE DIFFERENZE DI GENERE

Bergström J, Helander A. *Alcohol Alcohol* 2008;43:436-41



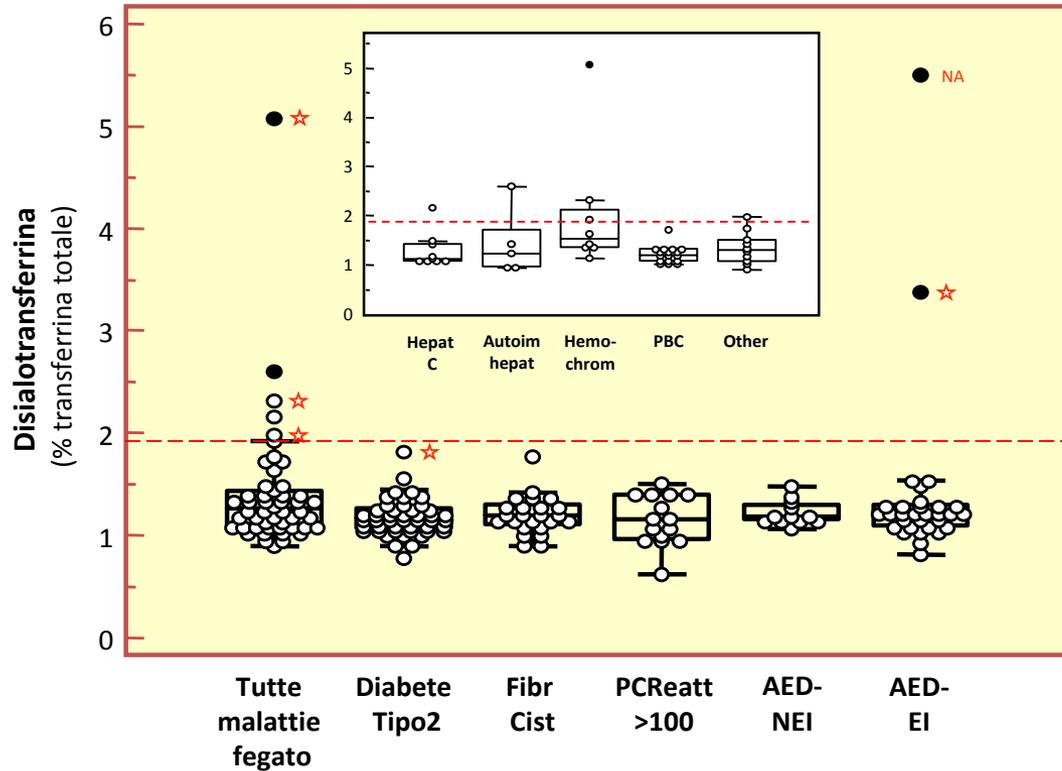
# PATTERN DELLA TRANSFERRINA: NESSUNA APPARENTE DIFFERENZA NEI DIVERSI GRUPPI ETNICI

Bergström J, Helander A. *Clin Chim Acta* 2008;388:59-67



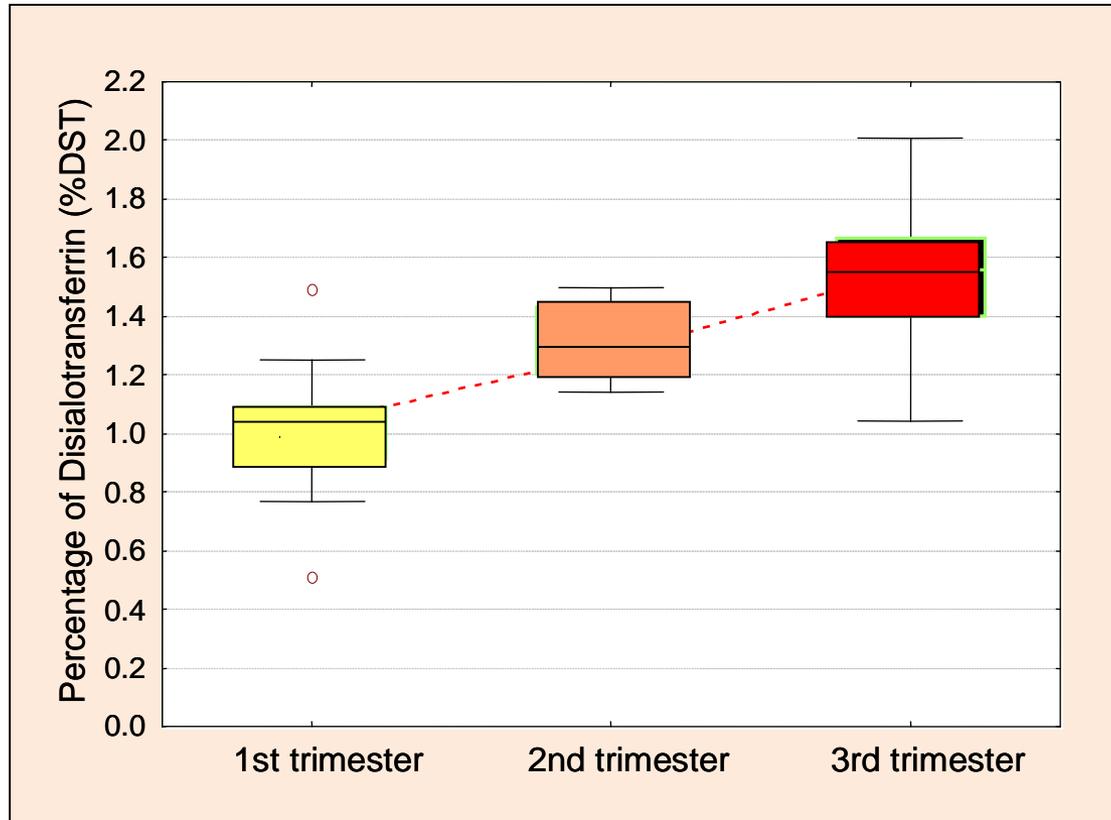
# % DISIALOTRANSFERRINA: OGGI BASSO RISCHIO DI FALSI POSITIVI

Bergström J, Helander A. Clin Chim Acta 2008; 389:164-6



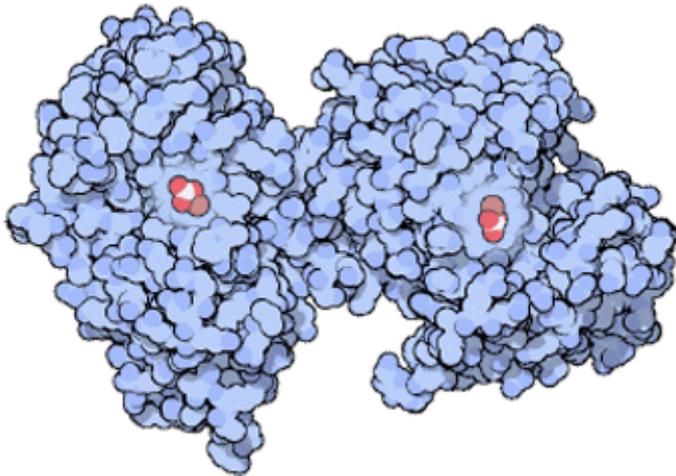
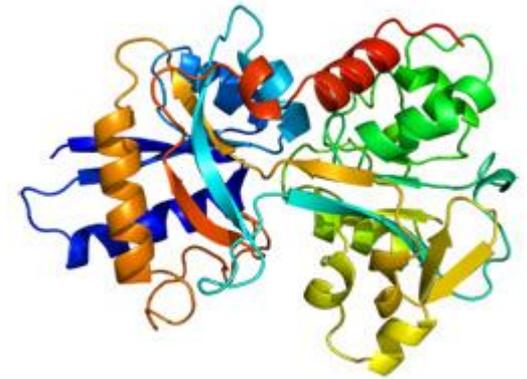
# CDT E GRAVIDANZA

*Bianchi V., Vidali M. Alcohol Alcohol 2011*



# TRANSFERRINA CARBOIDRATO CARENTE (CDT)

La transferrina, glicoproteina sierica umana deputata al trasporto del ferro, è caratterizzata da **microeterogeneità** dovuta al carico di ferro, a variazioni della sequenza degli aminoacidi, alla struttura degli oligosaccaridi. La molecola è costituita da una singola catena polipeptidica con **due catene polisaccaridiche** (N e C) a loro volta legate ai **residui terminali di acido sialico**, in numero da 1 ad 8



Nel 1976 Stibler e Kjiellin scoprirono nel liquido cefalorachidiano, mediante tecniche di immunoelettrofocusing, che le isoforme della transferrina di soggetti affetti da alcolismo erano in quantità differente rispetto a soggetti sani.

# ETEROGENEITÀ DELLA TRANSFERRINA

- ✓ **1° livello:** carico di Ferro
- ✓ **2° livello:** grado di glicosilazione
- ✓ **3° livello:** varianti genetiche

# ETEROGENEITÀ DELLA TRANSFERRINA

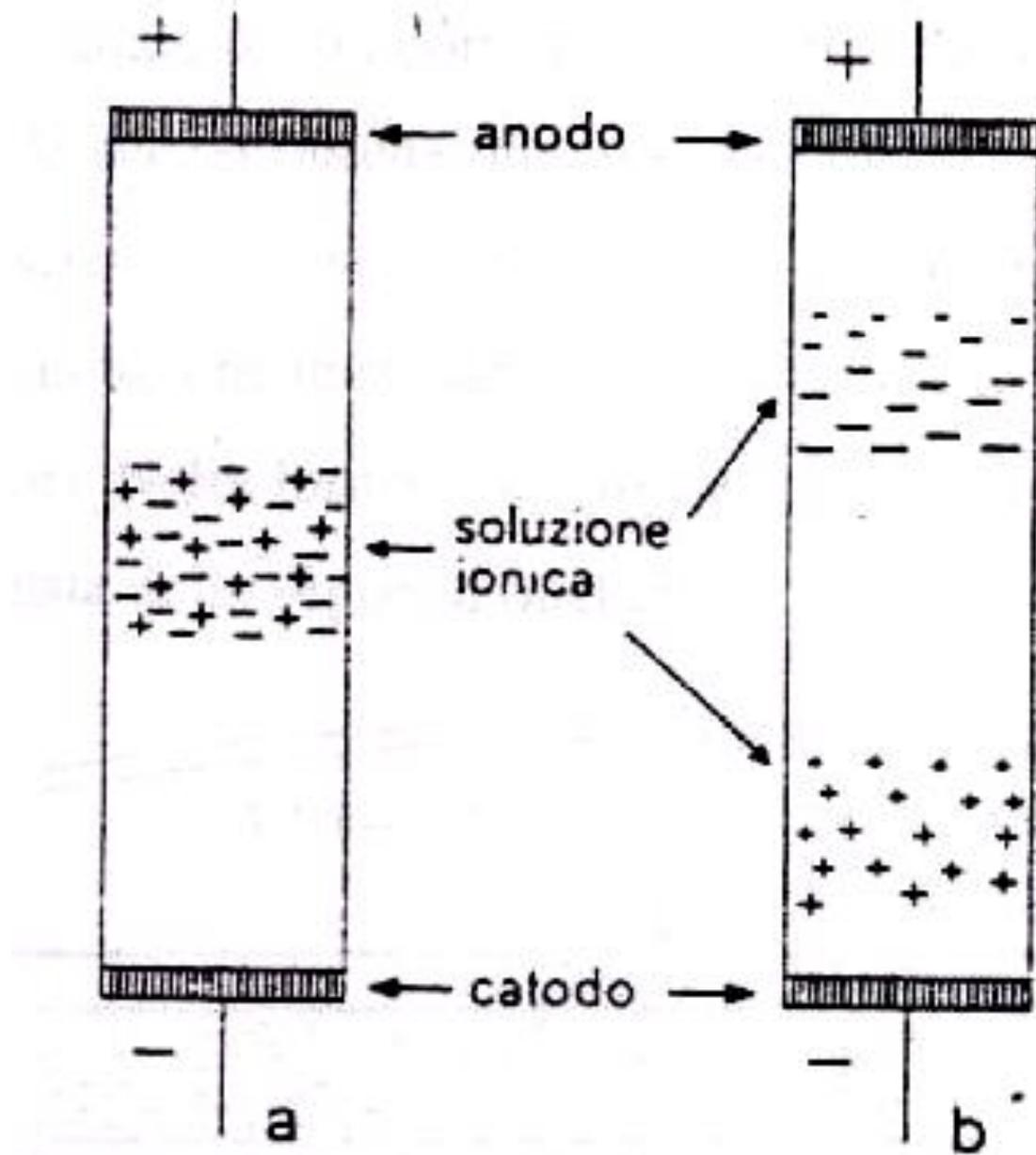
## 1° livello

E' dovuto al carico di Ferro. Possono essere identificate 4 forme di Tf:

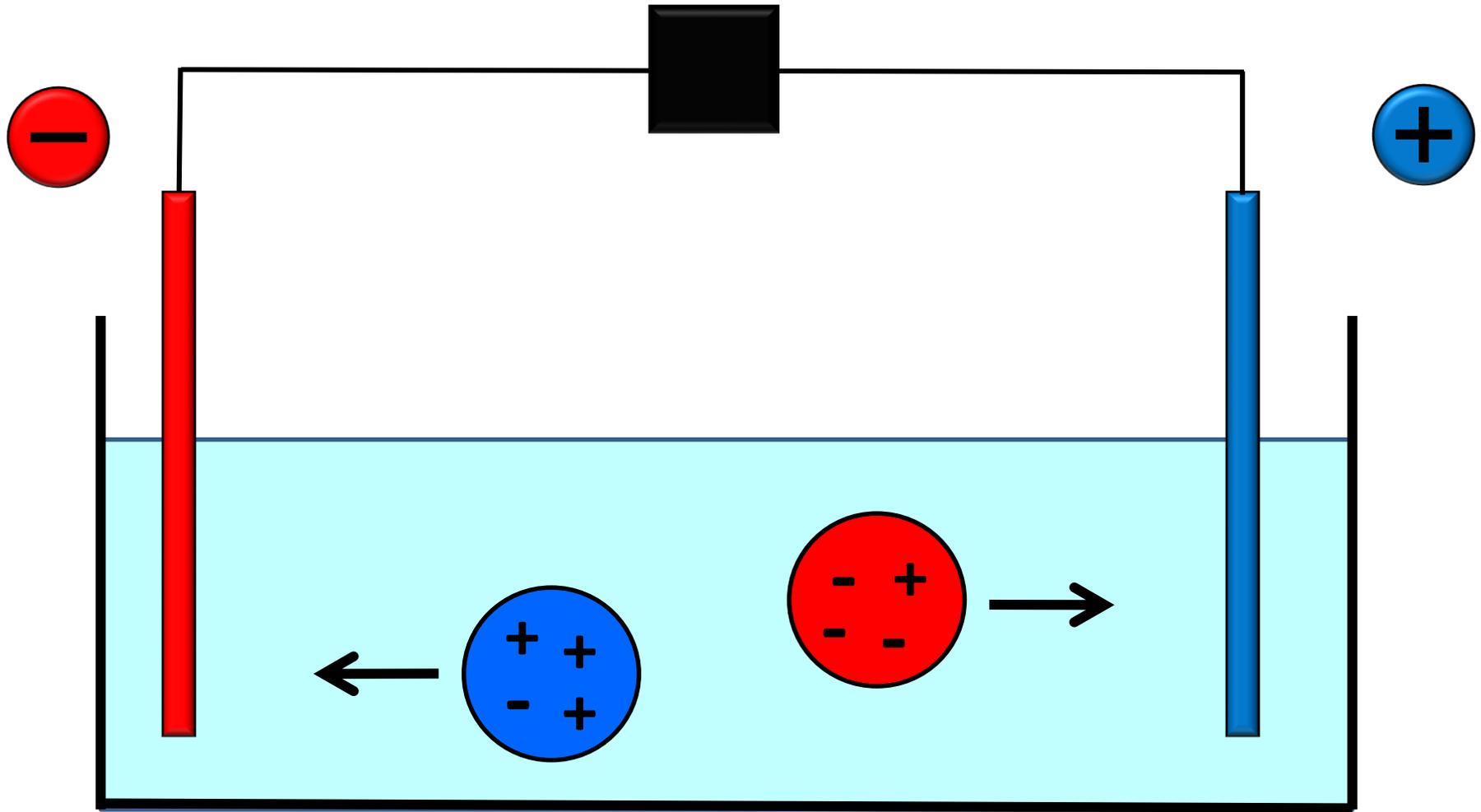
- Apotransferrina (Fe 0 **pI = 6,1** )
- Transferrine monoferriche con Fe legato nel dominio N-terminale (Fe 1N **pI = 5,8** )
- Transferrine monoferriche con Fe legato nel dominio C-terminale (Fe 1C **pI = 5,7** )
- Transferrina diferrica (Fe 2 **pI = 5,4** )

Nei soggetti normali il livello di saturazione del ferro è circa il 30%. Per ogni ione ferrico si osserva una variazione del **pI** di circa **0,3** unità

# Elettroforesi



# Elettroforesi



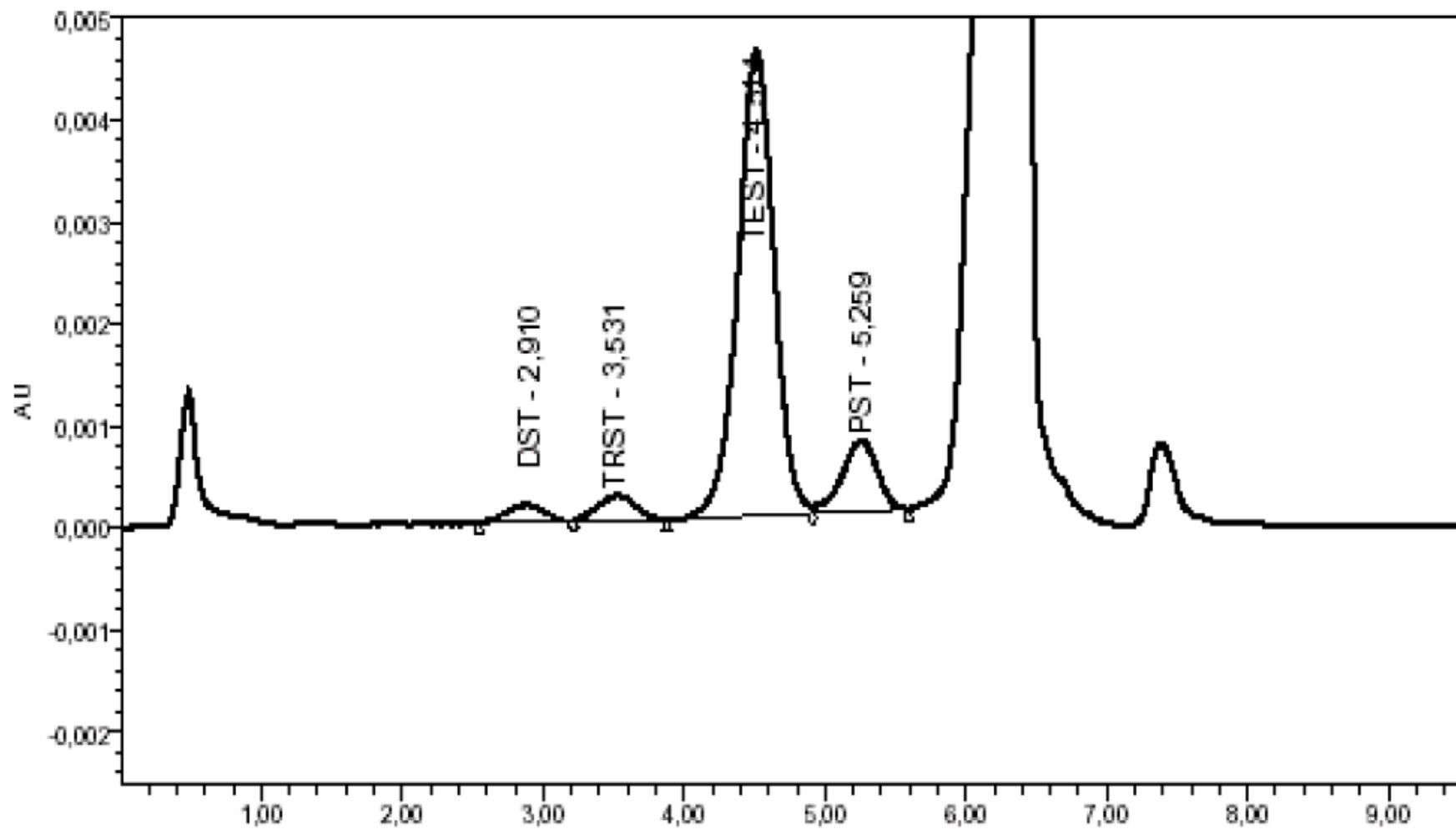
Velocità di migrazione



direttamente proporzionale al rapporto

**CARICA / MASSA**

## Disialotrasferrina normale



# ETEROGENEITÀ DELLA TRANSFERRINA

## 2° livello

La Tf è una glicoproteina: è **legata a due catene complesse di glicani**. I siti di legame sono due residui di asparagina (Asn 413 e 611).

Queste strutture eterogenee e ramificate di glucidi mostrano una **notevole variabilità anche in condizioni non patologiche**

Dal punto di vista biochimico, dunque, la Tf esiste in diverse isoforme, definite dalla natura delle catene di N-glicani ad essa legate (glicoforme).

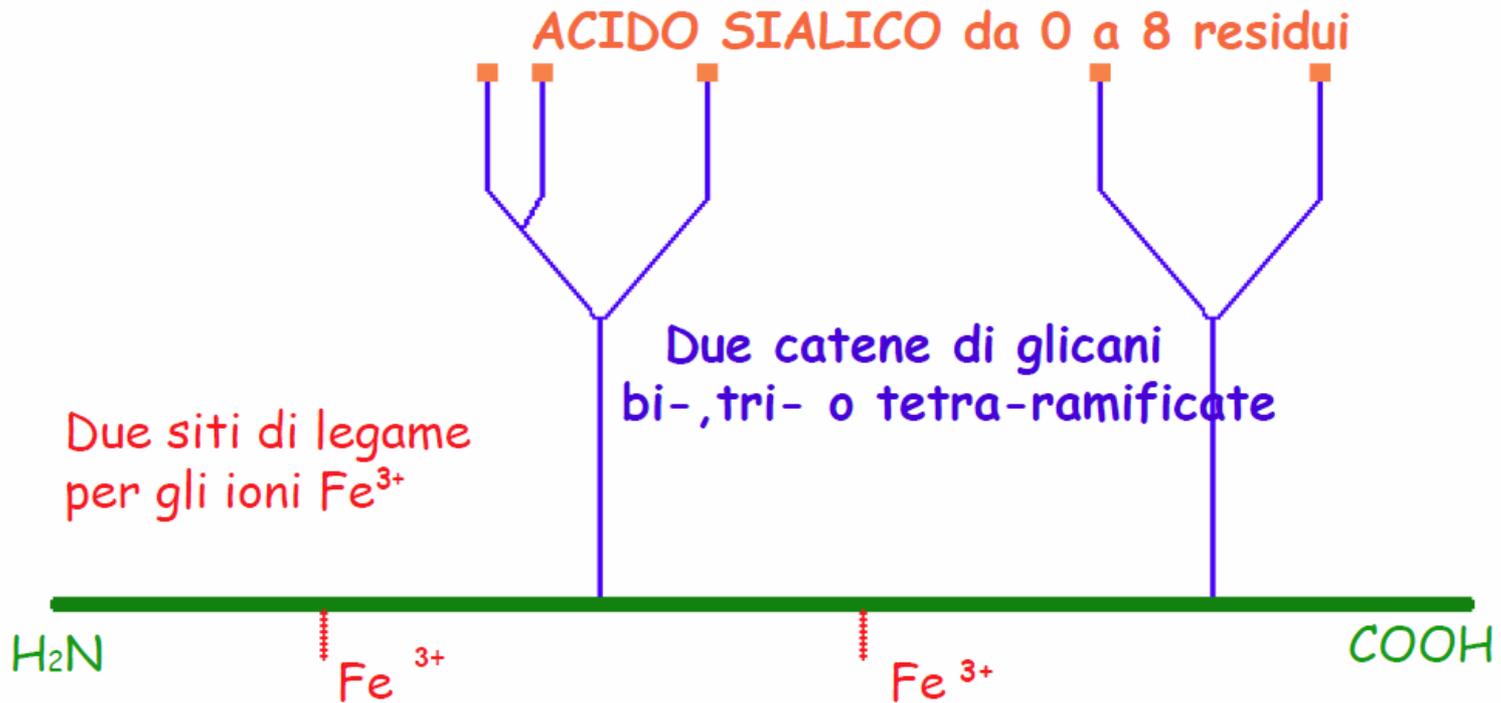
Le catene glicaniche possono essere bi,tri e tetrantennate.

Ciascuna antenna termina con una molecola di acido sialico che crea una carica negativa. In linea teorica sono possibili Tf con **residui di acido sialico da 0 a 8**.

La Spettrometria di Massa evidenzia che possono coesistere due forme di disialo-Tf : la prima lega i 2 residui di acido sialico alla stessa catena glucidica, l'altra possiede 2 catene glucidiche che legano un residuo di acido sialico ciascuna.

Le forme asialo, monosialo e ottasialo non sono normalmente rilevabili nel siero.

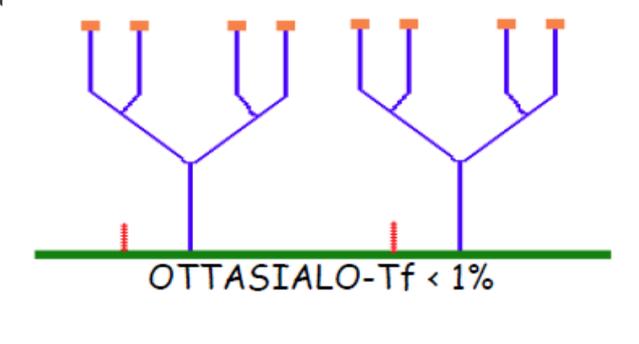
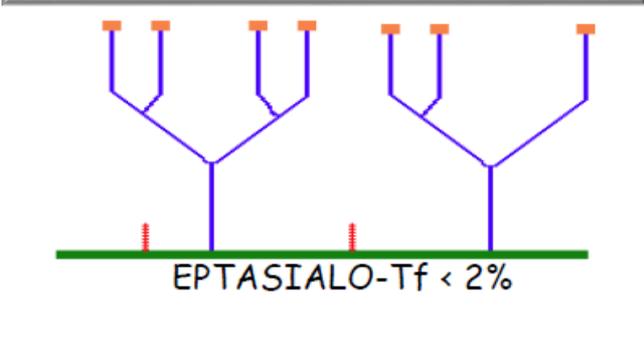
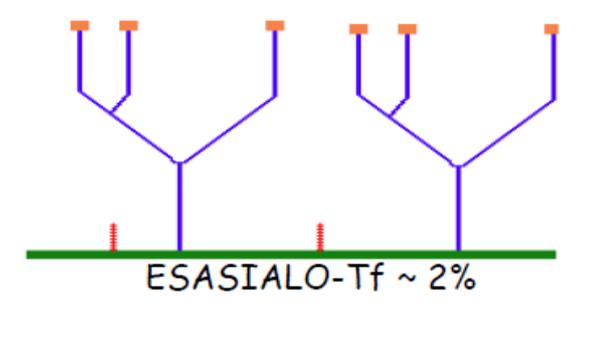
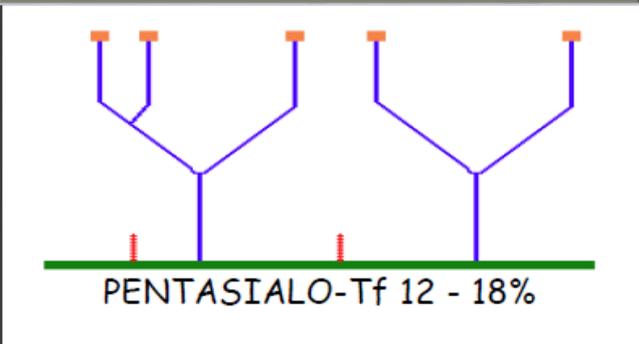
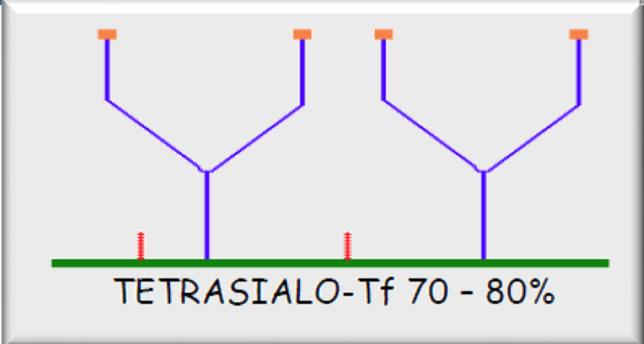
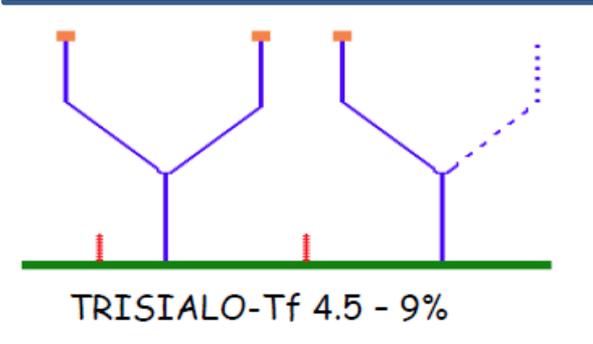
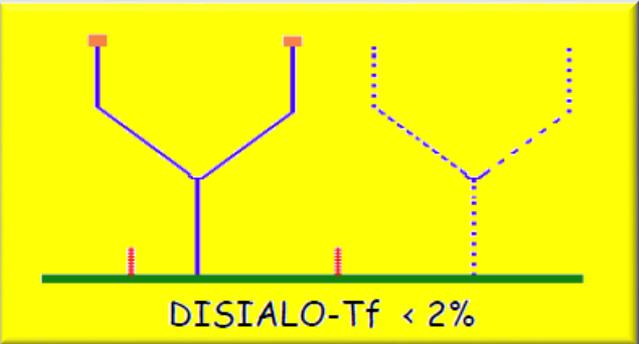
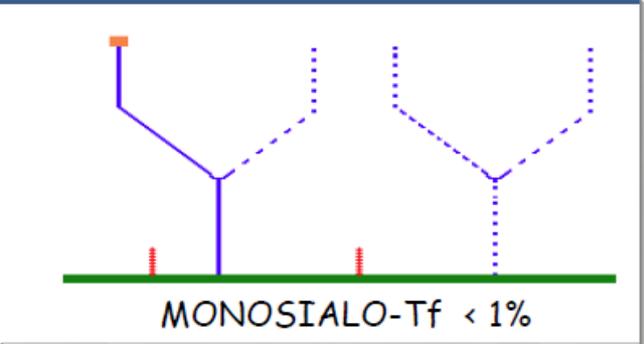
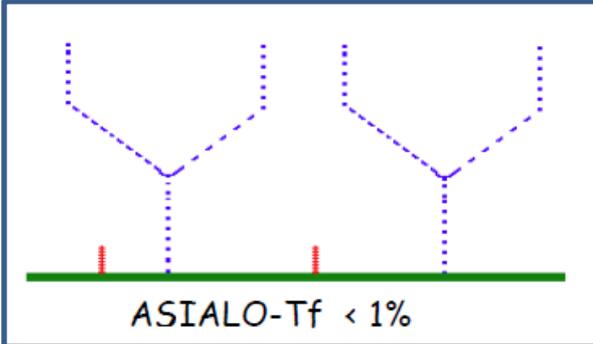
**Per ogni residuo di acido sialico si osserva una variazione del pI di circa 0.1 unità.**



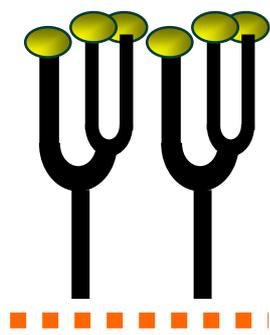
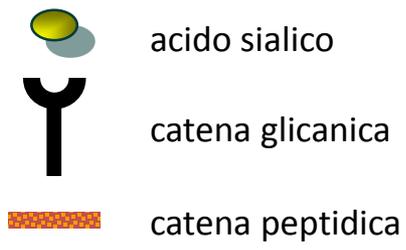
La transferrina è una glicoproteina, più precisamente una  $\alpha$ 1-globulina, sintetizzata principalmente dal fegato ed in minima quantità anche dal sistema reticolo endoteliale e da alcune ghiandole endocrine (cellule di Sertoli) con un'emivita di **7 giorni**.

È costituita da una singola catena di 679 amminoacidi con due domini globulari, N-terminale (1-336) e C-terminale (337-679), e da due catene N-glicaniche legate a residui di asparagina nel dominio C-terminale.

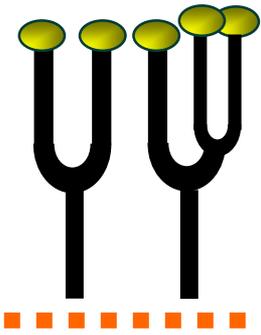
Ciascun dominio è capace di legare un anione (bicarbonato in *genere*) e *due cationi soprattutto Fe<sup>3+</sup>* con elevata affinità, tanto che la transferrina rappresenta il principale trasportatore di ferro nel sangue.



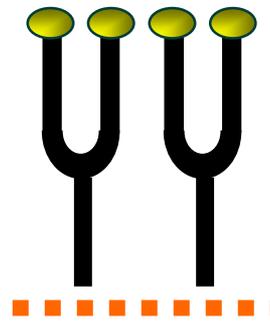
• Asialotrasferrina	di norma assente
• Monosialotrasferrina	di norma assente
• Disialotrasferrina	< 2 %
• Trisialotrasferrina	4.5 - 9 %
• Tetrisialotrasferrina	64 - 80%
• Pentasialotrasferrina	12 - 18%
• Esiasialotrasferrina	1 - 3%
• Eptasialotrasferrina	1 - 1,5 %
• Octasialotrasferrina	di norma assente



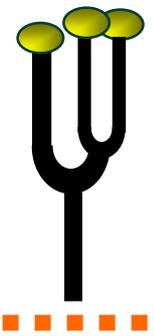
Esialo Transferrina



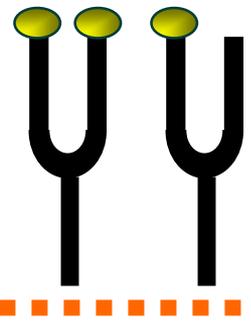
Pentasialo Transferrina  
pI = 5,2



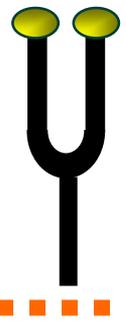
Tetrasialo Transferrina  
pI = 5,4



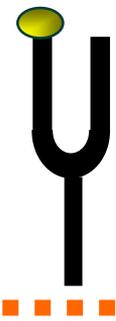
Trisialo Transferrina  
pI = 5,6



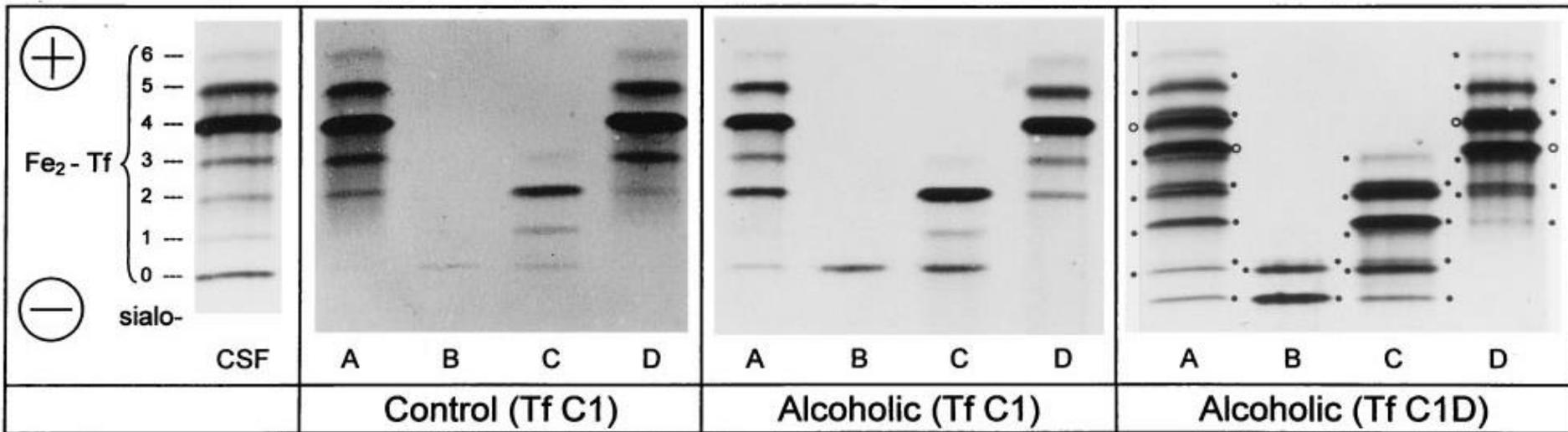
Disialo Transferrina  
pI = 5,7



Monosialo Transferrina  
pI = 5,8



Asialo Transferrin  
pI = 5,9



Le glicoforme in concentrazione anomala riscontrate negli alcolisti presentavano  $pI \geq 5,7$  ed avevano contenuto di acido sialico più basso che in condizioni normali. Si è quindi evidenziato che le isoforme povere in acido sialico (**disialo, monosialo e asialo transferrina**), denominate nel loro complesso transferrina desialata o transferrina carboidrato carente (CDT), sono presenti nel siero di pazienti con un **consumo regolare di alcol in quantità superiori a 50-80 g** di etanolo il giorno **per almeno 2 settimane**; il meccanismo dell'incremento della frazione CDT in presenza di abuso alcolico non è del tutto chiaro, probabilmente è dovuto ad una modifica nel processo di glicosilazione della transferrina. Le concentrazioni di CDT ritornano a livelli normali dopo circa 2-4 settimane di astinenza dall'assunzione di alcol.

**IL PROBLEMA DELLE  
VARIANTI GENETICHE**

# ETEROGENEITÀ DELLA TRANSFERRINA

## 3° livello

Sono dovute alla sostituzione di diversi AA nella catena polipeptidica.

Sono state caratterizzate almeno **38** varianti genetiche della Tf, ma **solo 4** di queste mostrano una prevalenza nella popolazione **maggiore del 1%**.

La Tf di tipo **C**, prevalente nella popolazione caucasica, **presenta ben 16 sottotipi** ma il sottotipo C1 è il più rappresentato (**>95%**).

Le varianti più comuni sono le Tf di tipo **B** e di tipo **D**:

presentano una diminuzione (5,2) e un incremento (5,7) di **pI** rispetto al comune tipo C1 (considerando la tetrasialo-Tf: 5,4).

Le frequenze degli eterozigoti nella popolazione sono di circa il 0,7% per l'eterozigote BC e di 0,2% per l'eterozigote CD (più frequenti in popolazioni di origine asiatica, africana e sudamericana).

Un altro sottotipo di Tf C, denominata C2C3, è stata osservata con una frequenza attorno a 0,6%. Altri varianti possono, ad esempio, aumentare livelli di trisialo-Tf (**>8%**).

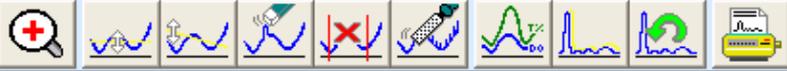
**Queste varianti genetiche non comportano alterazioni clinicamente significative nella funzione fisiologica della Tf.**

# Frequency of genetic variants on CDT assays

	Population studied	Patients with genetic transferrin variants on CDT assays	Frequency
Kenan N. <i>et al.</i> Clinica Chimica Acta 2010	12000 (at Füst Medical Laboratory in Oslo)	30	0.25%
Maenhout TM. <i>et al.</i> Alcohol and Alcoholism 2012	3977	81	2.0%



Echant. N° 8



X = 2  
D.O. =

Résultats

Fractions	%
Trf.	97,8
Trf.	1,7
CDT (*)	0,5

 LOT: 18050/01  
 EXP: 2012/05  
 LOT: 13109/13  
 EXP: 2012/20

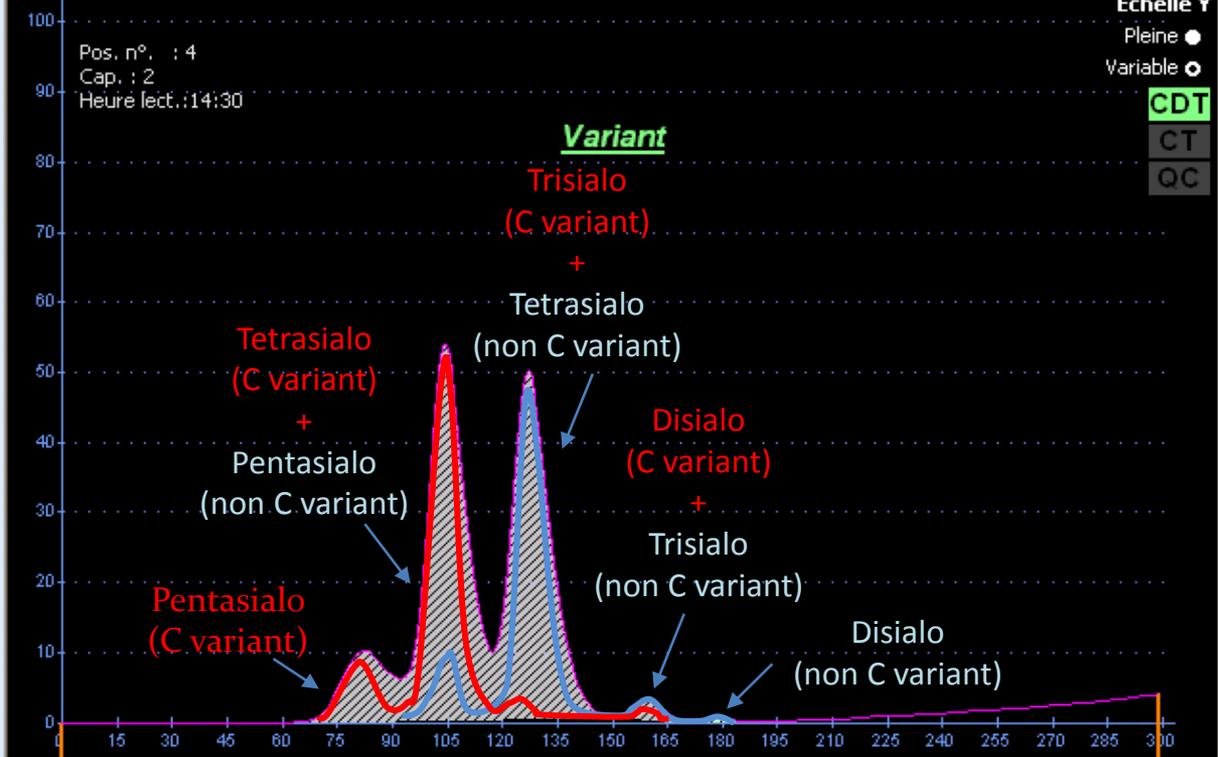
Rapport 1

Rapport 2

Conc.

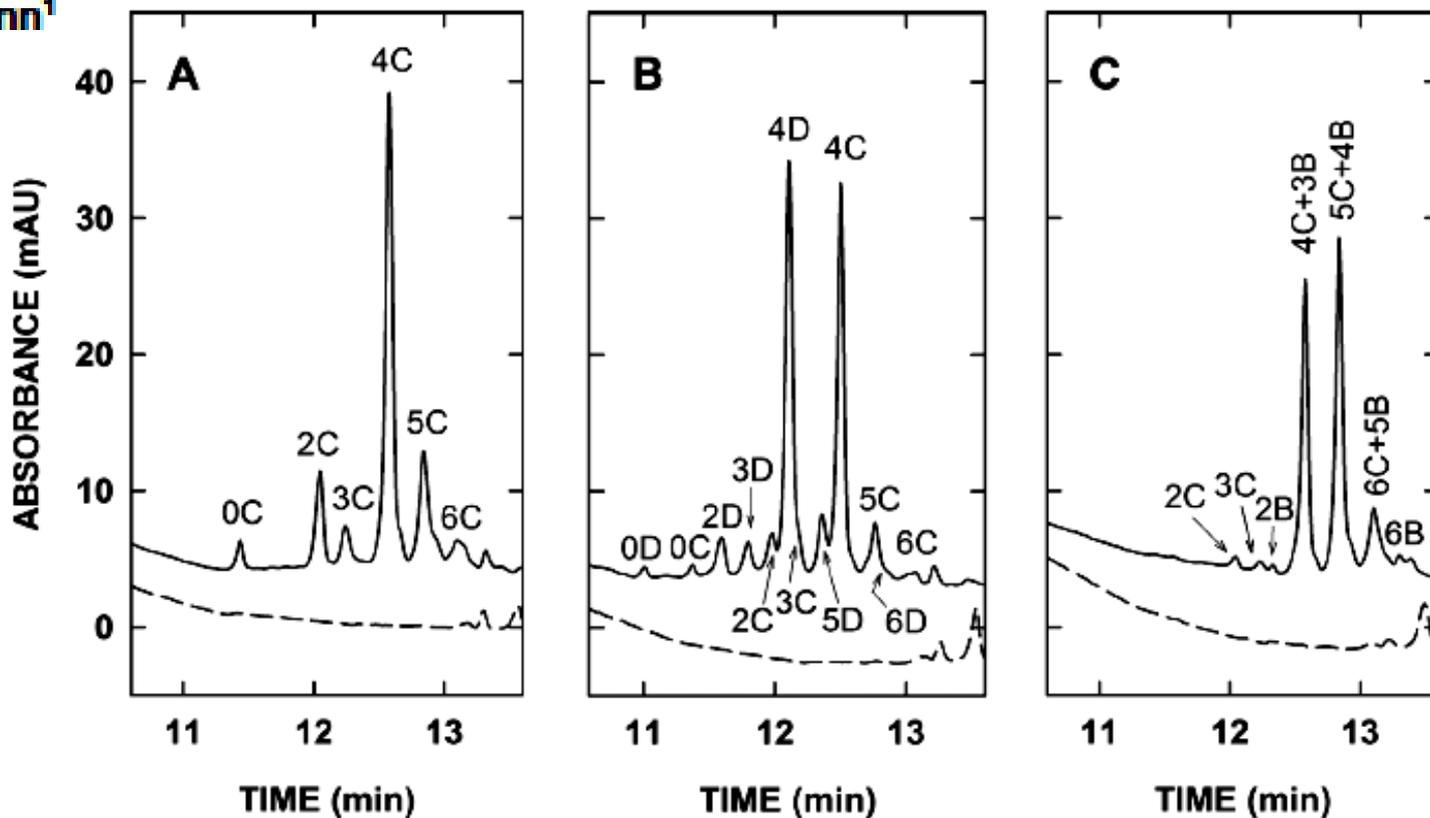
Mode minima

Mode D.O.



# Determination of genetic transferrin variants in human serum by high-resolution capillary zone electrophoresis<sup>†</sup>

Jitka Caslavská<sup>1</sup>  
Jeannine Joneli<sup>1</sup>  
Ursula Wanzenried<sup>1</sup>  
Jeannette Schiess<sup>1</sup>  
Christian Lanz<sup>2</sup>  
Wolfgang Thormann<sup>1</sup>



alcohol abuser with increased levels of asialo-Tf and disialo-Tf

Tf-CD heterozygote alcohol abuser with increased levels of asialo-Tf and disialo-Tf

Tf-BC heterozygote

# DISORDINI CONGENITI DELLA GLICOSILAZIONE

I disordini congeniti della glicosilazione (CDG, Congenital Disorders of Glycosylation), sono patologie ereditarie che colpiscono gli enzimi coinvolti nella biosintesi delle glicoproteine e della glicosilazione.

Le caratteristiche cliniche associate a tali patologie sono variabili ma spesso includono ritardi psicomotori, mentali e di crescita sin dalla prima infanzia.

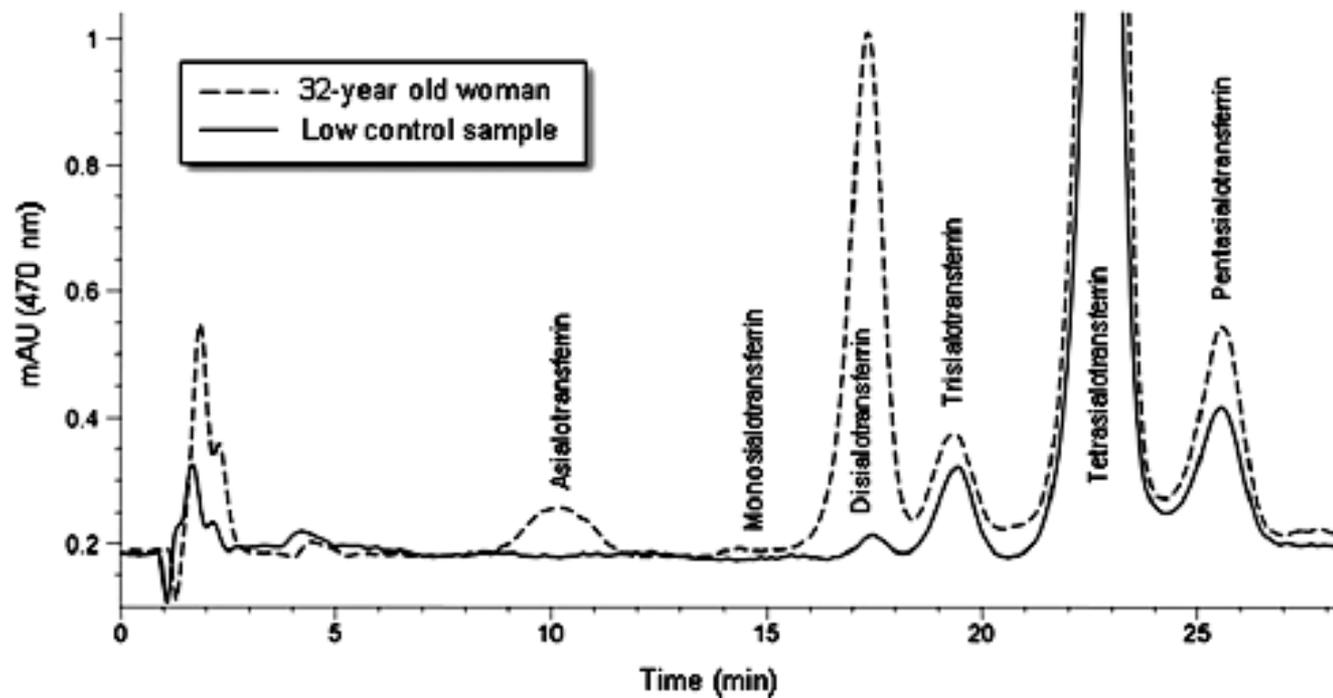
- **CDG-I:** difetti nella sintesi e trasferimento di gruppi glucidici (catene di carboidrati completamente assenti o fortemente ridotte)
- **CDG-II:** difetti di processamento di gruppi glucidici (strutture anormali)

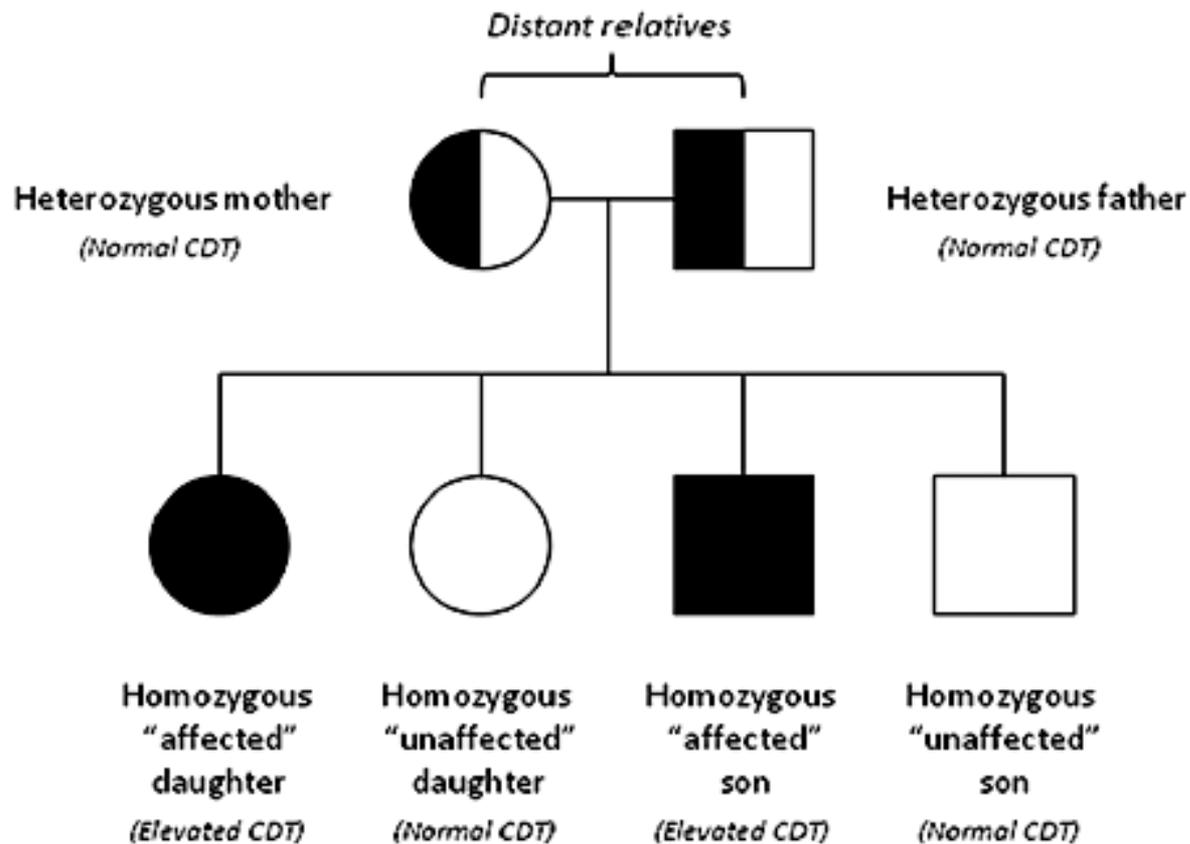
A livello della transferrina, quindi, i **CDG-I** impediscono la corretta glicosilazione della proteina dando origine ad un **notevole incremento della CDT**, mentre i CDG-II producono glicoforme della Tf legate con catene di glicani anomale.



## Case report

## Asymptomatic phosphomannose isomerase deficiency (MPI-CDG) initially mistaken for excessive alcohol consumption

Anders Helander <sup>a,b,\*</sup>, Jaak Jaeken <sup>c</sup>, Gert Matthijs <sup>d</sup>, Gösta Eggertsen <sup>a,b</sup><sup>a</sup> Karolinska Institutet, Department of Laboratory Medicine, Stockholm, Sweden<sup>b</sup> Karolinska University Laboratory, Clinical Chemistry, Stockholm, Sweden<sup>c</sup> Center for Metabolic Disease, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium<sup>d</sup> Center for Human Genetics, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium



Si tratta di una paziente con CDT al 17% e con PEth negativo.

La paziente ha CDG del sottotipo MPI con ridotta attività del fosfomannosio isomerasi (prima chiamata CDG-Ib).

La cosa particolare è che la donna non aveva alcuna manifestazione clinica mentre in quasi tutti i casi la CDG viene diagnosticata nell'infanzia e mostra uno spettro eterogeneo di manifestazioni cliniche.

Il fratello della paziente dallo studio familiare aveva lo stesso difetto in omozigosi con una CDT molto elevata.

# METODI DI DETERMINAZIONE DELLA CDT

# CDT: GLICOFORME SIGNIFICATIVE

**Le glicoforme CDT aumentano in percentuale quando la corretta glicosilazione delle proteine è in qualche modo ridotta.**

La principale causa non genetica di riduzione della glicosilazione è il consumo eccessivo e continuato di alcool etilico (>50-60g di etanolo/giorno, per 1-2 settimane), tramite:

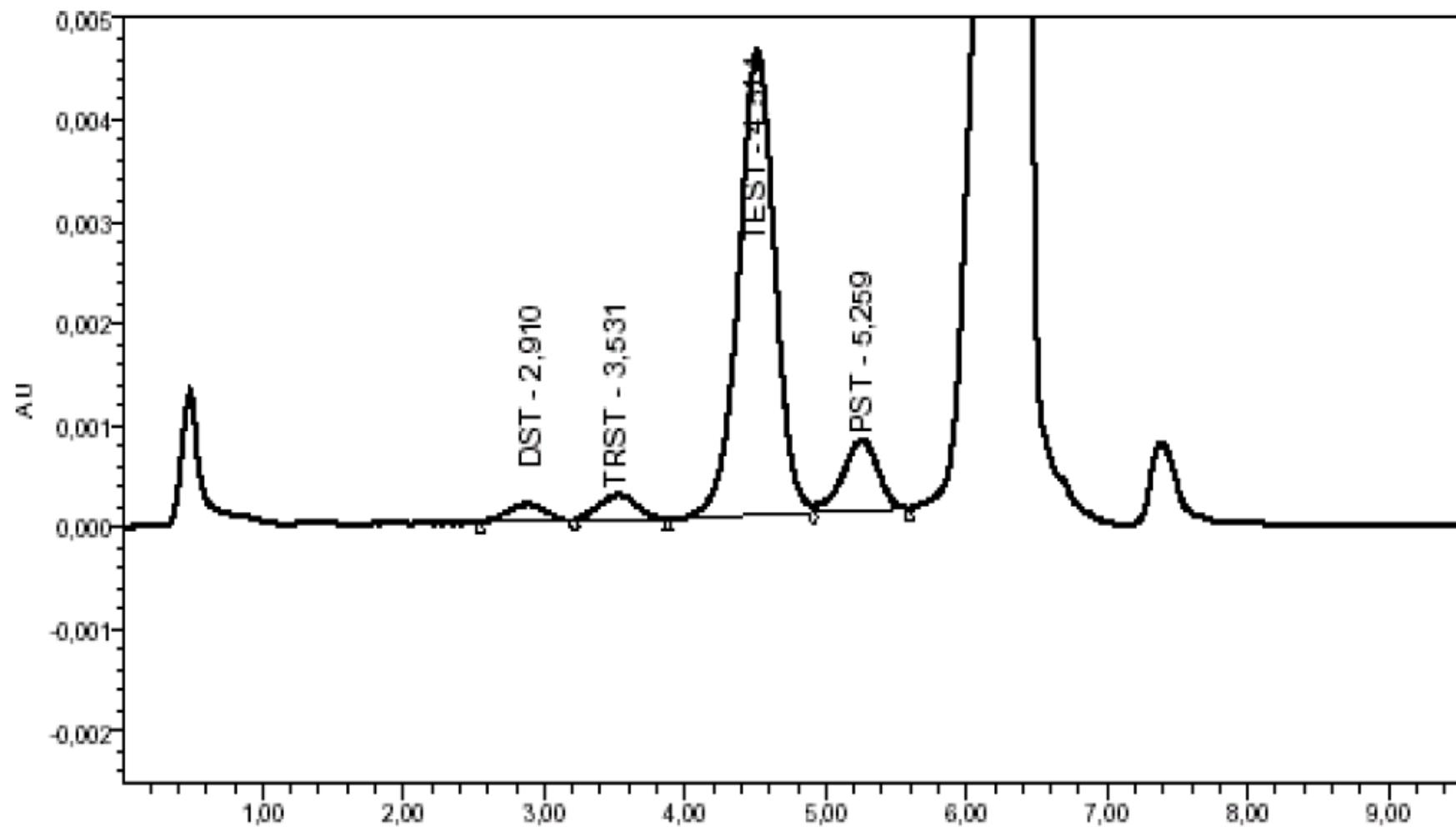
1. l'inibizione delle glicotransferasi epatiche da parte dell'acetaldeide, prodotta dal catabolismo dell'etanolo
2. l'aumento etanolo-dipendente dell'attività delle sialidasi
3. l'interferenza dell'etanolo sul trasporto delle proteine a livello dell'apparato del Golgi.

La mancanza dei residui di acido sialico **rallenta la degradazione**, pertanto la **CDT** ha **emivita di ca.14 gg.** mentre le Tf normali 7 gg.

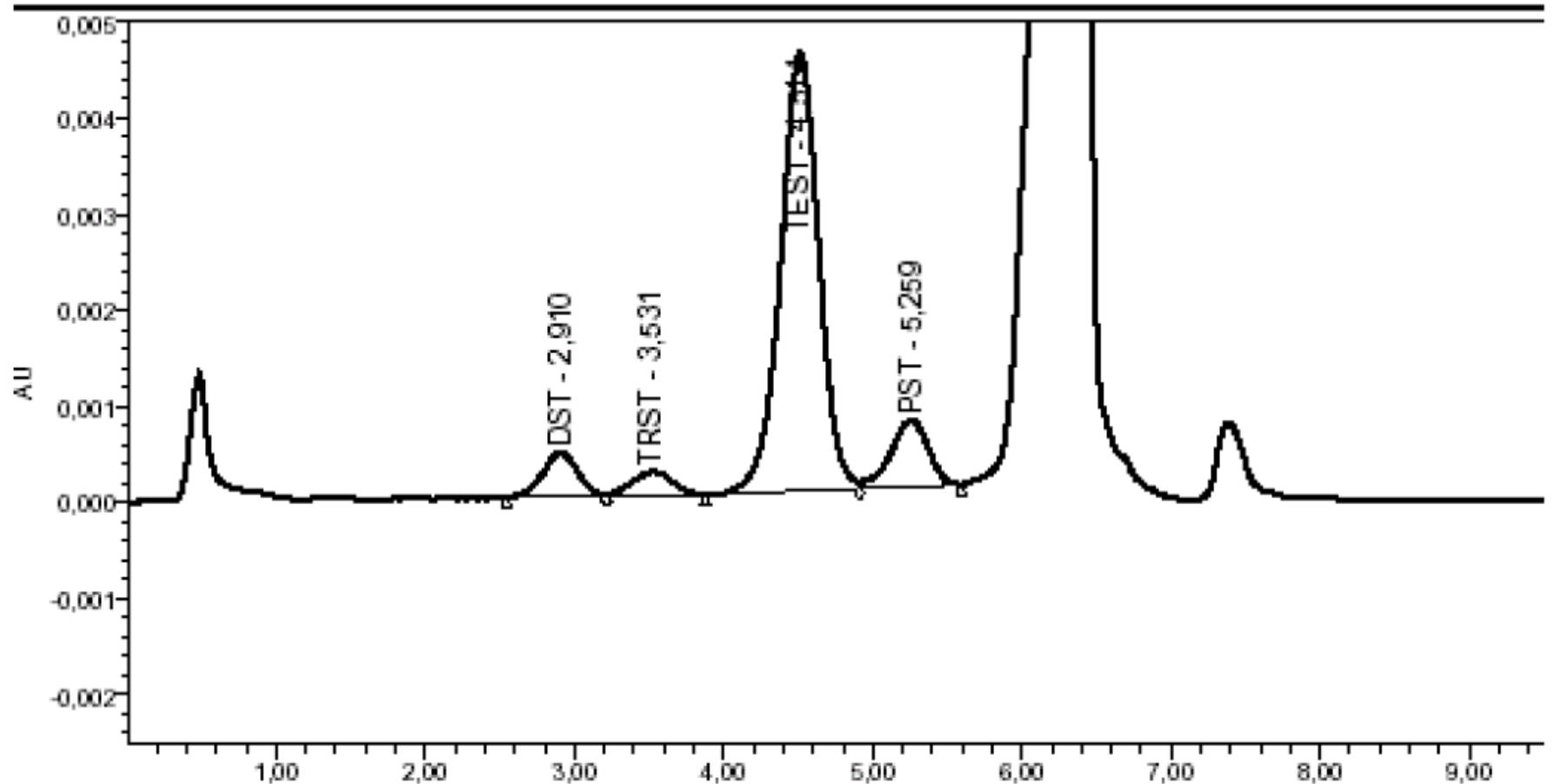
La asialotransferrina è molto rara da trovare ma è altamente specifica e sensibile per l'abuso alcolico (>92%). È presente nei fortissimi bevitori.

Le forme monosialo e trisialo non hanno significato diagnostico.

## Disialotrasferrina normale



## Disialotrasferrina positiva



**CRITICITÀ NELLA  
REFERTAZIONE**

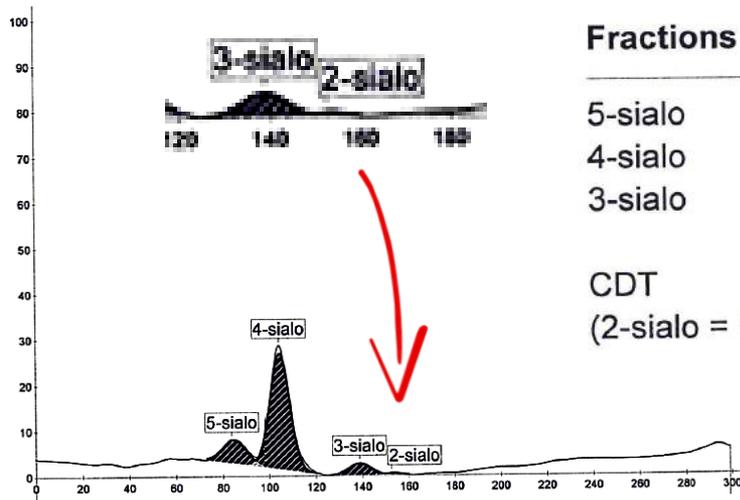


# LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA

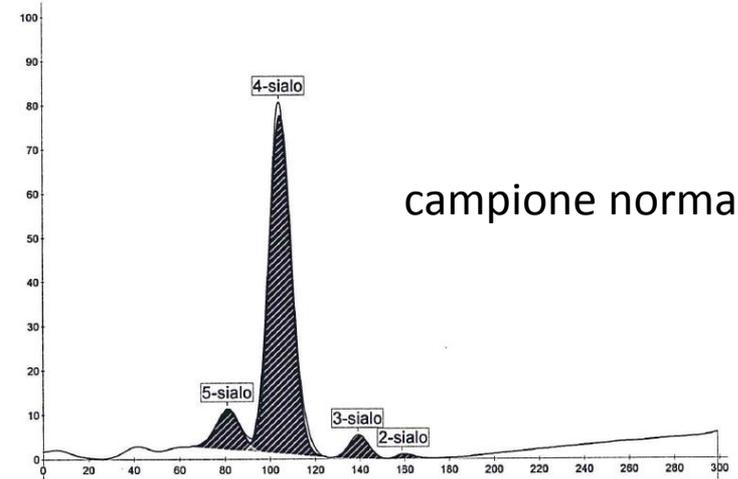
Campione num.: 14

Data : 29/01/2015

ID : 0169394983



Fractions	%
5-sialo	17,6
4-sialo	73,1
3-sialo	8,3
CDT (2-sialo = 1,0)	1,0



campione normale

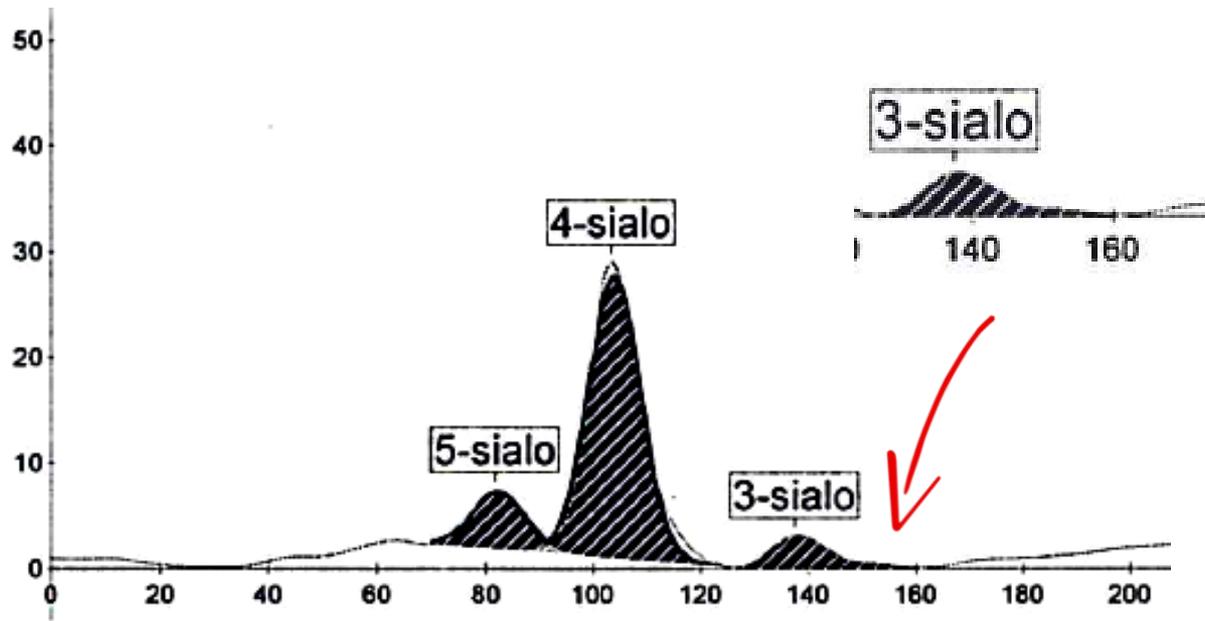
## DOS.IMMUNO

TRF Desialilata

CDT non quantificabile perchè la concentrazione della TRF totale risulta molto inferiore all'intervallo di riferimento.



# LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA



Fractions	%
5-sialo	15,3
4-sialo	75,4
3-sialo	9,3

## DOSAGGI IMMUNOLOGICI

S-TRF DESIALILATA (CDT)

<1,0

per cento

fino a 1,6

CDT non determinabile quantitativamente in modo accurato in quanto presente un blocco disialo-trisialo transferrina, non risolvibile nemmeno con metodo HPLC (metodo usato per la conferma della determinazione ottenuta con elettroforesi capillare).

# Disialo–trisialo bridging of transferrin is due to increased branching and fucosylation of the carbohydrate moiety

Eva Landberg <sup>a,\*</sup>, Eva Åström <sup>b</sup>, Bertil Kågedal <sup>c</sup>, Peter Pahlsson <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Division of Clinical Chemistry, Department of Clinical and Experimental Medicine, Faculty of Health Sciences, Linköping University, County Council of Östergötland, Linköping, Sweden

<sup>b</sup> Division of Cell Biology, Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, S-58185 Linköping, Sweden

<sup>c</sup> Division of Clinical Chemistry, Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Linköping, Sweden

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 27 April 2012

Received in revised form 31 July 2012

Accepted 31 July 2012

Available online 7 August 2012

### Keywords:

Transferrin

CDT

Di–tri bridging

Glycosylation

Liver disease

## ABSTRACT

**Background:** Carbohydrate deficient transferrin (CDT) is used for detection of alcohol abuse and follow-up. High performance liquid chromatography (HPLC) of transferrin glycoforms is highly specific for identification of alcohol abuse, but unresolved disialo- and trisialotransferrin glycoforms sometimes makes interpretation difficult. The cause of this phenomenon is unknown, cannot be explained by genetic variants of transferrin, but seems to be associated with liver disease.

**Methods:** Nineteen serum samples showing di–tri bridging when analyzed by HPLC were collected. Transferrin was purified by affinity chromatography, and N-linked oligosaccharides were released enzymatically. The N-glycans were further analyzed by high performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection and MALDI-TOF mass spectrometry.

**Results:** The HPLC-analysis showed three different types of glycoform patterns. The N-glycans from fifteen samples showed patterns with increased number of triantennary structures containing one or two fucose residues. One sample contained an increased amount of triantennary glycans without fucose. Three samples showed a glycosylation pattern similar to normal transferrin.

**Conclusions:** The di–tri bridging phenomenon was associated with alterations in transferrin glycosylation in the majority of cases. Transferrin contained a higher extent of triantennary and often fucosylated N-linked oligosaccharides. These results may be important in future diagnostic approaches to liver diseases.

**THIS 2-3 SIALO BLOC INTERFERENCE AFFECTS BOTH CAPILLARY AND HPLC TECHNOLOGIES AND IS NOT DUE TO THE TECHNIQUE ITSELF BUT ALTERATIONS OF TRANSFERRIN GLYCOSYLATION DURING CIRRHOSIS**



# LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA

Rich. : 17/12/2013  
 Data prel. : 17/12/2013  
 N° Richiesta : 3129026510

Med. :  
 Corr. :

Cognome : S D.

Tessera San. :  
 Codice Fiscale :  
 N° ricovero :

Età : 34 Anni  
 Sesso : Femmina

MCV 95,3

AST (GOT) 22

ALT (GPT) 43

Gamma GT 14

## DOS.IMMUNO

TRF Desialilata

CDT non determinabile per presenza di variante genetica della transferrina. La determinazione e' stata eseguita sia con metodo EC che con metodo HPLC.



# LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA

Rich. : 07/06/2014  
 Data prel. : 07/06/2014  
 N° Richiesta : 4069188029

Med. :  
 Corr. :

Cognome : S. D

Tessera San. :  
 Codice Fiscale :  
 N° ricovero :

Età : 35 Anni  
 Sesso : Femmina

MCV 96,4

AST (GOT) 13

ALT (GPT) 26

Gamma GT 15

## DOS.IMMUNO

TRF Desialilata

CDT non determinabile per presenza di variante genetica della transferrina. La determinazione e' stata eseguita sia con metodo EC che con metodo HPLC.

REGIONE VENETO - U.L.S.S. N. 6 "VICENZA"  
LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA  
Direttore ff: dott. Davide Giavarina

LABORATORIO DI MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA  
Direttore: dott. Mario Rassu

Codice Fisc. :

S. D

Nato/a :  
Richiedente :  
Check In : 10/01/2015 09H00M  
Stampa del : 03/02/2016 07H38M

Num. richiesta: 5019383847  
Provenienza :

RBC VOLUME MEDIO 99,5

P-AST (TRANSAMINASI GOT) 9

P-ALT (TRANSAMINASI GPT) 17

P-GAMMA GT (GGT) 19

## DOSAGGI IMMUNOLOGICI

S-TRF DESIALILATA (CDT)

*CDT non determinabile per presenza di variante genetica della transferrina. La determinazione e' stata eseguita sia con metodo EC che con metodo HPLC.*

REGIONE VENETO - U.L.S.S. N. 6 "VICENZA"  
LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA  
Direttore ff: dott. Davide Giavarina

LABORATORIO DI MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA  
Direttore: dott. Mario Rassu

Codice Fisc. : S

S. D

Nato/a :  
Richiedente :  
Check In : 11/01/2016 09H43M  
Stampa del : 03/02/2016 07H38M

Num. richiesta: 6019725425  
Provenienza :

RBC VOLUME MEDIO 97,0

P-AST (TRANSAMINASI GOT) 12

P-ALT (TRANSAMINASI GPT) 23

P-GAMMA GT (GGT) 31

## DOSAGGI IMMUNOLOGICI

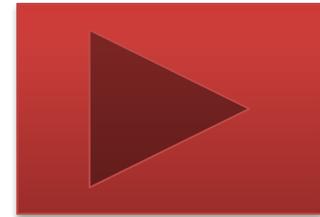
S-TRF DESIALILATA (CDT)

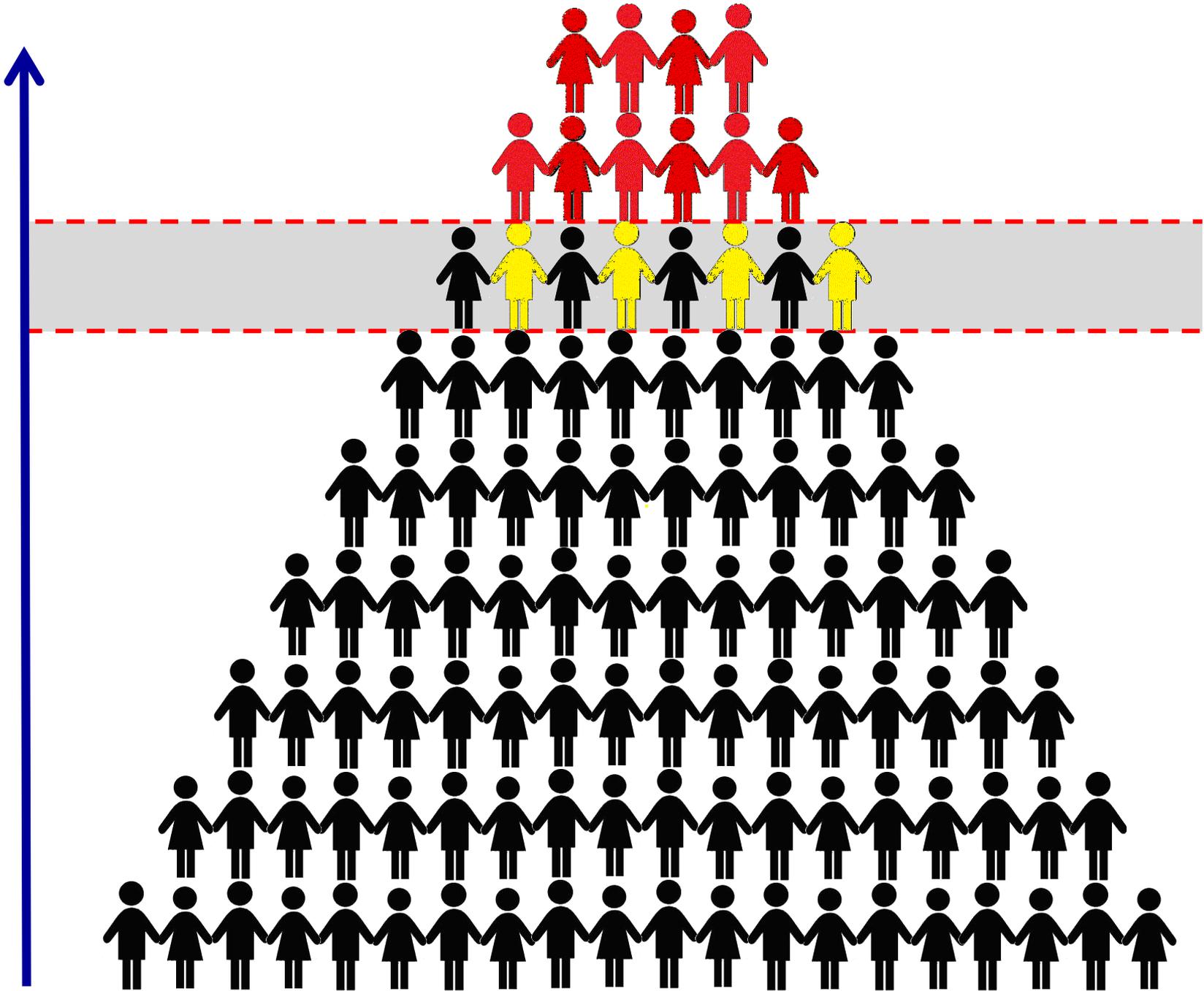
CDT non determinabile per presenza di variante genetica della transferrina. La determinazione  $\Phi$  stata eseguita sia con metodo EC che con metodo HPLC.

La presenza di varianti genetiche, che codificano catene polipeptidiche della transferrina con differenze nelle sequenze primarie di amminoacidi, non consente la corretta quantificazione della CDT in quanto risultano sovrapposte frazioni di transferrina con diversi gradi di glicosilazione (J.Sep.Sci. 2014, 37, 1663-1670).

Nei pazienti portatori di varianti genetiche la CDT non risulta quindi un parametro utilizzabile per la valutazione dell'assunzione cronica di alcol.

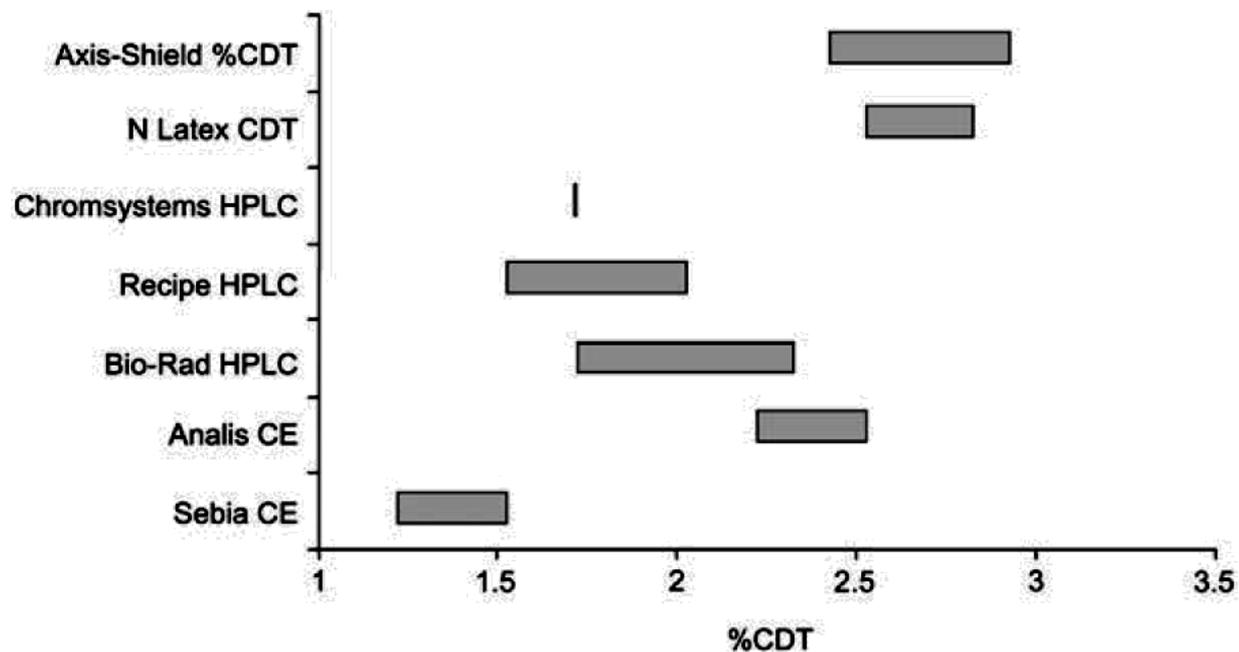
# IL VALORE SOGLIA





## Determination of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in Italy

Vincenza Bianchi<sup>1,\*</sup>, Carlo Arfini<sup>2</sup> and Anders Helander<sup>3</sup>



Ranges for cut-off limits with the different CDT methods used by Italian public laboratories in December, 2006.

## Il valore della CDT è espressa come percentuale vs la transferrina totale

$$\text{CDT}\% = \frac{(\text{AST} + \cancel{\text{MST}} + \text{DST}) \times 100}{\text{TRANSFERRINA TOTALE}}$$

È stato proposto anche

$$\text{DST}\% = \frac{\text{DST} \times 100}{\text{TRANSFERRINA TOTALE}}$$

Clin Chem Lab Med 2007;45(4):558–562:

CDT was originally defined as the sum of asialo-, monosialo- and disialotransferrin<sup>4</sup>. Among these, monosialotransferrin is not considered suitable as a target analyte for CDT measurement, because the amount of this glycoform in serum is mainly associated with a high trisialotransferrin level in the sample and not with alcohol intake<sup>15</sup>.

## Valori attesi di CDT

Non bevitori: media = 1,14%

Bevitori moderati: media = 1,34%

Forti bevitori: media = 2,25%

Cut- off per metodi separativi → 1,8 – 2,0 %

Cut- off per metodo immunochimico → 2,5 %

**Il cut-off è legato al metodo e allo strumento**

# U(X): UNCERTAINTY

For the calculation of the cut-off value we need to know the *intra laboratory imprecision* and the *intra-individual variation*.

## Intra laboratory

Data from the measurement of CDT in the P1 serum pool were used to calculate the *intra laboratory imprecision* ( $n = 80$ , variance ( $u^2(IQC)$ ) = 0.00683)

## Inter laboratory

Inter laboratory imprecision and bias were provided by the multicenter study using S2 and S3 samples

The variance of these differences ( $n = 140$ , variance ( $u^2(EQE)$ )= 0.00698) represents the inter laboratory bias imprecision

## Intra individual

$$u^2(\text{intra individual}) = 0.00846$$

L'incertezza espansa calcolata per il metodo in questione è **0,149**

# CUT-OFF VALUE

Applying the values for bias and extended uncertainty to the URL calculated above (1.3%) we derived a *CDT cut-off value of 1.62%*.

This cut-off value should be considered as the highest numerical value of CDT to be expected in non or occasional drinkers taking into account all sources of imprecision

**Table 2**

Upper reference limit calculated from a reference population, area under a ROC curve, sensitivity and specificity calculated using 1.6% as cut-off value for CDT measured on Capillary2.

	Upper reference limit (90%CI)	AUC (95% CI)	Se	Sp
men	1.30% (1.20% - 1.50%)	0.953 (0.929 - 0.971)	0.79	0.99
women	1.08% (0.94% - 1.16%)	0.925 (0.856 - 0.968)	0.71	1.00
all	1.30% (1.20% - 1.40%)	0.950 (0.928 - 0.967)	0.78	0.99

**LA CDT NEL LABORATORIO**

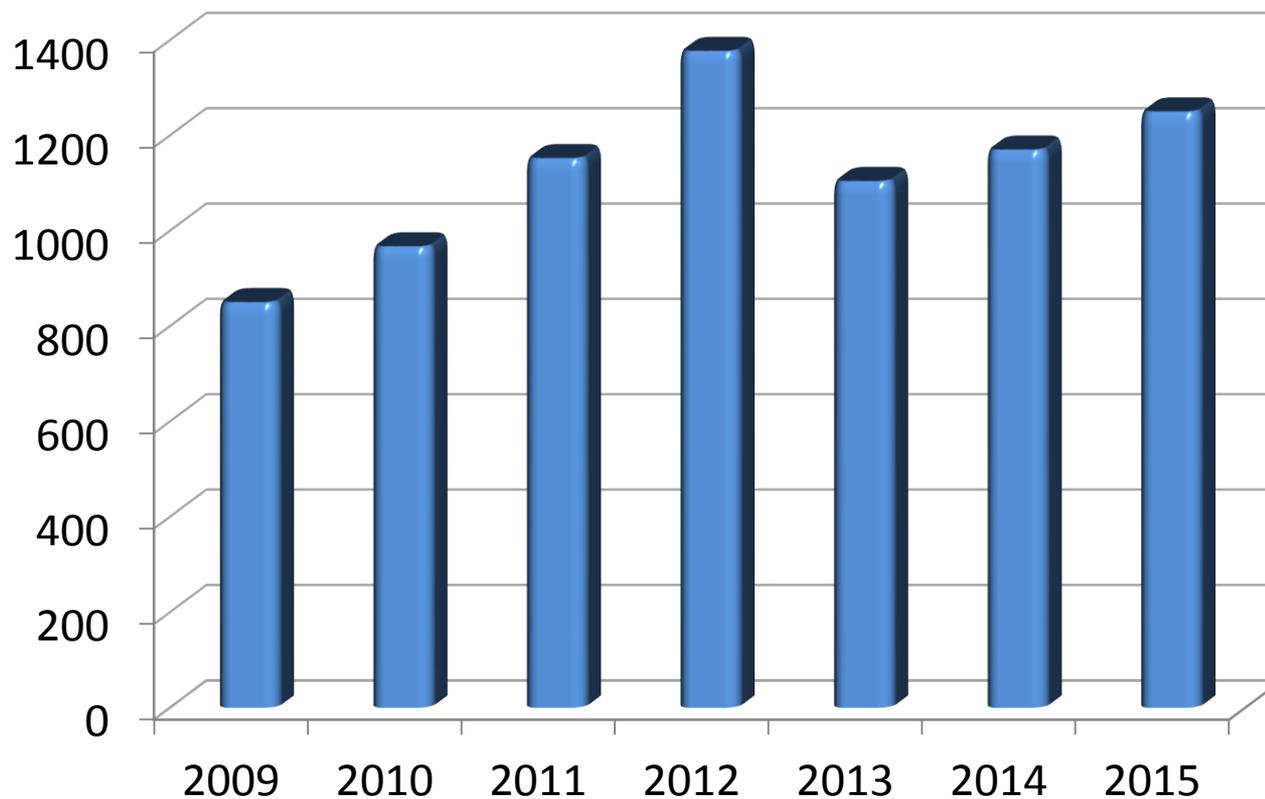
**DELL'OSPEDALE "SAN BORTOLO"**



# LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA OSPEDALE "SAN BORTOLO" - VICENZA



N° determinazioni





# LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA OSPEDALE "SAN BORTOLO" - VICENZA

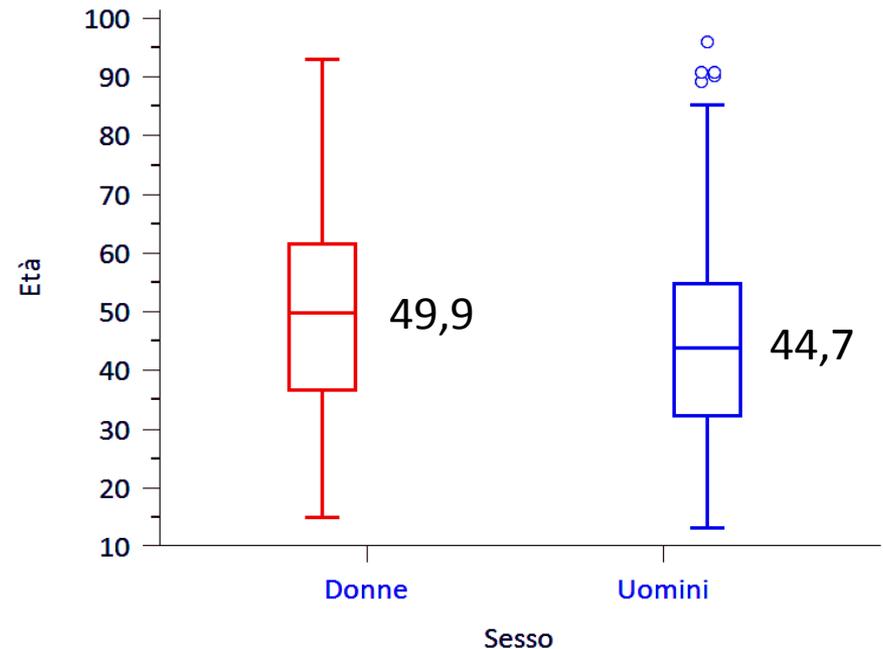
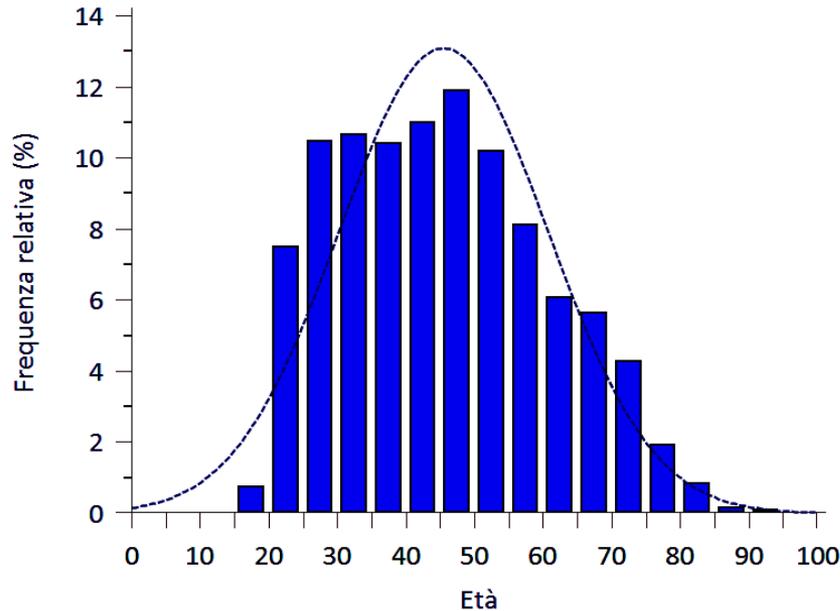


## 2009 – 2015

Totale **7605**

Uomini **6464**

Donne **1141**



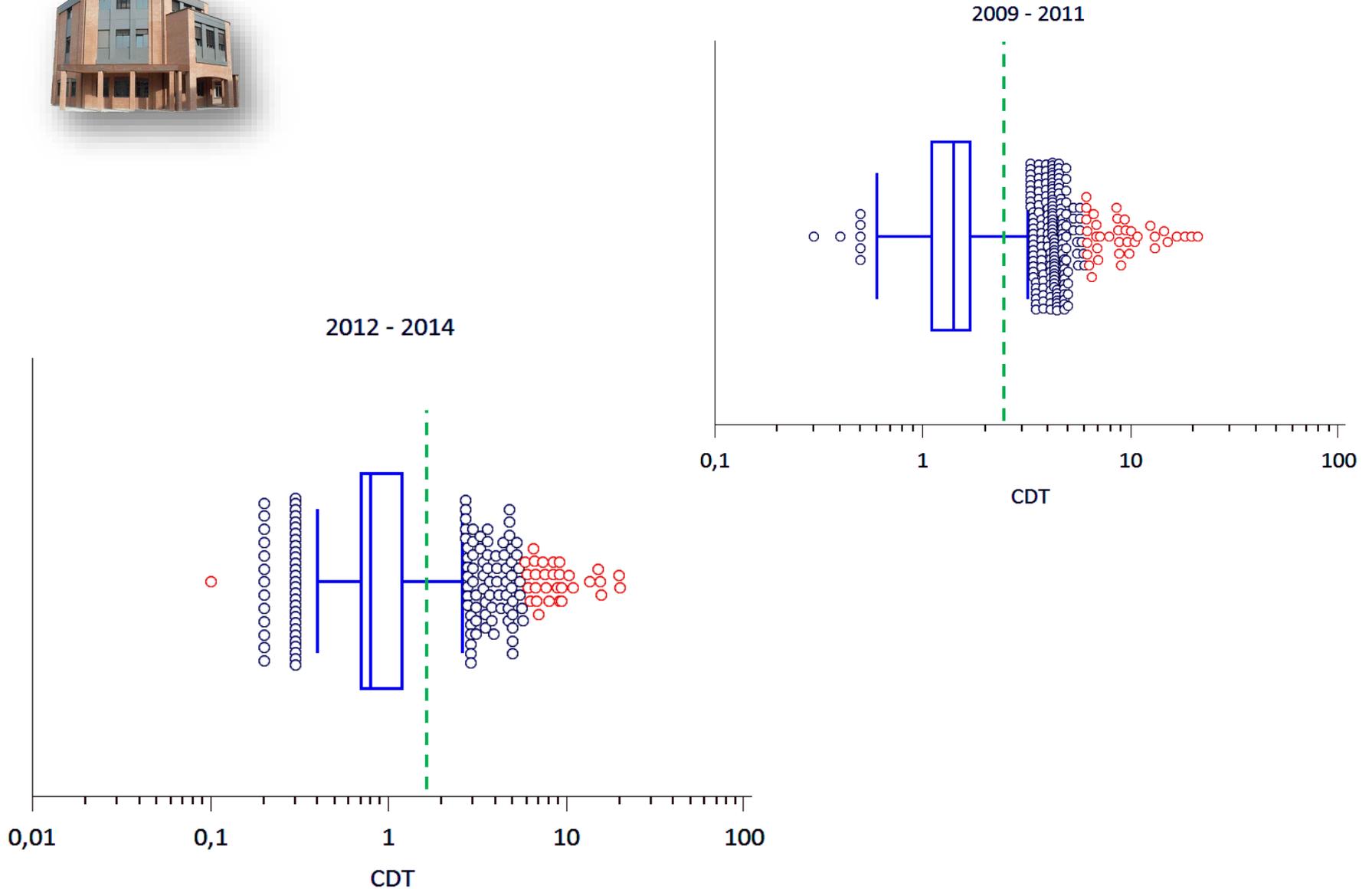
Min **13**

Max **96**

Media **45,4 (95% I.C: 45,0-45,2)**



# LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA OSPEDALE "SAN BORTOLO" - VICENZA





# LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA OSPEDALE "SAN BORTOLO" - VICENZA



## 2009-2011

Negativi	<b>3159</b>	<b>83,2%</b>
Border-line	<b>230</b>	<b>6,1%</b>
Positivi	<b>306</b>	<b>8,1%</b>
Positivi >5	<b>64</b>	<b>1,7%</b>
Positivi >10	<b>17</b>	<b>0,4%</b>
Variante genetica	<b>10</b>	<b>0,3%</b>
Iper $\gamma$	<b>8</b>	<b>0,2%</b>
Altro	<b>4</b>	<b>0,1%</b>
<b>Totale determinazioni</b>	<b>3798</b>	



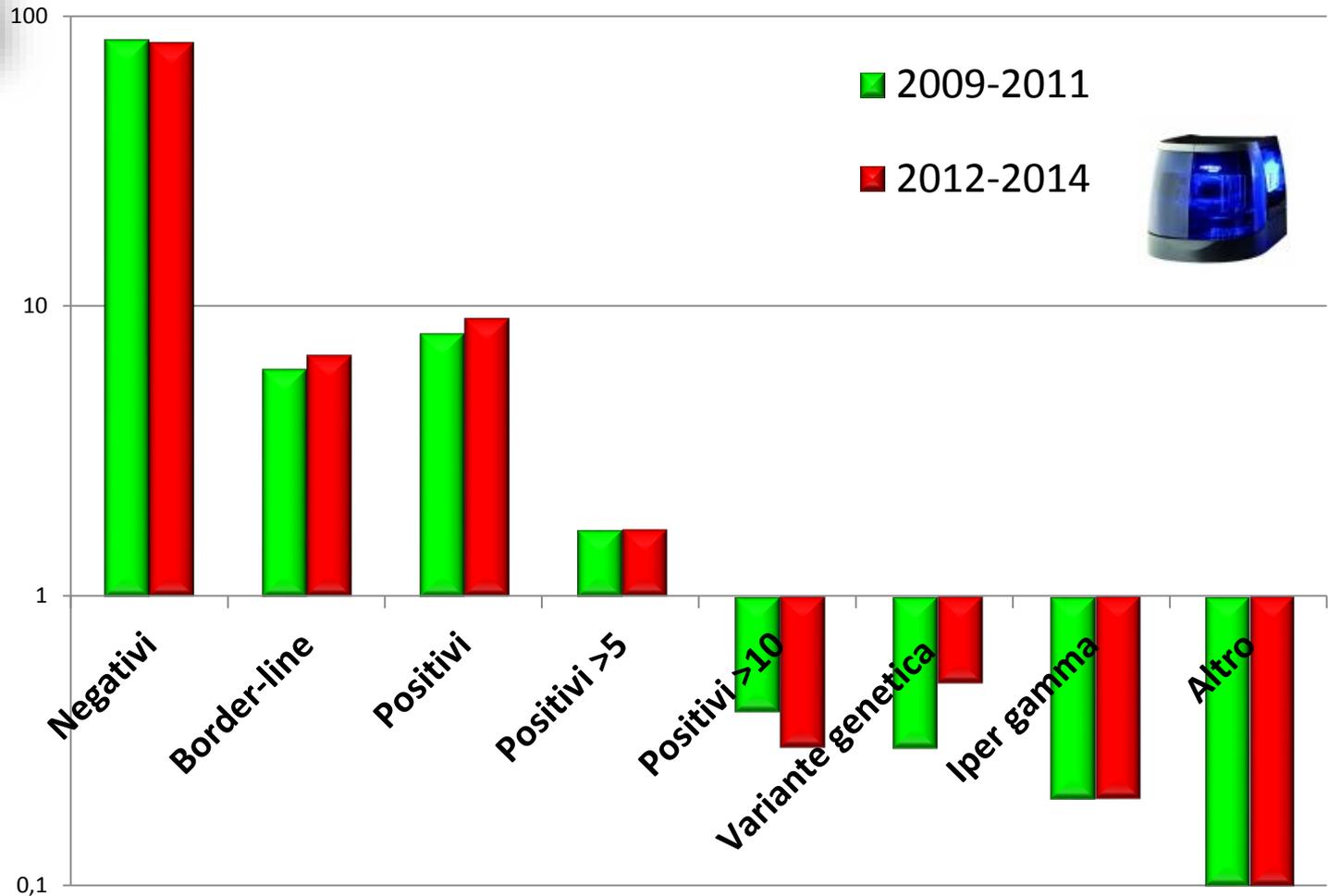
# LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA OSPEDALE "SAN BORTOLO" - VICENZA

## 2012-2014

Negativi	<b>2038</b>	<b>81,3%</b>
Border-line	<b>170</b>	<b>6,8%</b>
Positivi	<b>228</b>	<b>9,1%</b>
Positivi >5	<b>43</b>	<b>1,7%</b>
Positivi >10	<b>8</b>	<b>0,3%</b>
Variante genetica	<b>13</b>	<b>0,5%</b>
Iper $\gamma$	<b>5</b>	<b>0,2%</b>
Altro	<b>3</b>	<b>0,1%</b>
<b>Totale determinazioni</b>	<b>2507</b>	



# LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA OSPEDALE "SAN BORTOLO" - VICENZA

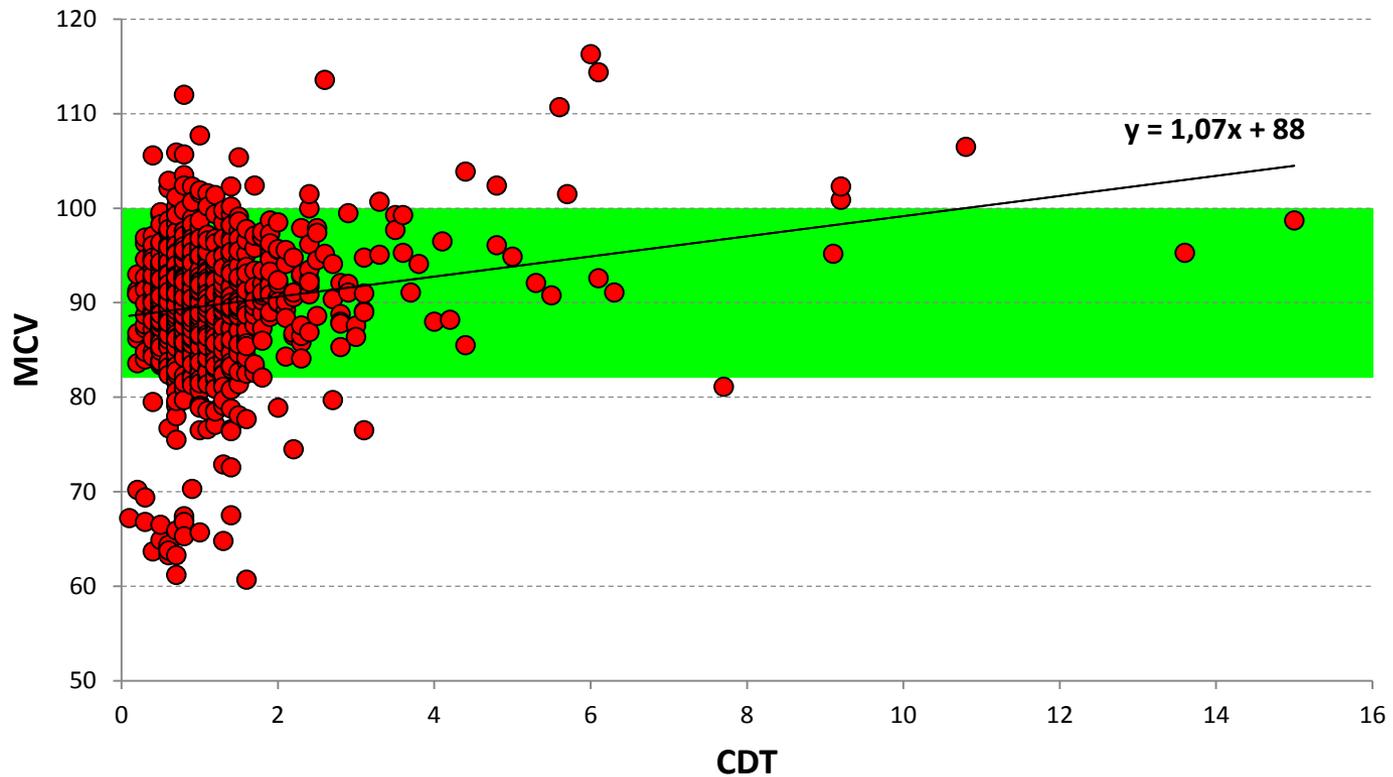




# LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA OSPEDALE "SAN BORTOLO" - VICENZA



1382 pazienti con richiesta CDT – MCV –  $\gamma$ GT

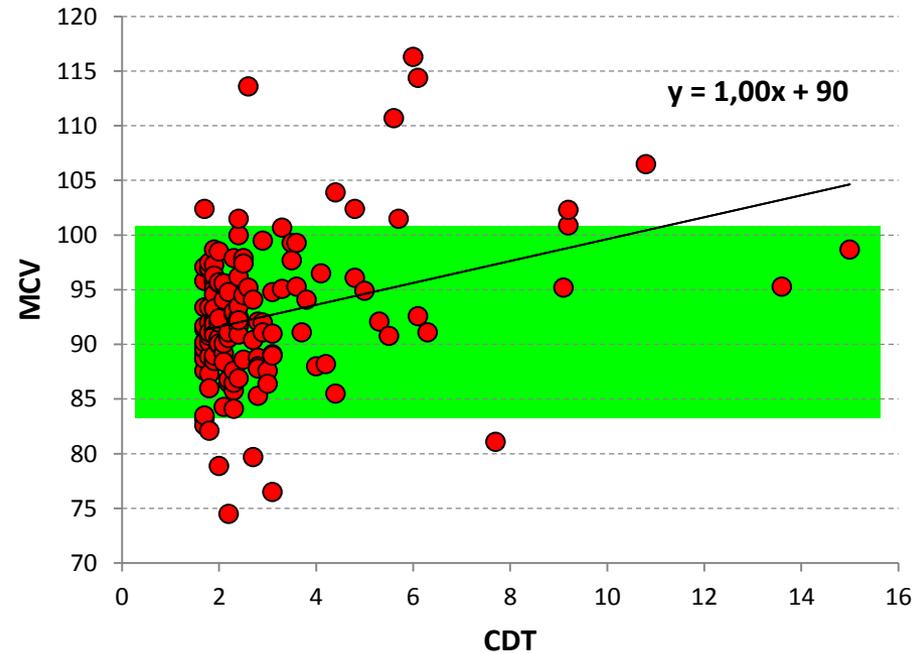
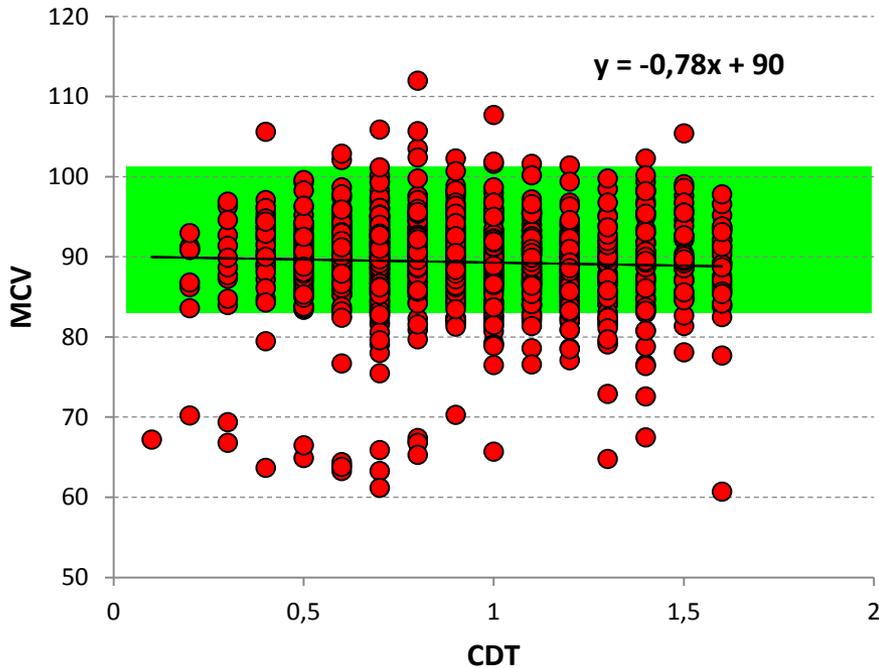




# LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA OSPEDALE "SAN BORTOLO" - VICENZA



1382 pazienti con richiesta CDT – MCV –  $\gamma$ GT

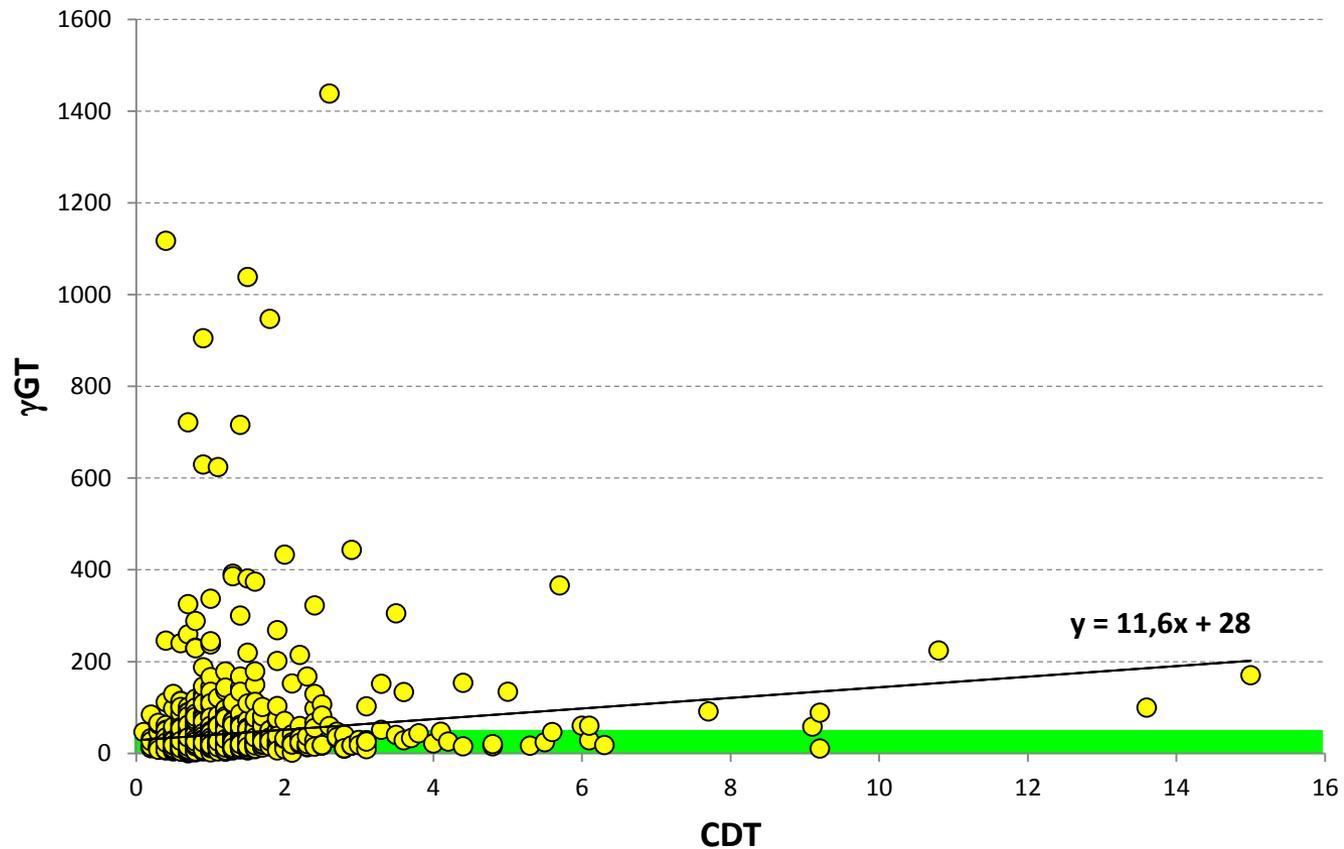




# LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA OSPEDALE "SAN BORTOLO" - VICENZA



1382 pazienti con richiesta CDT – MCV –  $\gamma$ GT

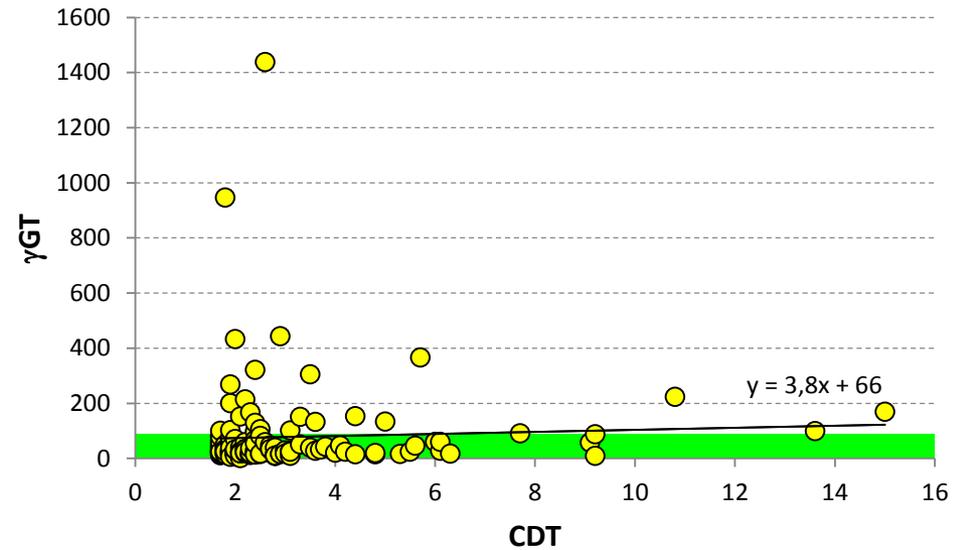
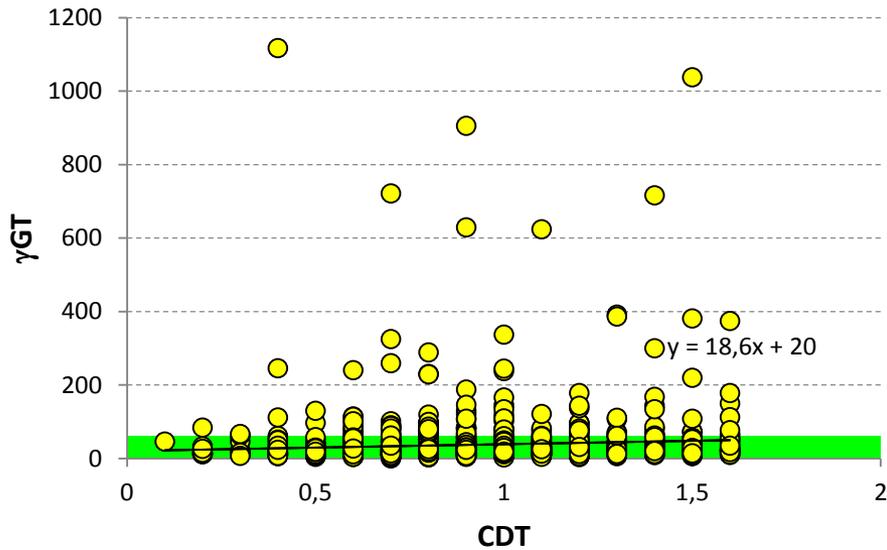




# LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA OSPEDALE "SAN BORTOLO" - VICENZA



1382 pazienti con richiesta CDT – MCV – gGT



## Conclusioni

La sensibilità, la specificità e la predittività dei marcatori di abuso alcolico sono estremamente variabili, e pertanto il **loro utilizzo combinato** risulta maggiormente sensibile rispetto all'impiego di tali marcatori singolarmente.

Rapide evoluzioni sono attese in relazione alla prossima introduzione di nuovi markers, tra cui menzioniamo il fosfatidiletanolo, e dal miglioramento delle tecniche di analisi di marker già in uso, che ne affineranno l'accuratezza e dunque il significato diagnostico.

Si ricorda inoltre la necessità che, soprattutto nelle applicazioni forensi e a scopi amministrativi, le determinazioni di tali parametri rispettino il consolidato criterio di correttezza analitica della tossicologia forense secondo cui i risultati analitici devono essere confermati dalla concordanza di **almeno due tecniche basate su principi chimico-fisici differenti**.

La «diagnosi di uso a rischio»  
nell'ambulatorio del M.M.G.

# Assessment: target e livelli di intervento

<b>Consumo a rischio (&gt;20gr D, &gt;40gr M)</b>		<b>Popolazione</b>	<b>Assistenza primaria</b>
<b>Consumo dannoso (&gt;40gr D, &gt;60gr M)</b>	<b>PPAC</b>	<b>Paziente</b>	<b>Assistenza primaria e/o specialistica</b>
<b>Consumo eccessivo episodico (&gt; 60gr)</b>	<b>PPAC</b>	<b>Paziente</b>	<b>Assistenza primaria e/o specialistica</b>
<b>Alcol-dipendenza</b>	<b>PPAC</b>	<b>Paziente</b>	<b>Assistenza specialistica</b>



Il consumo di ALCOL in Italia:  
i dati 2013 del sistema di sorveglianza Passi

### L'atteggiamento degli operatori sanitari

Solo una piccola parte degli intervistati (14%) riferisce che un operatore sanitario si è informato sui comportamenti in relazione al consumo di alcol.

La percentuale di bevitori a rischio che ha ricevuto il consiglio di bere meno da parte di un operatore sanitario è del 6%.

Tra i fattori di rischio comportamentali il consumo di alcol rappresenta l'abitudine di cui si ha meno consapevolezza.



# Come ampliare l'accesso al trattamento ?

## RIMUOVERE LO STIGMA

L'alcoldipendenza è ancora oggi percepito come "vizio".

Ciò induce la persona a nascondere il problema e a non richiedere aiuto; stesso approccio viene spesso seguito dal nucleo sociale di riferimento.

**E' importante**, per l'intrinseca difficoltà di "ingaggiare" la persona in difficoltà che i servizi e i professionisti preposti siano all'altezza del compito, di qualificata esperienza, tale da consentire di poter assicurare un accoglienza che non dovrebbe mai essere stigmatizzante, come spesso accade nei contesti promiscui in cui giungono alcoldipendenti e tossicodipendenti o malati mentali, un accoglienza quanto più possibile dedicata all'alcoldipendente.



# Linee guida

- **L'alcol e l'assistenza sanitaria primaria.**

**Linee guida cliniche per l'identificazione e l'intervento breve (2010).**

**A cura di: Scafato E, Gandin C, Patussi V e gruppo IPIB.**

- **Diagnosis, assessment, and management of harmful drinking and alcohol dependence: summary of NICE guidance**

**BMJ 26 February 2011**

- **The ASAM placement Criteria and Matching Patients to Treatment**

**Maggio 2007**

# INTEGRARE IPIB nel SSN

## AUDIT C, AUDIT e INTERVENTO BREVE

L'Osservatorio Nazionale Alcol ha svolto in Istituto Superiore di Sanità e sollecitato nel corso degli anni l'attuazione di corsi IPIB di cui oggi più che mai è indispensabile garantire attuazione quali azioni centrali per il SSN.

L'evidenza scientifica prodotta sollecita come indispensabile e urgente in ITALIA l'adozione programmata di prassi di IPIB che comportano un vantaggio tangibile e consistente rispetto allo *status quo*; identificazione precoce, intervento breve e l'uso dell'AUDIT C rappresentano gli strumenti e le pratiche da integrare nella pratica quotidiana nei contesti di medicina generale e di assistenza sanitaria primaria per i quali è da assicurare informazione e formazione specifica oggi reperibile in meno di un terzo dei MMG.



# INTERVENTO BREVE:

- **«Intervento breve»:** valutazione del consumo, informazione sui rischi e sui danni di un consumo problematico o dannoso e suggerimento preciso rivolto all'assistito.
- La letteratura internazionale ha dimostrato che con l'intervento breve il M.M.G. è in grado di modificare le abitudini degli assistiti in relazione al consumo di bevande alcoliche fino ad almeno il 30% dei casi.

# Alcohol Use Disorders Identification Test

## TEST AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)

### 1. Con quale frequenza consuma bevande contenenti alcol?

- Mai 0 p
- Meno di una volta al mese 1 p
- Da 2 a 4
- Da 2 a 3
- 4 o più v

### 2. Nei giorni in c

- 1 o 2
- 3 o 4
- 5 o 6
- 7 o 8
- 10 o più

### 3. Con quale fre unica occasione?

- Mai
- Meno di
- 1 volta al
- 1 volta a
- Ogni gio

### 4. Con quale fre riuscire a smette

- Mai
- Meno di
- 1 volta al
- 1 volta a
- Ogni gio

### 5. Con quale frequenza, durante l'ultimo anno, non è riuscito a fare ciò che normalmente ci si aspetta da lei a causa del bere?

- Mai 0 p
- Meno di una volta al mese 1 p
- 1 volta al mese 2 p
- 1 volta a settimana 3 p
- Ogni giorno o quasi 4 p

### 6. Con quale frequenza, dur bere di prima mattina per ti

- Mai
- Meno di una volta al
- 1 volta al mese
- 1 volta a settimana
- Ogni giorno o quasi

### 7. Con quale frequenza, dur o rimorso dopo aver bevuto'

- Mai
- Meno di una volta al
- 1 volta al mese
- 1 volta a settimana
- Ogni giorno o quasi

### 8. Con quale frequenza, dur ricordare quello che era suc bevuto?

- Mai
- Meno di una volta al
- 1 volta al mese
- 1 volta a settimana
- Ogni giorno o quasi

### 9. Si è fatto male o ha fatto male a qualcuno come risultato del bere?

- No 0 p
- Sì, ma non nell'ultimo anno 1 p
- Sì, nell'ultimo anno 2 p

### 10. Un parente, un amico, un medico o altro operatore sanitario si sono occupati del suo bere o le hanno suggerito di smettere?

- No 0 p
- Sì, ma non nell'ultimo anno 1 p
- Sì, nell'ultimo anno 2 p

Con un punteggio da 0 a 8, il risultato è negativo.

Con un punteggio, che va da 8 a 14, il paziente ha un consumo a rischio oppure ha o ha avuto problemi alcol-correlati (infortuni o forti bevute occasionali) ma, probabilmente, non si tratta di un paziente fisicamente alcol-dipendente.

Con un punteggio pari o maggiore di 16, il paziente ha problemi alcol-correlati e/o si tratta di un soggetto alcol-dipendente.

# AUDIT – C

## A.U.D.I.T.-C

### ALCOHOL USE DISORDERS IDENTIFICATION TEST

1) Con quale frequenza consumi bevande alcoliche?

- mai (0 punti)
- meno di 1 volta / 1 volta al mese (1 punto)
- 2-4 volte al mese (2 punti)
- 2-3 volte a settimana (3 punti)
- 4 o più volte a settimana (4 punti)

2) Nei giorni in cui bevi, quante bevande alcoliche consumi in media?

- 1 o 2 (0 punti)
- 3 o 4 (1 punto)
- 5 o 6 (2 punti)
- 7 o 9 (3 punti)
- 10 o più (4 punti)

3) Con quale frequenza ti è capitato di bere sei o più bicchieri di bevande alcoliche in un'unica occasione?

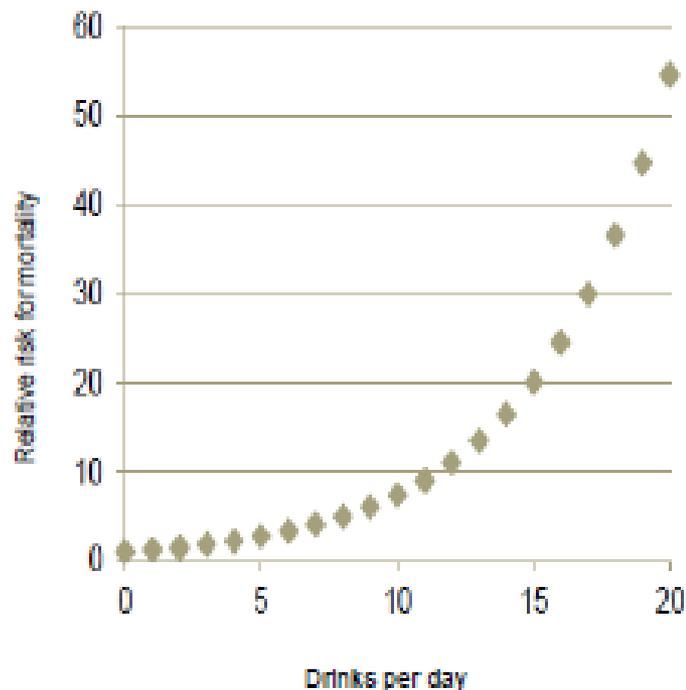
- mai (0 punti)
- meno di 1 volta al mese (1 punto)
- 1 volta al mese (2 punti)
- 1 volta alla settimana (3 punti)
- ogni giorno o quasi (4 punti)

**Un punteggio pari o superiore a 5 indica un consumo di alcol in aumento o a maggior rischio e il test è considerato positivo**

# Perchè intervenire sulla riduzione dei consumi più elevati ?

E' importante intervenire per "guadagnare"  
la maggior riduzione nel rischio

Rischio ALCOL , curva tipica  
(ad es. Mortalità per cirrosi)



Guadagno relativo alla riduzione di mortalità conseguente alla riduzione di 3 bicchieri al giorno per differenti livelli di consumo



Ridurre da 14 a 11 bicchieri al giorno riduce il rischio di mortalità circa 10 volte più che ridurre da 3 a zero bicchieri al giorno

# CONCLUSIONI

- VODKA E GHIACCIO ROVINANO I RENI
- RUM E GHIACCIO ROVINANO IL FEGATO
- WHISKY E GHIACCIO ROVINANO IL CUORE
- GIN E GHIACCIO ROVINANO IL CERVELLO

**MALEDETTO GHIACCIO ROVINA TUTTO!!!**

REGIONE VENETO - U.L.S.S. N. 6 "VICENZA"  
LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA  
Direttore ff: dott. Davide Giavarina

LABORATORIO DI MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA  
Direttore: dott. Mario Rassu

Codice Fisc. :  
Nato/a : 04/11/1978  
Richiedente :  
Check In : 20/11/2015 08H16M  
Stampa del : 04/02/2016 15H42M

B M A

Num. richiesta: 5118480413  
Provenienza : Gastroenterologia

## EMATOLOGIA

### Sg-ESAME EMOCROMOCITOMETRICO

GLOBULI BIANCHI (WBC)	7,5	x10 <sup>9</sup> /L
GLOBULI ROSSI (RBC)	5,24	x10 <sup>12</sup> /L
EMOGLOBINA (Hb)	157	g/L
RBC VOLUME MEDIO (MCV)	89,7	fL
EMATOCRITO (HCT)	0,38	L/L
HB GLOBULARE MEDIA (MCH)	30,0	pg
CONC. HB GLOB. MEDIA (MCHC)	334	g/L
INDICE DISTRIB. RBC (RDW)	13,1	per cento
PIASTRINE (PLT)	211	x10 <sup>9</sup> /L

### CHIMICA CLINICA

P-AST (TRANSAMINASI GOT)	35	U/L (37'C)	fino a 37
P-ALT (TRANSAMINASI GPT)	47	U/L (37'C)	fino a 31
P-GAMMA GT (GGT)	21	U/L (37'C)	fino a 33

### DOSAGGI IMMUNOLOGICI

S-TRF DESIALILATA (CDT) \* **3,7** per cento fino a 1,6

Codice Fisc. :

V. M.

Nato/a :

Richiedente :

Check In : 30/12/2015 09H11M

Stampa del : 04/02/2016 16H16M

Num. richiesta: 5129717548

Provenienza :

## EMATOLOGIA

### Sg-ESAME EMOCROMOCITOMETRICO

GLOBULI BIANCHI (WBC)	8,4	x10 <sup>9</sup> /L	
GLOBULI ROSSI (RBC)	3,78	x10 <sup>12</sup> /L	
EMOGLOBINA (Hb)	149	g/L	
RBC VOLUME MEDIO (MCV)	* 115,6	fL	
EMATOCRITO (HCT)	0,44	L/L	
HB GLOBULARE MEDIA (MCH)	* 39,4	pg	
CONC. HB GLOB. MEDIA (MCHC)	339	g/L	
INDICE DISTRIB. RBC (RDW)	13,9	per cento	
PIASTRINE (PLT)	123	x10 <sup>9</sup> /L	
P-AST (TRANSAMINASI GOT)	* 105	U/L (37'C)	fino a 37
P-ALT (TRANSAMINASI GPT)	* 54	U/L (37'C)	fino a 31
P-GAMMA GT (GGT)	* 738	U/L (37'C)	fino a 33

### DOSAGGI IMMUNOLOGICI

S-TRF DESIALILATA (CDT) 1,2 per cento fino a 1,6

### RICERCA SOSTANZE D'ABUSO (metodo immunometrico)

S-ALCOOL ASSENTE

# Conclusioni (1)

- Non esiste un indicatore biochimico “assoluto” (altamente sensibile e specifico) per una diagnosi di uso di bevande alcoliche “a rischio per la salute” o di “disturbo da uso di alcol” (con o senza dipendenza)
- L’alterazione degli indici bioumorali , potenzialmente associati al consumo di bevande alcoliche, non correla con la quantità di alcol assunta

# Conclusioni (2)

- Lo strumento più utile ed efficace si è dimostrato essere la valutazione anamnestico/testistica (AUDIT C- AUDIT-CAGE- ecc..)
- una valutazione clinico-biumorale può essere utilizzata, una volta confermata la diagnosi, per incrementare la consapevolezza e rinforzare la motivazione al cambiamento dello stile di vita del nostro paziente



**LE SERATE  
DELL'ORDINE: incontri di  
medicina pratica**

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!**

**dott. Maria Cristina Fanton**

[cristina.fanton@ulssvicenza.it](mailto:cristina.fanton@ulssvicenza.it)

[alcologia.gastro@ulssvicenza.it](mailto:alcologia.gastro@ulssvicenza.it)

**dott. Antonio Fortunato**

[antonio.fortunato@ulssvicenza.it](mailto:antonio.fortunato@ulssvicenza.it)

[laboratorio.analisi@ulssvicenza.it](mailto:laboratorio.analisi@ulssvicenza.it)





# Abuso alcolico e dipendenza alcolica

Abuso alcolico	Dipendenza alcolica
Modalità patologica di uso dell'alcol	Presenza di tolleranza
Compromissione delle attività sociali e professionali dovute all'uso dell'alcol	Presenza di sintomi astinenziali
Durata del disturbo da almeno un mese	Craving

DSM IV TR 2007

# Limiti

- Considerare abuso e dipendenza come diagnosi mutuamente esclusive implica che si tratti di dimensioni separate
- I criteri per i DUS del DSM IV TR sono meglio spiegati da un modello dimensionale piuttosto che da fattori separati “abuso” e “dipendenza”

## Diagnosi secondo il DSM-IV-TR \*1

### PAZIENTE

- Selincro è indicato nei pazienti adulti con dipendenza da alcol <sup>2</sup>
- che hanno livelli di consumo ad elevato rischio (Drinking Risk Level-DRL; consumo di alcol >60 g/die per gli uomini e >40 g/die per le donne) <sup>2</sup>
- senza sintomi fisici da sospensione e che non richiedono interventi immediati di disintossicazione. <sup>2</sup>
- Il trattamento deve essere iniziato solo in pazienti che continuano ad avere un livello di consumo ad elevato rischio (elevato DRL) due settimane dopo la valutazione iniziale. <sup>2</sup>



Una modalità patologica d'uso dell'alcol che conduce a menomazione o a disagio clinicamente significativi, come manifestato da **tre (o più) delle seguenti condizioni**, che ricorrono in un qualunque momento dello stesso periodo di 12 mesi <sup>1</sup>

		
<ol style="list-style-type: none"><li>1 Tolleranza</li><li>2 Astinenza</li><li>3 Consumo di alcol in quantità maggiori o per periodi più prolungati rispetto a quanto previsto dal soggetto</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>4 Desiderio persistente o tentativi infruttuosi di ridurre o controllare l'uso di alcol</li><li>5 Grande quantità di tempo dedicata a procurarsi o assumere alcol, oppure a riprendersi dai suoi effetti</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>6 Interruzione o riduzione di importanti attività sociali, lavorative o ricreative a causa del consumo di alcol</li><li>7 Uso continuativo dell'alcol nonostante la consapevolezza di avere un problema persistente o ricorrente, fisico o psicologico, probabilmente causato o aggravato dall'alcol</li></ol>



\* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revised

### Bibliografia:

1. DSM-IV-TR. Criteri diagnostici. Masson 2002, 4ª edizione.



# Diagnosi secondo il DSM-V \*1



## PAZIENTE

- Selincro è indicato nei pazienti adulti con dipendenza da alcol <sup>2</sup>
- che hanno livelli di consumo ad elevato rischio (Drinking Risk Level-DRL; consumo di alcol >60 g/die per gli uomini e >40 g/die per le donne) <sup>2</sup>
- senza sintomi fisici da sospensione e che non richiedono interventi immediati di disintossicazione. <sup>2</sup>
- Il trattamento deve essere iniziato solo in pazienti che continuano ad avere un livello di consumo ad elevato rischio (elevato DRL) due settimane dopo la valutazione iniziale. <sup>2</sup>

Una modalità problematica di uso di alcol che conduce a menomazione o disagio clinicamente significativi, come manifestato da **almeno due delle seguenti condizioni**, che ricorrono in un periodo di 12 mesi <sup>1</sup>



- 1 Consumo di alcol spesso in quantità maggiori o per un periodo di tempo superiore rispetto alle intenzioni del soggetto
- 2 Desiderio persistente o tentativi fallimentari di ridurre o controllare l'uso di alcol
- 3 Grande quantità di tempo dedicata a procurarsi o assumere alcol, oppure a riprendersi dai suoi effetti
- 4 Craving o forte desiderio o spinta compulsiva ad assumere alcol

- 5 Uso ricorrente di alcol che comporta il fallimento a svolgere i principali doveri al lavoro, a scuola o a casa
- 6 Uso di alcol continuativo nonostante la presenza persistente o ricorrente di problemi sociali o interpersonali dovuti o esacerbati dagli effetti dell'alcol
- 7 Interruzione o riduzione di importanti attività sociali, occupazionali o ricreative a causa del consumo di alcol

- 8 Uso ricorrente di alcol in situazioni in cui è fisicamente rischioso
- 9 Uso di alcol continuativo nonostante la consapevolezza di avere un persistente o ricorrente problema fisico o psicologico probabilmente causato o aggravato dall'alcol
- 10 Tolleranza
- 11 Astinenza



### Specificare la gravità attuale<sup>1</sup>

**LIEVE:** presenza di 2-3 sintomi

**MODERATA:** presenza di 4-5 sintomi

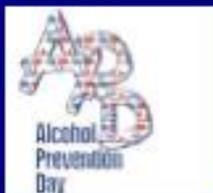
**GRAVE:** presenza di 6 o più sintomi

\* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

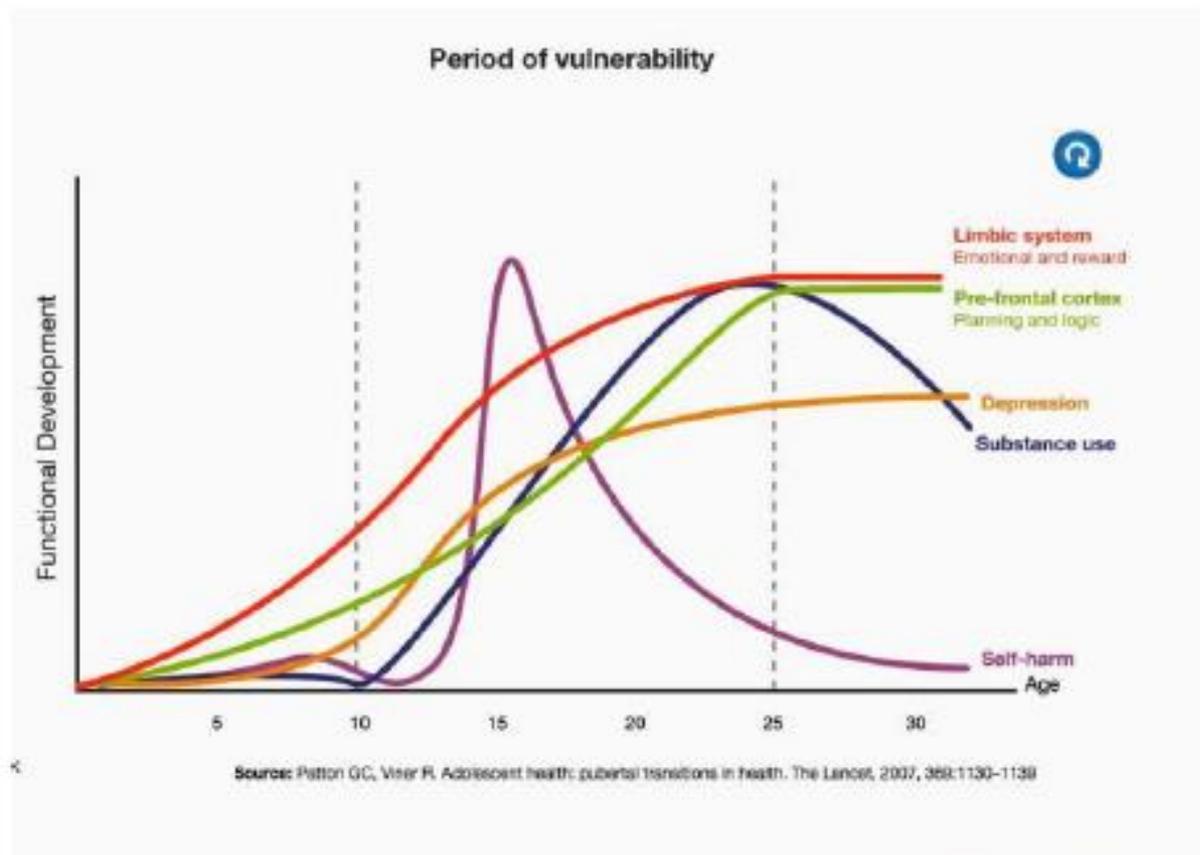
### Bibliografia:

1. DSM-V. American Psychiatric Association 2013, 5ª edizione.





## La «finestra» di VULNERABILITA' alle sostanze

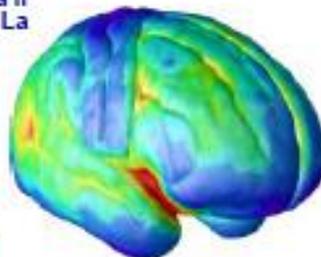




# Perché l'ALCOL danneggia lo sviluppo del CERVELLO degli adolescenti

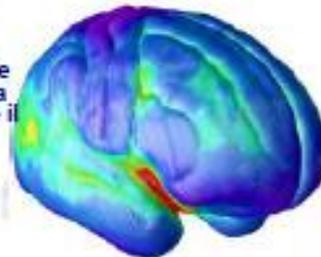
## 12 ANNI

Durante l'adolescenza il cervello si trasforma. La materia grigia diminuisce e le connessioni sono rimodellate.



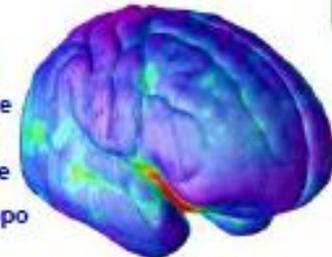
## 16 ANNI

Il cervello è in fase di pieno sviluppo e si rimodellano le connessioni a prevalenza prefrontale (razionalità). In questa fase l'alcol impedisce il rimodellamento



## 20 ANNI

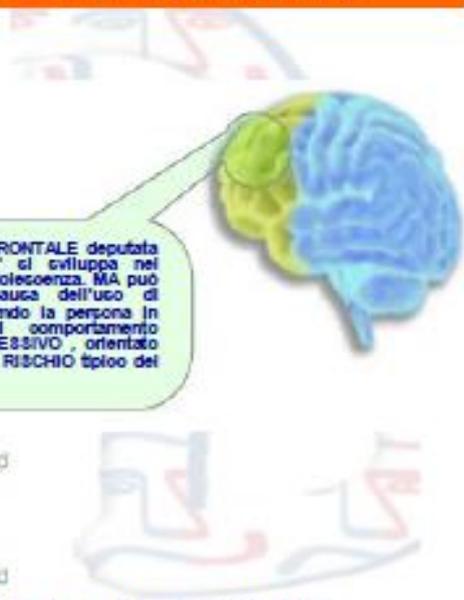
Lo sviluppo è completato. Le connessioni sono rimodellate irreversibilmente. Il risultato finale conferisce all'adulto le sue caratteristiche di razionalità grazie alla prevalenza prefrontale SE l'alcol non ha danneggiato lo sviluppo cerebrale.



Dai 12 ai 21 anni un ampio rimodellamento (*pruning*) conduce il cervello da una modalità di ragionamento impulsiva, emozionale ad una razionale.

BERE ALCOL interferisce con questi processi e BLOCCA lo sviluppo razionale verso lo stato cognitivo dell'adulto.

La corteccia PREFRONTALE deputata alla RAZIONALITÀ si sviluppa nel corso della PRE-adolescenza. MA può INVOLVERSI a causa dell'uso di ALCOL orientizzando la persona in una modalità di comportamento IMPULSIVO, AGGRESSIVO, orientato al comportamento A RISCHIO tipico dei giovanissimi



Source : modified from <http://learn.genetics.utah.edu/content/addiction/factors/>