

Validità della transferrina decarboidrata (CDT) nell'accertamento dell'abuso cronico di alcol etilico in addetti al trasporto pubblico urbano

SILVIA FUSTINONI, M. DE VECCHI, L. BORDINI*, A. TODARO*, L. RIBOLDI*, P. A. BERTAZZI

Unità Operativa di Epidemiologia e * Unità Operativa di Medicina del Lavoro 1, Dipartimento di Medicina Preventiva, del Lavoro e dell'Ambiente "Clinica del Lavoro L. Devoto", Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena e Università degli Studi di Milano, Milano

KEY WORDS

Ethyl alcohol; public transport workers; CDT

SUMMARY

«Validity of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in assessing chronic abuse of ethyl alcohol in urban public transport workers». **Objectives:** *The aim of this study was to verify the ability of some chemical-clinical parameters, with particular emphasis on carbohydrate-deficient transferrin (CDT), in assessing chronic abuse of ethanol in a group of urban public transport workers.* **Methods:** *In the 512 subjects, public transport tram drivers, all males, who entered the study, information on the intake of alcoholic beverages was collected during the periodical health surveillance controls performed according to Italian legislation (DM88/99). In the study subjects the following clinical-chemical parameters were measured: CDT, gamma-glutamyltransferase (GGT), mean corpuscular volume of erythrocytes (MCV), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT).* **Results:** *The subjects were divided into five groups according to different levels of alcohol intake: non-drinkers, occasional drinkers, moderate drinkers, habitual drinkers and heavy drinkers. The median values of CDT, GGT and MCV were higher in drinkers than in non-drinkers, with an increasing trend in proportion to the amount of ethanol ingested. The validity of each parameter in determining chronic abuse of ethyl alcohol was calculated taking as true the statement on alcohol intake made spontaneously by the subject. CDT was confirmed as the parameter with the best sensitivity and specificity: 90% and 98%, respectively, the negative predictive value was 99%, while the positive predictive power was 45%. The combination of CDT with GGT or MCV led to small improvements in the positive predictive ability, which reached 50% for CDT and MCV and 60% for CDT and GGT.* **Conclusions:** *Our results confirmed that, also in the workplace, CDT is the most important parameter for the diagnosis of chronic abuse of alcohol intake, but also showed that the positivity of this marker cannot be taken as certainty of abuse. The adoption of further diagnostic tools is therefore proposed, such as a specific questionnaire to collect information on alcohol intake, and in case of positive CDT, a second-level test with a high specificity.*

Pervenuto il 21.3.2009 - Accettato il 17.6.2009

Corrispondenza: Silvia Fustinoni, Unità Operativa di Medicina del Lavoro 1, Dipartimento di Medicina Preventiva, del Lavoro e dell'Ambiente "Clinica del Lavoro L. Devoto", Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena e Università degli Studi di Milano Via S. Barnaba 8, 20122 Milano, Italy - Tel. ++39 02 50320116 - Fax: ++39 02 50320111
E-mail: silvia.fustinoni@unimi.it

RIASSUNTO

L'obiettivo di questo studio è stato quello di verificare, in un gruppo di lavoratori addetti al trasporto pubblico urbano, la capacità di accertare l'abuso cronico di alcol etilico da parte di alcuni parametri chimico-clinici, con particolare riferimento alla transferrina decarbossilata (CDT). Sono stati indagati 512 guidatori di tram, di sesso maschile, per i quali sono state raccolte informazioni relative sull'assunzione di bevande alcoliche in occasione della visita medica periodica effettuata ai sensi della vigente normativa (DM88/99). Per questi soggetti sono stati determinati i parametri chimico-clinici: CDT, gamma-glutamilttransferasi ematica (GGT), volume corpuscolare medio degli eritrociti (MCV), aspartato aminottransferasi (AST), alanina aminottransferasi (ALT). I soggetti sono stati suddivisi in cinque categorie a diverso grado di assunzione di alcol: non bevitori, bevitori saltuari, bevitori moderati, bevitori abituali e forti bevitori. I valori mediani di CDT, GGT e MCV sono risultati superiori nei bevitori rispetto ai non bevitori, con una tendenza all'aumento proporzionale alla quantità di alcol etilico assunto. La validità di ciascun parametro nell'accertare l'abuso di alcol è stata calcolata rilevando la dichiarazione sul consumo di bevande alcoliche rilasciata dal soggetto. CDT è il parametro con migliori sensibilità e specificità, che sono risultate pari a 90% e 98%, rispettivamente; il valore predittivo negativo è risultato del 99%, mentre la predittività positiva del 45%. L'associazione di CDT positiva con GGT o MCV ha portato a piccoli miglioramenti della capacità predittiva positiva, che è passata al 50% per CDT associata a MCV e al 60% per CDT associata a GGT. I nostri risultati confermano che, anche in ambito lavorativo, la CDT è il parametro più importante per la diagnosi dell'abuso cronico di bevande alcoliche, ma indicano anche che la positività di questo indicatore non può essere assunta come certezza d'abuso. Si propone quindi l'adozione di ulteriori strumenti diagnostici quali un questionario specifico per la raccolta del consumo alcolico e, in caso di CDT positiva, di un test di secondo livello ad elevata specificità.

INTRODUZIONE

L'alcol etilico o etanolo è una molecola naturale che deriva dalla fermentazione degli zuccheri ed è presente nelle bevande alcoliche in quantità che possono variare da pochi punti percentuali, come nella birra, sino al 50%, come in alcuni superalcolici.

La assunzione di alcol etilico da parte dell'uomo dà origine ad un diffuso schema di cambiamenti neuro-chimici che causano un indebolimento di alcune capacità cognitive, ed in particolare delle prestazioni che richiedono un rapido e flessibile adattamento comportamentale in risposta a variazioni ambientali (2). In particolare, nei luoghi di lavoro l'alcol etilico è ritenuto responsabile di un aumento rischio di infortuni (dal 10 al 30%) e di un incremento del numero delle assenze (9, 10, 20, 26, 29).

L'attuale normativa, legge quadro n. 125 in materia di alcol e problemi alcol correlati del 30 marzo 2001 (19) e provvedimento della conferenza permanente per i rapporti tra lo stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano documento n. 2540 del 16 marzo 2006 (5), sancisce il divieto di assunzione di bevande alcoliche nei luoghi di

lavoro per le attività lavorative che comportano un elevato rischio di infortuni sul lavoro o per la sicurezza, identifica le attività e coinvolge il medico del lavoro nei controlli per verificare lo stato di abuso acuto di alcol etilico.

La recente entrata in vigore del D.Lgs. 81/08 estende tuttavia il campo di applicazione della normativa preesistente indicando all'art.41, comma 4 (8), come le visite mediche (preventive, periodiche e di cambi mansione) siano "altresì finalizzate alla verifica di assenza di condizioni di alcol dipendenza e di assunzione di sostanze psicotrope e stupefacenti". Occorre ricordare in tal senso che i criteri diagnostici per la dipendenza da alcol secondo il manuale statistico diagnostico dei disturbi mentali, della società Americana di psicologia (DSM-IV-TR) definiscono alcol dipendenza come una modalità patologica d'uso della sostanza (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:

1. tolleranza, come definita da ciascuno dei seguenti:

a. bisogno di dosi notevolmente più elevate della sostanza per raggiungere l'intossicazione o l'effetto desiderato;

b. un effetto notevolmente diminuito con l'uso continuativo della stessa quantità della sostanza;

2. astinenza, come manifestata da ciascuno dei seguenti:

a. la caratteristica sindrome da astinenza per la sostanza (criteri A e B della serie di criteri per Astinenza dalle sostanze specifiche);

b. la stessa sostanza (o una strettamente correlata) è assunta per attenuare o evitare i sintomi di astinenza;

3. la sostanza è spesso assunta in quantità maggiori o per periodi più prolungati rispetto a quanto previsto dal soggetto;

4. desiderio persistente o tentativi infruttuosi di ridurre o controllare l'uso della sostanza;

5. una grande quantità di tempo viene spesa in attività necessarie a procurarsi la sostanza, ad assumerla, o a riprendersi dai suoi effetti;

6. interruzione o riduzione di importanti attività sociali, lavorative, o ricreative a causa dell'uso della sostanza;

7. uso continuativo della sostanza nonostante la consapevolezza di avere un problema persistente o ricorrente, di natura fisica oppure psicologica, verosimilmente causato o esacerbato dalla sostanza.

È importante comprendere, quindi, come anche il problema derivante dall'abuso cronico di etanolo rappresenti un elemento di cruciale importanza nella valutazione da parte del medico competente di quelle attività caratterizzate da elevato rischio infortunistico e/o responsabilità verso terzi (25).

Tra i possibili strumenti per verificare la assenza di condizioni di abuso cronico e di alcol dipendenza il medico del lavoro può avvalersi di alcuni test di laboratorio quali la gamma-glutamyltransferasi (GGT), il volume corpuscolare medio dei globuli rossi (MCV), l'aspartato aminotransferasi (AST), l'alanina aminotransferasi (ALT) e la transferrina decarboidrata (CDT) (3, 6, 13, 17).

La CDT rappresenta uno dei marcatori biologici di consumo alcolico cronico di più recente introduzione. È noto che l'abuso alcolico interferisce con il metabolismo di vari tipi di glicconiugati, il più studiato dei quali è la transferrina. Si tratta di

una glicoproteina con PM 80.000 Dalton costituita da una singola catena polipeptidica di 679 amminoacidi e da 2 unità oligosaccaridiche complesse contenenti N-acetilglucosamina, mannosio, galattosio ed acido sialico; ogni molecola di transferrina presenta 2 siti di legame per il ferro. La microeterogeneità della molecola dipende essenzialmente dal diverso grado di saturazione con il ferro e dal diverso contenuto di carboidrati, soprattutto acido sialico. La presenza di isoforme carboidrato-carenti (note con il nome complessivo di CDT) è correlata con l'abuso alcolico ed è dovuta all'inibizione della glicosil-trasferasi da parte dell'acetaldide, principale metabolita dell'etanolo (22): questa alterazione si combina con una significativa aumentata formazione delle isoforme con basse ramificazioni come asialo, monosialo, e disialo transferrina. Il termine CDT definisce la somma percentuale delle tre frazioni sopracitate rispetto alla transferrina totale. I valori della CDT aumentano dopo almeno 7 giorni di assunzione di etanolo in quantità comprese tra 50-80 g/die e si mantengono elevati per almeno 15-20 giorni. Le alterazioni nel pattern della CDT scompaiono dopo due settimane circa dalla completa astensione dal consumo di bevande alcoliche. La letteratura riporta che, rispetto ai marcatori tradizionali di abuso cronico di alcol, la CDT è il marcatore più specifico e sensibile, anche se sono stati comunque osservati casi di errata classificazione. Tra le cause di falsa positività vi sono disordini ereditari del metabolismo glicoproteico, la sindrome CDG (carbohydrate-deficient-glycoprotein-syndrome), varianti genetiche di tipo D della transferrina (28), e altre patologie che comportano danno epatico (cirrosi biliare, epatopatie croniche virali, epatocarcinoma) (17). Le cause di falsa negatività possono risiedere nella presenza di fattori genetici o metabolici che proteggano le glicoproteine dall'azione dell'etanolo e dei suoi metaboliti, varianti genetiche tipo B e una anomala bassa concentrazione totale della transferrina (15). In alcuni lavori è stata inoltre segnalata la possibile interferenza dell'assunzione di alcuni farmaci quali anticonvulsivanti, diuretici dell'ansa, ACE-inibitori, estrogeni, antidiabetici orali e bupropione cloridrato (4, 12, 21).

Scopo di questo lavoro è stato quello di determinare la capacità della CDT e di altri marcatori biochimici alcol correlati di identificare i soggetti forti bevitori cronici in una casistica di lavoratori addetti al trasporto pubblico urbano.

MATERIALI E METODI

Popolazione allo studio e parametri indagati

La popolazione allo studio è costituita da 512 conducenti tramviari, tutti di sesso maschile, appartenenti ad un'azienda di trasporto pubblico urbano. Durante la visita, attraverso la raccolta dell'anamnesi da parte del medico competente, sono state registrate informazioni su: caratteristiche personali, abitudine al fumo, consumo di bevande alcoliche, condizioni morbose ed eventuali terapie in atto.

Per questi soggetti sono stati indagati i seguenti parametri chimico-clinici: CDT sierica, GGT, MCV, AST, ALT. Queste misure sono state effettuate a partire dal 2006 in occasione dei controlli periodici secondo le indicazioni del Decreto 10 luglio 2006 n. 753 (previo consenso informato dell'interessato), presso il Laboratorio di Chimica Clinica della Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, utilizzando metodiche standardizzate.

In particolare il dosaggio della CDT sierica è stato effettuato attraverso elettroforesi capillare, utilizzando un analizzatore automatico (Sebia Italia srl, Bagno a Ripoli, FI), e assumendo 1,3% come valore di riferimento o cut-off, in accordo con le istruzioni del fornitore.

Categorizzazione dei soggetti per consumo di alcol etilico

Dalle dichiarazioni sul consumo di bevande alcoliche rese in fase di visita medica dai soggetti indagati e riportate sulla cartella clinica, sono state calcolate le unità alcoliche consumate settimanalmente. La scelta di individuare un consumo di sostanze alcoliche su base settimanale e non, come avviene più comunemente, su base giornaliera, deriva da alcune peculiarità della popolazione in esa-

me quali la sensibilizzazione verso il problema del consumo di sostanze alcoliche, il divieto di assunzione in orario lavorativo e l'organizzazione del lavoro in turni non necessariamente continuativi nell'arco della giornata (ore lavorate distribuite nell'arco delle 24 h); fattori che tendono a limitare l'eventuale consumo di sostanze alcoliche a particolari momenti della settimana (perlopiù il week-end o comunque nelle giornate di astensione dal lavoro).

Una unità alcolica corrisponde all'assunzione di una quantità di alcol etilico pari a quella contenuta in un bicchiere piccolo di vino (125 ml) di media gradazione o in una lattina di birra media (330 ml) o in un bicchierino di superalcolico (40 ml) (circa 10-20 g, secondo lo standard ISTAT). Sulla base delle unità alcoliche i soggetti sono stati suddivisi in cinque categorie a diverso grado di assunzione di alcol: non bevitori (0 unità alcoliche/settimana), bevitori saltuari (<3 unità alcoliche/settimana), bevitori moderati (3-6 unità alcoliche/settimana), bevitori abituali (>6-10 unità alcoliche/settimana), e forti bevitori (>10 unità alcoliche settimanali) (27).

Analisi statistica

Per descrivere le variabili allo studio è stata utilizzata la statistica descrittiva. Poiché alcune variabili risultavano distribuite in modo non normale, i confronti tra gruppi di campioni indipendenti sono stati effettuati utilizzando test non parametrici quali U di Mann-Whitney (per confrontare due gruppi) e H di Kruskal-Wallis (per confrontare più di due gruppi). Le distribuzioni dei parametri indagati sono state rappresentate utilizzando i grafici a scatole (*box-plot*). La correlazione tra coppie di variabili è stata valutata utilizzando il coefficiente di correlazione ρ di Spearman. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il pacchetto SPSS 16.0 per Windows. Una $p < 0.05$ è stata considerata statisticamente significativa.

Allo scopo di valutare la validità dei parametri chimico-clinici indagati sono state calcolate sensibilità (proporzione di soggetti "veri positivi" correttamente classificati dal test), specificità (proporzione di soggetti "veri negativi" correttamente classificati dal test), "valore predittivo positivo" (proporzione di positivi al test che sono effettivamente

“veri positivi”) e “valore predittivo negativo” (proporzione di negativi al test che sono effettivamente “veri negativi”). Nel fare ciò sono stati assunti come “veri positivi” i soggetti classificati come forti bevitori; sono stati assunti come “veri negativi” tutti gli altri soggetti (non bevitori, bevitori saltuari, bevitori moderati e bevitori abituali). I diversi indici chimico-clinici sono stati considerati positivi quando il loro valore è risultato maggiore o uguale al valore superiore dell'intervallo dei valori di normalità (7).

RISULTATI

DESCRIZIONE POPOLAZIONE

Nella tabella 1 sono riassunte le caratteristiche dei soggetti indagati. Si rileva che i soggetti sono tutti maschi con età media di 39 anni, compresa tra 18 e 65. La media dell'indice di massa corporea è di $26,1 \pm 3,4$ kg²/cm indicando che, in media, i soggetti sono normopeso. Il 39,3% dei soggetti si dichiara fumatore, con una media di 15 ± 8 sigarette al giorno. Per quanto riguarda il consumo di alcol etilico si osserva che il 61,7% dei lavoratori assume bevande alcoliche, ma solo il 2% è stato classificato come forte bevitore; la maggioranza dei lavoratori che assume bevande alcoliche è stata classificata come bevitore saltuario. I soggetti allo studio sono per la maggior parte in buone condizioni di salute (il 93% non presenta patologie) e una percentuale analoga non assume farmaci. Tra le patologie dichiarate prevalgono quelle gastrointestinali (gastriti, reflusso gastroesofageo, ernia iatale), seguite da quelle che riguardano l'apparato cardiocircolatorio, dove l'ipertensione risulta essere la patologia prevalente.

Parametri chimico-clinici e loro relazione con il consumo di alcol etilico

Nella tabella 2, sono riportati i risultati dei parametri chimico-clinici nei soggetti suddivisi nelle cinque categorie di consumo di alcol etilico. Si osservano differenze significative tra i gruppi per i parametri MCV, GGT e CDT. Anche la variabile età non si distribuisce in maniera omogenea tra i gruppi; in particolare i soggetti del gruppo dei be-

Tabella 1 - Riassunto delle caratteristiche dei soggetti indagati

Table 1 - Summary of the characteristic of study subjects

Parametro	Numero dei soggetti (%)
Numero soggetti (% maschi)	512 (100%)
Età (anni)	38,8 (7,6) *
Indice di massa corporea (Kg ² /cm)	26,1 (3,4) *
Abitudine al fumo	
Fumatori (%)	201 (39,3%)
N Sigarette /die	15 (7,7)*
Categorie secondo assunzione alcol	
No (0 unità alcoliche/settimana)	196 (38,3%)
Saltuario (1-3 unità alcoliche/settimana)	167 (32,6%)
Moderato (4-6 unità alcoliche/settimana)	45 (8,8%)
Abituale (7-10 unità alcoliche/settimana)	94 (18,4%)
Forte (>10 unità alcoliche/settimana)	10 (2,0%)
Patologie	
Nessuna	475 (92,8%)
Gastrointestinale	17 (3,3%)
Cardiocircolatorio	15 (2,9%)
Altro (gota, ipotiroidismo, microematuria)	5 (1%)
Assunzione Terapia	
Nessuna	474 (93,1%)
Antipertensivi	16 (3,0%)
Inibitori di pompa protonica	8 (1,6%)
Statine	7 (1,4%)
Inibitori delle xantino-ossidasi	2 (0,4%)
Ormoni tiroidei	2 (0,4%)
Antidolorifici	1 (0,2%)

* = media (DS)

vitori abituali risultano avere un'età superiore a quella degli altri. In figura 1 sono riportati i grafici a scatole che illustrano le distribuzioni di MCV, GGT e CDT nei soggetti suddivisi per categoria di consumo di alcol etilico. Si osserva una generale tendenza all'aumento della mediana passando dal gruppo dei non bevitori a quello dei forti bevitori per tutti e tre i parametri, anche se l'aumento è decisamente più netto nel caso della CDT, dove la quasi totalità dei soggetti forti bevitori risulta avere un valore di CDT superiore al “cut off” di 1,3%. Altri superamenti del valore di “cut off” sono però osservati anche nelle rimanenti categorie di soggetti, in particolare nel gruppo dei bevitori abituali, e

Tabella 2 - Riassunto di alcune caratteristiche personali e dei parametri chimico-clinici nei soggetti indagati, suddivisi in categorie a diverso di consumo alcolico

Table 2 - Summary of selected personal characteristics and chemical/clinical parameters in the study subjects, divided according to the different categories of ethyl alcohol intake

Parametro (valori di normalità)	Parametri statistici	Non bevitore (N=196)	Bevitore saltuario (N=167)	Bevitore moderato (N=45)	Bevitore abituale (N=94)	Forte bevitore (N =10)	P per confronto tra gruppi
Età (anni)	Media (DS)	38,4 (7,5)	37,6 (7,5)	39,9 (7,6)	41,2 (7,1)	38,4 (10,3)	0,004
	Mediana	37	37	40	41	36	
	Minimo	23	24	26	27	24	
	Massimo	62	59	56	57	54	
Indice di massa corporea (kg ² /cm)	Media (DS)	26 (3,4)	25,9 (3,7)	25,9 (3,7)	26,5 (3,4)	26 (2,7)	0,351
	Mediana	25,4	25,3	25,3	26	26,4	
	Minimo	17,3	19,6	19,6	20,3	22,3	
	Massimo	38,4	40,1	39,1	42,5	31	
MCV (86-98 μm ³)	Media (DS)	86,76 (6,8)	87 (6,8)	88,7 (6,4)	88,4 (6,9)	93 (4,4)	<0,001
	Mediana	88,0	88,0	89,3	89,7	92,0	
	Minimo	58,5	60,3	64,5	60,0	88,9	
	Massimo	100,6	101	98,8	104	101	
AST (5-38 UI)	Media (DS)	24,04 (14,3)	24,2 (14,3)	25,31 (11,8)	23,4 (6,7)	29,6 (21,6)	0,787
	Mediana	21	22	22	22,5	27	
	Minimo	10	12	13	12	14	
	Massimo	181	166	76	40	88	
ALT (5-41 UI)	Media (DS)	31 (18,3)	31,7 (23,2)	38,7 (45,3)	32,3 (18)	35,1 (32,4)	0,734
	Mediana	25	27	29	29	24	
	Minimo	10	5	10	10	14	
	Massimo	126	247	302	113	121	
AST/ALT	Media (DS)	0,868 (0,29)	0,874 (0,36)	0,854 (0,34)	0,843 (0,3)	0,955 (0,27)	0,625
	Mediana	0,845	0,818	0,760	0,809	0,966	
	Minimo	0,381	0,327	0,209	0,106	0,529	
	Massimo	2,155	3,2	1,9	2,09	1,364	
GGT (5-66 UI)	Media (DS)	25,7 (17,9)	27,3 (22)	40,8 (32,7)	36 (30)	63 (81,7)	<0,001
	Mediana	21	21	29	28	41,5	
	Minimo	7	7	9	10	13	
	Massimo	158	187	163	214	290	
CDT (0-1,3%)	Media (DS)	0,68 (0,24)	0,72 (0,29)	0,74 (0,19)	0,90 (0,26)	1,71 (0,29)	<0,001
	Mediana	0,7	0,7	0,7	0,9	1,75	
	Minimo	0,2	0,3	0,3	0,4	1,2	
	Massimo	2,4	3,7	1,3	2,1	2,2	

questo potrebbe indicare una dichiarazione di assunzione di alcol inferiore al reale; altri valori superiori a 1,3% sono osservati però anche nelle cate-

rie di soggetti che non assumono o che assumono quantità modeste di alcol. Sebbene GGT e MCV mostrino mediane crescenti all'aumentare del con-

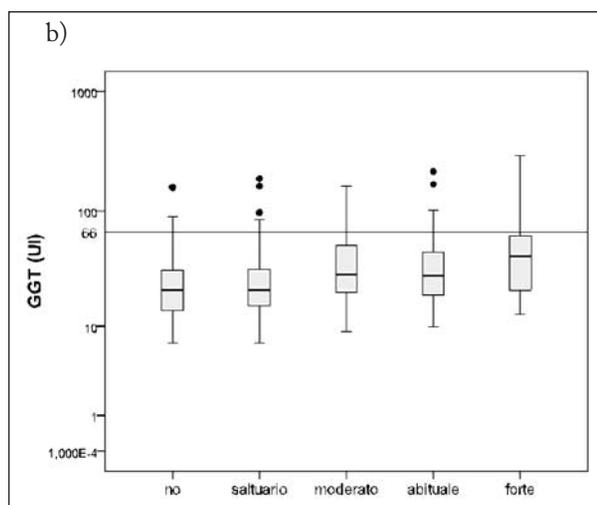
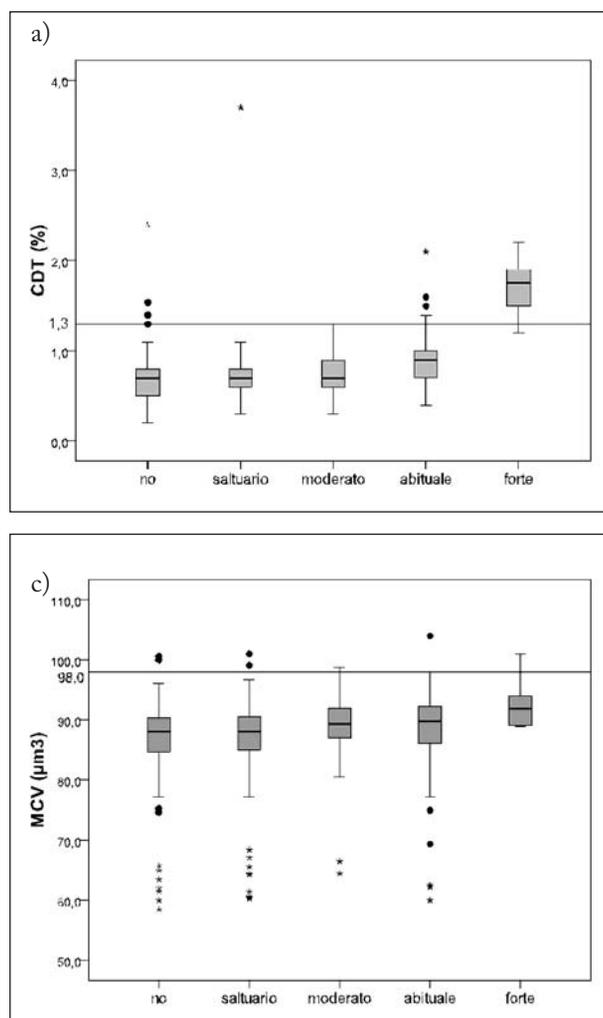


Figura 1 - Grafico a scatole per CDT (Figura 1a), GGT (1b), e MCV (1c), nei soggetti suddivisi in base alla categoria di assunzione di alcol etilico. Per ciascun parametro è riportato anche il valore superiore dell'intervallo di accettabilità, come linea continua intersecante l'asse delle ordinate

Figure 1 - Box plot of CDT (Figure 1a), GGT (1b), and MCV (1c) in the subjects, divided according to the different categories of ethyl alcohol intake. For each parameter the upper value of the normal range is reported as a line intersecting the axis of the ordinate

sumo di alcol, queste non superano il valore superiore dell'intervallo di accettabilità, anche nel caso dei forti bevitori; superamenti sporadici si osservano invece in quasi tutte le categorie.

In tabella 3 sono riportate i coefficienti di correlazione secondo Spearman tra alcune delle variabili indagate. Nell'effettuare questi calcoli l'assunzione di alcol è stata introdotta come variabile ordinale, attribuendo valore 0 alla categoria dei non bevitori e 4 a quella dei forti bevitori; analogamente l'abitudine al fumo di sigaretta per la quale è stato attribuito valore 0 ai non fumatori e 1 ai fumatori. Dall'osservazione dei dati si rileva che sia la CDT che la GGT sono in relazione positiva con tutte le altre variabili, ad esclusione del fumo di sigaretta e MCV. Le relazioni più forti si osservano tra CDT e

categoria di consumo di alcol ($\rho=0.343$), e CDT e GGT ($\rho=0.284$). MCV è in relazione positiva con tutte le altre variabili, incluso il fumo di sigaretta, ad esclusione dell'indice di massa corporea. Inaspettatamente non si osserva correlazione significativa tra MCV e GGT o CDT. Anche l'età del soggetto, analogamente alla CDT, è correlata positivamente con tutte le variabili, ad esclusione dell'abitudine al fumo di sigaretta. L'abitudine al fumo risulta invece correlata con quella di consumo alcolico, come probabile conseguenza di uno stile di vita.

Farmaci come confondenti della CDT

Sono stati confrontati i livelli di CDT nei soggetti che assumono farmaci con quelli con non as-

Tabella 3 - Coefficienti di correlazione secondo Spearman tra alcuni dei parametri indagati*Table 3* - Spearman's correlation coefficients in a selection of the study parameters

	Indice di massa corporea (kg ² /cm)	Fumatore (si/no)	Bevitore (categoria)	MCV (µm ³)	GGT (UI)	CDT (%)
Eta (anni)	0,191**	-0,044	0,105*	0,151**	0,255**	0,140**
Indice di massa corporea (kg ² /cm)		0,038	0,042	-0,002	0,347**	0,107*
Fumatore (si/no)			0,134*	0,159**	0,080	0,079
Bevitore (categoria)				0,164**	0,200**	0,343**
MCV (µm ³)					0,083	0,048
GGT (UI)						0,284**

* correlazione significativa con $p < 0.05$; ** correlazione significativa con $p < 0.001$

sumono farmaci e non si è trovata nessuna differenza significativa tra i due gruppi. La mancanza di un effetto significativo sulla CDT da parte dei farmaci è stata confermata anche considerando solo i soggetti in trattamento farmacologico e confrontando i livelli di CDT nelle diverse categorie di farmaci (tabella 1). In particolare non si osserva interferenza delle statine, nonostante alcuni autori hanno suggerito che questi farmaci possono influenzare l'attività metabolica epatica (23). Va sottolineato però che, vista l'esiguità dei soggetti in trattamento farmacologico (solo il 7% del campione), nonché la variegata tipologia di farmaci assunti nella nostra casistica, la potenza dei test statistici applicati è limitata.

Validità degli indicatori

Nella tabella 4 sono riassunti i valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo dei parametri chimico-clinici indagati nell' accertamento dell'abuso cronico di alcol etilico. La CDT è il parametro con le migliori caratteristiche: la sensibilità e la specificità sono risultate del 90% e del 98%, rispettivamente, il valore predittivo negativo del 99%, mentre la predittività positiva del 45%. GGT e MCV si confermano parametri con buona specificità, ma la cui sensibilità è medio-bassa. Gli altri parametri, ovvero ASL, ALT e il loro rapporto, risultano sensibilmente meno validi.

Il valore predittivo positivo indica che di tutti i campioni con CDT positiva, solo il 45% è realmente costituito da forti bevitori. Nel tentativo di

ottenere un test con valore predittivo positivo più elevato, si è ipotizzato un percorso diagnostico ulteriore e si sono valutate le prestazioni della combinazione di parametri CDT e GGT oppure CDT e MCV. Anche per queste combinazioni sono stati calcolati i parametri di validità che sono riportati in tabella 4. Questi parametri indicano che l'associazione porta solo a piccoli miglioramenti della capacità predittiva positiva, che passa al 50% per l'associazione tra CDT positiva e MCV e al 60% per l'associazione tra CDT positiva e GGT.

Tabella 4 - Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo dei parametri chimico-clinici indagati considerati singolarmente o in combinazione tra loro*Table 4* - Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of the chemical/clinical parameters considered singularly or in combination

	Sensibilità	Specificità	Valore predittivo positivo	Valore predittivo negativo
CDT	90%	98%	45%	99%
GGT	30%	93%	8%	98%
MCV	40%	91%	8%	99%
AST	10%	94%	3,7%	98%
ALT	20%	80%	2%	98%
CDT positiva +GGT	33%	82%	60%	60%
CDT positiva +MCV	40%	60%	50%	50%

DISCUSSIONE

Nel presente studio sono state confrontate le capacità dei marcatori biochimici alcol correlati di identificare i forti bevitori in una casistica di soggetti addetti al trasporto urbano; per la valutazione di validità sono state calcolate specificità, sensibilità, capacità predittiva positiva e negativa.

Una prima considerazione deve essere fatta relativamente alla esigua numerosità dei soggetti classificati come forti bevitori: solo 10 soggetti, ovvero il 2% della casistica indagata (tabella 1), quando le statistiche nazionali indicano una percentuale di consumatori, di sesso maschile, a rischio di circa il 20% nella fascia di età compresa tra i 18 e i 65 anni. Questo può essere dovuto, almeno in parte, alla presenza di una maggiore percentuale di soggetti con comportamenti virtuosi nella categoria degli addetti al trasporto pubblico urbano, come conseguenza di un'attenta e costante politica aziendale volta a sensibilizzare il personale addetto alla conduzione degli automezzi pubblici sul problema derivante dal consumo di sostanze alcoliche durante l'attività di guida (27).

Un'altra spiegazione della bassa percentuale di forti bevitori può essere legata ad un errore di informazione: bisogna infatti sottolineare che questa classificazione è stata elaborata sulla base della dichiarazione di assunzione di bevande alcoliche resa spontaneamente dal lavoratore in fase di visita periodica. Tenuto conto del fatto che l'abuso cronico di alcol è una situazione per la quale si prevede l'allontanamento temporaneo dalla mansione da parte del soggetto interessato, si può ritenere che, almeno in alcuni casi, le quantità di alcol dichiarate al medico competente possano rappresentare una sottostima delle quantità realmente assunte. Per tenere conto di questo, i criteri adottati nel presente studio per la classificazione dei soggetti nel gruppo dei forti bevitori sono stati più restrittivi rispetto a quelli comunemente adottati. In particolare sono stati assegnati nella categoria dei forti bevitori tutti i soggetti che hanno dichiarato il consumo di più di 10 unità alcoliche/settimanali. Il rapporto dell'osservatorio nazionale Alcol CNESPS dell'Istituto Superiore di sanità e il Centro OMS per la Ricerca sull'alcol, considera nella categoria a maggior

rischio tutti gli individui maschi che eccedano un consumo di 40 grammi di alcol/die (2-3 unità alcoliche), che significa da 14 a 21 unità alcoliche/settimana (27).

Queste considerazioni introducono la necessità di disporre di uno strumento anamnestico per valutare la assunzione di alcol già in fase di colloquio tra medico e lavoratore. Esistono numerosi questionari già validati in ambito internazionale per la raccolta di informazioni relative all'alcol dipendenza; tra questi l'AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*), il CAGE (*Cut down, Annoyed, Guilty, Eye opener*), il MALT (*Münich Alcoholism Test*), il MAST (*Michigan Alcoholism Screening Test*). Un'analisi di questi questionari nell'ottica del loro utilizzo nell'ambito della attività del medico competente ha però mostrato che questi sono strumenti utilizzabili per identificare situazioni di abuso significativo cronico, ma non per mettere in luce comportamenti "pericolosi" che non siano ancora sfociati in conclamata alcol-dipendenza. In particolare una limitazione è sembrata l'approccio troppo esplicito al problema dell'alcol dipendenza, con domande di facile aggiramento nel caso i soggetti non vogliano dichiarare le loro reali condizioni di abuso alcolico. Per questi motivi questi questionari non sono stati utilizzati nella raccolta anamnestica effettuata in questo studio. Più semplicemente, per una corretta classificazione del lavoratore come forte bevitore, sembra utile poter disporre di un questionario che raccolga in modo standardizzato informazioni quantitative sull'assunzione di bevande alcoliche, tenendo conto dei differenti contesti in cui l'assunzione di alcol può avvenire.

Confrontando la validità dei diversi indicatori di abuso cronico di alcol (tabella 4), la CDT è risultata il parametro più vantaggioso, con specificità e sensibilità di gran lunga superiori rispetto a quelle degli altri marcatori più tradizionali. Questi parametri sono risultati superiori o confrontabili a quelli riportati in altri studi recentemente pubblicati, che riportano valori tra 61 e 83% per la sensibilità e tra 85 e 98% per la specificità (1, 3, 11, 16, 18). È importante sottolineare che gli studi precedenti hanno reclutato soggetti nell'ambito dei centri per la disassuefazione all'alcol e rappresentano perciò casistiche di tipologia diversa rispetto a quella dei

lavoratori sani indagati in questo studio. Comunque questi studi, che si caratterizzano anche per la buona numerosità di soggetti indagati, concordano tutti nell'indicare nella CDT il marker con maggiore sensibilità e specificità. Tutti gli studi concordano nel concludere che la specificità è maggiore della sensibilità.

Un elemento critico della CDT è costituito dalla predittività positiva, che risulta essere del 45%; questo dato indica che meno della metà dei soggetti CDT positivi è effettivamente costituita da forti bevitori. Bisogna sottolineare che, mentre sensibilità e selettività sono indipendenti dalla prevalenza del fenomeno nella casistica indagata, la predittività positiva è funzione della prevalenza dei soggetti forti bevitori; di conseguenza, essendo la prevalenza nella nostra casistica solo del 2%, il valore predittivo positivo è risultato basso; una prevalenza superiore, ad esempio il 10%, avrebbe portato, a parità di sensibilità e specificità, all'identificazione dell'82% dei forti bevitori. In ogni caso, la bassa predittività positiva della CDT sottolinea la necessità di introdurre, in caso di CDT positiva, l'adozione ulteriori strumenti diagnostici.

Nel caso degli undici lavoratori classificati falsi positivi sono state controllate le cartelle cliniche e per tre di questi è stato possibile giustificare l'aumento di CDT sulla base di una patologia epatica (1 soggetto con anemia microcitica e trait talassemico, CDT pari a 1,4%, e uno con epatite steatosica, CDT 3,7%) e di abuso pregresso di alcol etilico in fase di regressione al momento dell'esecuzione del test (CDT pari a 1,3%). Per gli altri otto soggetti non è stato possibile identificare cause che possano spiegare la positività alla CDT pur in assenza di abuso di alcol etilico.

Nel tentativo di delineare un percorso diagnostico che riduca la presenza di falsi positivi la CDT è stata associata con GGT oppure MCV (tabella 4): l'associazione dei parametri ha portato ad ottenere un leggero miglioramento della predittività positiva che è arrivata al 60% per l'associazione CDT positiva e GGT. Visto il risultato insoddisfacente, si sono considerate altre possibilità. A questo scopo è stata effettuata una analisi della letteratura per identificare nuovi e promettenti marcatori biologici che potrebbero consentire di aumentare la speci-

fità nella identificazione dei soggetti forti bevitori. Di particolare interesse sembra essere l'etilglucoronide (EtG), un metabolita specifico derivato dalla coniugazione dell'etanolo con l'acido glucuronico. Questo è un indicatore di abuso recente, ma dato che presenta tempi di eliminazione significativamente più lunghi rispetto all'etanolo ematico, significative quantità di EtG sono state evidenziate nel siero e nelle urine dei soggetti che hanno consumato alcol etilico fino a 80 ore dall'ultima assunzione. Nella matrice cheratinica la determinazione di EtG consente anche di valutare in modo retroattivo (fino a 6 mesi) l'assunzione di alcol etilico. Tale indicatore, i cui dati preliminari indicano ottime sensibilità e specificità, necessita di ulteriori valutazioni per la definizione di valori di cut-off condizi (13, 14, 24).

I nostri risultati confermano che anche in ambito lavorativo, la CDT è il parametro più importante per la diagnosi dell'abuso cronico di alcol bevande alcoliche, ma indicano anche che la positività di questo indicatore non può essere assunta come certezza d'abuso. Si propone quindi l'adozione di ulteriori strumenti diagnostici quali un questionario specifico per la raccolta del consumo alcolico e, in caso di CDT positiva, di un test di secondo livello ad elevata specificità.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. ANTON RE, YOUNGBLOOD M: Factors affecting %CDT status at entry into a multisite clinical treatment trial: experience from the COMBINE Study. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 1878-1883
2. BANKS S, CATCHESIDE P, LACK L, et al: Low levels of alcohol impair driving simulator performance and reduce perception of crash risk in partially sleep deprived subjects. *Sleep* 2004; 27: s1063-s1067
3. BERGSTRÖM JP, HELANDER A: Clinical characteristics of carbohydrate-deficient transferrin (%disialotransferrin) measured by HPLC: sensitivity, specificity, gender effects, and relationship with other alcohol biomarkers. *Alcohol Alcohol* 2008; 43: 436-441
4. BERGSTRÖM JP, HELANDER A: HPLC evaluation of clinical and pharmacological factors reported to cause

- false-positive carbohydrate-deficient transferrin (CDT) levels. *Clin Chim Acta* 2008; *389*: 164-166
5. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato e le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Provvedimento 16/3/06 "Intesa in materia di individuazione delle attività lavorative che comportano un elevato rischio di infortuni sul lavoro ovvero per la sicurezza, l'incolumità o la salute dei terzi, ai fini del divieto di assunzione e di somministrazione di bevande alcoliche e superalcoliche, ai sensi dell'articolo 15 della legge 30 marzo 2001, n. 125. Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131"
 6. CONIGRAVE KM, DEGENHARDT LJ, WHITFIELD JB, et al: CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use; the WHO/ISBRA collaborative projects. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; *26*: 332-339
 7. CONSONNI D, PESATORI AC, BERTAZZI PA: Utilizzo di indicatori biologici in indagini epidemiologiche. In Alessio L, Bertazzi PA, Forni A, e coll (eds): *Il monitoraggio biologico dei lavoratori esposti a tossici industriali*. Pavia: PI-ME press, 2000: 291-314
 8. D.Lgs. 81/08 Decreto legislativo n. 81 del 9 aprile 2008 unico testo normativo in materia di salute e sicurezza delle lavoratrici e dei lavoratori
 9. DAWSON D, REID K: Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature* 1997; *338*: 235
 10. DAWSON D: Heavy drinking and the risk of occupational injury. *Accid Anal Prev* 1994; *26*: 655-665
 11. DILLIE KS, MUNDT M, FRENCH MT, FLEMING MF: Cost-benefit analysis of a new alcohol biomarker, carbohydrate deficient transferrin, in a chronic illness primary care sample. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; *29*: 2008-2014
 12. FLEMING MF, ANTON RF, SPIES CD: A review of genetic, biological, pharmacological, and clinical factors that affect carbohydrate-deficient transferrin levels. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; *28*: 1347-1355
 13. HANNUKSELA M, LIISANANTII M, NISSINEN A, SAVOLAINEN M: Biochemical markers of alcoholism. *Clin Chem Lab Med* 2007; *45*: 953-961
 14. HELANDER A, BOTTCHEM M, FEHR C, et al: Detection times for urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate in heavy drinkers during alcohol detoxification. *Alcohol* 2009; *44*: 55-61
 15. HELANDER A, ERIKSSON G, STIBLER H, JEPSSON J-O: Interference of transferrin isoform types with carbohydrate-deficient transferrin quantification in the identification of alcohol abuse. *Clin Chem* 2001; *47*: 1225-1233
 16. HIETALA J, KOIVISTO H, ANTTILA P, NIEMELA O: Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. *Alcohol* 2006; *41*: 528-533
 17. HOCK B, SCHWARZ M, DOMKE I, GRUNERT VP: Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), γ -glutamyltransferase (γ -GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005; *100*: 1477-1486
 18. JAVORS MS, JOHNSON BA: Current status of carbohydrate deficient transferrin, total serum sialic acid, sialic acid index of apolipoprotein J and serum beta-hexosaminidase as markers for alcohol consumption. *Addiction* 2003; *98*: s45-s50
 19. Legge n. 125 del 30 marzo 2001 "Legge quadro in materia di alcool e di problemi alcolcorrelati"
 20. LIPSCOMB HJ, CAMERON W, SILVERSTEIN B: Incident and recurrent back injuries among union carpenters. *Occup Environ Med* 2008; *65*: 827-834
 21. MUNDT MP, KRAUS CK, FLEMING MF: Potential Drug Interactions with the percent carbohydrate-deficient transferrin (%CDT) test, a new alcohol biomarker. *Pharmacotherapy* 2004; *24*: 831-837
 22. MURDOCH RJ: The Aliphatic Alcohols. In Goodman & Gilman's (eds): *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: Macmillan Publ Comp, 1985: 372-386
 23. ONUSKO E: Statins and elevated liver tests: what's the fuss? *J Fam Pract* 2008; *57*: 449-452
 24. PALMER RB: A review of the use of ethyl glucuronide as a marker for ethanol consumption in forensic and clinical medicine. *Semin Diagn Pathol* 2009; *26*: 18-27
 25. RIBOLDI L, BORDINI L: Abuso acuto e cronico di alcool e lavoro. *G Ital Med Lav Ergon* 2008; *30*: s56-s66
 26. SCAFATO E, GHIRINI S, GALLUZZO L, e coll: Alcol: i consumi a rischio e le tendenze del bere in Italia. Centro Collaboratore WHO per la Ricerca e la Promozione della Salute su Alcol e Problematiche Alcolcorrelate - Osservatorio Nazionale Alcol. CNESPS. Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma 2007. <http://www.iss.it>
 27. SCAFATO E, GHIRINI, GALLUZZO L, e coll: Consumi di alcool e impatto alcool correlato. Sintesi dell'intervento di Scafato E per la Conferenza Nazionale Alcol. Roma 20 e 21 ottobre 2008. Reperibile su: <http://www.solidarietasociale.gov.it/NR/rdonlyres/822BB684-1571-4BE3-AEA7-A670385DA939/0/211008InterventoScafato.pdf>
 28. STIBLER H, JAEKEN J: Carbohydrate deficient serum transferrin in a new systemic hereditary syndrome. *Arch Dis Child* 1990; *65*: 107-111
 29. WEBB GR, REDMAN S, HENNRİKUS DJ, et al: The relationship between High-Risk and Problem drinking and the occurrence of work injuries and related absences. *J Stud Alcohol* 1994; *55*: 443-446