



L'abuso alcolico: un rischio persistente e prevenibile di anomalie congenite

P. BAUMANN¹, C. SCHILD², R.F. HUME³, R.J. SOKOL⁴

ALCOHOL ABUSE – A PERSISTENT PREVENTABLE RISK FOR CONGENITAL ANOMALIES

P. Baumann¹, C. Schild², R.F. Hume³, R.J. Sokol⁴

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Hutzel Women's Hospital, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA

²Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University Lübeck, Lübeck, Germany

³Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Reproductive Genetics, Hutzel Women's Hospital, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, C.S. Mott Center for Human Growth and Development, Detroit, Michigan, USA

Int. J. of Gynecol. and Obstet. 95: 66-72, 2006
0020-7292/\$ - see front matter

© 2006 International Federation of Gynecology and Obstetrics

Introduzione

La sindrome alcolica fetale (FAS, *Fetal Alcohol Syndrome*) consiste in una combinazione di anomalie facciali (ipoplasia mascellare e mandibolare), limitazione della crescita e anomalie a carico del sistema nervoso centrale, tipicamente associate ad abuso alcolico o dipendenza dall'alcool della madre e a notevole esposizione prenatale. I bambini che non presentano l'intera sindrome possono mostrare invece anomalie anatomiche isolate, ma tipicamente mostrano, insieme alla FAS, tutta una serie di anomalie neurocomportamentali che costituiscono le componenti dei disturbi dello spettro fetale alcolico (FASD, *Fetal Alcohol Spectrum Disorders*) (1). In mancanza di studi di incidenza su vasta scala, si stima che la frequenza della FAS sia dell'ordine dell'1-4,8‰, essendo quindi una causa di ritardo

mentale più frequente della sindrome di Down (2). L'insieme delle donne in età riproduttiva con potenzialità di concepimento è di circa l'8%; il 50-80% delle gestanti non ha programmato la gravidanza (3, 4), il che indica che l'esposizione prenatale all'alcool può continuare a essere una fonte di anomalie congenite. Attingendo a un grande database perinatale statale, l'obiettivo del nostro studio è stato quello di determinare l'effetto di un fattore di rischio del tutto prevenibile, l'esposizione intrauterina all'alcool, sulla incidenza e la natura delle anomalie congenite.

Materiali e metodi

È stato utilizzato il database perinatale dello stato tedesco dello Schleswig-Holstein relativo agli anni 1991-1997, contenente la documentazione riguardo a 170.258 gravidanze singole. I dati sono stati raccolti prospetticamente al tempo del ricovero per il parto. Nel rilevare i dati sull'anamnesi e sull'esame obiettivo della

madre, queste informazioni, al pari di altre attinenti già registrate in un opuscolo di assistenza prenatale, sono state trasferite in modo corrispondente in una scheda di raccolta dati, divisa in 5 sezioni: caratteristiche socio-demografiche materne, decorso della gravidanza, inclusi i fattori di rischio; caratteristiche del parto, comprese le indicazioni per il parto chirurgico; caratteristiche del neonato, tra cui eventuali anomalie congenite, e complicanze materne nel postpartum.

La sezione sul decorso della gravidanza consentiva l'ingresso di fino a 9 fattori di rischio ostetrici, incluso l'*abuso*. L'*abuso* era presente se la donna rispondeva "sì" alla domanda: "Ha bevuto alcoolici durante la gravidanza?", "Più di 3-4 bicchieri di birra (300 mL/bicchiere) o di 2 bicchieri di vino (400 mL) al giorno?". In questa popolazione, durante il periodo di tempo dello studio, l'uso di droghe ricreative diverse dall'alcool era trascurabile (5). Le abitudini alcoliche del padre non venivano registrate. Il numero di sigarette fumate al giorno durante la gravidanza era registrato, nello studio, quale variabile dicotomica: \leq e >10 sigarette/die.

La sezione neonati permetteva l'ingresso di codici a due cifre per un totale di 44 item riguardanti la salute del neonato. Questi comprendevano tutte le diagnosi dell'*International Classification of Disease-9* (ICD-9), sezione 14 (ICD-9 740-759), ad es., "27" per "anencefalia" (ICD-9 740).

I dati sono stati analizzati usando lo SPSS 13.0, come segue: primo, le malformazioni erano incluse in una variabile uniforme "malformazione". L'analisi bivariata mediante tavole di contingenza era eseguita con "malformazione" e un set di 52 fattori di rischio ostetrici comunemente riconosciuti, elencati nel foglio di raccolta dati perinatali, tra cui *abuso*. Le singo-

le malformazioni erano soggette alla stessa procedura. Secondo, quei fattori ostetrici associati con "malformazioni complessive" o malformazioni singole a un livello di probabilità di $P < 0,1$, che chiaramente precedevano l'organogenesi, erano successivamente inclusi in un'analisi di regressione logistica per le malformazioni combinate e singole (vedi legenda della Tabella 2); erano escluse le variabili che potevano coesistere o essere il risultato di un'anomalia (ad es., malpresentazione). Impiegando la correzione di Bonferroni, gli *odds ratio* (OR) aggiustati quali misure di associazione tra consumo di alcool e anomalia congenita sono stati determinati sia nell'insieme delle donne che separatamente per quelle di meno o più di 30 anni, dal momento che nella letteratura neurocomportamentale è stato suggerito che l'età materna rappresenta un modificatore indipendente del rischio di esposizione prenatale all'alcool (6). Terzo, nella valutazione dell'effetto dell'alcool su parametri morfometrici di tipo continuo, come ad esempio il peso alla nascita, la lunghezza dei neonati e la circonferenza della testa, è stata usata l'analisi della varianza per correggere le variabili confondenti, rappresentate dalla parità, dall'età gestazionale, dal sesso, dal fumo di sigarette e dalla somministrazione di corticosteroidi per indurre la maturità dei polmoni fetali.

Risultati

Secondo i dati registrati nel *file* contenente i dati perinatali, sulle 170.258 donne che hanno partorito feti singoli, l'abuso di alcool (ALC) era presente nell'8,6%, mentre il 21,6% aveva fumato sigarette du-

TABELLA 1 - STATISTICA DESCRITTIVA RELATIVA A 14.727/170.528 (8,6%) DONNE CODIFICATE COME FACENTI O NO ABUSO DI ALCOOL IN GRAVIDANZA, IN UN VASTO DATABASE PERINATALE (1991-1997) DELLA GERMANIA SETTENTRIONALE

	ALC	Non-ALC	P
<i>Dati materni</i>			
Età, <i>anni</i>	28,0 ± 5,10	29,1 ± 4,68	<0,001
Età gestazionale al parto, <i>settimane</i>	39,0 ± 2,10	39,2 ± 1,87	<0,001
Multiparità	63,7%	57,8%	<0,001
Fumo di sigarette	80,1%	17,4%	<0,001
<i>Dati infantili</i>			
Corticosteroidi per la maturità polmonare	5,4%	3,3%	<0,001
Peso alla nascita ^a , <i>g</i>	3.376 ± 4,0	2.456 ± 1,2	<0,001
Circonferenza della testa ^a , <i>mm</i>	348 ± 0,13	350 ± 0,04	<0,001
Altezza ^a , <i>cm</i>	51,3 ± 0,02	51,7 ± 0,01	<0,001
Malformazioni	4,3%	4,0%	0,026

Il numero totale di malformazioni nei 6.822 neonati era di 7.398, incluse 253 "altre anomalie" senza codice ICD-9 (vedi Tabella 2).

^aMedia ± errore standard, dopo correzione per parità, età gestazionale, sesso, fumo di sigarette, e somministrazione di corticosteroidi per indurre la maturità polmonare fetale.

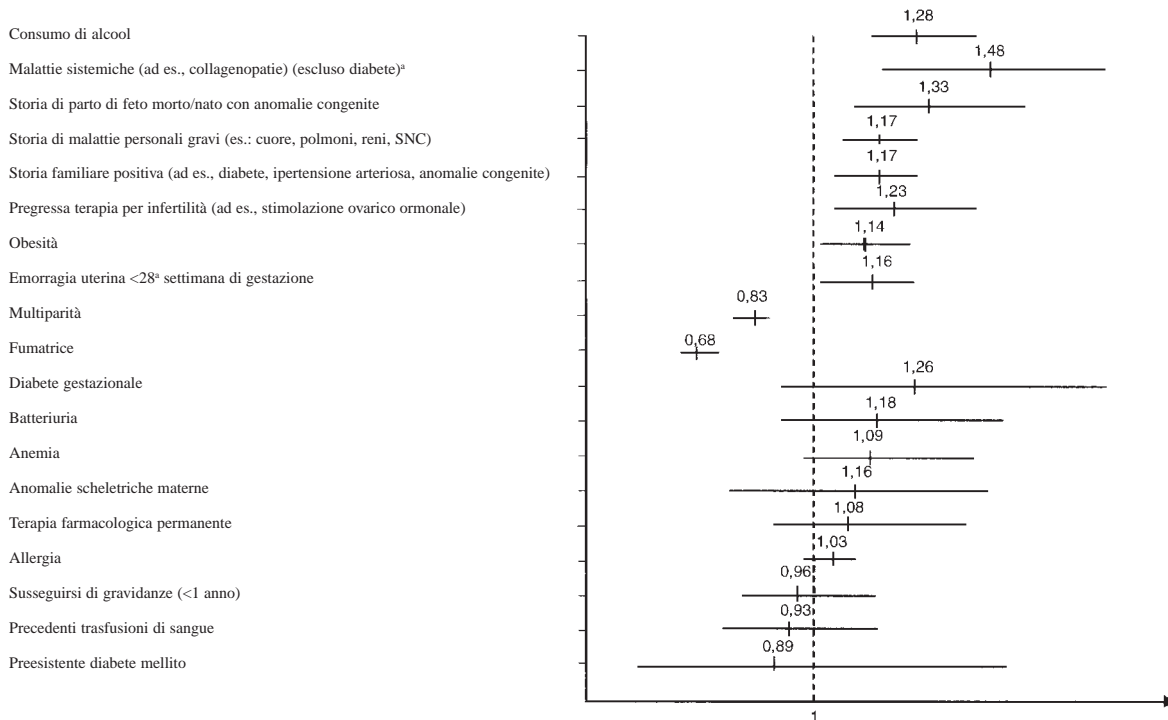


Figura 1 - Fattori ostetrici in relazione alle anomalie congenite globali. Analisi basata sulle tavole di contingenza e regressione logistica binaria; in parentesi, esempi scelti di rischi codificati; odds ratio e intervalli di confidenza al 95%; ^a esistente all'inizio della gravidanza.

rante la gravidanza,

Come dimostrato nella Tabella 1, la probabilità che le donne ALC fossero fumatrici era quasi cinque volte maggiore che in quelle non-ALC. Le donne ALC erano relativamente più giovani delle non-ALC, nonostante tra esse ci fosse una percentuale più elevata di multiparità; esse avevano partorito a una età gestazionale leggermente più precoce. La maturità dei polmoni fetali era stata indotta significativamente più spesso nelle gravidanze ALC che in quelle non-ALC. Quanto ai nati dalle gravidanze ALC, tutti i parametri morfometrici erano più bassi che nel gruppo dei nati da madri non-ALC, anche dopo controllo per la parità, l'età gestazionale, il sesso, il fumo, e l'induzione della maturità polmonare mediante corticosteroidi. I neonati con anomalie erano 6.822 (4,0%), per un totale di 7.398 anomalie. Complessivamente, la frequenza di anomalie era di 635/14.727 (4,3%) (ALC) *vs* 6.187/155.531 (4,0%) (non-ALC) (test del χ^2 , $P < 0,001$).

I fattori ostetrici in rapporto con le anomalie globali sono mostrati nella Figura 1. Su 19 fattori, 8 erano associati con un significativo aumento del rischio, con l'abuso alcolico classificato quale terzo nell'ordine, dietro le malattie sistemiche e la storia di parti di feti morti o di nati con anomalie congenite. In effetti, si è osservato che l'alcool aumentava del 28% il rischio di anomalie congenite.

Ci sono stati 6.822 (4,0%) neonati, con un totale di 7.398 anomalie. Complessivamente, l'incidenza di anomalie era aumentata di circa il 7,5% con l'esposizione all'alcool, da 6.187/155.531 (4,0%) (non-ALC) a 635/14.727 (4,3%) (ALC) (test del χ^2 , $P = 0,028$). Le incidenze delle specifiche anomalie, mostrate nella Tabella 2, variavano tra <0,1 e 1,1%. Le anomalie combinate mostravano un'associazione ancora più forte con il consumo di alcool nelle donne di età >30 anni (odds ratio (OR), 1,37, intervallo di confidenza (IC) al 95%, 1,18-1,60 *vs* OR, 1,21, IC 95%, 1,07-1,37).

Seppure non in tutti i casi statisticamente significativi, gli OR per 16 categorie di anomalie dell'*International Classification of Diseases-9* (ICD-9) erano >1 complessivamente in 14 casi ($P = 0,004$), in 12 nelle donne di età <30 anni ($P = 0,08$) e in 14 in quelle di età >30 anni ($P = 0,004$), indicando una associazione tra consumo di alcool e anomalie congenite (Fig. 2).

Più specificamente, nelle donne ALC al di sotto dei 30 anni, gli OR per due tipi di anomalie - "altre anomalie congenite degli arti/altre anomalie muscoloscheletriche congenite" (ICD-9 755/756) e "anomalie congenite dei tegumenti" (ICD-9 757) - erano aumentati in maniera significativa ($P < 0,01$); nelle donne ALC di oltre 30 anni, gli OR per quattro tipi di anomalie - "anomalie congenite del sistema respiratorio, escluso il diaframma" (ICD-9 748), "anomalie congenite degli

TABELLA 2 - ANOMALIE CONGENITE IN 170.258 GRAVIDANZE SINGOLE NEL DATABASE PERINATALE DELLO SCHLESWIG-HOLSTEIN 1991-1997, E LORO ASSOCIAZIONE CON IL CONSUMO DI ALCOOL, QUALE DETERMINATA MEDIANTE REGRESSIONE LOGISTICA BINARIA, CONTROLLANDO PER I FATTORI DI RISCHIO CONFONDENTI, IN DONNE DI ETÀ INFERIORE E SUPERIORE A 30 ANNI

Codice ICD-9	Descrizione dell'anomalia	n	%	OR (IC 95%)	OR (IC 95%) <30	OR (IC 95%) ≥ 30
740	Anencefalia e anomalie simili	5	<0,1	Troppo pochi casi	Troppo pochi casi	Troppo pochi casi
741	Spina bifida	71	<0,1	1,45 (0,71-2,95)	0,81 (0,22-2,93)	2,68 (0,84-8,63)
742	Altre anomalie congenite del sistema nervoso	89	0,1	1,44 (0,79-2,64)	1,08 (0,38-3,05)	1,96 (0,70-5,44)
743/744	Anomalie congenite di occhio/orecchio, faccia, collo	112	0,1	1,34 (0,72-2,48)	1,49 (0,60-3,63)	1,16 (0,32-4,23)
745-747	Anomalie del bulbo cardiaco e anomalie della chiusura del setto cardiaco, altre anomalie congenite del cuore/sistema circolatorio	948	0,6	1,24 (0,97-1,59)	1,26 (0,90-1,77)	1,24 (0,85-1,79)
748	Anomalie congenite del sistema respiratorio, escluso il diaframma	58	<0,1	2,93 (1,35-6,38)	1,52 (0,49-4,68)	6,08 (2,24-16,5)
749	Palatoschisi e labioschisi	248	0,1	0,72 (0,41-1,25)	0,55 (0,24-1,24)	0,93 (0,43-2,01)
750	Altre anomalie congenite del tratto alimentare superiore	46	<0,1	1,63 (0,60-4,45)	0,75 (0,15-3,68)	3,42 (0,92-12,8)
751	Altre anomalie congenite del sistema digestivo	89	0,1	1,25 (0,52-3,00)	1,27 (0,44-3,64)	1,19 (0,25-5,62)
752	Anomalie congenite degli organi genitali	734	0,4	1,56 (1,18-2,05)	1,32 (0,92-1,88)	2,04 (1,33-3,15)
753	Anomalie congenite del sistema urinario	517	0,3	1,24 (0,90-1,72)	1,29 (0,85-1,97)	1,15 (0,68-1,94)
754	Alcune malformazioni congenite del sistema muscolo-scheletrico	1.812	1,1	0,81 (0,66-1,00)	0,77 (0,59-1,00)	0,89 (0,63-1,24)
755/756	Altre anomalie congenite degli arti/altre anomalie congenite del sistema muscolo-scheletrico	1.679	1,0	1,76 (1,47-2,10)	1,75 (1,39-2,21)	1,79 (1,35-2,36)
756.6	Anomalie del diaframma	23	<0,1	1,35 (0,34-5,45)	1,78 (0,30-10,5)	1,02 (0,11-10,0)
756.79	Esonfalo, gastroschisi, onfalocele	52	<0,1	2,09 (0,83-5,27)	1,83 (0,61-5,45)	2,49 (0,47-13,3)
757	Anomalie congenite del tegumento	465	0,3	1,86 (1,32-2,61)	1,82 (1,19-1,75)	1,92 (1,11-3,33)
759	Altre e non specificate anomalie congenite	106	0,1	1,17 (0,57-2,38)	0,51 (0,15-1,75)	2,27 (0,91-5,68)
550-553	Ernia inguinale, altra ernia della cavità addominale, con gangrena; - con ostruzione, ma senza menzione di gangrena; altra ernia della cavità addominale, senza menzione di gangrena o di ostruzione	91	<0,1	1,33 (0,63-2,80)	1,09 (0,45-2,63)	2,20 (0,57-8,52)
	"Altro"	253	0,1	1,24 (0,77-2,00)	1,09 (0,45-2,63)	2,20 (0,57-8,52)
	Tutte le anomalie	7.398	4,35	1,27 (1,16-1,40)	1,21 (1,07-1,37)	1,37 (1,18-1,60)

Le voci in carattere neretto si riferiscono a sistemi d'organo con aumenti statisticamente significativi del rischio. Il codice ICD 758 (anomalie cromosomiche) non è incluso.

Variabili ostetriche che hanno mostrato una associazione con "malformazioni globali" o con le singole malformazioni usate nell'analisi di regressione logistica: parità; fumo; storia familiare positiva per, ad es., diabete, anomalie congenite, ipertensione arteriosa, malattie genetiche, malattie psichiatriche; storia personale di malattie gravi, ad es., cardiache, polmonari, renali, del SNC, psichiatriche; allergia; precedenti trasfusioni di sangue; preesistente diabete mellito; obesità; anomalie scheletriche materne; stato dopo trattamento per infertilità; storia di parto di feto morto/nato con anomalie; rapido susseguirsi di gravidanze (<1 anno); malattie sistemiche che richiedono trattamento medico; terapia farmacologica permanente; abuso di alcool; emorragia uterina prima della 28ª settimana di gestazione; anemia (Hgb <10 g/dL); batteriuria; rischi dovuti alla presenza di anticorpi anormali, diversi dal test di Coombs anormale; e diabete gestazionale.

organi genitali" (ICD-9 752), "altre anomalie congenite degli arti/altre anomalie muscoloscheletriche congenite" (ICD-9 755/756) e "anomalie congenite del tegumento" (ICD-9 757) - erano significativamente aumentati ($P < 0,01$).

Discussione

Sebbene al momento della raccolta dei nostri dati gli effetti negativi dell'alcool sullo sviluppo embrionale fossero noti da 20 anni, quasi il 10% delle gestanti

L'abuso alcolico: un rischio persistente e prevenibile di anomalie congenite

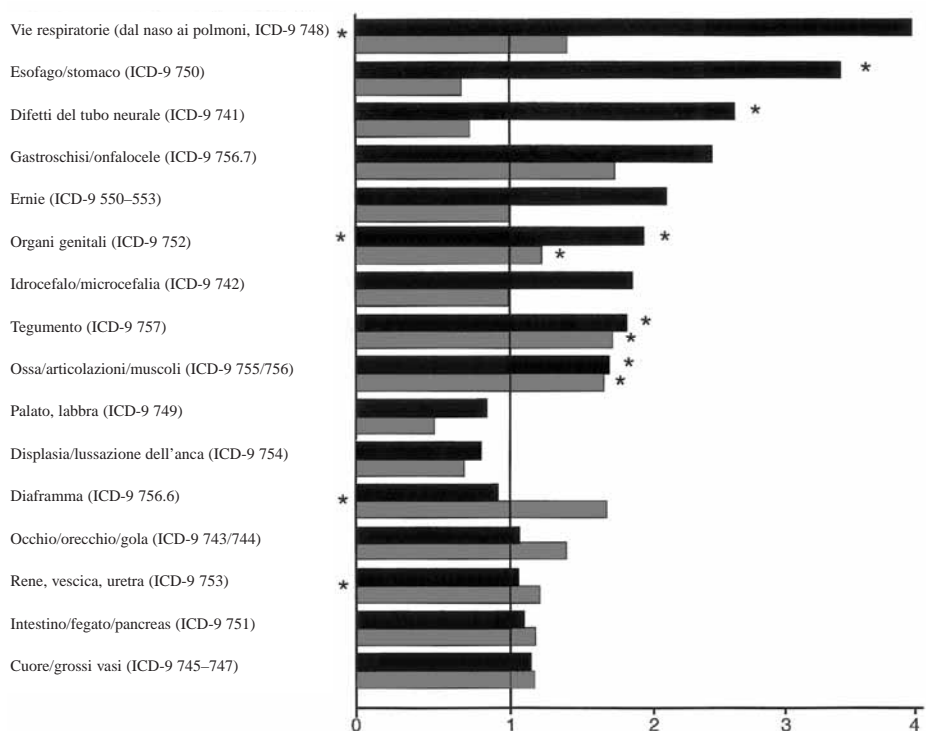


Figura 2 - Anomalie congenite associate a consumo di alcool durante la gravidanza in madri di età inferiore (barre grigie) o superiore (barre nere) a 30 anni, quali determinate mediante analisi di regressione logistica, controllando per altri fattori di rischio ostetrici potenzialmente associati. Il grado di associazione di tutte le anomalie con il consumo di alcool è statisticamente significativo (livello di significatività: $p < 0,05$). L'associazione significativa tra singole anomalie e consumo di alcool delle donne è indicato da un asterisco a sinistra dell'asse delle y; gli asterischi a destra indicano significatività per il rispettivo gruppo di età.

del nostro studio continuavano a fare un uso eccessivo di alcool. Negli Stati Uniti, il *National Survey on Drug Use and Health* fornisce cifre che inducono a riflettere: secondo questa inchiesta, il 9,8% delle donne gravide riferiva di bere alcolici, e il 4,1% di fare grandi bevute (7). Forse a confondere il vero quadro della frequenza e della quantità del bere in gravidanza è il fatto dimostrato che questo comportamento viene riferito per difetto (8). In questo studio, su un totale di 8 fattori di rischio ostetrici di anomalie congenite, l'abuso di alcool si è classificato come terzo per importanza, dietro l'uso continuativo di farmaci per malattie sistemiche e la storia di parto di feti morti o di nati con anomalie congenite, aumentando del 28% il rischio complessivo di anomalie. Inoltre, questo studio pone nuovamente l'accento sulla associazione tra esposizione all'alcool *in utero* e crescita fetale intrauterina ridotta in generale e malformazioni congenite. I dati riportati nel nostro studio confermano in genere quelli di altri studi eseguiti nei decenni precedenti in altre aree geografiche. Un'inchiesta nazionale condotta dall'Istituto Messicano di Psichiatria, con oltre 5.000 risposte di donne che riferivano di aver fatto uso di alcolici durante la gravidanza, ha rivelato un'associazione tra con-

sumo di alcool e anomalie congenite (9). Molti anni prima, i dati di una clinica per alcolisti in Finlandia aveva dimostrato una riduzione del peso alla nascita, della lunghezza e della circonferenza della testa, nonché un aumento di anomalie (10). Inoltre, nel nostro studio ci sono due ulteriori risultati provocatori: 1. lo spettro delle anomalie associate al consumo di alcool in gravidanza può essere molto più ampio di quanto generalmente riconosciuto, e 2. l'età avanzata delle madri, cioè oltre 30 anni, sembra costituire un modificatore separato del rischio. Il primo di tali risultati fa sorgere l'interrogativo se il bere delle future madri vada classificato routinariamente come un sonogramma di anatomia fetale di II livello, indipendentemente dalla quantità di consumo dell'alcool da esse riferito o soltanto al di sopra di una certa soglia. L'assenza di soglie chiaramente definite di tossicità dell'alcool per i differenti sistemi d'organo, aggravata dal bias di ricordo, non fornisce alcuna guida. Il secondo risultato è interessante nella misura in cui nella letteratura neocomportamentale è da lungo tempo riconosciuta la più scarsa performance cognitiva dei figli di madri anziane con abuso alcolico, rispetto a quelle più giovani (11-14). Mentre in questo studio un'età materna >30 anni

mostrava un'associazione del 13% più forte con le anomalie globali, i codici ICD-9 748 (anomalie congenite dell'apparato respiratorio, escluso il diaframma), 752 (anomalie congenite degli organi genitali), 755/756 (altre anomalie congenite degli arti/altre anomalie muscoloscheletriche congenite), e 757 (anomalie congenite del tegumento) si verificavano con frequenza maggiore nel gruppo di età delle donne ALC più anziane che in quello più giovane - un altro importante aspetto per quanto riguarda le politiche di intervento. L'impatto dell'età materna sulle anomalie anatomiche non era stato descritto in precedenza.

In conclusione, il nostro studio, basato su una vasta popolazione, conferma l'associazione tra esposizio-

ne all'alcool *in utero* e anomalie congenite. Poiché i dati relativi alle madri ALC e non-ALC sono significativamente differenti in termini di molte caratteristiche (età anagrafica, età gestazionale al parto, multiparità, fumo di sigarette, o somministrazione antepartum di corticosteroidi), avvertiamo che, nonostante le tecniche multivariate usate, possono essere rimasti alcuni residui fattori di confusione in termini di interazione tra fattori di rischio molteplici. Il range di anomalie può essere più ampio di quello precedentemente riconosciuto. Poiché non si sa quale sia la quantità di alcool sicura durante l'organogenesi, le donne sessualmente attive in età fertile dovrebbero usare una efficace contraccezione quando bevono alcoolici.

Bibliografia

1. SOKOL RJ, DELANEY-BLACK V, NORDSTROM B: *Fetal alcohol spectrum disorder*. JAMA 2003;290:2996-9.
2. SAMPSON PD, STREISSGUTH AP, BOOKSTEIN FL, LITTLE RE, CLARREN SK, DEHAENE P, et al.: *Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol related neurodevelopmental disorder*. Teratology 1997;56:317-26.
3. BESCULIDES M, LARAQUE F: *Unintended pregnancy among the urban poor*. J Urban Health 2004;81:340-8.
4. HENSHAW SK: *Unintended pregnancy in the United States*. Fam Plann Perspect 1998;30(24-9):46.
5. SIMON R, HÖCH E, HÜLLINGHORST R, NÖCKER G, DAVID-SPICKERMANN M: *Bericht zur Drogensituation in Deutschland 2001: deutsche Referenzstelle für die Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (DBDD), 2001*. [Report on drug situation in Germany 2001: German corresponding agency for the European surveillance agency for drugs and drug addiction (DBDD)]. http://www.dbdd.de/Download/REITOIX_D2001_D_final.pdf.
6. JACOBSON SW, JACOBSON JL, SOKOL RJ, CHIODO LM, COROBANA R: *Maternal age, alcohol abuse history, and quality of parenting as moderators of the effects of prenatal alcohol exposure on 7.5 year intellectual function*. Alcohol Clin Exp Res 2004;28:1732-45.
7. Administration. SAAMHS. Results from the 2003 National Survey on Drug Use and Health: national findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-25, DHHS Publication No. SMA 04-3964), Rockville, MD. 2004.
8. ERNHART CB, MORROW-TLUCAK M, SOKOL RJ, MARTIER S: *Underreporting of alcohol use in pregnancy*. Alcohol Clin Exp Res 1988;12:506-11.
9. BORGES G, TAPIA-CONYER R, LOPEZ-CERVANTES M, MEDINA-MORA ME, PELCASTRE B, MARINA FF: *Alcohol consumption and pregnancy in the Mexican national addiction survey*. Cad Saude Publica 1997;13:205-11.
10. HOLLSTEDT C, DAHLGREN L, RYDBERG U: *Outcome of pregnancy in women treated at an alcohol clinic*. Acta Psychiatr Scand 1983;67:236-48.
11. ABEL EL: *Fetal alcohol syndrome in families*. Neurotoxicol Teratol 1988;10:1-2.
12. BURDEN MJ, JACOBSON SW, SOKOL RJ, JACOBSON JL: *Effects of prenatal alcohol exposure on attention and working memory at 7.5 years of age*. Alcohol Clin Exp Res 2005; 29:443-52.
13. CROXFORD J, JACOBSON SW, VILJOEN DL, CHIODO LM, MARAIS AS, COROBANA R, et al.: *Impact of years of maternal alcohol use on infants born to heavy drinking South African mothers*. Alcohol Clin Exp Res 2002;26:179A.
14. MAY P: *Fetal alcohol effects among North American Indians: evidence and implications for society*. Alcohol Health Res World 1991;15:239-47.