

NEKAJ LABORATORIJSKIH PREDLOGOV KOT POMOČ PRI DIAGNOSTICIRANJU SINDROMA ODVISNOSTI OD ALKOHOLA

Matej Kravos, Ivan Malešič***

1. OZNAČEVALCI ODVISNOSTI OD ALKOHOLA IN NJIHOVE KOMBINACIJE

Spremenjene laboratorijske vrednosti označevalcev se večinoma ne pojavljajo zgolj pri odvisnih od alkohola. Od do sedaj znanih označevalcev, ki imajo tudi praktično vrednost, je le transferin z zmanjšanim deležem ogljikovih hidratov (CDT) tisti, katerega vrednosti naj bi bile zvišane zgolj pri odvisnosti od alkohola.

Posamezne spremembe CDT v primerjavi z gama-glutamilttransferazo (GGT) in povprečnim volumnom eritrocita (MCV) so značilno občutljivejše v prid CDT, vendar ne dovolj, da bi jih lahko uporabljali kot presejalne teste.

Odkrivanje odvisnosti od alkohola z laboratorijskimi testi je vsekakor težavno. Pomembno je, da se določi več označevalcev odvisnosti od alkohola. Priporočajo se naslednji: GGT, alanin-aminottransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST), MCV in CDT. Sami smo ugotovili in dokazali tudi diagnostično pomembnost GLDH v serumu, za katero so bili dosedanja podatki nasprotujoči.

Upoštevati je treba, da se po vzpostavitvi abstinence CDT povrne v normalo v 2-3 tednih, GGT v 6-8 tednih in MCV v 3 mesecih. V 30 % bolnikov, ki so kronično uživali alkohol, pa se GGT, kljub abstinenci, ne povrne na izhodiščno aktivnost. GLDH se prične nižati takoj po prekinitvi pitja alkoholnih pijač, medtem ko GGT šele po 4 – 5 dneh.

Že leta 1984 je skupina strokovnjakov izdelala smernice za biokemično potrjevanje in izključevanje sindroma odvisnosti od alkohola. V raziskavo je bilo vključenih več kot 17 000 preiskovancev. Patološke vrednosti GGT, AST, MCV, kreatinina in sečnine so bile pri odvisnih od alkohola značilne v več kot 99,9 % v primerjavi z zdravimi abstinenti. Kljub temu je, v primeru diferencialne diagnostike, specifičnost patoloških vrednosti v primerjavi z ostalimi boleznimi premajhna. Zato so sestavljali več kombinacij označevalcev.

Z 85 % verjetnostjo so lahko trdili, da je nekdo odvisen od alkohola (zanesljivost) oziroma s 64 % verjetnostjo da ni (občutljivost), če sta bili **dve ali več** vrednosti sledeči:

* dr. Matej Kravos dr. med.; Psihiatrična bolnišnica Ormož, Ptujška c.33, 2270 Ormož.

** doc. dr. Ivan Malešič dipl. ing. biokem.; Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana.
Dr. Matej Kravos, dr. med. je bil na Univerzi v Ljubljani dne 30. 01. 2007 promoviran za doktorja medicinskih znanosti iz disertacije: Glutamat dehidrogenaza kot označevalec sindroma odvisnosti od alkohola. Mentor: doc. dr. Ivan Malešič, somentor: prof. dr. Miloš F. Kopal.

GGT	zvišan
AST	zvišan
ALT	zvišan
MCV	zvišan
kreatinin	enak ali nižji od 66,3 $\mu\text{mol/l}$

S 96 % verjetnostjo lahko trdimo, da nekdo ni odvisen od alkohola (zanesljivost) oziroma da je 50 % (občutljivost), če so **do tri** vrednosti izven sledečih meja:

GGT	nižji od najvišje referenčne vrednosti
AST	nižji od najvišje referenčne vrednosti
MCV	nižji od najvišje referenčne vrednosti
kreatinin	višji od 66,3 $\mu\text{mol/l}$
sečnina	višja od 5,0 mmol/l

Kadar želimo zanesljivo ločiti med odvisnimi od alkohola in ostalimi bolniki pa lahko s 86 % verjetnostjo potrdimo (občutljivost) in s 87 % zanikamo odvisnost, če je **vsaj pet** vrednosti sledečih:

GGT	enak ali višji od 0,92 $\mu\text{kat/l}$ (moški) oz. 0,63 $\mu\text{kat/l}$ (ženske)
AST	enak ali višji od 0,58 $\mu\text{kat/L}$ (moški) oz. 0,52 $\mu\text{kat/L}$ (ženske)
AST/ALT	enako ali večje od 0,63
MCV	enak ali višji od 89 fl
kreatinin	enak ali nižji od 70,7 $\mu\text{mol/l}$
sečnina	enaka ali nižja od 6,4 mmol/l (12,13).

V novejših raziskavah številni avtorji domnevajo, da nove kombinacije testov za ugotavljanje prekomernega uživanja alkohola zvišujejo občutljivost, a znižujejo specifičnost. Posebno pomembna je skupna uporaba CDT in GGT, saj sta medsebojno neodvisna in povezana z odvisnostjo od alkohola. Njuna skupna uporaba zagotavlja diagnostično specifičnost.

Kombinacija CDT in GGT ima višjo občutljivost in specifičnost pri ljudeh, ki pijejo več kot 60 g (6 enot) alkohola dnevno. Verjetnost zanesljive potrditve odvisnosti od alkohola je višja kot pri vrednotenju samo posameznega označevalca. Kombinacija CDT in GGT ima 90 odstotno občutljivost za kontrolo abstinence v zadnjih 30 dneh, medtem ko bi naj ponovno zvišanje vrednosti MCV upoštevali pri recidivih po daljših obdobjih abstinence.

Vrednosti CDT v kombinaciji s samoocenjevalnimi lestvicami Michigan Alcohol Screening Test (MAST) in Cut-down, Annoyed, Guilt, Eye-opener test (CAGE) so dovolj občutljive, da bi jih lahko uporabljali kot presejalni test.

Po 15 letih zlorabe je merjenje aktivnosti ADH in GGT tudi učinkovit diagnostični in terapevtski označevalec odvisnosti od alkohola.

Vendar so zaključki velikokrat nasprotujoči, kar je odvisno tudi od zahtev, ali naj bosta oba označevalca pozitivna, oz. kako vrednotiti lažno pozitivne in lažno negativne rezultate. Odstopanja so velika.

2. DIAGNOSTIČNI POMEN AKTIVNOSTI GLDH

Po navedbah nekaterih avtorjev, predvsem pa na osnovi lastnih raziskav, je GLDH kot označevalec zlorabe alkohola veliko bolj občutljiv in specifičen od GGT, saj ga odlikuje nagel padec aktivnosti po prenehanju uživanja alkohola. GLDH je v visoki korelaciji z aktivnostjo drugih encimov, ki so označevalci jetrnih poškodb. Aktivnost GLDH v serumu se, po prenehanju pitja, povprečno zmanjša za 35,8% (mediana) oz. povprečna aktivnost se v 24 urah zmanjša na 80,76 % prvotne in na 31,99 % po 7 dneh. Avtorji, ki so navajali nasprotujoče si aktivnosti GLDH odvisnih od alkohola in njeno nezanesljivost za dokazovanje alkoholne okvare jeter, niso upoštevali hitre kinetike padanja aktivnosti GLDH po prekinitvi pitja alkohola, oseb odvisnih od alkohola. Med kroničnimi jetrnimi obolenji je njena aktivnost zvišana le pri kronični biliarni cirozi.

3. NAMESTO REZULTATOV

3.1. Specifičnost in občutljivost označevalcev pri kontrolnih osebah in preiskovancih

Ugotovili smo, da je najvišja specifičnost aktivnosti GLDH v serumu le nekoliko manjša pa pri AST. Aktivnosti obeh encimov sta povezani, ker izhajata iz mitohondrijev po verjetno enakem mehanizmu, del pa se ju nahaja tudi v citosolu.

Visoko občutljivost MCV zniža nizka specifičnost, medtem ko ima GLDH v serumu najvišjo specifičnost (tabela 5.1.).

Občutljivost kinetike GLDH v serumu v prvih 24 urah je najvišja in narašča še teden dni, a počasneje od AST v drugi polovici tedna (tabela 5.2.).

3.2. Kombinacije označevalcev

Za odločanje o laboratorijskem diagnosticiranju odvisnosti od alkohola smo preverjali posamezne kombinacije označevalcev. Zajetih je bilo 196 kontrolnih oseb (od 245), za katere smo imeli vse podatke in 180 preiskovancev (od 238), za katere smo imeli vse podatke ob vseh treh odvzemih vzorcev (24 ur oz. 7 dni po prvem odvzemu ob sprejemu v bolnišnico). Upoštevani so sledeči označevalci: GGT, AST, MCV in GLDH v serumu vseh kontrolnih oseb ter CDT, GGT, AST, MCV in GLDH v serumu preiskovancev, padec aktivnosti GLDH v serumu med 1. in 2. ter 1. in 3. odvzemom in padec aktivnosti AST v serumu med 1. in 2. ter 1. in 3. odvzemom. Upoštewane so bolezenske aktivnosti/vrednosti označevalcev. Kot bolezenska je upoštevana pozitivna razlika med dvema odvzemoma za GLDH v serumu ali med dvema odvzemoma za AST (oziroma znižanje aktivnosti). Diagnostično uporabne smo določili kombinacije, kjer je najmanj eden od označevalcev bolezenski oz. najmanj dva pri kombiniranju treh označevalcev. Izračunali smo specifičnost kombinacij [(kontrolne osebe brez patoloških označevalcev) x 100 / vse kontrolne osebe] in občutljivost kombinacij [(preiskovanci z 2 patološkima označevalcema + preiskovanci z 1 patološkim označevalcem) x 100 / vsi preiskovanci] oz. [(preiskovanci s 3 patološkimi označevalci + preiskovanci z 2 patološkima označevalcema) x 100 / vsi preiskovanci].

3.2.1. Kombinacije dveh označevalcev

Med kombinacijami dveh označevalcev ima najvišjo specifičnost (82,65 %) kombinacija aktivnosti GLDH in AST. V ostalih je nižja, zato je določanje specifičnosti kombinacij brezpredmetno, saj so nižje kot specifičnosti posameznih označevalcev (tabela 5.3.).

Pri kombiniranju dveh označevalcev ob enkratnem odvzemu vzorcev so kombinacije CDT in MCV, MCV in GGT, AST in MCV ter GLDH in MCV z več kot 90 odstotno občutljivostjo najbolj zanesljive, če smo postavili pogoj, da je vsaj eden od označevalcev nad referenčnimi. Ostale kombinacije so manj zanesljive (tabela 5.4.).

Pri kombiniranju dveh označevalcev in dveh odvzemih vzorcev, v presledku 24 ur, ima kombinacija enkratnega določanja GGT in razlike serumske aktivnosti GLDH z 97,78 % visoko občutljivost. Pomembno izstopa še kombinacija enkratnega določanja MCV in kinetike AST, saj predstavljata visoko patognomoničnost nad 95 %. Navedene so še ostale kombinacije z več kot 90 odstotno občutljivostjo (tabela 5.5.).

Pri kombiniranju dveh označevalcev in dveh odvzemih vzorcev, v presledku 7 dni, imata kombinaciji enkratnega določanja MCV in razlike serumske aktivnosti AST oziroma GLDH v serumu v 97,22 % primerov vsaj en označevalec bolezenski, pri čemer je prva kombinacija ugodnejša, ker ima več dvojnih bolezenskih označevalcev. Kombinaciji enkratnega določanja GGT s kinetikama GLDH oz. AST sta mejno patognomonični. Navedene so še ostale kombinacije z več kot 90 odstotno občutljivostjo (tabela 5.6.).

Kombinacije enkratnega določanja MCV z razlikami aktivnosti GLDH oz. AST so za prvih 24 ur bolj občutljive, kot z razmaki na 7 dni. Vendar so slednje, kljub nekoliko nižji občutljivosti, bolj zanesljive. AST lahko izvira tudi iz drugih tkiv in ne samo iz jeter, zato je GLDH bolj specifičen in boljši označevalec.

3.2.2. Kombinacije treh označevalcev

Pri kombiniranju treh označevalcev ob enkratnem odvzemu vzorcev je kombinacija MCV, GGT in CDT z 82,22 % najbolj občutljiva, če smo postavili pogoj, da sta vsaj dva od označevalcev nad referenčnimi vrednostmi (tabela 5.7.)

Če kombiniramo tri označevalce na osnovi dveh odvzemov vzorcev, ima kombinacija enkratnega določanja MCV in CDT ter razlike serumske aktivnosti GLDH (med prvim odvzemom in po 24 urah) po vsaj dva bolezenska označevalca v 83,89 % primerov. Navedene so še ostale kombinacije z več kot 80 odstotno občutljivostjo, ki pa se medsebojno neznatno razlikujejo (tabela 5.8.).

Če kombiniramo tri označevalce na osnovi dveh odvzemov vzorcev, imata kombinaciji MCV z razlikama serumskih aktivnosti AST oz. GLDH ter MCV, CDT in razlika aktivnosti AST (med prvim odvzemom in po 7 dneh) po vsaj dva bolezenska označevalca v 88,33 % primerih, pri čemer je prva kombinacija ugodnejša, ker ima več trojnih bolezenskih označevalcev. Navedene so še ostale kombinacije z več kot 80 odstotno občutljivostjo (tabela 5.9.).

Kombinacije z tremi označevalci (dva ob enkratnem odvzemu krvi in ena s kinetiko) dosegajo visoke, vendar nižje občutljivosti, kot kombinacije z dvema.

3.3. Odločitveni model za pomoč pri diagnosticiranju sindroma odvisnosti od alkohola (algoritem odločanja in ukrepanja)

Odločitveno drevo je bilo zgrajeno na osnovi učne množice kontrolnih oseb in preiskovancev (n=483), ki je vsebovala 2/3 naključno izbranih vzorcev (n=322) iz originalne baze podatkov. Preostalih 161 vzorcev se je uporabilo za testiranje izgrajenega modela. Vsaka od oseb je bila opisana s tremi označevalci: GLDH, MCV in GGT, od tudi še možnih AST in ALT, ki so bili zajeti v bazi podatkov, a za to drevo niso bili izbrani.

Odločitveno drevo se je izkazalo kot zelo uspešno za klasifikacijo odvisnih od alkohola in oseb, ki niso odvisne, saj je vzorce iz testne množice klasificiralo s 84,5 % natančnostjo. Natančneje: natančnost klasifikacije odvisnih od alkohola (senzitivnost) na testnih primerkih je bila 79,3 %, natančnost klasifikacije oseb, ki niso odvisne od alkohola (specifičnost) pa 90,5 %.

Vodilni atribut je prva meritev MCV, vrednost, ki se je izkazala za zelo pomembno. Vendar je pri vrednotenju potrebna previdnost zaradi nizke specifičnosti MCV. Zato so potrebni dodatni diagnostični koraki pred postavitvijo biokemične osnove odvisnosti od alkohola, zlasti v smislu diferencialne diagnostike visokih vrednosti MCV. Nadaljnji potek je prikazan v tabeli 5.10.

4. RAZPRAVA

Stamm je do sedaj poskušal najbolj sistematično najti primerno kombinacijo označevalcev, s katero bi bilo mogoče z veliko verjetnostjo potrjevati odvisnost od alkohola. Bolj uspešen je bil pri izključevanju kot pri dokazovanju. Salaspuro se je bolj posvetil metaanalizam, a s podobnim uspehom. Žajel je vse kontrolne osebe ne glede na ostale laboratorijske označevalce, tako kot Stamm.

V naši raziskavi je imela za dokazovanje zdravih kombinacija AST in GLDH v serumu z več kot 82 % največjo specifičnost, ki pa je nižja od specifičnosti posameznih označevalcev. Pri preiskovancih so najvišjo občutljivost dosegle kombinacije z MCV in aktivnostjo jetrnih encimov, ko sta vključena dva različna organska sklopa. Najvišjo občutljivost dosega kombinacija CDT in MCV s 93,89 %, ki pa je ni mogoče primerjati s kontrolnimi osebami zaradi pomanjkanja podatkov, ker pri kontrolnih osebah, zaradi omejenih sredstev, nismo določali CDT. MCV je pri diagnosticiranju lahko pomemben nespecifičen označevalec, ker je v sestavi vseh najboljših kombinacij.

Pri kombiniranju dveh označevalcev in upoštevanju kinetike so se kot najbolj zanesljive izkazale kombinacije MCV, ki se zelo počasi vrača v referenčno območje in GLDH v serumu, ki s svojim hitrim upadanjem aktivnosti dopolnjuje diagnostično vrednost. Prijemališči sta dva različna in neodvisna organska sistema. Občutljivost je v primeru MCV in kinetike GLDH v serumu po tednu dni 97,22 % in s tem patognomonična za odvisnost od alkohola. Podobno visoko občutljivost dosega še kombinacija MCV z GLDH v serumu po 24 urah, a ni tako zanesljiva, predvsem zaradi nižje občutljivosti kinetike GLDH v serumu na 24 ur v primerjavi na 7 dni in velikega deleža preiskovancev, pri katerih se aktivnost po 24 urah ni znižala. Visoko občutljivost dokazuje tudi velik del kombinacij z vsaj enim patološkim označevalcem od dveh v več kot 90 % osebkov.

Pri tem lahko kombinacije MCV in kinetike GLDH v 24 urah oz. kinetike AST v 24 urah ter MCV in kinetiko GLDH v 7 dneh oz. kinetiko AST v 7 dneh, uporabimo kot patognomonične.

V kombinaciji MCV in kinetika AST po 7 dneh je imelo 72,22 % preiskovancev patološka oba označevalca, v kombinaciji MCV in kinetika GLDH v serumu po 7 dneh pa 70 %, vendar zaradi nespecifičnosti AST priporočamo uporabo bistveno bolj specifične GLDH.

Pri kombiniranju s tremi in več označevalci ocenjujemo, da je občutljivost dokazovanja visoka, posebno kadar je vključena kinetika aktivnosti po prenehanju pitja alkohola in je dobra že s preverjanjem 24 ur po prvem določanju. Vključevanje sprememb aktivnosti predvsem GLDH v serumu in AST bi lahko bila učinkovita pomoč v odkrivanju oseb, odvisnih od alkohola v vsakodnevni praksi.

Odločitveni model drevesa, ki smo ga izbrali za pomoč pri diagnosticiranju sindroma odvisnosti od alkohola, je iz celotne baze podatkov med več milijoni možnosti izbral tudi vrednosti/aktivnosti MCV, GGT in GLDH v serumu. Da uporabimo to odločitveno drevo, smo se odločili, ker je enostavno, pregledno in za izvedbo cenovno sprejemljivo. Odločitveno drevo se je izkazalo kot uspešno, saj je ustvarilo model s 84,5 % natančnostjo. Specifičnost je bila visoka z več kot 90 %, medtem ko je bila občutljivost skoraj 80 %. Model je zanesljiv in enostaven, ker sloni le na treh označevalcih. Kvalitetno pa odločitveno drevo ponuja drugačen pristop in odstopa od utečene prakse, saj ne sloni na splošno sprejetih ali postavljenih referenčnih vrednostih/aktivnostih, ampak ima lastne meje in kriterije na osnovi dobljenih podatkov vseh kontrolnih oseb in preiskovancev. Pri uporabi je zato pomembna diferencialno diagnostična previdnost in izključitev morebitnih drugih vzrokov za npr. zvišane vrednosti MCV. Vsi trije označevalci so za uporabo dostopni in ekonomsko ugodnejši od drugih, npr. CDT. Visoka natančnost omogoča uporabo klasifikacijskega modela tudi v praksi, kot eno od metod za pomoč pri odločanju in ugotavljanju sindroma odvisnosti od alkohola, seveda ob upoštevanju izključitvenih kriterijev za GLDH (akutna desnostranska odpoved srca, septični šok, obstruktivna zlatenica, huda odpoved pljuč, akutni virusni hepatitis, huda akutna zastropitev in hipovolemični šok) in ob diferencialno diagnostični previdnosti pri zvišanih vrednostih MCV.

Eden od bistvenih diagnostičnih kriterijev za postavitev odvisnosti od alkohola je čas. Tudi za spremembo fizioloških mehanizmov v bolezenske je čas pomemben. Menimo, da je v primeru ugotavljanja zlorabe alkohola dimenzija časa zapostavljena. Verjetno tudi zaradi manjše možnosti nadzоровanja prekinitve pitja, saj je za GGT potrebnih vsaj 5 dni oz. za CDT 14 dni, medtem ko na osnovi akutne vinjenosti ni moč soditi o odvisnosti od alkohola. GLDH v serumu je iz časovnega vidika idealen označevalec, ker se aktivnost znižuje (serum) le pri odvisnih od alkohola in to takoj oz. hitro po prenehanju pitja, ter sprememba traja dovolj dolgo.

V kontroli abstinence sta za sedaj dokazano najbolj uporabna GGT in CDT, medtem ko bo morebitno uporabnost zvišanja aktivnosti GLDH kot označevalca prekinitve abstinence potrebno še raziskati. Preiskave GGT, AST, ALT, ADH, MCV in GLDH v serumu so enostavne, učinkovite in bistveno cenejše od CDT in nekaterih novejših, še ne v splošnem sprejetih testov.

Kratice:

ALT – alanin-aminotransferaza, AST – aspartat-aminotransferaza, CAGE – Cut-down, Annoyed, Guilt, Eye-opener test, CDT – transferin z zmanjšanim deležem ogljikovih hidratov, DSM – Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, GGT – gama-glutamilttransferaza, MCV – povprečni volumen eritrocita, MAST – Michigan Alcohol Screening Test, MKB – Mednarodna klasifikacija bolezni.

Literatura je na voljo pri dr. Mateju Kravosu.

Tabele

Tabela 5.1. Specifičnosti in občutljivosti označevalcev pri kontrolnih osebah in preiskovancih

Označevalci	Specifičnost kontrolne osebe	Občutljivost 1. meritev preiskovanci	Občutljivost 2. meritev preiskovanci	Občutljivost 3. meritev preiskovanci
MCV	71,7%	87,2%	/	/
AST	89,3%	68,9%	61,8%	34,9%
ALT	86,1%	55,5%	50,0%	40,1%
GGT	84,9%	77,3%	75,9%	72,9%
GLDH S	89,8%	65,5%	53,0%	34,4%

Tabela 5.2. Specifičnosti kinetik označevalcev pri preiskovancih

Označevalci	Občutljivost I-II	Občutljivost I-III
GLDH S	76,29%	81,25%
AST	68,10%	83,33%

Opomba: I = prvi odvzem, II = drugi odvzem, III = tretji odvzem

Tabela 5.3. Kombinacije dveh označevalcev pri vseh kontrolnih osebah (n=196)

Označevalec	Št. kontr. oseb z 2 patol. označ.	Št. kontr. oseb z 1 patol. označ.	Št. kontr. oseb z 0 patol. označ.	Specifičnost kombinacije
GLDH-S, AST	10	24	162	82,65
GGT, AST	9	35	152	77,55
GLDH-S, GGT	12	41	143	72,96
AST, MCV	6	64	126	64,29
GLDH-S, MCV	7	64	125	63,78
GGT, MCV	10	67	119	60,71

Tabela 5.4. Kombinacije dveh označevalcev pri preiskovancih (n=180)

Označevallec	Št. preiskovancev z 2 patol. označ.	Št. preiskovancev z 1 patol. označ.	Št. preiskovancev z 0 patol. označ.	Občutljivost kombinacije
CDT,MCV	112	57	11	93,89
GGT, MCV	129	35	16	91,11
AST, MCV	113	50	17	90,56
GLDH-S, MCV	107	55	18	90,00

Tabela 5.5. Kombinacije dveh označevalcev (s kinetiko na 24 ur) pri preiskovancih (n=180)

Označevallec	Št. preiskovancev z 2 patol. označ.	Št. preiskovancev z 1 patol. označ.	Št. preiskovancev z 0 patol. označ.	Občutljivost kombinacije
MCV, GLDH-S I-II	114	52	4	97,78
MCV, AST I-II	107	64	9	95,00
GGT, GLDH-S I-II	105	63	12	93,33
GGT, AST I-II	94	73	13	92,78
CDT, GLDH-S I-II	97	67	16	91,11
AST, GLDH-S I-II	94	68	18	90,00
GLDH, AST I-II	75	87	18	90,00

I = prvi odvzem, II = odvzem

Tabela 5.6. Kombinacije dveh označevalcev (s kinetiko na 7 dni) pri preiskovancih (n=180)

Označevallec	Št. preiskovancev z 2 patol. označ.	Št. preiskovancev z 1 patol. označ.	Št. preiskovancev z 0 patol. označ.	Občutljivost kombinacije
MCV, AST I-III	130	45	5	97,22
MCV, GLDH-S I-III	126	49	5	97,22
GGT, AST I-III	118	52	10	94,44
GGT, GLDH-S I-III	114	56	10	94,44
CDT, AST I-III	107	63	11	93,89
AST I-III, GLDH-S I-III	131	34	15	91,67
GLDH-S, AST I-III	101	62	17	90,56

I = prvi odvzem, III = tretji odvzem

Tabela 5.7. Kombinacije treh označevalcev pri preiskovancih (n=180)

Označevalec	Št. preisk. s 3 pat. označ.	Št. preisk. z 2 pat. označ.	Št. preisk. z 1 pat. označ.	Št. preisk. z 0 pat. označ.	Občutljivost kombinacije
MCV, GGT, CDT	98	50	25	7	82,22
MCV, GGT, GLDH-S	102	38	25	15	77,78
MCV, GLDH-S, CDT	85	57	32	8	77,78

Tabela 5.8. Kombinacije treh označevalcev (s kinetiko na 24 ur) pri preiskovancih (n=180)

Označevalec	Št. preisk. s 3 pat. označ.	Št. preisk. z 2 pat. označ.	Št. preisk. z 1 pat. označ.	Št. preisk. z 0 pat. označ.	Občutljivost kombinacije
MCV,CDT, GLDH-S I-II	86	65	28	1	83,89
GGT, MCV, GLDH-S I-II	99	51	29	1	83,33
GGT, MCV, GLDH-S I-II	90	60	26	4	83,33
MCV, GLDH-S, AST I-II	72	78	29	1	83,33
MCV, AST I-II, GLDH-S I-II	72	78	29	1	83,33
MCV, CDT, AST I-II	80	68	28	4	82,22

I = prvi odvzem, II = odvzem

Tabela 5.9. Kombinacije treh označevalcev (s kinetiko na 7 dni) pri preiskovancih (n=180)

Označevalec	Št. preisk. s 3 pat. označ.	Št. preisk. z 2 pat. označ.	Št. preisk. z 1 pat. označ.	Št. preisk. z 0 pat. označ.	Občutljivost kombinacije
MCV, AST I-III, GLDH I-III	114	45	19	2	88,33
MCV, CDT, AST I-III	95	64	18	3	88,33
GGT, MCV, GLDH I-III	111	44	22	3	86,11
GGT, MCV, GLDH I-III	107	48	22	3	86,11
MCV,CDT, GLDH I-III	94	61	23	2	86,11

I = prvi odvzem, III = tretji odvzem

Tabela 5.10. Odločitveni model za pomoč pri diagnosticiranju

Korak	vrednost označevalca	ugotovitev
1. če je	MCV > 111,0 fL	odvisen od alkohola
2. če je	MCV ≤ 92,0 fL	ni odvisen od alkohola
3. če je	MCV >92,0 in <111,0 fL	preveri GLDH
4. če je	GLDH > 167,75 nkat/L	odvisen od alkohola
5. če je	GLDH ≤ 167,75 nkat/L	preveri GGT
6. če je	GGT > 0,86 μkat/L	odvisen od alkohola
7. če je	GGT < 0,86 μkat/L	ni odvisen od alkohola

Pri vsakem od navedenih korakov oseb, ki izpolnijo pogoj, pri nadaljnih odločitvah več ne upoštevamo.