

Determinazione di etilglucuronide in gruppi selezionati di soggetti: è sufficiente un unico livello decisionale?

Lucio Marchioro¹, Angela Trombin¹, Sara Toffolon¹, Paolo Angeli², Giorgia Miolo³, Mario Plebani¹

¹Servizio Medicina di Laboratorio e ²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera di Padova

³Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi, Padova

Caro Editore,

L'etilglucuronide (EtG) e l'etilsolfato (EtS) sono due metaboliti diretti della seconda fase del metabolismo non ossidativo dell'etanolo nell'uomo (1). Il primo si forma per l'azione dell'enzima UDP-glucuronosiltransferasi presente nella membrana mitocondriale, mentre il secondo si forma per opera di una solfotransferasi. Entrambi sono prodotti "minori" del metabolismo non ossidativo dell'etanolo, rappresentandone meno dello 0,5% del totale (1). Il termine "minore" non è però riferibile all'interesse per il significato clinico che questi due metaboliti possono offrire. Infatti EtG si sta sempre più imponendo all'attenzione degli specialisti di Tossicologia Clinica come indicatore del consumo alcolico. Questo metabolita, rilevabile nelle urine in modo dose-dipendente fino a 80 ore dopo l'eliminazione dell'etanolo dall'organismo, si colloca infatti tra i biomarcatori misurabili entro il medio periodo dall'assunzione alcolica e tra quelli che subiscono modifiche solo a seguito di un consumo alcolico prolungato nel tempo (2,3). Questo dosaggio sembra quindi particolarmente indicato per il monitoraggio di quei soggetti nei quali deve essere provata la totale astinenza dall'alcol.

La recente disponibilità di un immunodosaggio enzimatico per la misura quantitativa di EtG in campioni di urina ha visto aumentare il suo possibile utilizzo nel laboratorio clinico.

Obiettivo del nostro lavoro è stato quello di verificare il significato clinico della misura quantitativa dell'EtG, sia come indicatore di consumo di bevande alcoliche che nel monitoraggio dell'astinenza da alcol. Si avanzano inoltre alcune considerazioni relativamente sia a possibili livelli decisionali d'uso (in attesa di un comune consenso) che al tipo di referenziazione da impiegare, qualora codesto marcatore si rilevi utile (4).

Per questa sperimentazione sono stati selezionati campioni pervenuti al nostro servizio, ottenuti previo consenso informato. Alla nostra osservazione sono giunti campioni di urina appartenenti a:

1. alcolisti anonimi (n=14),
2. soggetti sottoposti al controllo delle Commissioni Mediche Patenti (di seguito identificate come Controllo Patente) (n=7, per un totale di 27 campioni),
3. pazienti in protocollo pre e post-trapianto di fegato (n=35),
4. tossicodipendenti risultati positivi alle sostanze d'abuso (n=34),
5. tossicodipendenti risultati negativi alle sostanze d'abuso e all'etanolo (n=20),
6. soggetti di controllo (n=31, di cui 10 maschi e 21 femmine).

In tutti i campioni di urina sono state eseguite le misure quantitative dell'etanolo (Roche Diagnostics) e dell'EtG (DRI-EtG EIA, Microgenics Corp.) applicati il primo su Modular P (Roche Diagnostics) e il secondo su iLab 650 (Instrumentation Laboratory).

I risultati ottenuti sono riassunti nella Tabella 1.

Tabella 1

Risultati di etilglucuronide (EtG) ottenuti per i diversi gruppi di soggetti studiati

		EtG (mg/L)		
	n	Media	DS	Intervallo
Alcolisti anonimi	14	0,069	0,079	0-0,256
Controllo patente	27 per 7 soggetti	0,021	0,034	0-0,120
"Follow-up" trapianto di fegato	35	0,056	0,071	0-0,265
Soggetti tossicodipendenti	34	7,53	14,7	0,046-68,9
Soggetti tossicodipendenti negativi	20	9,62	17,2	0,014-56,3
Gruppo di controllo maschi	10	9,79	16,0	0,044-45,9
femmine	21	0,211	0,420	0-1,12

Nell'ambito di questa indagine preliminare sembrano emergere alcune interessanti indicazioni che possono rappresentare argomento di discussione relativamente ad un appropriato utilizzo clinico della misura quantitativa di EtG. Innanzitutto, a prescindere dal valore di cutoff eventualmente considerato, l'espressione dei risultati dovrebbe essere di tipo numerico, e non di tipo "positivo/negativo", con eventuale scelta del risultato oltre il quale refertare con il simbolo ">".

Pur nei limiti numerici della casistica appartenente ad alcolisti anonimi, controllo patente e "follow-up" trapianto di fegato, ci sembra clinicamente utile l'impiego di un livello decisionale di 0,5 mg/L, come suggerito da alcuni Autori (4). Questo valore dovrebbe consentire infatti di discriminare tra un'esposizione accidentale a prodotti contenenti etanolo (farmaci, cibi, disinfettanti, colluttori, ecc.) e l'uso voluttuario di bevande alcoliche (5,6).

Più problematica appare l'interpretazione dei risultati di EtG riguardo i tossicodipendenti ed il gruppo di controllo. La scelta di un limite di 0,5 mg/L non sembrerebbe utile per la difficoltà di interpretazione del risultato. Questo limite potrebbe forse essere posto a 2,0 mg/L o più.

Per la popolazione tossicodipendente, la ricerca di un indicatore di abuso alcolico con tempi di rilevamento più lunghi rispetto a quelli dell'etanolo potrebbe essere utile per il "follow-up" dei soggetti in abuso alcolico associato a quello della cocaina. Ciò per l'aumentato rischio cardiovascolare che la contemporanea assunzione di alcol e cocaina comporta rispetto alla sola assunzione di cocaina (formazione di cocaetilene) (7-9).

Riguardo al gruppo di controllo, si segnala la differenza emersa tra i soggetti di sesso femminile e quelli di sesso maschile, quale probabile riflesso di un diverso comportamento o approccio all'alcol. E' soprattutto per quest'ultimo gruppo che un risultato di EtG diventa di difficile interpretazione e quindi di difficile utilizzazione a scopi clinici, specialmente se legata ai controlli nei luoghi di lavoro.

BIBLIOGRAFIA

1. Foti R, Fisher M. Assessment of UDP-glucuronosyltransferase catalyzed formation of ethyl glucuronide in human liver microsome and recombinant UGTs. *Forensic Sci Int* 2005;153:109-16.
2. Wurst FM, Skipper GE, Weinmann W. Ethyl glucuronide: the direct ethanol metabolite on the threshold from science to routine use. *Addiction* 2003;98:51-61.
3. Wojcik M, Hawthorne J. Sensitivity of commercial ethyl glucuronide (ETG) testing in screening for alcohol abstinence. *Alcohol Alcoholism* 2007;47:317-20.
4. Bottcher M, Beck O, Helander A. Evaluation of a new immunoassay for urinary ethyl glucuronide testing. *Alcohol Alcoholism* 2008;43:46-8.
5. Costantino A, Digregorio EJ, Korn W, et al. The effect of the use of mouthwash on ethyl glucuronide concentration in urine. *J Anal Toxicol* 2006;30:659-62.
6. Rohrig TP, Huber C, Goodson L, et al. Detection of ethyl glucuronide in urine following the application of Germ-X. *J Anal Toxicol* 2006;30:703-4.
7. Politi L, Zucchella A, Morini L, et al. Markers of chronic alcohol use in hair: comparison of ethyl glucuronide and cocaethylene in cocaine users. *Forensic Sci Int* 2007;172:23-7.
8. Wilson L, Jeromin J, Garvey L, et al. Cocaine, ethanol, and cocaethylene cardiotoxicity in an animal model of cocaine and ethanol abuse. *Acad Emerg Med* 2001;8:211-22.
9. Harris D, Everhart T, Mendelson J, et al. The pharmacology of cocaethylene in humans following cocaine and ethanol administration. *Drug Alcohol Dependence* 2003;72:169-82.